

## Znaczenie profilaktyki pierwotnej zakażeń grzybiczych u pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi

Michał Sieniawski, Julia Bohlius, Oliver A. Cornely

*Grzybice układowe stanowią wzrastające źródło zachorowalności i śmiertelności wśród pacjentów z chorobami hematologicznymi. Diagnostyka grzybic układowych, zwłaszcza w ich początkowym stadium, jest trudna, a leczenie złożone i obarczone dużą liczbą niepowodzeń. Na podstawie wielu badań i obserwacji można przypuszczać, że profilaktyka antymikotykami jest dobrą metodą prewencyjną dla pacjentów w fazie pancytopenii, po przebytej chemioterapii. W artykule omówiono podsumowanie wyników wybranych badań dotyczących tego zagadnienia i podjęto próbę przedstawienia kryteriów spełniających warunki „evidence based medicine” – „praktyki medycznej opartej na wiarygodnych i aktualnych publikacjach” do zastosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej u pacjentów z chorobami nowotworowymi w stadium pancytopenii. Szczególną uwagę zwrócono na efektywność i bezpieczeństwo prowadzonego leczenia. Przedstawiono również wyniki dwóch własnych metaanaliz, oceniających zastosowanie fluconazolu i itraconazolu w profilaktyce pierwotnej zakażeń grzybiczych.*

### Importance of primary antifungal prophylaxis for hematological patients.

*Invasive fungal infection is an increasing cause of morbidity and mortality in patients with hematological malignancies. Early diagnosis of invasive fungal infection is difficult, suggesting that antifungal prophylaxis could be the best approach for neutropenic patients undergoing intensive myelosuppressive chemotherapy. The objective of this review of clinical studies is to assess evidence based criteria with regard to the efficacy and safety of antifungal prophylaxis in neutropenic cancer patients. The authors have also performed two meta-analyses of the relative risk of invasive fungal infections for patients undergoing chemotherapy treated prophylactically with fluconazole and itraconazole in comparison to placebo/amphotericin B.*

**Słowa kluczowe:** grzybica układowa, profilaktyka przeciwgrzybicza, metaanaliza, amfoterycyna B, itraconazol, fluconazol

**Key words:** Fungal infections, antifungal prophylaxis, meta-analysis, amphotericin B, itraconazole, fluconazole

### Wprowadzenie

W ostatniej dekadzie obserwuje się stały wzrost występowania powierzchniowych i układowych zakażeń grzybiczych, stanowiących zagrożenie w terapii niemal wszystkich specjalności medycznych, a w szczególności onkologii i transplantologii [1-5]. Spowodowane jest to m.in. wzrostem częstości i intensyfikacją przyjętych schematów chemioterapeutycznych oraz zwiększaniem liczby wykonywanych przeszczepów szpiku i innych narządów [6, 7]. Rozpoznanie inwazyjnych zakażeń grzybiczych wciąż nastręcza wiele trudności mimo rozwoju nowoczesnych metod diagnostycznych, takich jak oznaczanie antygenów grzybów, specyficznych przeciwciał, czy PCR. Jednocześnie terapia zakażeń grzybiczych jest skomplikowana i związana z wysokimi kosztami oraz obarczona dużą śmiertelnością. Wszystko to skłania do rozważenia możli-

wości szerszego wdrożenia profilaktyki grzybic układowych do praktyki lekarskiej [8]. W minionych latach opublikowano wyniki wielu badań, dotyczących profilaktycznego stosowania antymikotyków u pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi i onkologicznymi. Wykazano m.in., że użycie niewchłanialnych pochodnych polienowych przyczynia się do zmniejszenia występowania grzybiczych zakażeń śluzówek, ale nie ma wpływu na ograniczenie zachorowalności na grzybice układowe; amfoterycyna B podawana dożylnie oraz nowe pochodne triazolów były stosowane w wielu próbach klinicznych, ale ich pozycja w ramach profilaktyki w poszczególnych grupach ryzyka pacjentów pozostaje wciąż nieustalona.

W nowoczesnej medycynie, również w hematologii i onkologii, obserwuje się wzrost znaczenia schematów leczenia, kierujących się „evidence based medicine” – „praktyką medyczną opartą na wiarygodnych i aktualnych publikacjach”. Niestety w literaturze spotyka się mało prac spełniających warunki „praktyki medycznej opartej na wiarygodnych i aktualnych publikacjach”, przedstawiających wskazania do prowadzenia profilaktyki przeciwgrzybiczej oraz uwzględniających stopień ryzyka

**Tab. I. Infectious Diseases Society of America – United States Public Health Service  
Skala stopnia rekomendacji (Kish 2001)**

**Table I. Infectious Diseases Society of America – United States Public Health Service;  
grading system for ranking recommendations (Kish 2001)**

