

Profilaktyka przeciwgrzybicza u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego

Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies

Ewa Lech-Marańda, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IFI), mimo dostępu do nowych leków przeciwgrzybiczych, pozostają główną przyczyną zgonu u chorych z przedłużającą się neutropenią po chemioterapii. Strategia leczenia profilaktycznego jest powszechnie stosowana u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka IFI, w szczególności u biorców allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych i chorych na ostre białaczki lub zespoły mielodysplastyczne, którzy są poddani leczeniu indukującemu lub reindukującemu remisję. W pracy przedstawiono międzynarodowe rekomendacje dotyczące stosowania pierwotnej i wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego.

Hematologia 2012; 3, 3: 243–254

Słowa kluczowe: profilaktyka przeciwgrzybicza, profilaktyka pierwotna, profilaktyka wtórna, inwazyjne zakażenie grzybicze, rekomendacje

Abstract

Invasive fungal infection (IFI) remains a major cause of illness and death in patients with neutropenia due to chemotherapy, despite the availability of new antifungal agents. Considering the morbidity and mortality of IFI, primary antifungal prophylaxis is commonly used treatment strategy in high-risk patients, especially in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes who undergo induction or reinduction chemotherapy. The article summarizes the international guidelines on primary and secondary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies.

Hematologia 2012; 3, 3: 243–254

Key words: antifungal prophylaxis, primary prophylaxis, secondary prophylaxis, invasive fungal infection, recommendations

Wprowadzenie

Obserwowany w ostatnich latach stały wzrost częstości występowania zakażeń grzybiczych u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego jest,

paradoksalnie, spowodowany postępowaniem w medycynie, szczególnie w zakresie transplantacji narządów, leczenia mielo- i immunosupresyjnego, powszechnym stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, jak również wykorzystywaniem

Adres do korespondencji: Ewa Lech-Marańda, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel./faks: 22 349 63 34/349 63 35, e-mail: emaranda@ihit.waw.pl

coraz bardziej inwazyjnych metod diagnostycznych i terapeutycznych [1].

Wśród zakażeń grzybiczych wyróżnia się powierzchniowe, obejmujące skórę gładką i owłosioną, błony śluzowe i paznokcie, oraz zakażenia głębokie, czyli narządowe lub układowe. Układowe zakażenia grzybicze mogą dotyczyć jednego lub wielu narządów, przybierając postać zakażenia uogólnionego przebiegającego z fungemią, czyli z obecnością grzybów we krwi, lub bez fungemii. Często używa się pojęcia inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI, *invasive fungal infection*), tj. grzybicy układowej zajmującej ważne dla życia narządy, której towarzyszą wysoka chorobowość i śmiertelność [2].

Grzyby występują powszechnie w środowisku człowieka i tylko niektóre z nich, takie jak *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, są bezwzględnie chorobotwórcze, wywołując zakażenia nawet u osób z prawidłowo funkcjonującym układem immunologicznym. Natomiast większość zakażeń grzybiczych, szczególnie tych układowych, to zakażenia oportunistyczne. Obserwuje się je u osób z upośledzoną odpornością i mogą być wywołane zarówno przez grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* i *Cryptococcus*, jak i grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus*, które rzadko są chorobotwórcze dla zdrowego człowieka [2].

Układowe zakażenia grzybicze najczęściej wywołują grzyby z rodzaju *Candida*, które są naturalnymi saprofitami skóry i błon śluzowych przewodu pokarmowego człowieka. Zakażenia drożdżakowe są najczęściej endogenne, a wrotami inwazji jest głównie uszkodzona błona śluzowa przewodu pokarmowego. Kolonizację błony śluzowej umożliwiają zdolności adherencyjne komórek grzyba. U zdrowych osób prawidłowy stan błony śluzowej i mechanizmy immunologiczne skutecznie chronią przed kolonizacją grzybami. Uszkodzenie ciągłości i funkcji błon śluzowych, zaburzenia odpowiedzi komórkowej i humoralnej oraz zniszczenie fizjologicznej flory bakteryjnej sprzyjają kolonizacji błon śluzowych przez *Candida*. Następnie przez naczynia krwionośne dochodzi do szerzenia się zakażenia do krwi, narządów i głębiej położonych tkanek, między innymi do wątroby, śledziony, ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i płuc. Źródłem zakażenia drożdżakami może być również skolonizowany cewnik żylny (głównie przez *Candida parapsilosis*). Rzadziej zakażenia mają charakter egzogenny i są przenoszone przez personel medyczny, materiały opatrunkowe, sprzęt chirurgiczny czy anestezjologiczny [1–4]. *Candida* jest głównym czynnikiem etiologicznym IFI u osób z upośledzoną odpornością, jak również u chorych bez zaburzeń immunologicznych, ale po przebytych

operacjach na jamie brzusznej, leczonych długotrwałe na oddziałach intensywnej terapii i żywionych pozajelitowo [4]. Do niedawna najczęstszym czynnikiem etiologicznym IFI była *Candida albicans*. Jednak według ostatnich danych u pacjentów z chorobami hematologicznymi obserwuje się wzrost częstości zakażeń wywołanych przez szczepy *non-albicans*, w tym *C. tropicalis* i *C. parapsilosis*, oraz szczepy odporne, takie jak *C. krusei* i *C. glabrata*, co prawdopodobnie jest spowodowane szerokim profilaktycznym i leczniczym stosowaniem preparatów z grupy azoli [5, 6]. Z kolei *C. parapsilosis* izoluje się często od chorych z centralnym cewnikiem żylnym oraz żywionych parenteralnie [4, 5].

Grzyby z rodzaju *Aspergillus* są drugą pod względem częstości grupą patogenów wywołujących IFI u pacjentów z chorobami hematologicznymi, ale pierwszą u chorych po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Zakażenia kropidlakowe w 80–90% przypadków wywołuje *A. fumigatus*, rzadziej — *A. flavus* i *A. niger*. Do zakażenia dochodzi zwykle drogą wziewną wskutek wdychania zarodników grzyba z powietrza. Następnie w drogach oddechowych, u osób z niedoborami odporności, rozpoczyna się inwazja grzyba do komórek nabłonkowych i ściany naczyń krwionośnych, prowadząc do martwicy tkanek. U osób zdrowych zarodniki *Aspergillus* są usuwane przez układ odpornościowy [2–4, 6].

W ostatnich latach zwiększa się częstość grzybic wywoływanych przez inne grzyby pleśniowe z rodzaju *Mucor*, *Rhizopus* czy *Absidia* (zygomykozy), które są saprofitami szeroko rozpowszechnionymi w przyrodzie. Do zakażeń układowych wywołanych tymi grzybami najczęściej dochodzi u osób z zaburzeniami odporności, zwykle drogą wziewną, rzadziej przez uszkodzoną skórę czy przewód pokarmowy. Charakteryzuje je ciężki przebieg kliniczny z zajęciem zatok obocznych nosa, mózgu i płuc [2].

