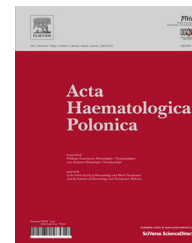




Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Profilaktyka zakażeń grzybiczych u dzieci poddawanych transplantacjom komórek hematopoetycznych



## Antifungal prophylaxis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation

Krzysztof Kałwak \*

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu, Wrocławski Uniwersytet Medyczny, Kierownik: Prof. dr hab. med. Alicja Chybicka, Wrocław, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

##### Historia artykułu:

Otrzymano: 14.10.2014

Zaakceptowano: 03.11.2014

Dostępne online: 13.11.2014

##### Słowa kluczowe:

- profilaktyka przeciwgrzybicza
- dzieci
- transplantacja komórek hematopoetycznych
- pozakonazol
- mikafungina
- worykonazol
- liposomalna amfoterycyna B

##### Keywords:

- Antifungal prophylaxis
- Children
- HSCT
- Posaconazole
- Micafungin
- Voriconazole
- Liposomal amphotericin B

#### A B S T R A C T

Invasive fungal infections (IFI) remain a very important cause of morbidity and mortality after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. The recent study from Polish pediatric transplant centers revealed that 27.3% of children transplanted in 2012–2013 developed IFI. The highest risk was observed among patients with AML and ALL after allogeneic HSCT. Such results warrant the use of extensive antifungal prophylaxis in this cohort of patients. ECIL-4 guidelines for antifungal prophylaxis in children undergoing HSCT along with clinical practice are presented in the review. Furthermore preventive measures for patients discharged home after HSCT are discussed.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu, ul. Bujwida 44, 50-368 Wrocław, Polska. Tel.: +48 71 770 3170.

Adres email: [krzysztof.kalwak@gmail.com](mailto:krzysztof.kalwak@gmail.com).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.11.001>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## Wprowadzenie i dane epidemiologiczne

Inwazyjne zakażenia grzybicze (IZG – IFI; *invasive fungal infections*) stanowią bardzo ważną przyczynę chorobowości i śmiertelności u dzieci poddawanych transplantacjom komórek hematopoetycznych (HSCT; *hematopoietic stem cell transplantation*). W tej grupie pacjentów naturalne mechanizmy odporności są drastycznie zmniejszone przez chorobę podstawową, kondycjonowanie oraz profilaktykę i leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [1, 2]. W populacji pediatrycznej ryzyko wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego jest szacowane na 8–17%, a śmiertelność waha się od 35 do 50% [1–4]. W roku 2014 Styczyński i wsp. przedstawili dane epidemiologiczne z polskich pediatrycznych ośrodków transplantacyjnych za lata 2012–2013 [5]. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci poddanych allogenicznej HSCT wyniosła 27,3% (84 pacjentów na 308 przeszczepionych dzieci w przeciągu 2 lat w Polsce). W tej proporcji udowodniona grzybica (*proven IFI* wg EORTC/MSG; *European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*) została stwierdzona u 7,1%, a prawdopodobna (*probable IFI*) u 9,4% dzieci poddanych allogenicznej HSCT. Częstość występowania IZG u dzieci poddanych autologicznej HSCT wyniosła 17,1% (13 pacjentów na 76 przeszczepionych dzieci w przeciągu 2 lat w Polsce). W tej proporcji udowodniona grzybica została stwierdzona u 3,9%, a prawdopodobna u 1,3% dzieci poddanych autologicznej HSCT. U dzieci po allogenicznej HSCT największa częstość występowania IZG została stwierdzona u pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML, 44,7% w tym łącznie 19,2% udowodnionej i prawdopodobnej grzybicy) oraz ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, 31,3% w tym łącznie 17,9% udowodnionej i prawdopodobnej grzybicy). Śmiertelność wyniosła łącznie 22,4%, co ciekawie mniejsza śmiertelność (6,2%) została stwierdzona w grupie chorych leczonych terapią skojarzoną [5]. Powyższe dane z kraju i zagranicy potwierdzają znaczne ryzyko występowania IZG zagrażających życiu dzieci poddawanych HSCT, co z kolei uzasadnia stosowanie skutecznej profilaktyki przeciwgrzybiczej w tej populacji pacjentów.

