

W ciągu ostatnich lat, wraz z postępowaniem w leczeniu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, obserwuje się wzrost występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych (*invasive fungal infection* – IFI), a w szczególności inwazyjnej aspergilozy (*invasive aspergillosis* – IA). Wydaje się, że obecnie grupą chorych szczególnie narażoną na rozwój IA są dzieci, u których wykonuje się w większości transplantacje alogeniczne, często o podwyższonym ryzyku, jak haploidentyczne lub z krwi pępowinowej; u dzieci częstym wskazaniem do przeszczepienia są również wrodzone zaburzenia odporności. Według najnowszych prospektywnych analiz epidemiologicznych u dorosłych po przeszczepieniu alogenicznych komórek hematopoetycznych (allo-HSCT) inwazyjna aspergiloza stanowi blisko 60% IFI (głównie o etiologii *Aspergillus fumigatus*). Czynnikiem ryzyka wystąpienia IA u dzieci są: przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi i steroidoterapia ≥ 2 mg/kg/dobę lub ≥ 60 mg/dobę przez 10 dni lub dłużej oraz wiek powyżej 10 lat. Czynniki istotnie zmniejszającymi ryzyko wystąpienia zgonu z powodu infekcji grzybiczej u dzieci są natomiast rekonstrukcja hematologiczna i remisja choroby nowotworowej. Współczesna diagnostyka układowych zakażeń grzybiczych jest oparta na konwencjonalnych badaniach mikrobiologicznych, badaniach serologicznych (galaktomannan, 1,3- β -D-glukan), badaniach molekularnych i diagnostyce radiologicznej (HRCT i inne). Śmiertelność u dzieci z IA po allo-HSCT w ostatniej dekadzie była bardzo duża i wynosiła 75–90%. Obecnie wyniki leczenia IA poprawiają się. W pracy omówiono aktualne definicje i podziały zakażeń grzybiczych, farmakologiczne strategie profilaktyki i terapii przeciwgrzybiczej oraz zasady stosowania i dawkowania leków przeciwgrzybiczych u dzieci.

Słowa kluczowe: powikłania infekcyjne, inwazyjna aspergiloza, przeszczepianie komórek hematopoetycznych, leki przeciwgrzybicze, neutropenia.

Inwazyjna aspergiloza u dzieci po transplantacji komórek hematopoetycznych

Invasive aspergillosis in children after haematopoietic stem cell transplantation

Jan Styczyński¹, Lidia Gil²

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

W ciągu ostatnich lat, wraz z postępowaniem w leczeniu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego, obserwuje się wzrost występowania układowych zakażeń grzybiczych, a w szczególności inwazyjnej aspergilozy (*invasive aspergillosis* – IA) [1]. Pomimo wprowadzenia do terapii nowych leków przeciwgrzybiczych, skuteczność leczenia grzybicy inwazyjnej (*invasive fungal infection* – IFI) wynosi ok. 50%, a śmiertelność w grupie chorych poddanych transplantacji alogenicznych komórek hematopoetycznych (*hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT) sięga 90% [2]. Z uwagi na dużą dynamikę procesu chorobowego wśród chorych z zaburzeniami odporności, decydujące znaczenie w powodzeniu leczenia IFI ma wczesne rozpoznanie, jak również najszybsze rozpoczęcie terapii [3]. Wśród poddawanych transplantacji komórek macierzystych można wyodrębnić szczególnie zagrożonych rozwojem IFI. Należą do nich przede wszystkim pacjenci poddawani allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego lub z niezgodnością w układzie HLA oraz leczeni z powodu powikłań potransplantacyjnych, zwłaszcza immunologicznych [4]. Wydaje się, że obecnie grupą chorych szczególnie narażoną na rozwój IA są dzieci, u których wykonuje się transplantacje alogeniczne często o podwyższonym ryzyku, jak haploidentyczne lub z krwi pępowinowej (*cord blood transplantation* – CBT). Jednym ze wskazań do przeszczepienia są ponadto wrodzone zaburzenia odporności, często z czynną infekcją bezpośrednio przed zabiegiem transplantacji. Zarówno diagnostyka, jak i leczenie IFI u dzieci są znacznie trudniejsze w porównaniu z terapią dorosłych. Większość leków stosowanych w pediatrii nie jest zarejestrowanych do podawania dzieciom, a skuteczności wielu procedur diagnostycznych nie potwierdzono u dzieci.

Epidemiologia grzybicy inwazyjnej

Częstość występowania grzybic inwazyjnych po allo-HSCT u pacjentów dorosłych wynosi obecnie ok. 7–8%, a po auto-HSCT ok. 1% [5, 6]. W ciągu ostatnich 20 lat dominującym patogenem grzybiczym stał się *Aspergillus* sp. Zmiany w zakresie epidemiologii inwazyjnych grzybic należy wiązać z postępowaniem w hematologii i transplantologii [7]. Według najnowszej prospektywnej analizy epidemiologicznej u dorosłych po allo-HSCT inwazyjna aspergiloza stanowi blisko 60% IFI (głównie o etiologii *Aspergillus fumigatus*), natomiast częstość inwazyjnej kandydozy zmniejszyła się do 24,8% (głównie *Candida non-albicans*); pozostałe IFI to zygomikozy (7,2%) oraz powodowane przez inne grzyby pleśniowe (6,8%), ale charakteryzujące się

A significant improvement has been observed in the results of therapy in haematological malignancies in children over the last three decades, related to intensification of therapy. However, it is followed by an increase of infections. Invasive fungal infections (IFI), including invasive aspergillosis (IA), are among the most life-threatening complications of intensive anticancer therapy. Children undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) are at high risk of developing IA, especially after haploidentical or cord blood allo-HSCT as well as in congenital immunodeficiencies being treated with this method. Current prospective analyses indicate a change in epidemiology of IFI in the adult allo-HSCT setting, since IA (mainly *Aspergillus fumigatus*) is diagnosed in about 60% of IFI. Risk factors for development of IA in children are: chronic graft-versus-host disease, steroid therapy ≥ 2 mg/kg/day or ≥ 60 mg/day over 10 days and age over 10 years. Favourable factors for IA course in children are haematological recovery and remission of malignancy. Current IA diagnostics is based on: conventional microbiological methods, serological assays (galactomannan, 1,3- β -D-glucan), molecular tests and radiology (mainly HRCT). Mortality in children with IA after allo-HSCT over the last decade was up to 75–90%. Currently, results of IA therapy are improving. This review presents updated definition and classifications of IA, as well as pharmacological strategies of antifungal prophylaxis and therapy. The characteristics and experience in use of antifungal drugs in IA in children are presented.

