

Elżbieta Zielińska

KONTROWERSJE DOTYCZĄCE OPTYMALNEJ PROFILAKTYKI I LECZENIA ZAKAŻEŃ GRZYBAMI W STANACH OBNIŻONEJ ODPORNOŚCI

Klinika Chorób Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: Jerzy Bodalski

Pacjenci z obniżoną odpornością, należą do grupy dużego ryzyka śmiertelnych zakażeń grzybami oportunistycznymi. Z uwagi na możliwość kolonizacji śluzówek przed rozsiewem do narządów, małej swoistości posiewów in vitro i braku charakterystycznych objawów uwzględnia się rozpoznanie „prawdopodobnych,” „możliwych” i „udowodnionych” zakażeń grzybami. W praktyce stosuje się profilaktykę i terapię empiryczną przed potwierdzeniem zakażeń, co niestety jest powodem rozprzestrzeniania się grzybów opornych na dostępne leki.

Słowa kluczowe: zakażenia grzybicze, leki przeciwgrzybicze, Candida, Aspergillus
Key words: mycoses, Candida, Aspergillus, antifungal agents

WSTĘP

W ostatnich dwóch dekadach częstość zakażeń grzybami oportunistycznymi wykazuje tendencje wzrostową, bo zwiększa się liczba osób z obniżoną odpornością (1). W badaniach mikologicznych przeprowadzonych w ciągu jednego roku w populacji 2,94 milionów ludzi z trzech regionów Kalifornii wykazano, że inwazyjne zakażenia najczęściej były powodowane przez grzyby z rodzaju *Candida sp.*, a następnie *Cryptococcus sp.*, *Aspergillus sp.*, *Zygomycetes sp.*, które były przyczyną zgonów odpowiednio w: 34%, 13%, 23% i 30% przypadków (2). W jednym z ośrodków europejskich w okresie 14 lat, spośród 8 124 zmarłych pacjentów, aż u 278 wykryto zakażenia grzybicze, a częstość autopsyjnie wykrytych grzybic wzrosła z 2,2% w latach 80-tych do 5,1% w latach 90-tych XX wieku (3). Szczególnie wysokie wskaźniki śmiertelności dotyczą pacjentów po transplantacjach szpiku lub innych narządów i w pierwszym roku po przeszczepie zakażenie grzybami może dotyczyć od 55% do 84% biorców, a śmiertelność występuje u 60% do 90% zakażonych (4, 5). W oddziałach intensywnej terapii - w tym również i noworodkowych - oraz w oddziałach onkologicznych grzyby stanowią czwartą co do częstości przyczynę dodatnich posiewów krwi (6-9). Najczęściej dodatnie posiewy krwi są poprzedzone wcześniejszą kolonizacją dróg oddechowych, przewodu pokarmowego lub cewników naczyniowych (10). Częstość śmiertelnych zakażeń grzy-

bami w odniesieniu do profilu chorób wyjściowych wg cytowanego piśmiennictwa przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Częstość śmiertelnych zakażeń grzybami w odniesieniu do profilu chorób, którym towarzyszą

Tabela I. Mortality rate of proven invasive fungal infections in relation to primary diagnoses

Rozpoznanie wyjściowe	Europa (3, 10)*	USA (1, 4, 5)*
AIDS	19,0%	47,7%
Ostre białaczki szpikowe	25,0%	20,0%
Przeszczepy autologiczne szpiku	bd.	80,0%
Przeszczepy wątroby	bd.	60,0%
Guzy lite	bd.	14,7%
Anemia aplastyczna	68,0%	bd.
Noworodki z b. niską masą ciała	9,4%	bd.
Cukrzyca	bd.	9,9%
Przewlekłe choroby płuc	bd.	9,3%

bd - brak danych
pozycje piśmiennictwa

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Objawy kliniczne zakażeń grzybami są mało charakterystyczne, mogą dotyczyć jednego lub kilku narządów i może im towarzyszyć podwyższenie wskaźników ostrej fazy (11). Przy braku patognomonicznych objawów i małej specyficzności posiewów *in vitro*, potwierdzenie inwazji grzybiczej jest zwykle spóźnione w stosunku do możliwości terapeutycznych. Międzynarodowy konsensus dotyczący kryteriów diagnostycznych grzybic u pacjentów z nowotworami i biorców szpiku (opracowany przez członków Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer -EORTC/IFCG i Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infections Diseases -MSG/NIAID) uwzględnia takie pojęcia jak: „potwierdzone”, „prawdopodobne” oraz „możliwe” inwazyjne zakażenie grzybami (12). Terminy te podkreślają znaczenie pewności rozpoznania grzybic narządowych, które jest możliwe do ustalenia jedynie po uwzględnieniu czterech kryteriów diagnostycznych, a mianowicie: obecności czynników ryzyka, manifestacji klinicznej zakażenia, wyników badań mikologicznych oraz wyników badań histopatologicznych i/lub cytologicznych.