## Rekomendacje ECIL

W roku 2011 powstały, a następnie zostały opublikowane rekomendacje grupy ECIL-4 (*European Conference on Infection in Leukemia*) dotyczące leczenia przeciwgrzybiczego u dzieci [6, 7]. Obejmują one profilaktykę, leczenie empiryczne, leczenie wyprzedzające i terapię celowaną chorych z białaczkami lub poddawanych HSCT. W przyjętym przez ECIL-4 systemie zaleceń rozróżnia się trzy stopnie rekomendacji oraz trzy rodzaje jakości dowodów. Zalecenia są określane jako: A – silnie rekomendowane, B – ogólnie rekomendowane, C – opcjonalne. Dowody zależnie od jakości dzieli się na: I – oparte na badaniach randomizowanych, II – oparte na badaniach klinicznych nierandomizowanych, III – oparte na badaniach opisowych, doświadczeniach ośrodków

klinicznych, opiniach ekspertów [6, 7]. Rekomendacje dla dzieci różnią się od rekomendacji dla osób dorosłych i tylko część zaleceń jest oparta na badaniach dzieci, z racji trudności w ich przeprowadzeniu [7].

## Czynniki ryzyka rozwoju IZG

Główne czynniki ryzyka rozwoju IZG u dzieci po HSCT są podobne do tych znanych z populacji dorosłych i obejmują: 1) głęboką i przedłużoną neutropenię (granulocyty  $<500/\mu\text{l}$  przez min. 10 dni), 2) zastosowanie sterydów w dawce min. 0,3 mg/kg/d w przeliczeniu na prednizon, 3) *mucositis*, 4) przewlekłe stosowanie cewników naczyniowych (ryzyko tylko dla infekcji *Candida* sp.), 5) rozpoznanie AML, ALL wysokiego ryzyka lub wznowy białaczki, 6) pobyt na oddziale intensywnej terapii i wystąpienie choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD; *Graft versus Host Disease*) [8, 9]. Własne doświadczenia wskazują ponadto na zwiększenie ryzyka rozwoju IZG: 1) w przypadku prowadzenia remontu w budynku szpitalnym lub domu pacjenta, 2) u dzieci poddanych transplantacji szpiku z powodu mniejszej liczby przeszczepionych limfocytów T w porównaniu z materiałem z krwi obwodowej, 3) w okresie lata i 4) u dzieci poddanych transplantacji od dawców częściowo zgodnych w układzie HLA [10]. Tabela I przedstawia stratyfikację ryzyka rozwoju IZG u dzieci onkohematologicznych i poddawanych HSCT, zmodyfikowaną o własne obserwacje [7]. Generalnie profilaktyce przeciwgrzybiczej obejmującej leki o aktywności przeciwpleśniowej powinni podlegać wszyscy pacjenci z grupy tzw. wysokiego ryzyka (Tab. I), ale trzeba pamiętać, że do pozostałych pacjentów należy podchodzić indywidualnie, ponieważ i u nich mogą rozwinąć ciężkie, zagrażające życiu zakażenia grzybicze.

**Tabela I – Stratyfikacja ryzyka rozwoju IZG u dzieci onkohematologicznych i poddawanych HSCT, zmodyfikowana o własne obserwacje [7]**

**Table I – Stratification of risk of invasive fungal infections in pediatric hemato-oncological patients or those undergoing hematopoietic stem cell transplantation (own modification according to personal experience) [7]**

Grupa ryzyka	Populacja pacjentów
Wysokie ryzyko ( $\geq 10\%$ )	1. ostra białaczka szpikowa (AML) 2. nawrotowa ostra białaczka 3. allogeniczna HSCT 4. ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka 5. przewlekła choroba ziarniniakowa*
Niskie ryzyko ( $<10\%$ )	1. ostra białaczka limfoblastyczna 2. chłoniak nieziarniczny 3. autologiczna HSCT 4. vSAA (very severe aplastic anemia) <sup>†</sup>
Ryzyko sporadyczne	1. guzy lite 2. guzy mózgu 3. chłoniak Hodgkina
* obserwacje własne	