Czynniki predysponujące do układowych zakażeń grzybiczych i metody zapobiegania

Wyodrębniono wiele czynników, które predysponują do układowych zakażeń grzybiczych. Najważniejszymi czynnikami ryzyka są neutropenia, zwłaszcza głęboka (liczba neutrofilów < 0,2 G/l) i długotrwała (> 9 dni), oraz limfopenia, w tym głównie dotycząca limfocytów CD4+. Zaburzenia te mogą być wynikiem samego procesu chorobowego, stosowanej chemioterapii, radioterapii lub immunosupresji i predysponują zarówno do zakażenia drożdża-

kami, jak i grzybami pleśniowymi. Ryzyko zakażenia zwiększa również przebyte splenektomia. Ważnym czynnikiem sprzyjającym zakażeniom grzybiczym jest uszkodzenie struktury i funkcji narządów w wyniku procesu zapalnego o innej etiologii, toksycznego działania leków, w następstwie cukrzycy, niewydolności nerek lub wątroby, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, a także zabiegów chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej czy klatki piersiowej. Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego i uszkodzenie skóry stanowią ryzyko zakażenia głównie drożdżakami, zaś przebyte infekcje układu oddechowego zwiększają prawdopodobieństwo inwazyjnej aspergilozy. Do zakażeń grzybiczych usposabia także obecność cewników w naczyniach, opłucnej, worku osierdziowym, otrzewnej czy sztuczne zastawki. Istotnym czynnikiem jest długotrwałe leczenie antybiotykami, zwłaszcza o szerokim spektrum, powodujące zniszczenie endogennej flory bakteryjnej i kolonizację tych miejsc przez grzyby, oraz przewlekła steroidoterapia. Czynnikiem predysponującym do zakażeń grzybiczych są również infekcje wirusowe, szczególnie wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i wirusem nabytego upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), oraz długotrwałe leczenie na oddziale intensywnej terapii, a w szczególności stosowanie sztucznej wentylacji i żywienia parenteralnego [1, 7]. W tabeli 1 przedstawiono grupy wysokiego ryzyka rozwoju IFI wywołanych drożdżakami lub grzybami pleśniowymi u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego [3, 8].

Możliwości zapobiegania zakażeniom wywołanym przez grzyby z rodzaju *Candida* są ograniczone, gdyż drożdżaki są komensalami błon śluzowych. Należy ograniczać transmisję zakażenia poprzez ręce personelu i osób odwiedzających, dlatego zawsze ważne jest staranne mycie rąk i właściwa pielęgnacja cewnika naczyniowego. Aby zapobiec kolonizacji błon śluzowych, można stosować leki miejscowe, takie jak nystatyna czy amfoterycyna B w postaci zawiesiny, ale w badaniach klinicznych nie potwierdzono ich wpływu na zmniejszenie częstości IFI [1–3].

Z kolei metodą o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez grzyby z rodzaju *Aspergillus* jest izolacja chorych w pomieszczeniach wyposażonych w wysokosprawne filtry powietrza służące do dezynfekcji powietrza (HEPA, *high-efficiency particulate air*). W zapobieganiu zakażeniom *Aspergillus* bardzo ważne jest unikanie potraw zawierających zarodniki grzyba (np. orzeszki ziemne), usuwanie kwiatów z pomieszczenia, w którym przebywa chory oraz dobra izolacja

Tabela 1. Grupy wysokiego ryzyka rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych wśród pacjentów z chorobami hematologicznymi (źródła: [3, 8])

Table 1. High risk groups of invasive fungal disease in hematology patients (sources: [3, 8])

Zakażenia drożdżakami

Pierwsze 3 tygodnie po allo-HSCT z intensywnym kondycjonowaniem

Po leczeniu dużymi dawkami arabinozydu cytozyny

Po leczeniu lekami uszkadzającym śluzówkę przewodu pokarmowego

Okres neutropenii ze stwierdzoną kolonizacją drożdżakami

Zakażenia grzybami pleśniowymi

Po allo-HSCT z GvHD wymagającą leczenia steroidami

Po allo-HSCT i opóźnioną regeneracją

Chorzy intensywnie leczeni z rozpoznaniem AML, MDS, ALL z neutropenią < 0,2 G/l trwającą > 21 dni

Neutropenia < 0,2 G/l oraz leczenie steroidami w dawce > 30 mg/d.

Przebyte zakażenie grzybicze w poprzednim okresie neutropenii

Ekspozycja na spory grzyba w otaczającym środowisku u chorych w okresie neutropenii

allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; GvHD (*graft versus host disease*) — choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna

takich pomieszczeń od miejsc, gdzie toczą się prace remontowe [1–3].

Z uwagi na fakt, że najważniejszym czynnikiem sprzyjającym IFI jest długotrwała i głęboka neutropenia, istotne znaczenie w zapobieganiu tym zakażeniom ma skracanie okresów neutropenii poprzez stosowanie granulocytarnych czynników wzrostu.

Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Oprócz wymienionych wyżej metod prewencji, w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju IFI stosuje się profilaktykę opartą na antybiotykach przeciwgrzybiczych. Wyróżnia się pierwotną i wtórną profilaktykę przeciwgrzybiczą. Profilaktyka pierwotna dotyczy chorych, u których wcześniej nie stwierdzano objawów zakażenia grzybiczego i powinno się ją rozpoczynać jednocześnie z chemioterapią lub leczeniem immunosupresyjnym [9, 10]. Profilaktyka wtórna obejmuje chorych, u których wcześniej rozpoznawano zakażenie grzybicze, a u których planuje się kolejną chemioterapię i/lub leczenie immunosupresyjne. Powinno się ją rozpoczynać przed włączeniem kolejnej chemio- lub immunoterapii [10].

Tabela 2. Grupy ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego u biorców allogenicznym komórkom macierzystym (źródła: [14, 16])**Table 2.** Risk groups of invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients (sources: [14, 16])

Wysokie ryzyko (15–30%)	Pośrednie ryzyko (5–15%)	Niskie ryzyko (1–5%)
Wiek > 40 lat	Wiek 19–40 lat	Wiek < 19 lat
Choroba inna niż CML	Niezgodność w układzie HLA	
Zaburzenie funkcji przeszczepu (<i>graft failure</i>)	Dawca niespokrewniony	
Steroidy	Prace remontowo-budowlane w otoczeniu	
GvHD		
Pora roku — lato		
Brak laminarnego przepływu powietrza		

CML (*chronic myelogenous leukemia*) — przewlekła białaczka szpikowa; GvHD (*graft versus host disease*) — choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; HLA (*human leukocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne

Według zaleceń najważniejszych grup ekspertów, takich jak: ECIL (*The European Conference on Infections in Leukemia*), IDSA (*The Infectious Diseases Society of America*), DGHO (*The German Society of Hematology and Oncology*), GITMO (*The Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo*) i HCT (*Hematopoietic Cell Transplant*), skupiających grupy robocze zajmujące się powikłaniami infekcyjnymi u biorców allo-HSCT, oraz NCCN (*The National Comprehensive Cancer Network*), profilaktyki pierwotnej nie powinno się stosować rutynowo u wszystkich chorych w okresie neutropenii, ale jedynie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, tj. u biorców allo-HSCT i chorych na ostre białaczki szpikowe (AML, *acute myeloid leukemia*), którzy są poddani chemioterapii indukującej lub reindukującej remisję. Uważa się, że stosowanie profilaktyki u pozostałych chorych w neutropenii nie jest konieczne, gdyż ryzyko rozwoju IFI jest u nich niskie, a zbyt szeroko stosowana profilaktyka przeciwgrzybicza sprzyja rozwojowi szczepów opornych [9–13]. U pacjentów poddanych autologicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) ryzyko rozwoju IFI również jest niskie, zatem profilaktykę przeciwgrzybiczą można u nich stosować wyłącznie opcjonalnie i powinna być ukierunkowana głównie na grzyby z rodzaju *Candida*. Należy podkreślić, że według rekomendacji NCCN zaleca się stosowanie flukonazolu wyłącznie u tych biorców auto-HSCT, u których rozwijają się objawy zapalenia błon śluzowych [12].