Pacjenci dużego ryzyka są to osoby, u których:

- liczba granulocytów jest mniejsza niż 500 neutrofilii/mm³ krwi, co najmniej od 10 dni niezależnie od czynników ją wywołujących;
- utrzymuje się gorączka powyżej 38°C trwająca dłużej niż 96 godzin pomimo stosowania szerokowidmowej antybiotykoterapii;
- zastosowano leki immunosupresyjne obecnie lub w ciągu 30 dni poprzedzających;

- wcześniej podejrzewano zakażenia grzybicze (przy poprzednich epizodach neutropenii lub zakażeni HIV);
- stosowano kortykosteroidy dłużej niż 3 tygodnie w okresie poprzednich 60 dni;
- występują objawy choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi”.

Kryteria kliniczne, mikologiczne i histopatologiczne rozpoznania grzybic narządowych obejmują wszystkie objawy i wyniki badań diagnostycznych, w tym między innymi:

- kliniczne objawy uogólnionego zakażenia, rozsiane zmiany skórne, nacieki zapalne w układzie oddechowych, moczowym, w ośrodkowym układzie nerwowym lub w innych narządach, potwierdzone w badaniach obrazowych (badania komputerowe, zdjęcia radiologiczne lub ultrasonograficzne);
- dodatnie wyniki posiewów z krwi lub wydzielin (plwocina, mocz, kał i inne), wykrycie grzybni w badaniu mikroskopowym pobranego materiału (plwocina, płyn mózgowo-rdzeniowy, mocz i inne), wykrycie antygenów powierzchniowych grzybów metodą ELISA, lub identyfikacja genotypu znanych gatunków;
- diagnostyka histopatologiczna i cytologiczna oparta potwierdzenie obecności morfologicznych cech grzybów (komórki, spory lub strzępki) w tkankach lub narządach, pobranych drogą biopsji aspiracyjnej lub biopsji otwartej.

Udowodnione, „potwierdzone” inwazyjne zakażenie grzybami narządów opiera się na potwierdzeniu obecności grzybów w tkankach (w tym we krwi). W tym miejscu należy wspomnieć, że dodatkowo posiewy z krwi upoważniają do rozpoznania grzybic narządowej, jeśli występują kliniczne objawy wskazujące na zajęcie narządów, a badania cytologiczne potwierdzają obecność grzybów w tkankach. Rozpoznanie „prawdopodobnego” inwazyjnego zakażenia grzybami jest możliwe przy spełnieniu trzech kryteriów diagnostycznych: wystąpienia co najmniej jednego z możliwych czynników ryzyka, obecności klinicznych objawów zakażenia i obecności grzybów w pobranym materiale biologicznym stwierdzonej na podstawie posiewów *in vitro*. Pacjenci z grupy ryzyka, którzy nie mają klinicznych objawów zakażenia, ale mają dodatkowo posiewy z jednego lub dwóch miejsc pobrania (ale nie z krwi) powinni być zakwalifikowani do kategorii „możliwe” inwazyjne zakażenie grzybami (12). W praktyce, z uwagi na wzrastającą częstość chorych z immunosupresją, istnieje podstawa do rozpoznania „możliwych” i „prawdopodobnych” zakażeń grzybami, które usprawiedliwiają włączenie terapii przeciwgrzybiczej.