## Rekomendacje ECIL-4 dotyczące profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci [6, 7]

W związku z faktem, że u dzieci istnieją jedynie pojedyncze badania randomizowane oraz kilkanaście badań obserwacyjnych, rekomendacje ECIL-4 dotyczące profilaktyki przeciwgrzybiczej opierają się w pewnej części na wynikach badań u dorosłych, przez co mają zmniejszoną siłę. Zalecenia oparto zatem częściowo na rekomendacjach ECIL-3 opracowanych dla pacjentów dorosłych [11].

U dzieci poddawanych allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych profilaktyka przeciwgrzybicza powinna być stosowana w czasie neutropenii do momentu uzyskania stabilnego przyjęcia przeszczepu (rekomendacja B-II). Opcje terapeutyczne obejmują flukonazol (A-I, aktywny jedynie wobec *Candida albicans*), itraconazol (B-I, w Polsce dostępny jedynie w postaci kapsułek o miernej biodostępności), worikonazol (B-I, mikafunginę (C-I, profilaktyka zakażeń *Candida sp.*) lub liposomalną amfoterycynę B (L-AMB) (C-III) (Tab. II). Inne opcje obejmują stosowanie L-AMB w inhalacjach lub pozakonazolu (dla dzieci >12. rż.) (bez rekomendacji ze względu na brak danych dla dzieci). W przypadku stosowania triazoli zalecane jest monitorowanie stężeń terapeutycznych leku (TDM; *therapeutic drug monitoring*). U pacjentów, u których nie doszło do wystąpienia choroby GvHD profilaktykę przeciwgrzybiczą należy kontynuować do momentu odstawienia leków immunosupresyjnych i uzyskania adekwatnej odnowy immunologicznej (zdaniem autora, liczby limfocytów Th CD3+CD4+ powyżej 200/ $\mu$ l) (bez konkretnej rekomendacji z powodu braku badań). U pacjentów poddanych zintensyfikowanemu leczeniu immunosupresyjnemu (np. sterydy w przeliczeniu na prednizon min. 0,3 mg/kg/d lub leki biologiczne) z powodu GVHD należy stosować pierwotną profilaktykę wobec zakażeń grzybami pleśniowymi i drożdżowymi (A-II). Opcje terapeutyczne obejmują: pozakonazol (B-I dla dzieci w wieku powyżej 12 lat), worikonazol (B-I dla dzieci  $\geq 2$ . rż.) lub itraconazol (CII) (Tab. II). Inne opcje obejmują L-AMB i mikafunginę (bez rekomendacji). W przypadku stosowania triazoli zalecane jest TDM.

**Tabela III – Algorytm dawkowania pozakonazolu u dzieci z CGD [18]**  
**Table III – Dosage algorithm of posaconazole administration in children with CGD [18]**

waga	dawka pojedyncza	dawka dobowa
10–14 kg	120 mg	240 mg
15–19 kg	160 mg	320 mg
20–24 kg	200 mg	400 mg
25–29 kg	220 mg	440 mg
30–34 kg	260 mg	520 mg
35–39 kg	280 mg	560 mg
$\geq 40$ kg	300 mg	600 mg

W literaturze jest dostępne tylko jedno, retrospektywne, badanie dotyczące wtórnej profilaktyki u dzieci [12] oraz kilka przeprowadzonych u dorosłych. Szacuje się, że częstość nawrotów IZG u dzieci może wynosić 30–50%. W tej sytuacji, opierając się na rekomendacjach ECIL-3, ustalono, że profilaktyka wtórna jest zalecana, z ukierunkowaniem na uprzednio zidentyfikowany czynnik etiologiczny (A-II), a należy ją stosować aż do ustąpienia granulocytopenii i zakończenia leczenia immunosupresyjnego (profilaktyka lub leczenie GvHD).