Klasa zaleceń	Definicja
A	zalecenia w dużym stopniu popierające użycie
B	zalecenia w średnim stopniu popierające użycie
C	zalecenia w niewielkim stopniu popierające użycie
D	zalecenia w średnim stopniu nie zalecające użycia
E	zalecenia jednoznacznie nie zalecające użycia
Jakość dowodu	definicja
I	dowody poparte więcej niż jednym prawidłowo randomizowanym, kontrolowanym badaniem
II	dowody poparte więcej niż jednym prawidłowo przygotowanym nierandomizowanym badaniem, badaniem kohorty lub kontrolowanej analizie przypadków (pochodzących z więcej niż jednego ośrodka) lub niekontrolowanym badaniem z nieoczekiwanymi wynikami
III	dowody poparte opiniami uznanych autorytetów, bazujące na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach ekspertów

rozwoju grzybicy układowej. Prowadzone dotychczas metaanalizy zakażeń grzybiczych nie uwzględniają różnic w zachorowalności na infekcje grzybicze, występujących wśród tej populacji pacjentów [9]. Różnice te wynikają z występowania czynników ryzyka rozwoju zakażenia grzybiczego, jakimi charakteryzują się poszczególni chorzy; należą do nich: allogeniczny przeszczep szpiku, wznowa białaczki, pancytopenia dłuższa niż dziesięć dni, terapia kortykosteroidami oraz antybiotykami o szerokim spektrum działania, terapia immunosupresyjna, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi [10].

Celem artykułu jest przedstawienie i opis kryteriów stosowania profilaktyki zakażeń grzybiczych, spełniających kryteria „evidence based medicine” – „praktyki medycznej opartej na wiarygodnych i aktualnych publikacjach” i próba uwzględnienia różnych czynników ryzyka rozwoju grzybicy w populacji pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi. W analizie wyników badań klinicznych przyjęto kryteria wg skali stopnia rekomendacji Infectious Diseases Society of America [11], które przedstawiono w Tabeli I.

W pracy zawarto dane oceniające efekty działania i toksyczność poszczególnych substancji, ze szczególnym uwzględnieniem wyników aktualnych badań (np. ESMO 2000, ASH 2001, ICAAC 2001, EBMT 2002, ECCMID 2002, Medline, CancerLit, Embase, Cochrane Library). Przedstawiono również zarys informacji o preparatach przeciwgrzybiczych nieobecnych jeszcze na rynku, a będących w trakcie badań.

W celu lepszej oceny zastosowania dwóch najczęściej stosowanych w ramach profilaktyki zakażeń grzybiczych leków – itraconazolu i fluconazolu przeprowadzono dwie własne metaanalizy, oceniające ryzyko wystąpienia zakażenia grzybiczego w grupie pacjentów stosujących te leki, w porównaniu z grupą kontrolną.

### Czy istnieje potrzeba profilaktyki przeciwgrzybiczej?

Rozpoczynając profilaktykę przeciwgrzybiczą należy dokładnie określić wskazania i cel terapii. Powierzchnowe zakażenia *Candida spp.* można odpowiednio wcześniej zdiagnozować w trakcie badania przedmiotowego. Efektywne leczenie grzybic powierzchownych prowadzi się z powodzeniem zarówno przez lokalne, jak i systemowe stosowanie antymikotyków. Zapobieganie powierzchownym zakażeniom *Candida spp.* jest o tyle celowe, że kolonizację dwóch, nie graniczących ze sobą, obszarów anatomicznych u pacjentów ze schorzeniem hematologicznym opisano jako czynnik ryzyka wystąpienia układowej kandydozy [12, 13]. Zachorowalność na zakażenia *Aspergillus spp.* zależy przede wszystkim od ilości zarodników grzybów obecnych w powietrzu, która różni się regionalnie i w poszczególnych porach roku [14]. W niniejszym opracowaniu wspomina się tylko o możliwości stosowania specjalnych systemów oczyszczania powietrza, np. filtrów HEPA czy systemów wentylacji LAF, jako metodzie prewencyjnej.

Nieinwazyjna diagnostyka grzybic układowych, nie mających powiązania z zakażeniem powierzchownym, jest najczęściej trudna i obciążona dużą liczbą wyników niejednoznacznych, bądź też fałszywych. Zakażenia grzybicze są również rzadko rozpoznawane w badaniu histopatologicznym czy mikrobiologicznym [15]. Rozwój nowoczesnych metod diagnostycznych, często opartych na technikach molekularnych, nie przyniósł również oczekiwanej poprawy; tylko 30% układowych grzybic układowych jest wykrywanych przy pomocy PCR [16]. Występowanie u pacjentów gorączki opornej na leczenie antybiotykami i trwającej dłużej niż okres agranulocytozy, a w przypadku głębokiej kandydozy także niecharakterystyczny wzrost poziomu fosfatazy alkalicznej w krwi, skłania do przyjęcia rozpoznania inwazyjnego zakażenia grzybiczego [17]. Należy podkreślić, że śmiertelność wśród chorych na potwierdzoną grzybicę układową wynosi do 60% [18]. Do-

datkowym utrudnieniem jest długi okres terapii grzybicy, trwający często kilka miesięcy i prowadzący do opóźnienia leczenia schorzenia podstawowego.