STRATEGIE LECZENIA

Biorąc pod uwagę epidemiologię zakażeń grzybami oraz - jak dotąd - bardzo niedoskonały system diagnostyki inwazyjnych zakażeń grzybami, współczesne założenia terapeutyczne u pacjentów z obniżoną odpornością uwzględniają trzy rodzaje postępowania przeciwgrzybiczego, a mianowicie: profilaktykę, leczenie empiryczne oraz terapię potwierdzonych grzybic narządowych. Dobór rodzaju oraz dawek stosowanych leków, a także długość terapii budzą największą wątpliwość. Wynika to z faktu, że jak dotąd dysponujemy ograniczoną liczbą leków, które mają ograniczone spektrum działania przeciwgrzybiczego i dodatkowo posiadają tzw. wąski przedział terapeutyczny, co oznacza możliwość niepożądanych działań na komórki organizmu ludzkiego. Powszechnie w profilaktyce i leczeniu inwazji grzybami stosowane są leki z grupy trójazolowych

pochodnych imidazolu tzn. flukonazol, itraconazol i ketonazol, antybiotyki polienowe (amfoterycyna i rzadziej nystatyna), związki z grupy antymetabolitów czyli 5-fluorcytozyna oraz allylaminy, których przedstawiciel terbinafina stosowana jest coraz rzadziej i jedynie w grzybicach skóry (13). Z uwagi na stosunkowo szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego (*Candida sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Blastomyces sp.*, i *Aspergillus sp.*), standardem w leczeniu zakażeń grzybami pozostaje amfoterycyna B. Niestety w rekomendowanych dawkach od 0,5 mg/kg/dobę, aż do 1,5 mg/kg/dobę w przypadku rozianej postaci grzybic, jest lekiem bardzo nefrotoksycznym. Zdecydowanie mniej toksyczne są nowe postacie farmaceutyczne, w których cząsteczki amfoterycyny B są umieszczone w warstwie lipidowej lub w liposomach (Abelcet - Enzon, Liposome; AmBisome - NeXstar). Preparaty liposomalne, działając w mniejszym stopniu na komórki ssaków, wywołują mniej niepożądanych objawów, są zdecydowanie mniej nefrotoksyczne i dlatego mogą być stosowane w znacznie wyższych dawkach (AmBisome do 5 mg/kg/dobę), a przez to są bardziej skuteczne. Nowe perspektywy w ograniczeniu toksyczności stwarzają związki hamujące syntezę beta(1,3)-D-glukanu, który jest podstawowym glikoproteidem warunkującym integralność ściany komórkowej większości grzybów, w tym *Candida sp.*, i *Aspergillus sp.*, a który nie występuje w komórkach ssaków. Do takich leków zaliczamy związki echinokandyny, wśród których caspofungina - Cancidas (Merck & Co) i mikafungina (fk-463; Merck & Co) są w III fazie badań klinicznych (14, 15). Duże nadzieje wiąże się również z nowymi generacjami związków azolowych, wśród których najbardziej zaawansowana w badaniach klinicznych jest pochodna azoli - vorikonazol. Skuteczność tego leku została już wypróbowana w leczeniu grzybic narządowych wywołanych przez *Trichosporon sp.*, a także wykazano dobre wyniki leczenia aspergillozy narządowej (16, 17).

PROFILAKTYKA GRZYBIC NARZĄDOWYCH

Po koniec lat 80-tych XX wieku, kiedy do terapii wprowadzono stosunkowo mało toksyczne trójazolowe pochodne imidazolu takie jak flukonazol czy itraconazol, pojawiła się duża liczba doniesień o ich skuteczności w profilaktyce grzybic narządowych (18, 19). Wkrótce jednak okazało się, że powszechność stosowania flukonazolu spowodowała rozprzestrzenianie się grzybów, które są genetycznie odporne na działanie leku tzn. *Candida glabrata* i *C. krusei* (20). W niektórych badaniach podważa się zasadność stosowania w profilaktyce flukonazolu, a w innych wskazuje się, że u pacjentów poddawanych intensywnej chemioterapii, w okresie neutropeni i przed przeszczepem szpiku stosowanie flukonazolu w dawce 400 mg/dzień zmniejsza prawdopodobieństwo rozwoju grzybic narządowych (21, 22). Strategia profilaktyki przeciwgrzybiczej flukonazolem opiera się na założeniu, że grzyby z rodzaju *Candida sp.*, są najbardziej rozpowszechnionym patogenem oportunistycznym i najczęściej kolonizują górne drogi oddechowe i przewód pokarmowy. Niestety konsekwencją powszechnie stosowanej profilaktyki flukonazolem jest wzrost częstości zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Aspergillus sp.* W jednym z ośrodków wykazano, że spośród 355 pacjentów zmarłych po transplantacji szpiku, u których przed i po transplantacji szpiku stosowano profilaktykę flukonazolem, grzybicę narządową wykryto w 40% przypadków. Równocześnie stwierdzono, że w okresie 5 lat zakażenia wywołane przez *Candida sp.* zmniejszyły się z 27% do 8%, lecz z 18% do 27% wzrosły zakażenia spowodowane przez