Profilaktyka pierwotna u biorców allo-HSCT

Inwazyjne zakażenia grzybicze są trudnym do leczenia powikłaniem allo-HSCT i istotnym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia. Częstość występowania IFI u biorców allo-HSCT jest wysoka i osiąga 16%. Mimo postępu związanego z wpro-

wadzeniem nowych leków przeciwgrzybiczych, wysoka pozostaje również śmiertelność wśród chorych z IFI. Ryzyko rozwoju IFI we wczesnym (od ok. +30. do +100. doby) i późnym (> +100. doba) okresie potransplantacyjnym szacuje się łącznie na 60%, natomiast w pierwszym okresie potransplantacyjnym, czyli w fazie neutropenii, sięga 40% [14–16]. Grupy ryzyka rozwoju IFI wśród biorców allo-HSCT przedstawiono w tabeli 2.

W dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych, obejmujących chorych poddanych allo-HSCT, przeanalizowano wiele antybiotyków przeciwgrzybiczych, które były stosowane w pierwotnej profilaktyce. Międzynarodowe rekomendacje dotyczące poszczególnych leków sformułowane przez wspomniane wyżej grupy ekspertów przedstawiono w tabeli 3. Głównymi parametrami decydującymi o skuteczności badanego leku były jego wpływ na zmniejszenie częstości IFI oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych [10, 12]. Rekomendowany okres profilaktyki pierwotnej u biorców allo-HSCT wynosi 90–100 dni. Powszechnie wiadomo, że w przypadkach przedłużającej się choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) lub leczenia immunosupresyjnego pierwotną profilaktykę należy kontynuować dłużej niż przez 100 dni [10].

Flukonazol jest uważany przez większość ekspertów za „złoty standard” u biorców allo-HSCT, ale rekomenduje się go jedynie w neutropenicznej fazie po allo-HSCT, tj. do czasu uzyskania wszczepu oraz tylko w profilaktyce kandydozy [10–13]. Zalecenia te oparto na pracach z przełomu lat 90. XX wieku, w których wykazano, że flukonazol stosowany do + 75. doby po allo-HSCT, w porównaniu z placebo, istotnie wydłuża całkowity czas przeżycia chorych, ogranicza ryzyko inwazyjnej kandydozy oraz zmniejsza częstość jelitowej postaci

Tabela 3. Międzynarodowe rekomendacje dotyczące pierwotnej profilaktyki u biorców allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (źródła: [10, 12])**Table 3.** The international guidelines for primary antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients (sources: [10, 12])

Antybiotyki	IDSA	ECIL-3	DGHO	GITMO	Grupa HCT	NCCN
Flukonazol 400 mg <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>	AI ¹	AI ³ , CI ⁴	AI ³	AI ³	AI ¹⁻³	1 ³
Itrakonazol 200 mg <i>i.v.</i> → 200 mg 2 ×/d. <i>p.o.</i>	BI ²	BI ^{3,4}	CI	Możliwa opcja przy haplo-HSCT lub CBT	CI ¹ , BI ²	2B ³
Pozakonazol 200 mg 3 ×/d. <i>p.o.</i>	AI ^{1,2}	AI ⁴	AI ⁴	AI ⁴	BI ⁴	2B ^{3,4}
Worykonazol 200 mg 2 ×/d. <i>p.o.</i>	–	AI ^{3,4} tymczasowe	–	–	BI ¹⁻⁴	2B ^{3,4}
Mykafungina 50 mg/kg mc. raz/d. <i>i.v.</i>	AI ¹ (mykafungina)	CI ³ (mykafungina)	CI ³ (mykafungina)	Możliwa opcja przy haplo-HSCT lub CBT	BI ^{1,2} (mykafungina)	1 ³ , 2B ⁴ (mykafungina)
Amfoterycyna B	–	CI ^{3,4}	–	Możliwa opcja przy haplo-HSCT lub CBT (forma liposomalna)	–	2B ^{3,4} (forma lipidowa)
Liposomalna amfoterycyna B w aerozolu	B	BI ^{4,5}	–	–	BII	–

Według IDSA, ECIL-3, DGHO, GITMO i grupy HCT: I–III — 3-stopniowy system jakości dowodu, A–E — 5-stopniowy system siły rekomendacji. Według NCCN: 1 — rekomendacje oparte na dowodach o wysokim poziomie z jednolitym konsensusem NCCN; 2A — rekomendacje oparte na dowodach o niższym poziomie z jednolitym konsensusem NCCN; 2B — rekomendacje oparte na dowodach o niższym poziomie z niejednolitym konsensusem NCCN; ¹profilaktyka kandydozy; ²profilaktyka aspergilozy; ³neutropeniczna faza po allo-HSCT; ⁴faza GvHD po allo-HSCT; ⁵w połączeniu z flukonazolem; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; ECIL — *The European Conference on Infections in Leukemia*; IDSA — *The Infectious Diseases Society of America*; DGHO — *The German Society of Hematology and Oncology*; GITMO — *The Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo*; HCT — *Hematopoietic Cell Transplant* (grupy robocze zajmujące się powikłaniami infekcyjnymi u biorców allo-HSCT); NCCN — *The National Comprehensive Cancer Network*; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; GvHD (*graft versus host disease*) — choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; CBT (*cord blood transplantation*) — przeszczepienie krwi pępowinowej

GvHD w stopniu II–IV [17–19]. W opublikowanych ostatnio rekomendacjach ECIL-3 podkreśla się jednak, że w ośrodkach transplantacyjnych niewyposażonych w filtry HEPA oraz w ośrodkach o wysokiej częstotliwości zakażeń grzybami pleśniowymi profilaktyka flukonazolem, który nie wykazuje aktywności wobec grzybów pleśniowych, powinna być wsparta szczegółową diagnostyką w kierunku inwazyjnej aspergilozy, obejmującą oznaczanie galaktomannanu w surowicy krwi i badanie tomografii komputerowej lub empiryczne leczenie przeciwgrzybicze lekami aktywnymi wobec grzybów pleśniowych [10]. Należy również pamiętać, że w ostatnich latach zmieniła się epidemiologia zakażeń grzybami drożdżakowymi i obserwuje się zwiększoną częstość zakażeń wywołanych przez grzyby odporne na flukonazol, takie jak *Candida krusei* i *Candida glabrata*. Dlatego w ośrodkach o dużej częstotliwości występowania tych gatunków *Candida* flukonazol nie powinien być lekiem z wyboru w profilaktyce pierwotnej [12].