## Prewencja środowiskowa

Oprócz stosowania leków przeciwgrzybiczych w profilaktyce IZG u pacjentów po HSCT ważna jest prewencja środowiskowa. Niezwykle istotne jest unikanie przez pacjentów kontaktu z materiałem i powietrzem potencjalnie bogatym w pleśń. Szczególne niebezpieczeństwo istnieje przy prowadzeniu prac w ogrodzie, np. z kompostem [13]. Warto również usunąć z pomieszczeń domowych akwaria oraz donice z kwiatami, bo w wilgotnej glebie łatwo namnażają się grzyby pleśniowe. Epidemiolodzy stwierdzili także zwiększone ryzyko zachorowania na IZG u osób pracujących przy zmywaniu naczyń kuchennych [14]. Absolutnie należy wystrzegać się prowadzenia prac remontowych w mieszkaniu, gdyż mury (szczególnie stare) są często zasiedlone przez *Aspergillus sp.* i *Mucormycetes* [15].

**Tabela II – Rekomendacje ECIL-4 w profilaktyce przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych HSCT [6, 7]**  
**Table II – ECIL-4 recommendations for antifungal prophylaxis in children undergoing HSCT**

Lek	Dawkowanie	HSCT, faza neutropeniczna	GvHD po HSCT
Flukonazol iv/po	8–12 mg/kg/d (maks. 400mg) 1 × dziennie	A-I (tylko wobec <i>Candida albicans</i> )	–
Pozakonazol po (TDM)	3 × 200 mg dziennie	–	B-I (celem uzyskanie stężenia $\geq 0,5$ mg/L)
Worikonazol iv/po (TDM)	2–12 lat i 12–14 lat z wagą <50 kg 2 × 8 mg/kg dziennie i.v. lub 2 × 9 mg/kg p.o. (dawka nasycająca i.v. w dniu 1 – 9 mg/kg); $\geq 15$ lat i 12–14 lat z wagą $\geq 50$ kg 2 × 4 mg/kg i.v. lub 2 × 200 mg p.o. (dawka nasycająca 2 × 6 mg/kg)	B-I	B-I (celem uzyskanie stężenia 1,0–5,0 mg/L)
Itraconazol po (TDM)	2 × 2,5 mg/kg dziennie p.o. (dotyczy zawiesiny)	B-I	C-II (celem uzyskanie stężenia $\geq 0,5$ mg/L)
Mikafungina iv	1 mg/kg dziennie (dla dzieci o wadze $\geq 50$ kg dawka 50 mg)	C-I (wobec zakażeń <i>Candida</i> )	–
LAMB iv	1 mg/kg dziennie i.v. lub 2–5 mg/kg 2 × w tygodniu	C-III	–