Key words: infectious complications, invasive aspergillosis, haematopoietic stem cell transplantation, antifungal agents, neutropenia

wysoką śmiertelnością. Aspergiloza inwazyjna może wystąpić w okresie neutropenii, jednak obecnie częściej obserwuje się późną aspergilozę, powyżej 40. dnia po allo-HSCT, związaną z leczeniem immunosupresyjnym choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease* – GVHD) [8]. Zwraca się również uwagę na możliwość większego ryzyka wystąpienia IA u chorych na chłoniaki złośliwe poddawanych auto-HSCT, leczonych lekami o działaniu immunosupresyjnym i immunomodulującym [9].

Dane dotyczące dzieci pokazują zróżnicowane odsetki występowania IFI w zależności od ośrodka: od 2,7% w Lyonie [10] do 8,1% po allo-HSCT w Sapporo (w tym dla zakażeń potwierdzonych, prawdopodobnych i możliwych, odpowiednio 0,7, 4 i 3,4%) [11] i 15–19% w Pakistanie [12, 13]. Brakuje jednoznacznych analiz, ale najprawdopodobniej odsetek IA wśród wszystkich IFI u dzieci jest podobny jak u dorosłych. Częstość występowania IFI była dwukrotnie wyższa po transplantacji od dawców alternatywnych niż w zgodnych przeszczepach rodzinnych (13 vs 6%) [14]. Zastosowanie alemtuzumabu w kondycjonowaniu przed przeszczepieniem od dawcy niespokrewnionego u dzieci nie zwiększało częstości zakażeń grzybiczych [15]. Po CBT częstość zakażeń grzybiczych u dzieci wynosiła 3% [16]. Szacuje się, że ryzyko rozwoju ciężkich infekcji u dzieci po CBT jest porównywalne z ryzykiem ich wystąpienia po allo-HSCT wykonanym ze szpiku kostnego lub z zastosowaniem deplecji limfocytów T [17]. Częstość zakażeń grzybiczych u dzieci poddawanych auto-HSCT jest podobna jak po chemioterapii z powodu ostrej białaczki szpikowej [18]. Śmiertelność u dzieci z IFI po allo-HSCT w ostatniej dekadzie była bardzo duża i wynosiła 75–90% [10, 11, 19]. Obecnie wyniki leczenia IFI są lepsze. Wczesna diagnostyka i wczesne leczenie przyczyniły się do poprawy wyników leczenia [8].

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka wystąpienia IFI po HSCT określono przede wszystkim dla chorych dorosłych [20]. Do ogólnie przyjętych czynników należą te zależne od pacjenta i od transplantacji. Czynniki zależne od pacjenta to:

- choroba zasadnicza,
- starszy wiek,
- stany przeładowania żelazem,
- kolonizacja patogenem grzybiczym,
- cukrzyca,
- stan niedożywienia,
- zaburzenia immunologiczne,
- obecność cewników naczyniowych,
- przebyte zakażenie grzybicze.

Czynniki zależne od transplantacji obejmują:

- uszkodzenie naturalnych barier (*mucositis*);
- rodzaj transplantacji (allo > auto),
- rodzaj dawcy (niezgodny w HLA > zgodny w HLA),
- źródło komórek do przeszczepu (krew pępowinowa > szpik kostny lub krew obwodowa),
- kondycjonowanie (TBI > chemioterapia > RIC),
- oczyszczanie materiału transplantacyjnego,
- GVHD (ostra $\geq 2^\circ$ lub przewlekła rozległa),
- leczenie immunosupresyjne,
- steroidoterapia długotrwała lub z zastosowaniem dawek ≥ 2 mg/kg/dobę,
- rozwój choroby CMV,
- prace budowlane w środowisku pacjenta i brak filtrów HEPA,
- zakażenia wirusami układu oddechowego (parainfluenza 3, *respiratory syncytial virus*),
- neutropenia (< 0,5 G/l) wtórna lub trwająca ponad 10 dni [20, 21].

U pacjentów pediatrycznych allo-HSCT jest stałym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju IFI, gdyż większość wykonywanych obecnie transplantacji obejmuje dawców alternatywnych (od dawcy niespokrewnionego, krwi pępowinowej lub haploidentyczne). Neutropenia, limfopenia, GVHD,

wysokie dawki steroidów lub innych leków immunosupresyjnych są dobrze poznanymi czynnikami ryzyka [22]. W analizie jednowariantowej czynnikami ryzyka wystąpienia IFI u dzieci były: wiek powyżej 10 lat, przewlekła GVHD i steroidoterapia ≥ 2 mg/kg lub 60 mg/dobę przez 10 dni lub dłużej, a w analizie wielowariantowej – przewlekła GVHD [11].

W badaniu obejmującym dzieci i dorosłych zidentyfikowano ponadto czynniki warunkujące niepowodzenie leczenia przeciwgrzybiczego, takie jak:

- wiek 12–35 lat,
- obecność wysięku opłucnowego,
- liczba monocytów $< 120/\text{mm}^3$,
- terapia immunosupresyjna, zwłaszcza steroidoterapia,
- GVHD,
- zakażenie grzybicze o mnogiej lokalizacji, zwłaszcza z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego,
- brak odpowiedzi na terapię przeciwgrzybiczą pierwszej linii [23].

Czynnikami istotnie zmniejszającymi ryzyko wystąpienia zgonu z powodu infekcji grzybiczej u dzieci są natomiast remisja choroby nowotworowej oraz wczesne uzyskanie rekonstrukcji hematologicznej po transplantacji [16].