Skuteczność itraconazolu, stosowanego początkowo dożylnie, a następnie w formie doustnej zawie-

siny, porównywano ze skutecznością flukonazolu w dwóch dużych, prospektywnych badaniach klinicznych [20, 21]. W pierwszym badaniu itraconazol, w czasie stosowania profilaktyki, znacząco zmniejszał częstość udokumentowanych IFI w porównaniu z flukonazolem (7% v. 15%; $p = 0,03$), szczególnie tych wywołanych przez grzyby pleśniowe (5% v. 12%; $p = 0,03$) [20]. W drugim badaniu itraconazol również znacząco zmniejszał, w porównaniu z flukonazolem, częstość udokumentowanych IFI (9% v. 25%; $p = 0,01$), a ponadto w analizie wielowariancyjnej profilaktyka itraconazolem była niezależnym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie częstości IFI [21]. Jednak w żadnym z tych badań nie wykazano, by profilaktyczne stosowanie itraconazolu wpływało na zmniejszenie ogólnej śmiertelności chorych po allo-HSCT. Zaobserwowano natomiast, że 36% chorych w pierwszym badaniu musiało przerwać stosowanie itraconazolu z powodu hepatotoksyczności i objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z 16% chorych otrzymujących profilaktycznie flukonazol ($p < 0,001$) [20]. Dlatego itracona-

zol można rozważać jako jedną z opcji w pierwotnej profilaktyce u biorców allo-HSCT, ale wtedy powinien być brany pod uwagę profil toksyczności leku oraz jego potencjalne, niekorzystne interakcje z innymi lekami metabolizowanymi w wątrobie przy udziale cytochromu P450. Zaleca się ostrożność w stosowaniu itrakonazolu w fazie GvHD po allo-HSCT, w której podaje się leki immunosupresyjne [10, 12].

Pozakonazol, lek z grupy nowej generacji azoli, ma najlepsze rekomendacje większości międzynarodowych grup ekspertów w pierwotnej profilaktyce u chorych po allo-HSCT, w szczególności w fazie ostrej i/lub przewlekłej GvHD [10–13]. Spośród badań klinicznych nad profilaktycznym stosowaniem pozakonazolu najważniejsza praca dotyczy jego porównania z flukonazolem u biorców allo-HSCT, u których rozwinęły się objawy ostrej (II–IV stopień) lub przewlekłej GvHD i byli leczeni immunosupresyjnie [22]. Do badania włączono łącznie 600 chorych, którzy profilaktycznie otrzymywali pozakonazol w dawce 200 mg 3 razy dziennie w formie zawiesiny doustnej lub flukonazol w dawce 400 mg raz dziennie doustnie (*p.o.*, *per os*) przez ustalony okres od momentu randomizacji do +112. dnia. Chorzy, którzy przegrali profilaktykę z powodu IFI lub objawów niepożądanych, byli nadal obserwowani przez łączny czas 112 dni. W ciągu 112 dni nie wykazano istotnego statystycznie zmniejszenia częstości IFI u chorych otrzymujących pozakonazol w porównaniu z grupą przyjmującą flukonazol (5,3% *v.* 9%; $p = 0,074$), ale zaobserwowano znaczącą redukcję częstości udowodnionych lub prawdopodobnych inwazyjnych aspergiloz (2,3% *v.* 7%; $p = 0,006$). Z kolei analiza obejmująca tak zwany okres ekspozycji na badany lek, a więc czas liczony od podania pierwszej dawki leku do 7 dni po podaniu ostatniej dawki, wykazała, że pozakonazol istotnie zmniejszył częstość udowodnionych lub prawdopodobnych IFI w porównaniu z flukonazolem (2,4% *v.* 7,6%; $p = 0,004$), w szczególności inwazyjnej aspergilozy (1% *v.* 5,9%; $p = 0,001$), a także odsetek zgonów z powodu IFI (1% *v.* 4%; $p = 0,046$) [22]. Na podstawie wyników tego badania eksperci IDSA, ECIL-3, DGHO, GITMO rekomendują (A1) stosowanie pozakonazolu w pierwotnej profilaktyce u chorych po allo-HSCT w fazie GvHD, ale obecnie nie ma badań dotyczących stosowania tego leku w fazie neutropenicznej po allo-HSCT [10–12]. Z kolei rekomendacje grup HCT i NCCN są nieco niższe (tab. 3), co może wynikać z różnic w definicji punktów końcowych powyższego badania, gdyż pozakonazol istotnie wpływał na częstość IFI wtedy, gdy analizowano okres stosowania leku, a nie założony, czyli 112-dniowy czas trwania badania [10].

W ostatnich 2 latach opublikowano w pełnej wersji wyniki dwóch badań randomizowanych dotyczących stosowania worykonazolu w pierwotnej profilaktyce u chorych po allo-HSCT [23, 24]. W pierwszym badaniu porównywano worykonazol w dawce 200 mg 2 razy dziennie *p.o.* z flukonazolem 400 mg raz dziennie *p.o.* u łącznie 600 chorych [23]. Leki stosowano przez 100 dni, licząc od momentu rozpoczęcia procedury allo-HSCT, albo przez 180 dni, w przypadku chorych otrzymujących steroidy i/lub poddanych leczeniu immunosupresyjnemu albo z liczbą komórek CD4+ w dniach +90. do +100. poniżej 200/ μ l. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od IFI lub zgonu z powodu IFD (FFS, *fungus-free survival*) w +180. dniu badania. Mimo obserwowanej w grupie otrzymującej worykonazol, w porównaniu z grupą przyjmującą flukonazol, tendencji do mniejszej częstości IFI (7,3% *v.* 11,2%; $p = 0,12$), a także inwazyjnych aspergiloz (9% *v.* 17%; $p = 0,09$), FFS w obu grupach były porównywalne (78% *v.* 75%; $p = 0,49$, odpowiednio). Należy podkreślić, że w tym badaniu chorzy byli intensywnie monitorowani w kierunku rozwoju IFI, tj. przez pierwsze 60 dni po allo-HSCT oznaczano galaktomannan 2 razy w tygodniu, a następnie raz w tygodniu do +100. dnia. W przypadku dodatniego wyniku badania lub innych objawów klinicznych sugerujących IFI u chorego przeprowadzano dokładną diagnostykę obrazową włącznie z pobraniem materiału do badań mykologicznych i w podejrzanych przypadkach włączano empiryczne leczenie przeciwgrzybicze, utrzymując jednocześnie profilaktykę przeciwgrzybiczą badanym lekiem [23].

W drugim badaniu porównywano skuteczność worykonazolu (200 mg 2 razy/d.) ze skutecznością itrakonazolu (200 mg 2 razy/d.), które stosowano przez co najmniej 100 dni, do maksymalnie 180 dni, u 489 chorych po allo-HSCT [24]. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie do +180. dnia bez udowodnionego i/lub prawdopodobnego IFI (FFS) oraz bez konieczności przerwania profilaktyki z powodu jej nietolerancji na więcej niż 14 dni, w okresie co najmniej 100 dni po allo-HSCT. Zaobserwowano przewagę worykonazolu nad itrakonazolem w odniesieniu do FFS (48,7% *v.* 33,2%; $p < 0,01$) oraz tolerancji profilaktyki do +100. dnia (53,6% *v.* 39%; $p < 0,01$). W przypadku stosowania worykonazolu najczęściej obserwowano hepatotoksyczność (12,9% chorych), natomiast w przypadku podawania itrakonazolu — objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności (15,8%), wymioty (16,6%), biegunka (10,4%) [24]. Należy jednak zwrócić uwagę, że w tym badaniu częstość udowodnionych i/lub prawdopodobnych IFI była

bardzo niska — 1,3% w grupie otrzymującej worykonazol i 2,3% w grupie przyjmującej itraconazol. Biorąc po uwagę wyniki powyższych dwóch badań, ECIL-3 rekomenduje wysoko (AI) worykonazol, zarówno w fazie neutropenicznej, jak i GvHD u biorców allo-HSCT, jednak ponieważ w czasie publikowania rekomendacji wyniki powyższych badań nie ukazały się jeszcze w formie pełnych prac, zalecenia te wydano jako tymczasowe (tab. 3) [10, 12].