Częstość występowania grzybic układowych zwiększa się ze wzrostem stopnia i czasu trwania agarnulocytoty. Grzybice te występują rzadko u pacjentów poddanych niemieloablacyjnej chemioterapii, stosowanej np. w leczeniu guzów litych. W tym przypadku nie zaleca się profilaktyki zakażeń grzybiczych ze względu na małą skuteczność, duży koszt i możliwość wystąpienia działań ubocznych (stopień rekomendacji C I). Ponadto zauważono wzrost ryzyka wystąpienia bakteriemii u pacjentów poddanych tej profilaktyce [19]. Grzybice układowe występują natomiast o wiele częściej u chorych hematologicznych, u których stosowane są dłuższe i bardziej intensywne schematy chemioterapii. Częstość występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych w tej populacji pacjentów szacuje się na 5-24%. Duża rozbieżność danych związana jest przede wszystkim z brakiem dokładnych definicji grzybic układowych [6]. Zostały one opublikowane dopiero w 1999 roku przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) i Mycosis Study Group (MSG) of NIH i poddane kolejnej znaczącej weryfikacji w 2002 roku [20].

## Leki stosowane w profilaktyce przeciwgrzybiczej

### Fluconazol

Fluconazol jest najdokładniej poznanym lekiem przeciwgrzybiczym z grupy azoli. W przeprowadzonych badaniach porównano profilaktyczne działanie fluconazolu w dawce dziennej od 50 mg do 400 mg [21, 22]. W grupie pacjentów po allogenicznym przeszczepie szpiku w dwóch placebo kontrolowanych badaniach wykazano zauważalne działanie profilaktyczne fluconazolu w dawce dziennej 400 mg [21, 23]. Wśród pacjentów otrzymujących fluconazol zanotowano wyraźne zmniejszenie występowania głębokich zakażeń grzybiczych oraz związanej z nimi śmiertelności, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. W obserwacji długoterminowej wykazano ponadto, że grupa pacjentów otrzymująca fluconazol przez 75 dni, charakteryzowała się dłuższym przeżyciem, także po zaprzestaniu pobierania leku. Ustalono, że związane jest to z mniejszą częstością występowania choroby przeszczep przeciw gospodarzowi [24].

Rotstein i wsp. opisał w populacji chorych z różnymi schorzeniami nowotworowymi wyraźne zmniejszenie występowania potwierdzonych grzybic układowych w grupie stosującej fluconazol, w porównaniu z grupą kontrolną [25]. Jednocześnie w dwóch innych badaniach, przeprowadzonych na 255 pacjentach z rozpoznaniem ostrej białaczki oraz 151 pacjentach z rozpoznaniem różnych schorzeń hematologicznych, nie można było wykazać wyraźnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą fluconazol w dawce dziennej 400 mg, a grupą kontrolną [26, 27]. Dotychczas nie stwierdzono skuteczności fluconazolu używanego w małych dawkach (50-200 mg) w profilaktyce grzybic układowych (stopień rekomendacji C I) [18, 22,

28-30]. Wyniki badań, w których używane były małe dawki fluconazolu *versus* placebo, nie są dostępne.

Przy ocenie stosowania fluconazolu w profilaktyce zakażeń grzybiczych należy mieć na uwadze, że środek ten nie jest skuteczny dla grzybów pleśniowych i *Candida krusei*, oraz jest skuteczny tylko przy dużych dawkach wobec *Candida glabrata*. Fakt, czy w trakcie profilaktycznego stosowania fluconazolu zwiększa się liczba opornych gatunków grzybów, pozostaje wciąż nierozwiązanym zagadnieniem [13, 31].

Fluconazol jest dobrze tolerowany przez pacjentów i wywołuje niewiele skutków ubocznych. W przedstawionych badaniach doszło tylko w niewielkiej liczbie przypadków (0-8%) do przerwania leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Aktualnie można stwierdzić, że udowodniono dotychczas tylko efektywność profilaktyki fluconazolem w dawce 400 mg/dzień u pacjentów z allogenicznym przeszczepem szpiku lub komórek macierzystych (stopień rekomendacji A I) [21]. Dlatego jest ona zalecana dla tych przypadków przez wiele krajowych i międzynarodowych grup badawczych [32]. Brak jest natomiast wystarczających wyników badań dla pozostałych wskazań stosowania fluconazolu w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej [9].

### Itraconazol

Itraconazol należy także do grupy azoli i jest używany w postaci doustnej lub dożylniej. W porównaniu z fluconazolem jego spektrum działania obejmuje wszystkie grzyby z gatunku *Candida* oraz grzyby pleśniowe.