Diagnostyka inwazyjnej aspergilozy

Obraz kliniczny inwazyjnej aspergilozy jest mało charakterystyczny, a jej diagnostyka trudna i wielokierunkowa (tab. 1). Poszukuje się stale nowych metod diagnostycznych i doskonalą dotychczasowe techniki, szczególnie o charakterze nieinwazyjnym. Głównym objawem IA u chorych w stanie immunosupresji jest często jedynie gorączka, niepodająca się szerokospektralnej antybiotykoterapii oraz nietypowe objawy ze strony układu oddechowego. Ponieważ IA najczęściej dotyczy płuc ($> 90\%$), duże znaczenie w diagnostyce ma bronchoskopia z płukaniem oskrzelikowo-pęcherzykowym (*broncho-alveolar lavage* – BAL) oraz badaniem histologicznym. Obecność grzyba w bezpośredniej ocenie mikroskopowej może jednak sugerować kolonizację lub zanieczyszczenie, dając wyniki fałszywie dodatnie. Hodowle często wypadają negatywnie, a pozytywne wyniki uzyskuje się zbyt późno, gdy infekcja jest już zaawansowana. Biopsja histopatologiczna tkanki zajętej procesem zapalnym jest zwykle trudna do przeprowadzenia u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań. Tomografia komputerowa płuc wysokiej rozdzielczości (*high resolution computed tomography* – HRCT) jest obecnie ważnym narzędziem diagnostycznym u chorych w neutropenii, realnie przyspieszającym ustalenie rozpoznania IA, dodatkowo o znaczeniu prognostycznym [24]. Diagnostyka radiologiczna u dzieci ma jednak odmienną specyfikę i chociaż istnieje szereg podobieństw pomiędzy dziećmi i dorosłymi z IA, to jednak u dzieci często nie stwierdza się typowych zmian radiologicznych w płucach, takich jak objaw „halo”, jama (*cavitation*) lub rąbek powietrza (*air crescent*), natomiast obserwuje się zamiany nietypowe, czyli guzki (*nodules*) [25]. Należy również uwzględnić fakt trudności technicznych związanych z wykonaniem badania (konieczność sedacji) oraz narażanie dziecka na dużą dawkę promieniowania.

Tabela 1. Diagnostyka inwazyjnej aspergilozy
Table 1. Diagnostics of invasive aspergillosis

Badania mikrobiologiczne konwencjonalne
<ul style="list-style-type: none"> • badanie mikroskopowe bezpośrednie • hodowla (krew, płwocina, BAL, mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy) • badanie histopatologiczne
Badania serologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • galaktomannan metodą ELISA • 1,3-β-D-glukan
Badania molekularne
<ul style="list-style-type: none"> • PCR • technika mikromacierzy
Diagnostyka radiologiczna
<ul style="list-style-type: none"> • HRCT • tomografia komputerowa (CT) zatok obocznych nosa • rezonans magnetyczny/CT ośrodkowego układu nerwowego

Ostatnio ukazały się sugestie o roli przezklatkowej ultrasonografii w wykrywaniu IFI, jednak metoda ta wymaga potwierdzenia. Ze względu na częste infekcje zatok przynosowych u dzieci kwalifikowanych do transplantacji komórek hematopoetycznych, zwłaszcza alogenicznej, istnieją sugestie, aby w celu wczesnego wykrywania ryzyka wystąpienia infekcji grzybiczej rozważyć rutynowe wykonywanie przed HSCT badania tomograficznego (*computed tomography* – CT) zatok przynosowych, a także w uzasadnionych przypadkach – CT płuc [26].

Śród markerów serologicznych najszerzej obecnie stosowanym badaniem jest oznaczenie galaktomannanu (GM), antygeny ściany komórkowej kropidlaka, metodą ELISA (Platelia Aspergillus, firmy Biorad). Oznaczenie krążącego GM u chorych w neutropenii z grupy wysokiego ryzyka 2 razy w tygodniu, przyjmując jako dodatni wynik $\geq 0,5$ w dwóch kolejnych oznaczeniach jest zaaprobowane przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) i EORTC (*European Organization for Research on Treatment of Cancer*) w diagnostyce inwazyjnej aspergilozy [27]. Dotychczas brak jest standaryzacji w odniesieniu do oznaczania GM w płynach ustrojowych oraz u chorych bez neutropenii, chociaż duże znaczenie wydaje się mieć badanie GM w BAL, zwłaszcza jeżeli za wartość dodatnią przyjmie się wynik ≥ 1 . Oznaczenie GM w diagnostyce IA u dzieci ma mniejsze znaczenie, ze względu na interakcje i znacznie większe ryzyko występowania wyników fałszywie dodatnich niż u dorosłych, co udokumentowano w metaanalizie [28], chociaż nie zawsze znajduje to potwierdzenie [29]. Innym markerem serologicznym, zaaprobowanym przez FDA, jest β -1,3-D-glukan, składnik ściany komórkowej wielu grzybów [30]. W Polsce obecnie wprowadza się tę metodę. Testy serologiczne z oznaczaniem przeciwciał przeciwgrzybiczych są zbyt mało czułe dla pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu. Od wielu lat wiąże się nadzieje z zastosowaniem metody molekularnej w diagnostyce IFI. Brak jednak dotychczas standaryzacji w odniesieniu do badania metodą reakcji polimeryzacji łańcuchowej (*polymerase chain reaction* – PCR) w diagnostyce aspergilozy. Nowe nadzieje budzi możliwość wykonywania badań opartych na technologii mikromacierzy.

Definicje i podział zakażeń grzybiczych

W 2002 r. na podstawie rozbudowanych kryteriów klinicznych, mikrobiologicznych i radiologicznych EORTC/Myco-sis Study Group przedstawiło definicje i podział inwazyjnych grzybic na możliwe (*possible*), prawdopodobne (*probable*) i udowodnione (*proven*), w zależności od precyzji diagnostyki zakażenia [31]. Celem autorów było opracowanie kryteriów diagnostycznych IFI do celów badawczych i naukowych, jednak z pewnymi modyfikacjami są one stosowane w codziennej praktyce. W odniesieniu do zakażenia grzybiczego (*fungus infection*) proponuje się obecnie używać określenia „choroba” (*fungus disease*). Kryteria te zmodyfikowano i uproszczono w 2008 r. [32] (tab. 2.).

W 2002 r. za kryteria mikrobiologiczne przyjęto pozytywne wyniki: hodowli w kierunku grzybów pleśniowych lub *Cryptococcus neoformans* lub grzybów występujących endemicznie z płwociny lub BAL; hodowli lub badań bezpośrednich w kierunku grzybów pleśniowych z popłuczyn zatok; badań bezpośrednich w kierunku grzybów pleśniowych lub *Cryptococcus neoformans* z płwociny lub BAL; antygen *Aspergillus* (galaktomannan) dodatni w BAL, PMRdz lub we krwi ≥ 2 ; antygen *Cryptococcus* dodatni we krwi; badania bezpośredniego w kierunku grzybów w fizjologicznie jałowych płynach ustrojowych; antygen *Histoplasma* we krwi, moczu lub PMRdz; dwa dodatnie posiewy moczu w kierunku *Candida* sp. (przy braku cewnika moczowego); dodatni posiew krwi w kierunku *Candida* sp. [31].