Echinokandyny, z uwagi na dostępną tylko formę dożylną, można stosować w profilaktyce jedynie we wczesnej, neutropenicznej fazie po allo-HSCT. Trudno jest natomiast stosować te leki w okresie GvHD, który zwykle trwa do końca 3. miesiąca, i jest obciążony wysokim ryzykiem IFI [10, 12]. Z tego powodu eksperci, z wyjątkiem IDSA i NCCN, nie zalecają echinokandyn jako pierwszej opcji w profilaktyce pierwotnej (tab. 3). Grupa ekspertów IDSA rekomenduje (AI) mykafunginę w profilaktyce kandydozy, a NCCN — w fazie neutropenicznej po allo-HSCT do +75. doby. oraz w neutropenii po auto-HSCT do czasu jej ustąpienia. Rekomendacje te są oparte na wynikach badania, w którym mykafunginę w dawce 50 mg/kg mc. *i.v.* podawaną raz dziennie porównywano z flukonazolem stosowanym w dawce 400 mg *i.v.* raz dziennie u 884 biorców auto- lub allo-HSCT. Wykazano przewagę mykafunginy nad flukonazolem (80% *v.* 73,5%; $p = 0,03$) w odniesieniu do punktu końcowego badania, którym była skuteczność profilaktyki mierzona jako brak udowodnionych i/lub prawdopodobnych i/lub możliwych IFI w czasie stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej [25]. Należy jednak podkreślić, że częstość IFI obserwowana w tym badaniu była niska (1,6% w grupie przyjmujących mykafunginę i 2,4% w grupie otrzymujących flukonazol), prawdopodobnie z powodu dużej liczby chorych leczonych auto-HSCT [10, 25].

Liposomalna i lipidowa forma amfoterycyny B nie były intensywnie badane w pierwotnej profilaktyce u chorych po allo-HSCT, dlatego leki te nie są powszechnie rekomendowane w tym wskazaniu (tab. 3) [10, 12].

Należy wspomnieć, że włoska grupa GITMO wśród biorców allo-HSCT wyróżnia chorych obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem rozwoju IFI, tj. biorców krwi pępowinowej oraz haploidentycznego przeszczepu rodzinnego. Grupa ekspertów GITMO rekomenduje u tych chorych stosowanie pierwotnej profilaktyki skierowanej głównie przeciwko grzybom pleśniowym i preferencyjnie proponuje stosowanie liposomalnej amfoterycyny albo alternatywnie itraconazolu lub echinokandyn we wczesnej fazie po przeszczepieniu [26].

Profilaktyka pierwotna u chorych na ostre białaczki

Pierwotną profilaktykę przeciwgrzybiczą rekomenduje się, według ECIL-3, u chorych na AML lub zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*), którzy są poddani chemioterapii indukującej i konsolidującej remisję [10]. Z kolei IDSA zaleca pierwotną profilaktykę u chorych na AML, u których stosuje się chemioterapię indukującą i reindukującą remisję [13]. Leczenie profilaktyczne powinno być stosowane do czasu ustąpienia czynników ryzyka IFI, w tym przede wszystkim do czasu rekonstrukcji hematologicznej [10–13].

W latach 90. XX wieku opublikowano wyniki trzech dużych badań klinicznych, w których porównywano stosowanie flukonazolu w dawce 400 mg/dobę z placebo w fazie neutropenii u chorych na ostre białaczki [27–29]. W żadnym z tych badań nie wykazano, aby profilaktyka flukonazolem zmniejszała ogólną śmiertelność chorych. Winston i wsp. [27] zaobserwowali, że flukonazol w porównaniu z placebo zmniejszył częstość kolonizacji grzybami z rodzaju *Candida* (29% *v.* 68%; $p < 0,001$) i ograniczył częstość udowodnionych zakażeń grzybiczych (9% *v.* 21%; $p = 0,02$), ale nie wpływał na mniejszą częstość IFI (4% *v.* 8%; $p = 0,3$). Z kolei badacze kanadyjscy wykazali, że flukonazol w porównaniu z placebo zmniejszył częstość udowodnionych IFI (3% *v.* 17%; $p = 0,0003$) [29], ale we wcześniejszym badaniu Schaffner i wsp. [28] nie obserwowano takiej korelacji. Mimo tych wyników i obserwowanego wzrostu częstości zakażeń gatunkami *Candida* opornymi na flukonazol lek ten, według ECIL-3 i DGHO, jest opcjonalnie zalecany w pierwotnej profilaktyce (tab. 4), jednak pod warunkiem prowadzenia szczegółowej diagnostyki w kierunku zakażeń grzybami pleśniowymi w ośrodkach bez filtrów HEPA lub z wysoką częstością zakażeń *Aspergillus*. Natomiast IDSA rekomenduje flukonazol jako jeden z leków pierwszego wyboru w profilaktyce kandydozy u chorych na AML [13]. Te różnice w zaleceniach tłumaczy się faktem, że niektórzy eksperci brali pod uwagę korzystny profil bezpieczeństwa flukonazolu mimo braku skuteczności wobec grzybów pleśniowych [12].

Podobne zalecenia przedstawiono dla itraconazolu (tab. 4), bo chociaż lek ten jest aktywny wobec grzybów pleśniowych, to około 1/3 chorych nie kontynuuje profilaktyki z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, wątroby i niekorzystnych interakcji z innymi lekami [20, 21]. Zauważono ponadto, że skuteczność itraconazolu w profilaktyce ściśle zależy od dawki. Powszechnie rekomenduje się stosowanie itraconazolu w dawce

Tabela 4. Międzynarodowe rekomendacje dotyczące pierwotnej profilaktyki u chorych na ostre białaczki szpikowe (źródła: [10, 12])**Table 4.** The international guidelines for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia (sources: [10, 12])

Antybiotyk	IDSA	ECIL-3	DGHO	GITMO	Grupa HCT	NCCN
Flukonazol 50–400 mg <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i>	AI ¹	CI	CI	–	–	–
Itrakonazol 200 mg <i>i.v.</i> → 200 mg 2 ×/d. <i>p.o.</i>	AI ^{1,2}	CI	CI	–	–	–
Pozakonazol 200 mg 3 ×/d. <i>p.o.</i>	AI ^{1,2}	AI	AI	–	–	1
Worykonazol 200 mg 2 ×/d. <i>p.o.</i>	–	–	–	–	–	2B
Kaspofungina 50 mg/kg mc. raz/d. <i>i.v.</i>	BII ¹ (kaspofungina)	–	CI (kaspofungina)	–	–	–
Amfoterycyna B	–	CI	CII (forma liposomalna) EI (deoksycholan)	–	–	2B (forma lipidowa)
Liposomalna amfoterycyna B w aerozolu 10 mg 2 ×/tydz.	–	BII ³	BII ³	–	–	–