Aspergillus sp. (23). W profilaktyce grzybic narządowych powodowanych przez różne gatunki *Aspergillus sp.* dużą skuteczność wykazuje itraconazol (24). Biorąc pod uwagę wszystkie wątpliwości i zagrożenia związane z profilaktyką przeciwgrzybiczą, członkowie The Infectious Diseases Society of America (IDSA) opublikowali konsensus dotyczący postępowania przeciwgrzybiczego u pacjentów z obniżoną odpornością (25). Zgodnie z tym konsensusem profilaktyka przeciwgrzybicza powinna być ograniczona do wybranych grup pacjentów tylko w okresach neutropenii, lub w okresie intensywnej chemioterapii białaczek, biorców allogenicznych lub autologicznych przeszczepów szpiku oraz biorców organów (wątroby, trzustki, płuc itp.). Zalecenia IDSA dotyczące doboru i dawek leków w profilaktyce grzybic narządowych w różnych grupach pacjentów przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Profilaktyka i empiryczna terapia przeciwgrzybicza wg The Infectious Diseases Society of America - IDSA

Table II. Prophylaxis and empirical therapy for suspected systemic fungal infections according to The Infectious Diseases Society of America - IDSA; (according to citation)

Profilaktyka przeciwgrzybicza wg IDSA (25, 28)	
Pacjenci dużego ryzyka	Leki, dawki, drogi podania
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia < 500 kom./mm³ bez gorączki lub bardzo intensywna chemioterapia nowotworów (AML) • Biorcy szpiku (auto- lub allogenicznego) • Biorcy organów • Zakażeni HIV 	Flukonazol 400 mg/dobę <i>iv.</i> lub <i>per os</i> u dzieci 6 mg/kg/dobę Amfoterycyna B (AmBisome) 1 mg/kg/dobę lub Itrakonazol 400 mg/dobę
Terapia empiryczna przy podejrzeniu grzybicy wg IDSA (28)	
<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka >38° C trwająca powyżej 5 dni u pacjentów z neutropenią • Nacieki zapalne w płucach (bez potwierdzenia czynnika etiologicznego) • Kandydoza śluzówek u pacjentów dużego ryzyka • Aspergiloza wcześniej rozpoznawana 	Amfoterycyna B <i>iv.</i> 0,1 - 0,25 mg/kg/dobę lub AmBisome <i>iv.</i> od 3 do 5 lub > 5 mg/kg/dobę lub
	<ul style="list-style-type: none"> • Flukonazol 400 - 800 mg/dobę
	<ul style="list-style-type: none"> • Amfoterycyna w inhalacjach lub Itrakonazol 400 mg/dobę <i>per os</i> lub AmBisome 2 mg/kg/ 3 x w tyg.

EMPIRYCZNA TERAPIA PRZECIWRZYZICZA

Zastosowanie leków przeciwgrzybiczych zalecane jest u pacjentów dużego ryzyka, zwłaszcza z długo trwającą neutropenią, u których gorączka utrzymuje się powyżej 5 dni mimo stosowania antybiotyków, bądź utrzymują się lub nawracają objawy infekcji, a otrzymane posiewy nie pozwalają na jednoznaczną diagnozę czynnika etiologicznego. Koncepcja terapii empirycznej dotyczy także pacjentów dużego ryzyka z kandydozą śluzówek oraz ze zmianami zapalnymi płuc, które nie ustępują mimo szerokowidmowej antybiotykoterapii (26). Na podstawie wielośrodkowych randomizowanych badań wy-

kazano, że w terapii empirycznej podobną skuteczność wykazują różne postacie farmaceutyczne amfoterycyny B, choć liposomalne preparaty (AmBisome, NeXstar) wykazują zdecydowanie mniejszą liczbę powikłań (27). Opublikowane w 2002 roku zalecenia IDSA dotyczące terapii empirycznej, uwzględniają możliwość stosowania amfoterycyny B w dawkach od 0,1 mg/kg/dobę, do 2 mg/kg/dobę, a dla preparatów liposomalnych od 3 mg/kg/dobę do 5 mg/kg/dobę lub zamiennie itraconazolu 400 mg/dobę, jeśli możliwe jest stosowanie leków doustnych. Flukonazol w dawce 400 do 800 mg/dobę jest możliwy do zastosowania w ośrodkach, w których rzadko hodowane są szczepy *Candida krusei* lub *Candida glabrata* u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali tego leku w profilaktyce (28). Zalecenia lecznicze wg IDSA przedstawiono w tabeli II.