Kryteria kliniczne (z 2002 r.) obejmują objawy typowe dla poszczególnych narządów: dolne drogi oddechowe (kryteria większe: w obrazie HRCT: objaw „halo”, rąbek powietrza, jama; kryteria mniejsze: kaszel, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, duszność, tarcie optucnej, płyn w jamie optucnej,

zmiany w badaniach obrazowych niewymienione wcześniej), zatoki oboczne nosa (kryteria większe: w badaniach obrazowych – erozja ścian zatok, zajęcie sąsiadujących struktur, destrukcja kości podstawy czaszki; kryteria mniejsze: wydzielina z nosa, owrzodzenia, krwawienia z nosa, obrzęk oczodołu, nekroza lub perforacja podniebienia twardego), ośrodkowy układ nerwowy (kryteria większe: w badaniach obrazowych objawy zajęcia, takie jak zmiany ogniskowe, obrzęk i inne; kryteria mniejsze: objawy ogniskowe, drgawki, zaburzenia zachowania, podrażnienie opon, zmiany biochemiczne i komórkowe w PMRdz), uogólniona infekcja grzybicza (zmiany skórne, zmiany na dnie oka w przebiegu zakażenia grzybiczego), przewlekła rozsiana kandydoza (charakterystyczny obraz „bawolego oka” w wątrobie i/lub śledzionie w CT, jądrowym rezonansie magnetycznym lub ultrasonografii; wzrost fosfatazy alkalicznej) [31].

Farmakologiczne strategie profilaktyki i terapii przeciwgrzybiczej

Współczesne leczenie przeciwgrzybicze obejmuje profilaktykę, leczenie empiryczne, leczenie wyprzedzające i terapię celowaną potwierdzonej grzybicy (tab. 3., ryc. 1) [33]. Postępowanie profilaktyczne, terapia empiryczna i leczenie potwierdzonej grzybicy były przedmiotem wielu analiz i opracowań. Rekomendacje dotyczące leczenia u dorosłych chorych na ostre białaczki oraz poddawanych transplantacji komórek hematopoetycznych zostały opracowane w 2005 r., z aktualizacją w 2007 r., w ramach *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL) [34–36]. Wytyczne te powstały jako wynik współpracy ekspertów EBMT (*European Blood and Bone Marrow Transplantation Group*), EORTC, LeukemiaNet i ICHS (*International Immunocompromised Host Society*). Pod-

Tabela 2. Uaktualnione kryteria rozpoznania IFI

Table 2. Updated criteria of IFI diagnosis

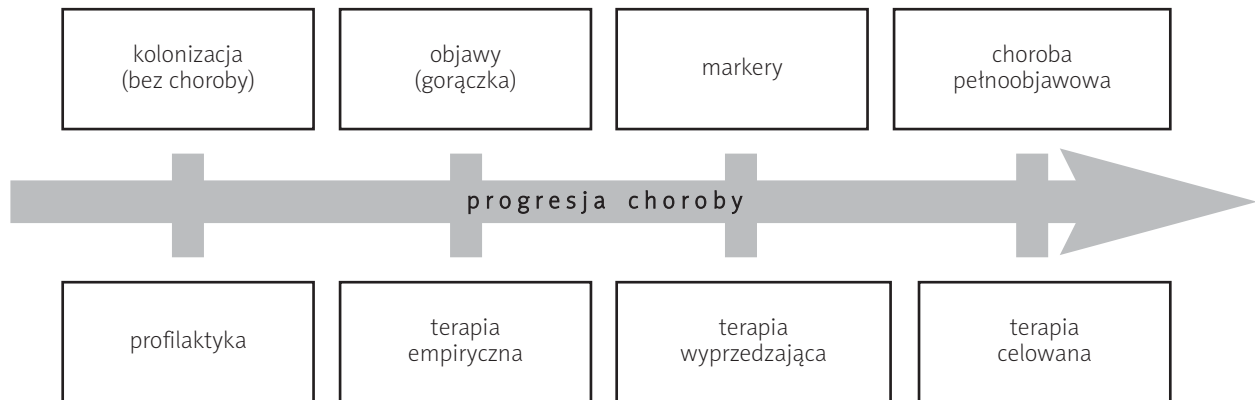
Zakażenia	Kryteria 2002 [31]	Uaktualnione kryteria 2008 [32]
udokumentowane* (<i>proven</i>)	dodatni wynik hodowli z materiału biopsyjnego lub z płynu biologicznego, sterylnego w warunkach prawidłowych (z wyjątkiem BAL)	
prawdopodobne* (<i>probable</i>)	kryterium mikrobiologiczne + 1 większy [guzki i objaw „halo” lub rąbek powietrza (<i>air crescent</i>)] LUB 2 mniejsze objawy radiologiczno-kliniczne	diagnostyka mikologiczna + obecność zagęszczeń, dobrze ograniczonych zmian z objawem lub bez objawu „halo”, rąbek powietrza
możliwe (<i>possible</i>)	objawy radiologiczno-kliniczne lub kryterium mikrobiologiczne	specyficzne objawy radiologiczne (określone powyżej)

*zakażenia udokumentowane i prawdopodobne: obecność czynników ryzyka ze strony pacjenta

Tabela 3. Zasady zastosowania terapii w IA w zależności od objawów i poziomu rozpoznania

Table 3. Principles of therapy in IA with respect to symptoms and quality of diagnosis

Rodzaj terapii	Profilaktyka	Empiryczna	Wyprzedzająca	Celowana
objawy kliniczne i radiologiczne	bez objawów	gorączka neutropeniczna	objawy typowe dla zakażenia	objawy typowe dla zakażenia
badania mikologiczne	negatywne	negatywne	negatywne	pozytywne: biomarkery, badanie mikroskopowe, posiew lub histologia
definicje IFI wg EORTC/MSG			możliwa (<i>possible</i>)	prawdopodobna lub potwierdzona (<i>probable/proven</i>)



Ryc. 1. Progresja choroby i strategie terapeutyczne w IA/IFI
Fig. 1. Progression of IA/IFI and therapeutic strategies