## Praktyka kliniczna w Polsce

Wobec dostępności w Polsce jedynie kapsułkowej postaci itrakonazolu, cechującej się bardzo miernym wchłanianiem u pacjentów, szczególnie w neutropenii, jedynymi alternatywami w profilaktyce przeciw grzybom pleśniowym pozostają pozakonazol i worykonazol. Warto podkreślić, że worykonazol nie ma żadnych rekomendacji w okresie indukcji leczenia AML [7]. Pozakonazol ma najwyższe rekomendacje (A-I) u pacjentów dorosłych w okresie intensywnego leczenia AML i MDS oraz w okresie GvHD po HSCT [11]. U dzieci wobec braku badań randomizowanych ta rekomendacja jest niższa (B-I), ale w praktyce klinicznej w Polsce był to lek coraz częściej stosowany w latach 2012 i 2013, szczególnie u pacjentów poddawanych HSCT [16]. Pozakonazol w profilaktyce stosowano łącznie u 15 pacjentów w wieku 1,3–17,9 roku (mediana – 10 lat), w tym u 10 pacjentów poniżej 12. roku życia [16]. Mimo że celem projektu nie była analiza bezpieczeństwa przyjmowania leków przeciwgrzybiczych, Styczyński i wsp. zauważają, że nie zgłaszano poważnych objawów niepożądanych związanych z terapią pozakonazolem. Ma to szczególne znaczenie w przypadku dzieci <12. roku życia, dla których stosowanie preparatu miało charakter *off-label* i odbywało się za zgodą rodziców [16]. W Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu pozakonazol stosowano w profilaktyce i leczeniu u kilkunaściorga dzieci <12. roku życia (w tym także u niemowląt), obserwując przy tym wysoki profil bezpieczeństwa leku i dobrą tolerancję. Dawkowanie leku jest znane dla dzieci >12. roku życia, dla młodszych pacjentów pozostaje ono jednak w sferze hipotez. W Klinice Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu stosowano dotychczas 2 schematy dawkowania pozakonazolu u dzieci: 18 mg/kg/d [17] oraz wg zaleceń holenderskich dla dzieci z przewlekłą chorobą ziarniniakową (CGD; *chronic granulomatous disease*) [18]. Tabela III przedstawia schemat dawkowania zaproponowany przez Welzen i wsp. w profilaktyce aspergilozy u dzieci z CGD, stosowany u dzieci ważących min. 10 kg [18]. U prawie wszystkich dzieci uzyskano stężenie leku  $\geq 0,5$  mg/L, rekomendowane przez ECIL-4 i nie obserwowano infekcji z przełamania ani ciężkich objawów ubocznych [18]. Döring i wsp. przeprowadzili interesujące badanie porównujące 2 różne metody dawkowania pozakonazolu u dzieci <12. rż. (mediana 6 lat) poddawanych allogenicznej HSCT [19]. W latach 2007–2010 60 dzieci po HSCT otrzymywało pozakonazol w dawce  $2 \times 5$  mg/kg dziennie (28 dzieci) lub  $3 \times 4$  mg/kg dziennie (32 dzieci). U dzieci, które otrzymywały pozakonazol w dawce  $3 \times 4$  mg/kg dziennie, stwierdzono wyższe stężenie leku w surowicy (mediana 0,38 mg/L) wobec jedynie 0,13 mg/L w grupie otrzymującej lek w dawce  $2 \times 5$  mg/kg. Dawki leku były tu znacznie niższe niż w grupie Welzen i wsp. Pomimo faktu, że stężenie leku było mniejsze niż zalecane przez ECIL-4, nie obserwowano IZG ani poważnych objawów ubocznych [19]. W innym badaniu porównującym skuteczność 3 azoli u dzieci stosowanie pozakonazolu w profilaktyce po HSCT zabezpieczyło chorych przed IZG z przełamania, podczas gdy takie infekcje wystąpiły podczas

przyjmowania itrakonazolu lub worykonazolu. Różnice nie były jednak istotne statystycznie [20].

Od 1.05.2014 r. pozakonazol uzyskał refundację NFZ u dzieci i dorosłych w ramach leczenia zamkniętego u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których istnieje duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych [21]. Lek jest rozliczany w ramach katalogu chemioterapii i może być wydawany pacjentom nieodpłatnie do domu w przerwach pomiędzy cyklami chemioterapii [21]. Od 1.05.2014 r. lek jest również dostępny w aptekach w cenie ryczałtowej dla dzieci i dorosłych po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych [21].

Od 1.09.2014 r. refundację wzbogacono o kolejne wskazania dla pacjentów pediatrycznych (do 18. roku życia). W lecznictwie zamkniętym lek stał się dostępny nieodpłatnie we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18. rż., nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18. rż. i nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18. rż. [22]. Od 1.09.2014 r. lek uzyskał dodatkowo refundację w lecznictwie otwartym (cena ryczałtowa): 1) w zespole mielodysplastycznym (MDS) u dzieci poniżej 18. rż. przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; 2) w przewlekłej chorobie ziarniniakowej charakteryzującej się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u dzieci poniżej 18. rż. oraz 3. po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18. roku życia jako wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego [22].