Koncepcja terapii empirycznej, aczkolwiek nie pozbawiona podstaw teoretycznych, budzi jednak wiele wątpliwości. Jak dotąd brak jest odpowiedzi na pytania: czy terapia empiryczna zmniejsza częstość występowania i czy poprawia skuteczność leczenia udokumentowanych grzybic? Wątpliwości dotyczą wyboru toksycznych leków przeciwgrzybiczych, bez potwierdzenia wrażliwości na leki *in vitro*, a przede wszystkim długości terapii. W zaleceniach IDSA podkreśla się, że terapię przeciwgrzybiczą należy prowadzić tak długo jak długo trwa neutropenia, lub istnieją inne czynniki ryzyka, a w przypadkach wystąpienia nacieków zapalnych w narządach do czasu zakończenia diagnostyki (mikologicznej lub histopatologicznej).

TERAPIA POTWIERDZONYCH INWAZJI GRZYBAMI

W odniesieniu do terapii potwierdzonych grzybic narządowych wybór leku i sposób jego podawania powinien zależeć od stanu klinicznego pacjenta, wyników badań mikologicznych i/lub histopatologicznych, a także musi uwzględniać możliwości zastosowania wybranego leku. Wybór leku powinien uwzględniać minimalne stężenie hamujące (*minimal inhibition concentration* - MIC), a w ocenie wrażliwości na amfoterycynę zaleca się stosowanie postaci nie zawierającej lipidów. W ciężkich postaciach kandydozy narządowej dopuszcza się stosowanie maksymalnych dawek flukonazolu (>400 mg/dobę) lub amfoterycyny B i preferuje się preparaty liposomalne (25). Z doświadczeń własnych wynika, że w leczeniu rozsianej kandydozy u niemowląt, zwłaszcza urodzonych z bardzo niską masą ciała (od 700 g do 1500 g), w dalszym ciągu najbardziej skuteczny i bezpieczny wydaje się być flukonazol podawany w dawkach od 6 mg/kg/dobę do 10 mg/kg/dobę (29). W przypadkach braku reakcji na leczenie dopuszcza się kojarzenie leków, np. amfoterycyny z 5-fluorocytozyną lub amfoterycyny z itraconazolem, lecz podstawą powinna być ocena wrażliwości *in vitro*. Ostatnio w terapii inwazji grzybiczych, oprócz amfoterycyny B, coraz częściej wykorzystuje się nowe chemioterapeutyki, wśród których najlepiej udokumentowane klinicznie są badania skuteczności caspofunginy (30). W zaleceniach IDSA długość terapii udowodnionych zakażeń grzybami jest uzależniona od lokalizacji narządowej i powinna być prowadzona przez kilka tygodni, aż do ustąpienia nacieków zapalnych.

PODSUMOWANIE

W stanach obniżonej odporności ryzyko śmiertelnych inwazyjnych zakażeń grzybami oportunistycznymi jest bardzo duże. Mimo intensywnych badań, w dalszym ciągu w praktyce dysponujemy niewielką liczbą skutecznych i pozbawionych toksycznych

działań ~~leków~~. Powszechne stosowanie flukonazolu w profilaktyce przeciwgrzybiczej nie przyniosło spodziewanych efektów, a jedynie zwiększyło liczbę gatunków opornych oraz zwiększyło ryzyko śmiertelnych zakażeń grzybami z rodzaju *Aspergillus*. Szansą na poprawę skuteczności terapii jest wdrożenie bardziej czułych i specyficznych metod identyfikacji grzybów, oraz zastosowanie nowych i bardziej bezpiecznych leków przeciwgrzybiczych.

E Zielińska

CONTROVERSY CONCERNING OPTIMAL PROPHYLAXIS AND EMPIRICAL ANTIFUNGAL THERAPY IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

SUMMARY

This article presents actual major problem about a steady increase in frequency of opportunistic invasive fungal infections (IFIs) in immunocompromised patients. However, there still remains much uncertainty regarding the best methods for establishing the diagnosis of most IFIs. An international consensus, that defining opportunistic IFIs proposed three levels of probability: "proven", "probable", and "possible". Practising physicians approach this uncertainty by prophylaxis and antifungal empirical therapy. Unfortunately, up to now we dispose only few antifungals compounds and all have narrow of therapeutic windows.