Według IDSA, ECIL-3, DGHO, GITMO i grupy HCT: I–III — 3-stopniowy system jakości dowodu, A–E — 5-stopniowy system siły rekomendacji. Według NCCN: 2B — rekomendacje oparte na dowodach o niższym poziomie z niejednotłym konsensusem NCCN; ¹profilaktyka kandydozy; ²profilaktyka aspergilozy; ³w połączeniu z flukonazolem; *i.v.* (intravenous) — dożylnie; *p.o.* (per os) — doustnie; ECIL — The European Conference on Infections in Leukemia; IDSA — The Infectious Diseases Society of America; DGHO — The German Society of Hematology and Oncology; GITMO — The Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo; HCT — Hematopoietic Cell Transplant (grupy robocze zajmujące się powikłaniami infekcyjnymi u biorców allo-HSCT); NCCN — The National Comprehensive Cancer Network

2,5 mg/kg mc. 2 razy dziennie w postaci doustnego roztworu oraz systematyczne monitorowanie stężenia leku w osoczu, które powinno przekraczać 500 ng/ml [12, 30].

W randomizowanym, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu porównano pozakonazol stosowany w dawce 200 mg 3 razy dziennie w formie zawiesiny *p.o.* z flukonazolem w dawce 400 mg raz dziennie *p.o.* oraz itrakonazolem w dawce 200 mg 2 razy dziennie *p.o.* u 304 chorych na AML lub MDS poddanych chemioterapii indukującej lub reindukującej z powodu pierwszego nawrotu choroby [31]. Wykazano mniejszą częstość udowodnionych lub prawdopodobnych IFI u chorych poddanych profilaktyce pozakonazolem w porównaniu z grupami przyjmującymi flukonazol lub itrakonazol (2% *v.* 8%; $p < 0,001$), w tym również inwazyjnych aspergiloz (1% *v.* 7%; $p < 0,001$). Zaobserwowano ponadto, że czas przeżycia chorych otrzymujących pozakonazol był istotnie dłuższy ($p = 0,04$) niż pacjentów przyjmujących flukonazol lub itrakonazol. Działania niepożądane, głównie ze strony przewodu pokarmowego, częściej obserwowano w grupie, w której stosowano pozakonazol, niż w grupach, w których podawano flukonazol lub itrakonazol (6% *v.* 2%; $p = 0,01$) [31]. Na podstawie tego badania pozakonazol jest najwyższej rekomendowany (tab. 4) w pierwotnej profilaktyce u chorych na AML obarczonych wysokim ryzykiem rozwoju inwazyjnej aspergilozy [10–13]. W tym roku opublikowano również wyni-

ki jednoośrodkowego badania grupy włoskiej, w którym porównywano pozakonazol (200 mg 3 razy/d. w formie zawiesiny *p.o.*) z amfoterycyną B (2 mg/d. w formie zawiesiny *p.o.*) u chorych na AML poddanych chemioterapii indukującej [32]. Wykazano, że w grupie przyjmującej pozakonazol, w porównaniu z amfoterycyną B, mniejsza była częstość udowodnionych lub prawdopodobnych IFI (23,2% *v.* 51,7%; $p = 0,002$), jak również mniejsza była częstość udowodnionych aspergiloz (15% *v.* 43%; $p = 0,002$). U chorych poniżej 60. roku życia otrzymujących pozakonazol obserwowano wydłużenie czasu przeżycia mierzonego w 4. miesiącu od zakończenia chemioterapii w porównaniu z chorymi przyjmującymi amfoterycynę B ($p = 0,03$), ale nie wykazano takiej korelacji w 12. miesiącu obserwacji [32]. Należy zauważyć, że częstość IFI w badaniu była relatywnie wysoka w porównaniu z tymi raportowanymi w wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach. Autorzy podkreślają jednak, że są to wyniki odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną, gdyż do badania włączano chorych na AML wysokiego ryzyka, którzy zwykle nie są poddawani randomizacji do badań klinicznych, 38% chorych było powyżej 60. roku życia, a 25% chorych miało wtórną AML. Ponadto chorzy byli hospitalizowani w dwuosobowych salach, ale bez filtrów HEPA, natomiast prowadzono dokładną i wysoko zaawansowaną diagnostykę w kierunku IFI wywołanych przez grzyby pleśniowe [32].

Obecnie brakuje rekomendacji dla worykonazolu w pierwotnej profilaktyce u chorych na AML, gdyż w czasie ich publikowania nie ukazały się wyniki prospektywnych badań, które wskazywałyby na jego skuteczność w redukcji liczby przypadków IFI [10–13]. Jedynie NCCN w swoich zaleceniach (2B) podaje, że worykonazol może być stosowany opcjonalnie u chorych na AML lub MDS w fazie neutropenii (tab. 4). Należy wspomnieć, że w 2011 roku opublikowano wyniki otwartego, randomizowanego badania, w którym porównywano worykonazol (400 mg *i.v.* co 12 h przez 2 dni, a następnie 300 mg co 12 h) z itrakonazolem (200 mg *i.v.* co 12 h przez 2 dni, a następnie 200 mg *i.v.* raz/d.) w profilaktyce pierwotnej u 123 chorych na AML i MDS wysokiego ryzyka, którzy byli poddani chemioterapii indukującej lub pierwszej reindukującej [33]. Nie zaobserwowano różnic w zakresie częstości udowodnionych lub prawdopodobnych IFI (0% dla worykonazolu *v.* 4% dla itrakonazolu; $p = 0,17$), co tłumaczy się niższą, od zakładanej, rekrutacją chorych do badania [12, 33].

Nie ma dostatecznych danych z badań randomizowanych, aby zalecać echinokandyny w pierwotnej profilaktyce u chorych na AML (tab. 4) [10–13]. W otwartym, randomizowanym badaniu porównano kaspofunginę stosowaną w dawce 50 mg/kg mc. *i.v.* z itrakonazolem (200 mg 2 razy/d. *i.v.* przez 2 dni, a następnie 200 mg *i.v.* raz/d.) u 192 chorych na AML lub MDS wysokiego ryzyka, których poddano chemioterapii indukującej. Zaobserwowano, że częstość udowodnionych lub prawdopodobnych IFI była niska (6%) i podobna w obu grupach chorych [34].

Antybiotyki polienowe stosowane *i.v.* w pierwotnej profilaktyce u chorych na AML były przedmiotem kilku badań klinicznych. Deoksycholan amfoterycyny B, z uwagi na nefrotoksyczność i objawy alergiczne związane z infuzją, nie jest rekomendowany w pierwotnej profilaktyce [10–13]. Liposomalną amfoterycynę B, stosowaną w trzech różnych dawkach: 1 mg/kg mc. codziennie [35], 2 mg/kg mc. 3 razy w tygodniu [36] i 50 mg/dobę co drugi dzień [37], porównywano z placebo oraz z brakiem profilaktyki. Jedynie w ostatnim badaniu wykazano mniejszą częstość udowodnionych lub prawdopodobnych IFI u chorych otrzymujących liposomalną amfoterycynę B w porównaniu z grupą pacjentów nieobjętych profilaktyką (6,7% *v.* 35%; $p = 0,0001$), w tym również obserwowano mniejszą częstość inwazyjnych aspergiloz ($p = 0,0057$) [37]. W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu pilotażowym stosowano liposomalną amfoterycynę B w dawce 10 mg/kg mc. *i.v.* raz w tygodniu przez 4 tygodnie u chorych na AML i biorców allo-HSCT

[38]. Obserwowano dobrą tolerancję leku wśród chorych na AML, ale znaczną nefrotoksyczność u biorców allo-HSCT. Na podstawie wyników wymienionych wyżej badań amfoterycyna *i.v.* jest zalecana jedynie opcjonalnie u chorych na AML (tab. 4).