Jak wygląda profilaktyka przeciwgrzybicza u pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu? Zgodnie z rekomendacjami, wszyscy pacjenci z AML, ALL wysokiego ryzyka i wznowami ostrych białaczek otrzymują pozakonazol (w dawkach jak w pracy Welzen i wsp. [18]) w okresie indukcji i konsolidacji remisji. U pacjentów poddawanych autologicznej HSCT wobec niskiego ryzyka IZG w profilaktyce stosowany jest flukonazol. U dzieci poddawanych allogenicznej HSCT w okresie kondycjonowania stosowany jest pozakonazol, a w momencie, gdy u pacjenta pojawi się zapalenie śluzówek, biegunka i konieczność stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego azol doustny zmieniany jest na dożylny, czyli worykonazol. W profilaktyce wtórnej pozakonazol jest podawany do momentu zakończenia leczenia immunosupresyjnego i ustąpienia neutropenii, zaś u pacjentów z GvHD w trakcie stosowania intensywnego leczenia immunosupresyjnego. W przypadku jelitowej postaci GvHD preferowane są postaci dożylnych leków przeciwgrzybiczych: worykonazol lub w razie jego nietolerancji kaspofungina, mikafungina lub liposomalna amfoterycyna B. Dzięki refundacji NFZ istnieje szansa, że ryzyko IZG u dzieci z przewlekłą chorobą ziarniniakową zostanie zredukowane do minimum. A warto przypomnieć, że w tej grupie dzieci z jakościowym defektem granulocytów

znaczna ich część rozwijała płucną i/lub mózgową postać aspergilozy [23, 24].

### Alternatywne metody profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych HSCT w świetle ograniczeń związanych ze stosowaniem azoli.

Nowoczesne azole (pozakonazol, worikonazol) to znakomite leki w profilaktyce aspergilozy i innych IZG u dzieci, ale należy pamiętać, że oba leki mają swoje ograniczenia. Pozakonazol uzyskuje bardzo wysokie stężenia w komórkach pęcherzyków płucnych, o wiele wyższe niż worikonazol [25], ale nie zawsze możliwe jest uzyskanie pożądanego stężenia w surowicy chorego. Zdaniem Cornely'ego i Ullmanna, stężenie leku w surowicy nie wpływa na jego skuteczność, choć można zidentyfikować chorych, u których istnieje zwiększone ryzyko braku osiągnięcia pożądanego stężenia leku (wg ECIL  $\geq 0,5$  mg/L) [26]. Na 106 pacjentów poddanych profilaktyce pozakonazolem w UCLA (University of California Los Angeles, USA) infekcje przełamujące (gł. *Candida* sp., n=6) pojawiły się u pacjentów z czynnikami ryzyka gorszego wchłaniania leku, takich jak stosowanie inhibitorów pompy protonowej, biegunka czy mucositis [27]. Stosowanie worikonazolu jest ograniczone przez potencjalne toksyczności w zakresie skóry czy też układu nerwowego [28]. W niektórych ośrodkach zamiast azoli w profilaktyce u dzieci poddawanych allogenicznym HSCT stosowano mikafunginę [29], kaspofunginę lub liposomalną amfoterycynę B [30, 31].

### Podsumowanie

Pomimo istotnych postępów w diagnostyce i leczeniu, inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci poddawanych HSCT stanowią ciągle przyczynę wielu niepowodzeń. W tym kontekście odpowiednia profilaktyka zakażeń (uwzględniająca leki o aktywności przeciwpleśniowej) może istotnie zmniejszyć ryzyko ich wystąpienia. Istniejące okazałe armamentarium leków oraz od 2014 roku większa dostępność efektywnej profilaktyki pozwala z optymizmem patrzeć na przyszłość. Jest nadzieja, że przy kolejnej analizie epidemiologicznej u dzieci po HSCT częstość występowania IZG będzie znacznie niższa niż obserwowana w latach 2012–2013 w pediatrycznych ośrodkach przeszczepowych w kraju [5].

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Konflikt interesu: Autor otrzymywał wynagrodzenie za wygłoszone wykłady i/lub udział w badaniach klinicznych dla następujących firm: Gilead, MSD, Pfizer, Teva.