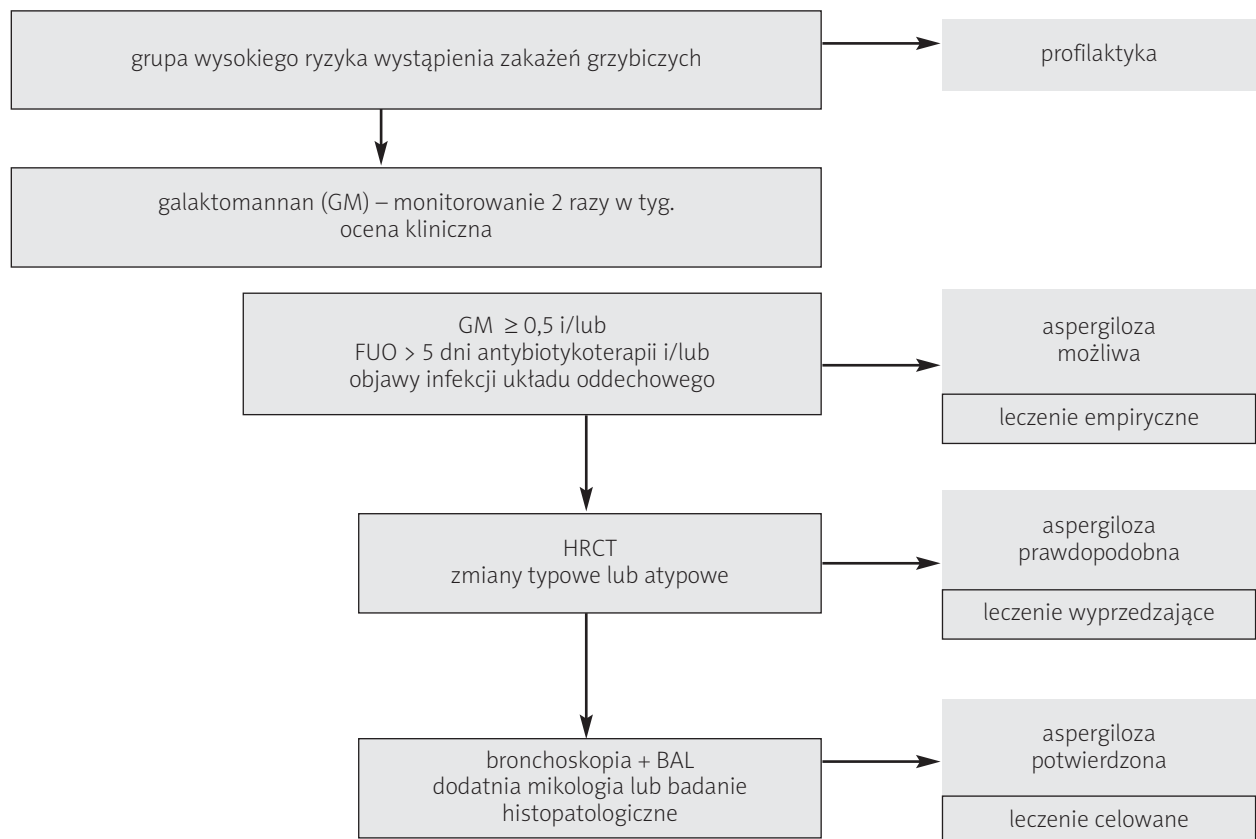
stawą opracowania wytycznych była analiza piśmiennictwa (PubMed, Medline, Cochrane), obejmującego również doniesienia zjazdowe (ICAAC, EBMT, ASH, ASCO, ECCMID) oraz kwestionariusz przeprowadzony w największych ośrodkach hematologicznych w Europie. Zalecenia przedstawiono zgodnie z systemem rekomendacji CDC. W 2008 r. opublikowano także amerykańskie rekomendacje IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) dotyczące postępowania terapeutycznego w inwazyjnej aspergilozie [37].

Biorąc pod uwagę aktualne możliwości diagnostyki i leczenia IA u dzieci po HSCT w Polsce, proponowaną stra-

tegię postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przedstawiono na rycinie 2. Należy podkreślić, że empiryczne leczenie przeciwgrzybicze u dzieci ma ustaloną pozycję, szczególnie w odniesieniu do tych chorych, u których wykonanie HRCT i/lub bronchoskopii wiąże się z jakimkolwiek ryzykiem.

Leki przeciwgrzybicze

W chwili obecnej w terapii IA stosuje się 3 grupy leków przeciwgrzybiczych: polieny (amfoterycyna konwencjonalna i jej pochodne), echinokandyny i azole. W profilaktyce



Ryc. 2. Proponowana strategia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w IA
Fig. 2. Proposed diagnostic and therapeutic strategy in IA

i w leczeniu leki te są stosowane w monoterapii, natomiast coraz częściej podaje się je również w terapii skojarzonej. Leczenie przeciwgrzybicze prowadzi się zwykle przez wiele tygodni lub miesięcy.

Polieny

Amfoterycyna – jest najstarszym lekiem przeciwgrzybiczym o szerokim spektrum działania, który przez wiele lat był „złotym standardem” w leczeniu IFI i dopiero ostatnia dekada spowodowała zmianę sposobu postępowania (tab. 4.). Dezoksycholan amfoterycyny (Fungizone), stosowany w dawce 0,5–1,5 mg/kg *i.v.*, charakteryzuje się wieloma działaniami niepożądanymi, jak nefrotoksyczność, hipokaliemia i hipomagnezemia, a wlew samego leku jest zwykle źle tolerowany. Obecnie nie stosuje się go w wielu krajach i nie jest on zalecany u dzieci. Nowe postacie amfoterycyny mają znacznie korzystniejszy profil toksyczności, nie tracąc skuteczności [38]; są jednak o wiele droższe. Wyróżnia się trzy preparaty: amfoterycynę liposomalną (AmBisome), lipidową (Abelcet) i koloidalną (Amphocil). Preparaty te cechuje identyczne spektrum działania oraz mała toksyczność i dobra tolerancja, umożliwiające eskalację dawki leku. AmBisome jest obecnie lekiem rekomendowanym u dzieci w leczeniu empirycznym lub wyprzedzającym [39]. Dawką zalecaną jest 3 mg/kg, a jej zwiększanie nie przynosi korzyści [40]. W wielu dziecięcych ośrodkach hematologicznych amfoterycynę liposomalną stosuje się także w profilaktyce, zwłaszcza u pacjentów poddawanych allo-HSCT. Po zastosowaniu w profilaktyce AmBisome w dawce 3 mg/kg/dzień u kolejnych 57 dzieci do +100 doby po allo-HSCT nie stwierdzono ani jednego przypadku inwazyjnego zakażenia grzybiczego [41].