W prowadzonych, podwójnie ślepych, placebo kontrolowanych badaniach, oceniono efektywność działania zawiesiny itraconazolu w dawce dziennej 2 x 2,5 mg/kg. Dodatkowo, wszyscy pacjenci otrzymywali dawkę 4 x 500000 IU/d nystatyny. W grupie otrzymującej itraconazol wykazano zmniejszenie liczby występowania śmiertelnie przebiegających infekcji grzybiczej gatunkiem *Candida*, w porównaniu z grupą kontrolną (0% i 1,96%). Niestety, nie obserwowano działania profilaktycznego wobec zakażeń grzybami pleśniowymi [33].

W otwartych nierandomizowanych badaniach, w grupie pacjentów z wysokim ryzykiem, zarysowała się przewaga zawiesiny itraconazolu w dawce dziennej 2 x 100 mg nad polienami [34]. Winston i wsp. randomizowali dwie grupy wśród pacjentów z przeszczepem allogenicznym szpiku kostnego. Chorzy w pierwszej grupie otrzymywali 400 mg itraconazolu, w drugiej 400 mg fluconazolu. Wyniki opublikowane przed zakończeniem badań wskazują na rzadsze występowanie potwierdzonych grzybic układowych w grupie pacjentów otrzymujących itraconazol [35]. Glasmacher i wsp. w przeprowadzonej metaanalizie wykazali, że częstość występowania grzybic układowych i związana z nimi śmiertelność może być efektywnie zmniejszona dzięki profilaktycznemu podawaniu itraconazolu w zawieszynie (stopień rekomendacji B I) [36].

Ze względu na słabą biodostępność itraconazolu w kapsułkach, uważa się, że ta postać leku ma ograniczone zastosowanie w profilaktyce [18]. Pożądane stężenie le-

ku we krwi osiągane jest dopiero po kilkutygodniowym podawaniu kapsułek itraconazolu [37, 38]. Dlatego obecnie poleca się doustne stosowanie itraconazolu w postaci zawiesiny o lepszej biodostępności. Już po kilku dniach regularnego przyjmowania zawiesiny stężenie leku w krwi wynosi  $>500$  ng/ml. Należy jednak zwrócić uwagę, że lek w tej postaci odbierany jest przez większość pacjentów jako wyjątkowo niesmaczny i wielu z nich przerywa terapię lub przyjmuje go nieregularnie. W dwóch opublikowanych pracach odpowiednio 18% i 22% pacjentów otrzymujących  $2 \times 2,5$  mg/kg/dzień i 400 mg/dzień przerwało terapię, ze względu na występujące działania uboczne [29, 33]. Dlatego w trakcie doustnej terapii itraconazolem, z wyżej wymienionych przyczyn, potrzebna jest szczególnie dobra współpraca pacjenta z lekarzem.

Badania kliniczno-farmakologiczne wskazują, że do skutecznego działania itraconazolu jego stężenie we krwi powinno być nie mniejsze niż 500 ng/ml [39]. Aby osiągnąć takie stężenie z 90% prawdopodobieństwem, po tygodniowym podawaniu leku w ramach profilaktyki, zalecana dawka wynosi co najmniej 400 mg, co odpowiada 40 ml zawiesiny. Dodatkowo poleca się podawanie w pierwszym tygodniu 8 kapsułek a 100 mg na dzień [37]. Kombinacja obu postaci leku jest szczególnie wskazana ze względu na fakt, że u chorych przyjmujących zawiesinę doustną w dawce większej niż 400 mg dwukrotnie częściej obserwuje się wystąpienie działań niepożądanych, w większości ze strony przewodu pokarmowego.

Od roku 2000 dopuszczony do leczenia w Stanach Zjednoczonych Ameryki jest itraconazol w postaci doustnej. Brak jest jeszcze danych o skuteczności stosowania tej postaci leku w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej. Parenteralna droga podawania itraconazolu może ułatwić osiągnięcie stężeń leku zalecanych w tej profilaktyce, jeśli zwiększanie dawki doustnej jest niemożliwe.

Doświadczenia praktyczne z tą postacią leku są jak dotąd bardzo ograniczone, dlatego każdy przypadek należy traktować indywidualnie. Częsta kontrola poziomu leku w krwi podczas terapii parenteralnej itraconazolem jest nieodzowna. Z aktualnie przyjętych schematów doustnego podawania itraconazolu uwagę zwraca schemat Caillota. W badanej grupie 31 pacjentów z inwazyjną aspergilozą płuc u 91% chorych otrzymano poziom itraconazolu  $>250$  ng/ml we krwi, po dwóch dniach podawania leku. Należy jednak podkreślić, że stężenie  $>500$  ng/ml osiągnięto dopiero po dwóch tygodniach terapii [40].