Liposomalna amfoterycyna B w formie aerozolu, w dawce 10 mg 2 razy w tygodniu, była porównywana z placebo w randomizowanym badaniu u 271 chorych na AML lub MDS (50% pacjentów) oraz u biorców auto- lub allo-HSCT [39]. Wszyscy chorzy byli dodatkowo poddani profilaktyce flukonazolem. Wykazano, że częstość udowodnionych lub prawdopodobnych IFI była istotnie mniejsza u chorych otrzymujących amfoterycynę w aerozolu (4% *v.* 14%; $p = 0,005$). Jednak w obu grupach odnotowano przerywanie stosowania aerozolu (35% w grupie otrzymującej liposomalną amfoterycynę *v.* 27% w grupie przyjmującej placebo), głównie z powodu nietolerancji i trudności technicznych z prawidłowym wykonywaniem inhalacji. Należy zauważyć, że ta strategia profilaktyki nie chroni chorego przed pozapłucnymi IFI, ale mimo tych ograniczeń eksperci rekomendują (BI wg ECIL-3, BII wg DGHO) liposomalną amfoterycynę B w aerozolu u chorych na AML (tab. 4) [10–12].

Profilaktyka wtórna

Według definicji ECIL-3 celem wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej jest zapobieganie nawrotowi uprzednio przebytego lub pojawieniu się nowego IFI u chorych, którzy rozpoczynają kolejny cykl chemioterapii i/lub procedurę allo-HSCT, z przewidywanym wydłużonym okresem neutropenii lub ciężkiej immunosupresji. Profilaktykę wtórna powinna się rozpoczynać przed włączeniem kolejnej chemioterapii [10, 12].

W retrospektywnych badaniach zaobserwowano, że ryzyko nawrotu IFI wynosi aż 20–50% u chorych z wcześniej rozpoznany zakażeniem grzybiczym, którzy rozpoczynają procedurę allo-HSCT lub kolejną intensywną chemioterapię z powodu AML [40–42]. Biorców allo-HSCT z wywiadem w kierunku IFI w porównaniu z pacjentami bez takiego wywiadu cechują krótsze przeżycie całkowite (56% *v.* 77%; $p = 0,0001$) i większa śmiertelność związana z transplantacją (38% *v.* 21%; $p = 0,0001$), głównie z powodu inwazyjnej aspergilozy i innych powikłań płucnych [40]. W dwóch, dużych retrospektywnych badaniach wykazano, że chorych po allo-HSCT, którzy są poddani wtórnej profilaktyce przeciwgrzybiczej, cechuje mniejsze ryzyko rozwoju IFI niż chorych niepoddanych profilaktyce [43, 44]. Zhang i wsp. [45] retrospektywnie przeanalizowali skuteczność wtórnej profilaktyki przeciw-

Tabela 5. Międzynarodowe rekomendacje dotyczące wtórnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u biorców allo-genicznych krwiotwórczych komórek macierzystych i chorych na ostre białaczki szpikowe (źródła: [10, 12])
Table 5. The international guidelines for secondary antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with acute myeloid leukemia (sources: [10, 12])

Lek	IDSA	ECIL-3	DGHO	GITMO	Grupa HCT	NCCN
Opcjonalny	–	All	–	AIII	All	2B

Według IDSA, ECIL-3, DGHO, GITMO i grupy HCT: I–III — 3-stopniowy system jakości dowodu, A–E — 5-stopniowy system siły rekomendacji. Według NCCN: 2B — rekomendacje oparte na dowodach o niższym poziomie z niejednorodnym konsensem NCCN; ECIL — *The European Conference on Infections in Leukemia*; IDSA — *The Infectious Diseases Society of America*; DGHO — *The German Society of Hematology and Oncology*; GITMO — *The Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo*; HCT — *Hematopoietic Cell Transplant* (grupy robocze zajmujące się powikłaniami infekcyjnymi u biorców allo-HSCT); NCCN — *The National Comprehensive Cancer Network*

grzybiczej u 49 biorców allo-HSCT z wcześniejszymi IFI. Wykazali, że 2-letnie skumulowane ryzyko niepowodzenia wtórnej profilaktyki i rozwoju IFI wynosi 18,4%, a ryzyko zgonu związanego z IFI — 6,1%. Autorzy wyodrębnili cztery czynniki ryzyka niepowodzenia wtórnej profilaktyki, takie jak: czas między rozpoznaniem IFI i allo-HSCT krótszy niż 12 tygodni, rezydualne zmiany po przebyciu IFI, rozwój infekcji CMV po allo-HSCT, stosowanie steroidów z powodu GvHD [45].

Do tej pory opublikowano wyniki tylko jednego prospektywnego, wieloośrodkowego badania, w którym oceniano worykonazol we wtórnej profilaktyce u 45 biorców allo-HSCT z wcześniejszym wywiadem udowodnionego lub prawdopodobnego IFI [46]. Worykonazol stosowano *i.v.* w dawce nasycającej 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez 2 dni, a następnie 4 mg/kg mc. co 12 godzin lub doustnie w dawce nasycającej 400 mg co 12 godzin przez 2 dni, a następnie 200 mg co 12 godzin. Mediana okresu wtórnej profilaktyki wynosiła 94 dni. W czasie 12 miesięcy po allo-HSCT tylko u 3 chorych (6,7%) obserwowano IFI — dwa nawroty IFI pod postacią kandydemii i scedosporiozy, która zakończyła się zgonem pacjenta, oraz jedną, nową zygomykozę u chorego z wywiadem inwazyjnej aspergilozy. Obserwowana w tym badaniu częstość IFI jest znacznie niższa niż w grupach historycznych, co może sugerować, że worykonazol jest skutecznym lekiem w tej grupie chorych [46].

Obecnie jednak brakuje badań, w których porównano by poszczególne leki przeciwgrzybicze we wtórnej profilaktyce, dlatego nie ustalono zaleceń dotyczących ich wyboru (tab. 5). W wyborze leku należy uwzględnić rodzaj patogenu, który wcześniej wywołał zakażenie grzybicze, oraz odpowiedź chorego na zastosowane wówczas leczenie [10–13]. Czas trwania wtórnej profilaktyki również nie został precyzyjnie określony. Uważa się, że u biorców allo-HSCT powinna być stosowana przez cały okres immunosupresji [42, 43, 47].

Podsumowanie

Korzystny wpływ stosowania przeciwgrzybiczej profilaktyki jest najbardziej widoczny w grupie chorych wysokiego ryzyka rozwoju IFI, a więc wśród biorców allo-HSCT oraz u chorych na AML i MDS poddanych intensywnej chemioterapii indukującej lub reindukującej remisję. Przy wyborze leku należy się kierować międzynarodowymi rekomendacjami, ale powinno się również uwzględnić epidemiologię zakażeń w danym ośrodku, spektrum działania i objawy niepożądane leku przeciwgrzybiczego, interakcje z innymi lekami oraz koszt terapii.