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JM, Agarwal R. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:621–629.
- [2] Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, et al. Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:94–101.
- [3] Kobayashi R1, 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;29:786–791.
- [4] Hol JA, Wolfs TF, Bierings MB, et al. Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:95–101.
- [5] Styczyński J. on behalf of Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology centers. Infections in Polish Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation Centers in 2012–2013: incidence report. *Medical and Biological Sciences* 2014;28:55–61.
- [6] Styczyński J. Diagnostyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci: rekomendacje pediatrycznej grupy ECIL4. *Zakażenia* 2012;2:2–11.
- [7] Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014;15:e327–e340.
- [8] Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, et al. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: new choices & new data. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:21–26.
- [9] Tragiannidis A, Dokos C, Lehrmbecher T, Groll AH. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and options for clinical practice. *Drugs* 2012;72:685–704.
- [10] Kałwak K, Porwolik J, Mielcarek M, et al. Higher CD34(+) and CD3(+) cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-versus-host disease after in vivo T cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1388–1401.
- [11] Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL3-2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:709–718.
- [12] Allinson K, Kolve H, Gumbinger HG, Vormoor HJ, Ehler K, Groll AH. Secondary antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell recipients. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:734–742.

- [13] De Gannes V1, Eudoxie G, Hickey WJ. Insights into fungal communities in composts revealed by 454-pyrosequencing: implications for human health and safety. *Front Microbiol* 2013;4:164.
- [14] Zalar P, Novak M, de Hoog GS, Gunde-Cimerman N. Dishwashers – a man-made ecological niche accommodating human opportunistic fungal pathogens. *Fungal Biol* 2011;115:997–1007.
- [15] <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/index.html>
- [16] Styczyński J, Czyżewski K, Wysocki M, et al. Zastosowanie pozakonazolu w inwazyjnych zakażeniach grzybiczych u dzieci w polskich pediatrycznych ośrodkach hematologii, onkologii i przeszczepiania komórek krwiotwórczych. *Forum Zakażeń* 2014;5:151–155.
- [17] Sedlacek P, Vavra V, Masova I, et al. Successful therapy with ABLC, surgery and posaconazole for *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* liver eumycetoma in a child with acute leukaemia. *Mycoses* 2009;52:276–279.
- [18] Welzen ME, Brüggemann RJ, Van Den Berg JM, et al. A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(9):794–797.
- [19] Döring M, Müller C, Johann PD, et al. Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infect Dis* 2012;12:263.
- [20] Döring M, Blume O, Haufe S, et al. Comparison of itraconazole, voriconazole, and posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:629–638.
- [21] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53).
- [22] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64).
- [23] Klaudel-Dreszler MA, Kałwak K, Kurenko-Deptuch M, et al. Treosulfan-based conditioning regimen in a second matched unrelated peripheral blood stem cell transplantation for a pediatric patient with CGD and invasive aspergillosis, who experienced initial graft failure after RIC. *Int J Hematol* 2009;90:571–575.
- [24] Janeczko M, Porwolik J, Nawrot U, Wolska-Kuśnierz B, Kałwak K. Worykonazol w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową po transplantacji komórek macierzystych krwi obwodowej od dawcy niespokrewnionego - opis przypadku dwóch braci. *Mikol Lek* 2013;20:143–149.
- [25] Campoli P1, Al Abdallah Q, Robitaille R, et al. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: a new paradigm governing the efficacy of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5732–5739.
- [26] Cornely OA, Ullmann AJ. Lack of evidence for exposure-response relationship in the use of posaconazole as prophylaxis against invasive fungal infections. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:351–352.
- [27] Winston DJ, Bartoni K, Territo MC, Schiller GJ. Efficacy, safety, and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:507–515.
- [28] van Hasselt JG1, van Eijkelenburg NK, Huitema AD, Schellens JH, Schouten-van Meeteren AY. Severe skin toxicity in pediatric oncology patients treated with voriconazole and concomitant methotrexate. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2878–2881.
- [29] Albano E, Azie N, Roy M, Townsend R, Arrieta A. Pharmacokinetic and safety profiles of repeated-dose prophylactic micafungin in children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 Jul 28 [Epub ahead of print].
- [30] Döring M1, Hartmann U, Erbacher A, Lang P, Handgretinger R, Müller I. Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis* 2012;12:151.
- [31] Hand OE, Ramanathan MR. Safety and tolerability of high-dose weekly liposomal amphotericin B antifungal prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:835–836.