Niezależnie od sposobu podania nie zaleca się itraconazolu w profilaktyce u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Itraconazol, podawany jednocześnie z alkaloidami winkrystyny, wywołuje ciężkie interakcje neurotoksyczne. Obserwowano m.in. ostre postaci niedrożności porażennej jelit [41-43]. Itraconazol jest metabolizowany przez cytochrom P450-3A4 i charakteryzuje się licznymi interakcjami z wieloma innymi lekami. Do substancji indukujących metabolizm itraconazolu należą m.in. leki przeciwpadaczkowe: fenytoina, karmazepina i fenobarbital oraz przeciwgruźlicze: izoniazyd, rifampicyna i rifabutyn. Silnymi inhibitorami cytochromu P450-3A4 są antybiotyki makrolidowe: erytromycyna i klarytromycyna,

zwiększające biodostępność itraconazolu. Dodatkowo należy zachować szczególną ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu itraconazolu z następującymi lekami: terfenadyną, astemizolem, midazolem, statynami, doustnymi antykoagulantami oraz cyklosporyną A [44].

Najnowsze opublikowane dane Narodowego Instytutu Administracji Żywności i Leków USA (US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System) wskazują na możliwe ujemne inotropowe działanie itraconazolu, i dlatego zalecenia jego stosowania mogą w przyszłości ulegać zmianie [45].

Itraconazol powinien być obecnie używany w profilaktyce przeciwgrzybiczej tylko wtedy, gdy występuje gwarancja kontroli poziomu leku we krwi co najmniej dwukrotnie w tygodniu, a stężenie tego leku we krwi 500 ng/ml jest odpowiednio szybko osiągnięte. Zwrócić uwagę należy także na liczne interakcje z wieloma lekami. Brak jest dotąd badań dotyczących doustnej postaci leku w profilaktyce.

## Amfoterycyna B

Amfoterycyna B ma najszersze spektrum działania z obecnie stosowanych antymikotyków. Podawana doustnie w dawce 1,5-3,0 g/dzień jest już ogólnie przyjętym standardem w ramach profilaktyki. Doustne podawanie amfoterycyny B w postaci tabletek do ssania lub zawiesiny zmniejsza kolonizację i występowanie grzybiczych zakażeń błon śluzowych (stopień rekomendacji B I) [22, 46]. Efektywnej prewencji zakażeń płuc nie można jednak oczekiwać po doustnym podawaniu amfoterycyny B, ponieważ osiąga się niewielkie stężenia tego leku we krwi, a do infekcji płuc dochodzi na drodze zakażenia wziewno-kropelkowego. Doustne podawanie nystatyny jest oceniane z dużym krytycyzmem, a jej efektywność nie została wykazana w ostatnio opublikowanych wynikach metaanaliz [47]. Wcześniejsze badania wskazywały jednak na zmniejszenie kolonizacji grzybami u pacjentów stosujących miejscowo nystatynę [48]. Miejscowe donosowe podawanie polienów nie jest poparte żadnym randomizowanym badaniem.

Wykazane działanie profilaktyczne inhalacji amfoterycyny B w niekontrolowanej, nierandomizowanej próbie (stopień rekomendacji C III) [49, 50] nie zostało potwierdzone przez duże wieloośrodkowe badania [51]. Do obserwowanych działań niepożądanych przy inhalacjach amfoterycyny B należały: kaszel, poczucie złego smaku oraz nudności; nie zanotowano innych poważnych skutków ubocznych.

Dożylna profilaktyka amfoterycyną B w dawce 0,1 mg/kg/dzień nie wykazała znaczącej przewagi nad placebo (stopień rekomendacji C I) [52]. Wolff i wsp. w badaniu prospektywnym porównał działanie fluconazolu 400mg/dzień p.o. i niskodawkowanej amfoterycyny B (0,2 mg/kg) w ramach profilaktyki pierwotnej u pacjentów z allogenicznym lub autologicznym przeszczepem szpiku. Oba leki były jednakowo skuteczne; w przeciwieństwie do fluconazolu amfoterycyna B wykazywała większą toksyczność [53]. Bodey i wsp. podczas podawania am-

foterycyny B w dawce dziennej 0,5 mg/kg trzy razy w tygodniu obserwowano u 22% pacjentów zwiększenie stężenia kreatyniny w krwi  $>2$  mg/dl/. W 11% przypadków przerwano przedwcześnie leczenie. Należy zaznaczyć, że chorzy w trakcie terapii nie otrzymywali dodatkowego nawodnienia w celu nefroprotekcji. Z powodu małej liczby pacjentów niemożliwe było dokonanie oceny wyników prowadzonej profilaktyki [54].

Prezentowane ostatnio badanie „*case control study*” wskazuje na efektywne działanie profilaktyczne amfoterycyny B, podawanej dożylnie w dawce 1 mg/kg co drugi dzień. Obserwowano zmniejszenie u pacjentów potwierdzonych i prawdopodobnych grzybic układowych. Grupę kontrolną stanowiła jednak tylko retrospektywna populacja chorych (stopień rekomendacji C II). Mimo, że amfoterycyna B charakteryzuje się dużą toksycznością, to leczenie było przerwane przedwcześnie, z powodu wystąpienia działań niepożądanych, tylko w 4% przypadków [55]. W innym badaniu profilaktykę przerwano w 10% przypadków ze względu na nie dające się opanować dreszcze i wysypkę alergiczną [56]. Brak jest ciągle placebo-kontrolowanych badań, oceniających efektywność podawania amfoterycyny B w małych dawkach (np. 0,5 mg/kg) w ramach profilaktyki, na wystarczająco dużej liczbie przypadków [57].