Wiele zagadnień dotyczących profilaktyki przeciwgrzybiczej wymaga jeszcze dalszych badań. Nie wszystkie grupy ekspertów rekomendują stosowanie profilaktyki pierwotnej u chorych AML podczas chemioterapii konsolidującej. Nie ma obecnie zaleceń odnośnie do stosowania pierwotnej profilaktyki u chorych na ostre białaczki limfoblastyczne leczonych według podobnych schematów, jak w przypadku AML, a przy ewentualnym stosowaniu profilaktyki u tych chorych należy pamiętać, że worykonazol, itraconazol i pozakonazol są silniejszymi inhibitorami cytochromu P450 niż flukonazol i mogą zmniejszać metabolizm leków będących pochodnymi alkaloidów *Vinca*, nasilając ich toksyczność.

W przypadku procedury allo-HSCT z wykorzystaniem krwi pępowinowej czy haploidentycznego dawcy ryzyko IFI jest bardzo wysokie, a więc prawdopodobnie u takich chorych wskazana będzie profilaktyka bardziej intensywna i przedłużona zarówno w fazie neutropenicznej, jak i po rekonstytucji układu krwiotwórczego. Chociaż wtórna profilaktyka jest szeroko stosowana w codziennej praktyce klinicznej, to mało jest prospektywnych badań randomizowanych, które pozwoliłyby na sformułowanie jednolitych zaleceń odnośnie do wskazań, czasu jej stosowania oraz wyboru leku.

Piśmiennictwo

1. Biliński P., Seferyńska I., Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkol. Prakt. Klin.* 2008; 1: 15–24.
2. Dzierżanowska-Fangrat K. Patogeneza inwazyjnych grzybic układowych. W: Dzierżanowska D. (red.). *Zakażenia grzybicze — wybrane zagadnienia*. α -medica Press, Bielsko-Biala 2006: 40–55.
3. Warzocha K., Seferyńska I. Zakażenia grzybicze w hematologii. W: Dzierżanowska D. (red.). *Zakażenia grzybicze — wybrane zagadnienia*. α -medica Press, Bielsko-Biala 2006: 137–153.
4. Clark T.A., Hajjeh R.A. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002; 15: 569–574.
5. Tortorano A.M., Kibbler C., Peman J., Bernhardt H., Klingspor L., Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2006; 27: 359–66.
6. Kontoyiannis D.P., Marr K.A., Park B.J. i wsp. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 1091–1100.
7. Fukuda T., Boeckh M., Carter R.A. i wsp. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102: 827–833.
8. Martino R., Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 138–154.
9. Maertens J., Frère P., Lass-Flörl C., Heinz W., Cornely O.A. Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients. *Eur. J. Cancer* 2007; supl. 5: 43–48.
10. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R. i wsp. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3 — 2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 709–718.
11. Cornely O.A., Böhme A., Buchheidt D. i wsp. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica* 2009; 94: 113–122.
12. Hicheri Y., Toma A., Maury S., Pautas C., Mallek-Kaci H., Cordonnier C. Updated guidelines for managing fungal diseases in hematology patients. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2010; 8: 1049–1060.
13. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. i wsp. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52: e56–e93.
14. Upton A., Kirby K.A., Carpenter P., Boeckh M., Marr K.A. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 531–540.
15. Martino R., Parody R., Fukuda T. i wsp. 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.
16. Neofytos D., Horn D., Anaissie E. i wsp. 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: 265–273.
17. Goodman J.L., Winston D.J., Greenfield R.A. i wsp. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 845–851.
18. Slavin M.A., Osborne B., Adams R. i wsp. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation — a prospective, randomized, double-blind study. *J. Infect. Dis.* 1995; 171: 1545–1552.
19. Marr K.A., Seidel K., Slavin M.A. i wsp. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055–2061.
20. Marr K.A., Crippa F., Leisenring W. i wsp. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103: 1527–1533.
21. Winston D.J., Maziarz R.T., Chandrasekar P.H. i wsp. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 705–713.
22. Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H. i wsp. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 335–347.
23. Wingard J.R., Carter S.L., Walsh T.J. i wsp. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010; 116: 5111–5118.
24. Marks D.I., Pagliuca A., Kibbler C.C. i wsp. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2011; 155: 318–327.
25. van Burik J.A., Ratanatharathorn V., Stepan D.E. i wsp. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1407–1416.
26. Girmenia C., Barosi G., Aversa F. i wsp. Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 1226–1236.
27. Winston D.J., Chandrasekar P.H., Lazarus H.M. i wsp. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 495–503.
28. Schaffner A., Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J. Infect. Dis.* 1995; 172: 1035–1041.
29. Rotstein C., Bow E.J., Laverdiere M., Ioannou S., Carr D., Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 331–340.

30. Glasmacher A., Molitor E., Hahn C. i wsp. Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukaemia. *Leukemia* 1998; 12: 1338–1343.
31. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J. i wsp. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 348–359.
32. Girmenia C., Frustaci A.M., Gentile G. i wsp. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience. *Haematologica* 2012; 97: 560–567.
33. Mattiuzzi G.N., Cortes J., Alvarado G. i wsp. Efficacy and safety of intravenous voriconazole and intravenous itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Support Care Cancer* 2011; 19: 19–26.
34. Mattiuzzi G.N., Alvarado G., Giles F.J. i wsp. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 143–147.
35. Tollemar J., Ringdén O., Andersson S., Sundberg B., Ljungman P., Tydén G. Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (AmBisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12: 577–582.
36. Kelsey S.M., Goldman J.M., McCann S. i wsp. Liposomal amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 163–168.
37. Penack O., Schwartz S., Martus P. i wsp. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1306–1312.
38. Cordonnier C., Mohty M., Faucher C. i wsp. Safety of a weekly high dose of liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infection in immunocompromised patients: PROPHYSOME Study. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2008; 31: 135–141.
39. Rijnders B.J., Cornelissen J.J., Slobbe L. i wsp. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1401–1408.
40. Fukuda T., Boeckh M., Guthrie K.A. i wsp. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 494–503.
41. Martino R., Parody R., Fukuda T. i wsp. 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.
42. Cornely O.A., Böhme A., Reichert D. i wsp. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 61: 939–946.
43. Krüger W.H., Rüssmann B., de Wit M. i wsp. Haemopoietic cell transplantation of patients with a history of deep or invasive fungal infection during prophylaxis with liposomal amphotericin B. *Acta Haematol.* 2005; 113: 104–108.
44. de Fabritiis P., Spagnoli A., Di Bartolomeo P. i wsp. Efficacy of caspofungin as secondary prophylaxis in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with prior pulmonary and/or systemic fungal infection. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 245–249.
45. Zhang P., Song A., Wang Z., Feng S., Qiu L., Han M. Hematopoietic SCT in patients with a history of invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 533–537.
46. Cordonnier C., Rovira M., Maertens J. i wsp. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010; 95: 1762–1768.
47. Girmenia C. Prophylaxis of invasive fungal diseases in patients with hematologic disorders. *Haematologica* 2010; 95: 1630–1632.