Echinokandyny

Echinokandyny stanowią nową grupę preparatów przeciwgrzybiczych, które cechuje dobra tolerancja, mała toksyczność oraz niewielkiego stopnia interakcje z innymi lekami [42]. Istnieje możliwość kojarzenia echinokandyn z innymi lekami przeciwgrzybiczymi. Aktualnie dostępne są

3 preparaty echinokandyn: kaspofungina, mikafungina i anidulafungina, przy czym zarejestrowane są kaspofungina i mikafungina. W badaniach farmakokinetycznych, bezpieczeństwa i tolerancji kaspofunginy wykazano, że dawka 50 mg/m² p.c./dobę u dzieci o powierzchni ciała do 1 m² jest ekwiwalentem dawki 50 mg/dobę u dorosłych, przy czym maksymalną dawką dobową jest 70 mg [44]. Wykazano, że również dawkowanie kaspofunginy 1 mg/kg/dobę zapewnia wysoką skuteczność przeciwgrzybiczą u pacjentów w immunosupresji [45]. Zalecana dawka u dzieci w wieku 3–24 miesięcy to 50 mg/m², a u noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia to 25 mg/m².

W badaniu z randomizacją dzieci i dorosłych po HSCT wykazano większą skuteczność w profilaktyce mikafunginy (w dawce 1 mg/kg/dobę) niż flukonazolu (w dawce 8 mg/kg/dobę) [46]. Jednocześnie w analizie kosztów wykazano, że profilaktyka z mikafunginą przyczyniła się do redukcji łącznych wydatków na procedurę HSCT u 72% pacjentów [47].

Azole

Azole stanowią dużą grupę leków przeciwgrzybiczych o zróżnicowanym spektrum działania przeciwgrzybiczego. W większości są dobrze tolerowane, występują zarówno w postaci doustnej, jak i dożylniej. Większość azoli stosowanych w leczeniu IA (itakonazol, worikonazol i posakonazol) wchodzi jednak w interakcje z innymi lekami, zwiększając ich toksyczność.

Itakonazol – charakteryzuje się szerokim spektrum działania, ale też zmienną biodostępnością po podaniu doustnym, interakcjami z innymi lekami i jest źle tolerowany [48, 49]. Profilaktyczne zastosowanie dożylnego i doustnego itakonazolu okazało się skuteczne u 51 na 53 dzieci poddawanych HSCT, jednak aż u 40% dzieci stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych [49]. Wysoką skuteczność itakonazolu w profilaktyce (u dzieci w przypadku auto-HSCT, ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej, neutropenii) stwierdzono też w innym badaniu, ale pomimo oznaczania stężenia leku w surowicy,

Tabela 4. Spektrum działania leków przeciwgrzybiczych w IFI
Table 4. Spectrum activity of antifungal agents in IFI

	<i>Aspergillus</i>			<i>Fusarium</i>	<i>Zygomycetes</i>
	<i>fumigatus</i>	<i>terreus</i>	<i>flavus</i>		
amfoterycyna B	+	–	±	+	+
kaspofungina	+	+	+	–	–
mikafungina	+	+	+	–	–
anidulafungina	+	+	+	–	–
worikonazol	+	+	+	+	–
posakonazol	+	+	+	+	±
itakonazol	+	+	+	–	–
flukonazol	–	–	–	–	–
5-flucytozyna	–	–	–	–	–

w 11% przypadków konieczne było odstawienie leku z powodu objawów niepożądanych (żółdkowo-jelitowych, transaminazemii, hemolizy) [48]. Itrakonazol jest podawany w postaci roztworu doustnie w dawce $2 \times 2,5$ mg/kg u chorych na ostre białaczki poddawanych chemioterapii oraz auto-HSCT w okresie neutropenii. Maksymalne dawki są zalecane u chorych poddawanych allo-HSCT w okresie neutropenii i do +75 oraz w przebiegu GVHD wymagającego terapii steroidami. Lek może być stosowany w profilaktyce i leczeniu IA u wybranych chorych. Wskazane jest oznaczenie stężenia itraconazolu we krwi (pożądane co najmniej 500 ng/ml metodą HPLC), przy czym badanie to nie jest wykonywane w Polsce.

Worikonazol – wskazanie do zastosowania worikonazolu w IA u dorosłych jako leku pierwszego rzutu jest obecnie paradygmatem międzynarodowym. Jest on stosowany również we wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej. Ma postać dożylną i doustną, jest dość dobrze tolerowany, penetruje do ośrodkowego układu nerwowego, a jego wadą są liczne interakcje, w tym z lekami stosowanymi w immunosupresji oraz profilaktyce i terapii GVHD: cyklosporyną i takrolimusem. Nie ma wielu badań dotyczących dzieci. W analizie dzieci z IA opornych na inne terapie przeciwgrzybicze, uzyskano odpowiedź u 45%, przy czym gorszą u pacjentów hematologicznych [50, 51]. W wielu krajach worikonazol jest stosowany z powodzeniem jako lek w terapii sekwencyjnej (*step-down agent*) po wcześniejszym stosowaniu leków dożylnych. W dawkowaniu worikonazolu u dzieci w wieku 2–12 lat zalecana jest dawka 2×7 mg/kg/dobę dożylnie, a w podtrzymaniu 2×7 mg/kg/dobę doustnie.

Posakonazol – doustny azol o szerokim spektrum działania, rekomendowany do profilaktyki IFI u dorosłych chorych na ostre białaczki w czasie neutropenii oraz po allo-HSCT w przebiegu GVHD wymagającego terapii steroidami [52, 53]. Wykazano skuteczność posakonazolu w opornej IA. Obecnie dostępna jest tylko postać doustna, a zalecane dawkowanie u dorosłych to 3×200 mg. Brak danych o dawkowaniu posakonazolu u dzieci, proponuje się 5 mg/kg/dobę [54]. Warto też wiedzieć o możliwości zastosowania większych dawek. Na przykładzie innej grupy pacjentów w immunosupresji opisano skuteczne leczenie posakonazolem ciężkiej mukormikozy u dziecka z cukrzycą opornej na inne leczenie, gdzie zastosowano początkowo dawkę 15 mg/kg/dobę w 3 dawkach przez 3 tyg., a następnie 10 mg/kg/dobę [55].