Stosowanie amfoterycyny B wymaga dużego doświadczenia zespołu leczącego. Dzięki odpowiednim środkom zapobiegawczym możliwe jest ograniczenie wystąpienia działań hepatotoksycznych i nefrotoksycznych leku, jak również około transfuzyjnych działań ubocznych. Szczególnie wskazane jest dożylne podanie 1000 ml 0,9% roztworu NaCl tuż przed użyciem amfoterycyny B [58].

### Liposomalna amfoterycyna B

Liposomalna amfoterycyna B badana była w podwójnie ślepej, placebo kontrolowanej próbie w dawce 1 mg/kg/dzień na małej grupie pacjentów, w większości z allogenicznym przeszczepem szpiku. Nie obserwowano różnicy między badanymi grupami [59]. W innym badaniu, na grupie pacjentów z różnymi chorobami nowotworowymi, nie wykazano przewagi grupy otrzymującej liposomalną amfoterycynę B w dawce 2 mg/kg/3x/tydzień nad grupą otrzymującą placebo [60]. Oprócz liposomalnej amfoterycyny B (Ambisome®) dostępne są także inne, charakteryzujące się mniejszą toksycznością, postaci tego leku: Amphotericin B Lipid Complex (ABLC) oraz Amphotericin B Colloidal Dispersion (ABCD). Ze względu na duży koszt tych form leku nie są one dotychczas podawane na szerszą skalę. Brak jest także badań na temat skuteczności liposomalnych postaci amfoterycyny B na odpowiednio dużej populacji chorych.

Z nowych leków przeciwgrzybiczych należy wymienić nową generację triazoli: voriconazol (Vfend®) [61], posaconazol [62] i ravuconazol [63]; liposomalną postać nystatyny (Nyostran®) [64] oraz całkowicie nową klasę antymikotyków – echinocandyny: caspofungina, micafungina, anidulafungina [65]. Caspofungina (Cancidas®) dopuszczona jest od 2001 roku w USA i krajach Unii Europej-

skiej, do stosowania dla pacjentów z oporną na leczenie innymi antymikotykami inwazyjną aspergilozą. Szerokie spektrum działania doustnie podawanej allylamine terbinafine (Lamisil®) sugerowałoby jej ewentualną przydatność w ramach profilaktyki, zwłaszcza, że nie jest ona używana w terapii zdiagnozowanych zakażeń grzybiczych [66]. Jednak do tej pory dostępne są tylko pojedyncze doniesienia o użyciu tego leku. W chwili przygotowania niniejszej publikacji brak jest także informacji o zastosowaniu przedstawionych nowych substancji w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej. Na zakończenie warto nadmienić, że obecnie o użyciu danych leków w profilaktyce decydować będzie nie tylko ich efekt działania, bezpieczeństwo, ale także koszt terapii.

### Metaanalizy w ocenie profilaktyki zakażeń grzybiczych

Dwie metaanalizy randomizowanych badań, oceniających działanie itraconazolu oraz fluconazolu w ramach prewencji pierwotnej, zostały przygotowane również przez naszą grupę badawczą. Ryzyko względne wystąpienia potwierdzonej grzybicy układowej RR było obliczane jako miara efektu terapeutycznego, w analizach stosowano metodę Mantel-Haenszel'a.