This article reviews the therapeutic options in chemoprevention and antifungal therapy. Fluconazole and itraconazole are the first durable alternatives to polyenes in chemoprophylaxis. However their use remains controversial as debate continues over both their effectiveness and their potential to select out resistant *Candida sp.* Amphotericin B is the "gold" standard for the treatment both empirical and proven IFIs, but this drug is frequently associated with severe nephrotoxicity. The lipid formulations of amphotericin B enable higher dosages to be administered with lower incidences of side effects but its effectiveness is not sufficient. It is to be hoped that rationally designed clinical trials with the new compounds, such as for example echinocandins will lead to improved prevention and treatment of IFIs.

PIŚMIENNICTWO

1. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
2. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, i in. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect Dis* 1998;27:1138-47.
3. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, i in. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996;33:23-32.
4. Singh N, Avery RK, Munoz P, i in. Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003;36:46-52.
5. Hagen EA, Stern H, Porter D, i in. High rate of invasive fungal infections following nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Clin Infect Dis* 2003; 36:9-15.
6. Macphail GL, Taylor GD, Buchanan-Chell M, i in. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 2002;45:141-5.
7. Lyytikäinen O, Lumio J, Sarkkinen H, i in. Nosocomial bloodstream infections in Finnish hospitals during 1999-2000. *Clin Infect Dis* 2002;35:e14-9.
8. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, i in. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002;113:480-5.

9. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernandez Colomer B, i in. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2002;30:149-57.
10. Salonen JH, Richardson MD, Gallacher K, i in. Fungal colonization of haematological patients receiving cytotoxic chemotherapy: emergence of azole-resistant *Saccharomyces cerevisiae*. *J Hosp Infect* 2000;45:293-301.
11. Christofilopoulou S, Charvalos E, Petrikkos G. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections? *Eur J Intern Med* 2002;13:493-5.
12. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, i in. 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.
13. Groll AH, Walsh TJ. Antifungal chemotherapy: advances and perspectives. *Swiss Med. Wkly* 2002;132:303-11.
14. Pacetti SA, Gelone SP. Caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003;37:90-8.
15. Frontling RA. Micafungin sodium (fk-463). *Drugs Today* 2002;38:245-57.
16. Fournier S, Pavageau W, Feuillhade M, i in. Use of Voriconazole to Successfully Treat Disseminated *Trichosporon asahii* Infection in a Patient with Acute Myeloid Leukaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:892-6.
17. Muijsers RB, Goa KL, Scott LJ. Voriconazole: in the treatment of invasive aspergillosis. *Drugs* 2002;62:2655-64.
18. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, i in. Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. The GIME-MA Infection Program. *Ann Intern Med* 1994;120:913-8.
19. Van Delden C, Lew DP, Chapuis B, i in. Antifungal Prophylaxis in Severely Neutropenic Patients: How Much Fluconazole is Necessary? *Clin Microbiol Infect* 1995;1:24-30.
20. Borg-von Zepelin M, Eiffert H, Kann M, i in. Changes in the spectrum of fungal isolates: results from clinical specimens gathered in 1987/88 compared with those in 1991/92 in the University Göttingen Germany. *Mycoses* 1993;36:247-53.
21. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, i in. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000;89:1611-25.
22. Laverdiere M, Rotstein C, Bow EJ, i in. Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. The Canadian Fluconazole Study. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:1001-8.
23. Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, i in. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:246-54.
24. Boogaerts M, Maertens J, van Hoof A, i in. Itraconazole versus amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:97-103.
25. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, i in. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
26. Myint H, Kyi AA, Winn RM. An open, non-comparative evaluation of the efficacy and safety of amphotericin B lipid complex as treatment of neutropenic patients with presumed or confirmed pulmonary fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:424-6.
27. Wingard JR, White MH, Anaissie E, i in. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.

28. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, i in. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
29. Zielińska E, Włazłowski J, Lipczyński D. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania flukonazolu w terapii grzybic u niemowląt. *Medycyna po Dyplomie* 1995; suppl.:21-5.
30. Mora-Durate J, Betts R, Rotstein C, i in. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 19:2020-9.

Adres autorki:

Elżbieta Zielińska

Klinika Chorób Dzieci Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź

tel./fax: (0-prefiks-42) 656-17-84

Email: ezielin@wp.pl