Terapia skojarzona

Skojarzone leczenie przeciwgrzybicze jest zagadnieniem kontrowersyjnym. Zwolennicy takiej terapii podkreślają zmniejszenie śmiertelności wśród leczonych chorych, poszerzenie spektrum działania przeciwgrzybiczego, możliwość redukcji dawki leków, zmniejszenie ryzyka rozwoju patogenów opornych. Do ujemnych stron terapii skojarzonej należą: ryzyko wystąpienia większej toksyczności, interakcje między lekami oraz rosnące koszty i tak już drogiej terapii pojedynczym lekiem przeciwgrzybiczym. W badaniach *in vitro* wykazano efekt synergistyczny skojarzenia echinokandyn z azolami lub amfoterycyną [56, 57]. Skuteczność terapii skojarzonej potwierdzono w badaniach na zwierzę-

tach oraz w badaniach retrospektywnych i prospektywnych u chorych hematologicznych [58–60]. Obecnie w leczeniu IA terapię skojarzoną zaleca się zwykle w drugiej linii, ale doświadczenia dotyczące takiego postępowania u dzieci są skąpe. Terapia skojarzona oparta na kaspofunginie okazała się skuteczna u 7 z 13 dzieci po allo-HSCT i była dobrze tolerowana [61]. W innej analizie, w płucnej postaci IA skojarzono leczenie farmakologiczne i chirurgiczne, co pozwoliło 17 z 20 dzieci kontynuować chemioterapię i u 11 z nich wykonać HSCT, a po 1,7 roku (mediana) żyło 12 dzieci [62]. Opisano także zastosowanie transfuzji granulocytów dawcy w terapii skojarzonej z liposomalną amfoterycyną B, kaspofunginą i worikonazolem u dziecka z płucną IA [63]. Szczególnie trudna w leczeniu jest aspergiloza mózgu po allo-HSCT, chociaż opisano skuteczność wielolekowej terapii przeciwgrzybiczej (mikafungina, amfoterycyna B i flucytozyna) i leczenia operacyjnego [64].

Postępowanie u pacjentów z inwazyjną aspergilozą przed transplantacją (profilaktyka wtórna)

Przebytec IA jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia jej ponownego nawrotu w trakcie leczenia hematologicznego, zwłaszcza po HSCT [65, 66]. W niektórych ośrodkach nie wykonuje się alotransplantacji w tej grupie chorych. W analizie 129 pacjentów dorosłych, którzy po przebyciu IA mieli wykonany HSCT, kumulacyjne ryzyko wystąpienia progresji IA wynosiło 22%. Cztery główne czynniki ryzyka wystąpienia progresji IA w ciągu 30 dni po allo-HSCT to: dłuższy czas neutropenii, zaawansowanie choroby nowotworowej, czas od wdrożenia terapii systemowej IA do momentu wykonania HSCT mniejszy niż 6 tyg. oraz kondycjonowanie mieloablastyczne. Natomiast czynnikami ryzyka wystąpienia progresji IA po dniu +30 były: choroba CMV, szpik kostny lub krew pępowinowa jako źródło komórek, ostre GVHD ≥ 2 . stopnia [67]. W profilaktyce wtórnej u dorosłych proponuje się obecnie worikonazol. W badaniu prospektywnym obejmującym 45 chorych, reaktywacja IFI wystąpiła u 7% chorych [68].

Doniesienia dotyczące profilaktyki wtórnej IA u dzieci są nieliczne. W *Bristol study* u dzieci po IFI przebytych przed zabiegiem transplantacji zastosowano aktywną profilaktykę od dnia „0” transplantacji, podając profilaktyczne transfuzje granulocytów, po stymulacji dawców z użyciem G-CSF i deksametazonu [69]. We wtórnej profilaktyce u dzieci stosuje się też liposomalną amfoterycynę B (1 mg/kg/dobę) od początku kondycjonowania, z następową zmianą na doustny worikonazol (2×200 mg/dzień) [70].

Kontrowersje pediatryczne

W analizie wyników terapii 139 dzieci z IA nie stwierdzono lepszej skuteczności żadnego pojedynczego leku, jednak aż 52,5% pacjentów z zakażeniem grzybiczym zmarło [25]. Wydaje się, że rekonstrukcja immunologiczna jest lepszym czynnikiem predysponującym do dobrej odpowiedzi na terapię przeciwgrzybiczą niż sam rodzaj terapii [25].

W praktyce pediatrycznej zagadnienie IA po HSCT pozostaje tematem debat, kontrowersji i różnego podejścia w różnych krajach. W Wielkiej Brytanii u pacjentów standardowego ryzyka w niektórych ośrodkach w profilaktyce przeciwgrzy-

biczej przed i po allo-HSCT stosuje się itraconazol, z kolei w niektórych ośrodkach amerykańskich AmBisome [41]. Terapia wyprzedzająca u pacjentów wysokiego ryzyka IA, biorąc pod uwagę informacje kliniczne, laboratoryjne i radiologiczne, wydaje się postępowaniem skutecznym, co potwierdzono w analizie klinicznej [27]. Nie wszystkie ośrodki jednak akceptują taką strategię, stosując przeciwgrzybicze leczenie empiryczne, mimo że u większości chorych z gorączką neutropeniczną nie rozwija się IA, zwłaszcza u pacjentów z grupy niskiego ryzyka. Do problematycznych tematów należą uprzednio opisane zagadnienia wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej i skojarzonego leczenia przeciwgrzybiczego.

Przyszłość

Największym zagrożeniem rozwoju IA po allo-HSCT jest neutropenia, a rekonstrukcja hematologiczna i immunologiczna jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na powodzenie terapii przeciwgrzybiczej, dlatego też wydaje się, że przyszły kierunek badań w tym zakresie obejmuje immunoterapię przeciwgrzybiczą.

Podsumowanie

Skuteczność leczenia przeciwgrzybiczego zależy od wczesnego rozpoznania i rozpoczęcia skutecznego leczenia. Obecnie najczęściej u dzieci po HSCT stosuje się liposomalną amfoterycynę B jako terapię pierwszej linii przy podejrzeniu IFI. W przypadku nietolerancji leku, np. rozwoju cech uszkodzenia nerek, podaje się kaspofunginę. W sytuacji potwierdzonej IA lekiem z wyboru jest worykonazol. W terapii drugiego rzutu najczęściej stosuje się leczenie skojarzone oparte na kaspofunginie i worykonazolu. Doustny worykonazol jest stosowany w terapii sekwencyjnej (*step-down therapy*).