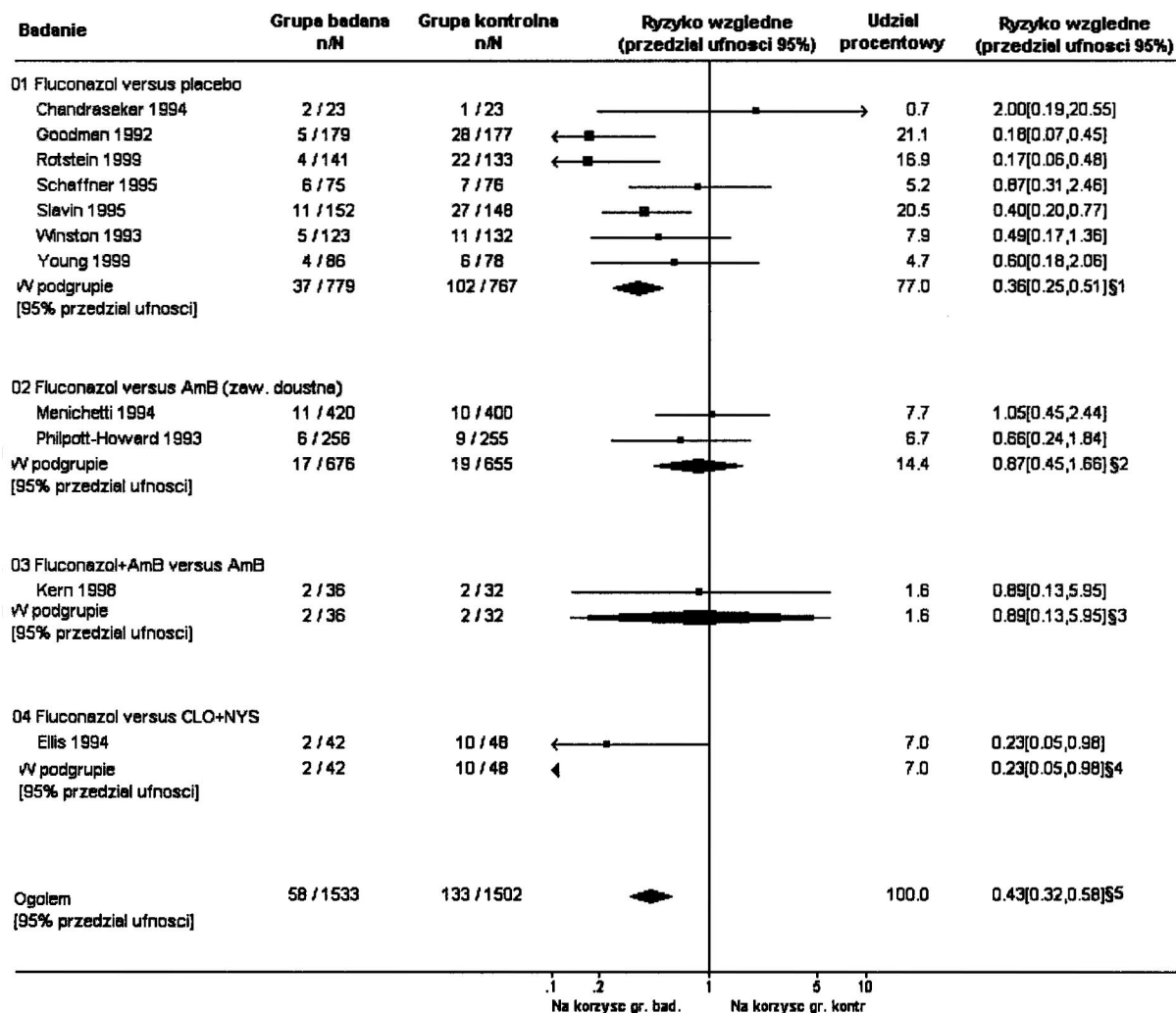
Profilaktyka fluconazolem był oceniana w 11 badaniach na grupie 3035 pacjentów. W 7 badaniach grupa kontrolna przyjmowała placebo [21, 23, 25-27, 30, 67], w dwóch badaniach doustną postać amfoterycyny B [22, 28], w kolejnym badaniu doustną postać clotrimazolu i nystatyny [32]. W jednym badaniu pacjenci w grupie kontrolnej i badanej oprócz fluconazolu otrzymywali doustną postać amfoterycyny B [68]. W przeprowadzonej metaanalizie wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia potwierdzonego zakażenia grzybiczego w grupie pacjentów otrzymujących fluconazol; dane przedstawiono na Rycinie 1.

Analizą objętych było 5 badań z udziałem 1541 pacjentów, oceniających itraconazol wobec placebo lub doustnych preparatów amfoterycyny B. W trzech badaniach porównywano działanie leku w postaci zawiesiny doustnej [33, 34, 69]. W dwóch pozostałych badaniach oceniano lek w postaci kapsułek [38, 70]. W metaanalizie wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia potwierdzonego zakażenia grzybiczego w grupie pacjentów otrzymujących itraconazol (RR=0,63 [95% CI 0,40–0,98]). Dane zostały przedstawione na Rycinie 2.

### Wnioski

Aktualne leki stosowane w profilaktyce zakażeń grzybiczych charakteryzują się albo niewystarczającą efektywnością albo dużą toksycznością. Niepodważalny efekt prewencyjny wykazano jedynie w przypadku fluconazolu w dawce 400 mg/dzień w grupie pacjentów z allogenicznym przeszczepem szpiku (stopień rekomendacji A I). Dane dotyczące użycia itraconazolu są mniej jednoznaczne (stopień rekomendacji B I). Brak jest niepodważal-