Piśmiennictwo

- Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66.
- von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühlsdorf M, van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995; 62: 341-7.
- Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110: 273-84.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068-75.
- Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study-Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1161-70.
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100: 4358-66.
- Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 265-73.
- Gil L, Kozłowska-Skrzypczak M, Mol A, Popławski D, Styczynski J, Komarnicki M. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 121-6.
- Crassard N, Hadden H, Pondarré C, et al. Invasive aspergillosis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a 15-year experience. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 177-83.
- Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Suzuki D, Ichikawa M, Ariga T. Evaluation of risk factors for invasive fungal infection after allogeneic stem cell transplantation in pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 786-91.
- Ullah K, Ahmed P, Raza S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in hematological disorders: single center experience from Pakistan. *Transplant Proc* 2007; 39: 3347-57.
- Ullah K, Raza S, Ahmed P, et al. Post-transplant infections: single center experience from the developing world. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 203-14.
- Castagnola E, Bagnasco F, Faraci M, et al. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 339-47.
- Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, et al. The effects of Campath 1H upon graft-versus-host disease, infection, relapse, and immune reconstitution in recipients of pediatric unrelated transplants. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 584-93.
- Safdar A, Rodriguez GH, De Lima MJ, et al. Infections in 100 cord blood transplantations: spectrum of early and late posttransplant infections in adult and pediatric patients 1996-2005. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 324-33.
- van Burik JA, Brunstein CG. Infectious complications following unrelated cord blood transplantation. *Vox Sang* 2007; 92: 289-96.
- Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J, Woods WG. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2009; 115: 1100-8.
- Verweij PE, van der Velden WJ, Donnelly JP, Blijlevens NM, Warris A. Invasive zygomycosis in patients treated for hematological malignancies. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 2597-602.
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531-40.
- Barnes PD, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2007; 139: 519-31.
- Castagnola E, Faraci M, Moroni C, et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 Suppl 2: S107-11.
- Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, Milpied N, Valteau-Couanet D, Morgan C, Wade A; Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 955-63.
- Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-47.
- Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, Prasad P, Steinbach WJ. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008; 121: e1286-94.
- Kasow KA, Krueger J, Srivastava DK, et al. Clinical utility of computed tomography screening of chest, abdomen, and sinuses before hematopoietic stem cell transplantation: the St. Jude experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 490-5.
- Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1242-50.
- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417-27.
- Steinbach WJ, Addison RM, McLaughlin L, et al. Prospective Aspergillus galactomannan antigen testing in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 558-64.

30. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.
31. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
32. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al.; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
33. Wingard JR. New approaches to invasive fungal infections in acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20: 99-107.
34. Maertens JA, Frere P, Lass-Flörl C, et al. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *EJC Supplements* 2007; 5: 43-38.
35. Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B, et al. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *EJC Supplements* 2007; 5: 49-59.
36. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutropaenic cancer patients with persistent fever. *EJC Supplements* 2007; 5: 32-42.
37. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-360.
38. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-8.
39. Maertens J, Madero L, Reilly A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of pediatric patients with persistent fever and neutropenia. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA: 2007; M-621 (abstract).
40. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289-97.
41. Roman E, Osunkwo I, Militano O, Cooney E, van de Ven C, Cairo MS. Liposomal amphotericin B prophylaxis of invasive mold infections in children post allogeneic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 325-30.
42. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
43. Lehrnbecher T, Groll AH. Experiences with the use of caspofungin in paediatric patients. *Mycoses* 2008; 51 Suppl 1: 58-64.
44. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4536-45.
45. Groll AH, Attarbaschi A, Schuster FR, et al. Treatment with caspofungin in immunocompromised paediatric patients: a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 527-35.
46. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1407-16.
47. Schonfeld W, Wang Cheng J, Tong KB, Seifeldin R. Cost-effectiveness analysis of antifungal prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Ther* 2008; 30: 964-73.
48. Simon A, Besuden M, Vezmar S, et al. Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional chemotherapy or autologous stem cell transplants. *Support Care Cancer* 2007; 15: 213-20.
49. Grigull L, Kuehlke O, Beilken A, et al. Intravenous and oral sequential itraconazole antifungal prophylaxis in paediatric stem cell transplantation recipients: a pilot study for evaluation of safety and efficacy. *Pediatr Transplant* 2007; 11: 261-6.
50. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 240-8.
51. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.
52. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-47.
53. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-59.
54. Eiden C, Palenzuela G, Hillaire-Buys D, Margueritte G, Cocio M, Hansel-Esteller S, Peyriere H. Posaconazole-increased vincristine neurotoxicity in a child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 292-5.
55. Tarani L, Costantino F, Notheis G, Wintergerst U, Venditti M, Di Biasi C, Friederici D, Pasquino AM. Long-term posaconazole treatment and follow-up of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in a diabetic girl. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 289-93.
56. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2564-8.
57. Arian S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 245-7.
58. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802.
59. Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (CombiStrat trial). *Cancer* 2007; 110: 2740-6.
60. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107: 2888-97.
61. Cesaro S, Giacchino M, Locatelli F, et al. Safety and efficacy of a caspofungin-based combination therapy for treatment of proven or probable aspergillosis in pediatric hematological patients. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 28.
62. Cesaro S, Cecchetto G, De Corti F, et al. Results of a multicenter retrospective study of a combined medical and surgical approach to pulmonary aspergillosis in pediatric neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 909-13.
63. Dornbusch HJ, Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Benesch M, Strenger V, Urban C. Effective management of pulmonary aspergillosis invading the thoracic spine in a child with high risk ALL requiring allogeneic bone marrow transplantation. *Med Mycol* 2008; 46: 487-90.
64. Sato T, Kaneda M, Ichikawa M, Suzuki D, Nakagawa A, Kobayashi R. Current approaches to management of cerebral fungal infection in pediatric patients with hematologic disorders. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 249-53.
65. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 494-503.
66. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, Meunier F, De Pauw B. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1098-103.
67. Martino R, Parody R, Fukuda T, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 108: 2928-2936.

68. Cordonnier C, Einsele H, Rovira M, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infection in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the Vosifi Study. 35th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Goeteborg, Sweden. Bone Marrow Transplant 2009; 328 (abstract).
69. Kerr JP, Liakopolou E, Brown J, et al. The use of stimulated granulocyte transfusions to prevent recurrence of past severe infections after allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol 2003; 123: 114-8.
70. Allinson K, Kolve H, Gumbinger HG, Vormoor HJ, Ehlert K, Groll AH. Secondary antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell recipients. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 734-42.

Adres do korespondencji

dr hab. med. **Jan Styczyński**, prof. nadzw.
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9
85-094 Bydgoszcz
e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl
tel. +48 52 585 48 60
faks +48 52 585 48 67