## Profilaktyka fluconazolem i potwierdzone zakażenia grzybicze



Czarne kwadraty przedstawiają ryzyko względne wystąpienia potwierdzonego zakażenia grzybiczego, określone w poszczególnych badaniach. Wielkość kwadratów jest proporcjonalna do wielkości próby i liczby wydarzeń. Linie poziome wyznaczają przedziały ufności dla 95%. Rombami oznaczono przedziały ufności dla analizowanego relatywnego ryzyka. Wartości ujemne wskazują na zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia zakażenia grzybiczego na korzyść fluconazolu. §1 Test dla efektu całkowitego  $z = -5,58$   $p < 0,00001$ ; test jednorodności chi-kwadrat = 10,18  $df = 6$   $p = 0,12$ . §2 Test dla efektu całkowitego  $z = -0,43$   $p = 0,7$ ; test jednorodności chi-kwadrat = 0,46  $df = 1$   $p = 0,5$ . §3 Test dla efektu całkowitego  $z = -0,12$   $p = 0,9$ ; test jednorodności chi-kwadrat = 0,0  $df = 0$ . §4 Test dla efektu całkowitego  $z = -1,98$   $p = 0,05$ ; test jednorodności chi-kwadrat = 0,0  $df = 0$ . §5 Test dla efektu całkowitego  $z = -5,53$   $p < 0,00001$ ; test jednorodności chi-kwadrat = 16,61  $df = 10$   $p = 0,083$ .

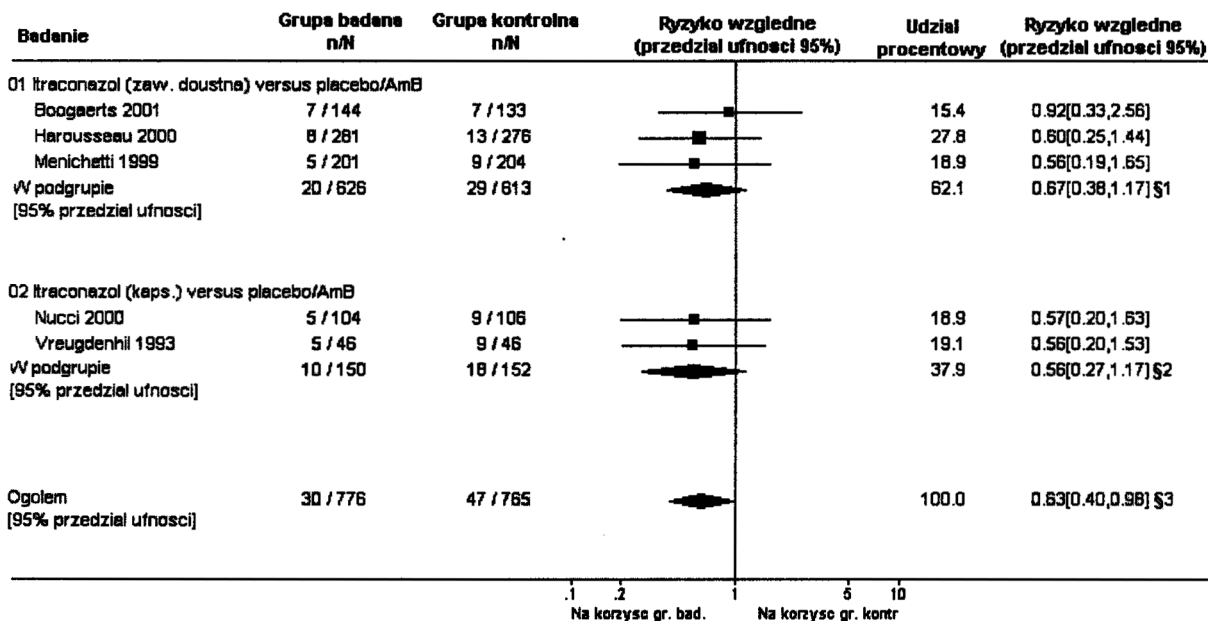
**Ryc. 1.** Metaanaliza ryzyka wystąpienia potwierdzonego zakażenia grzybiczego w grupie pacjentów otrzymujących fluconazol, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub leki inne niż fluconazol

**Figure 1.** Metaanalysis of the relative risk for proven fungal infections among patients receiving fluconazole, as compared to groups receiving placebo or drugs other than fluconazole

**Tab. II. Rekomendowane schematy profilaktyczne i ich stopień rekomendacji**  
**Table II. Recommended prophylactic regimens and their levels of evidence**

Populacja pacjentów	Lek	Dozowanie	Stopień rekomendacji
Konwencjonalna chemioterapia	fluconazol	50-400 mg qd po	C I
	itraconazol zawiesina doustna	5 mg/kg qd po	B I
	dezoxychołat amfoterycyny B	1,0 mg/kg q48h iv	C II
	dezoxychołat amfoterycyny B	20 mg inhalacje	C I
Allogeniczny przeszczep szpiku	fluconazol	400 mg qd po	A I
	fluconazol	50-200 mg qd po	C I
	liposomalna amfoterycyna B	1,0 mg/kg qd iv	C I

## Profilaktyka itraconazolem i potwierdzone zakażenia grzybicze



Czarne kwadraty przedstawiają ryzyko względne wystąpienia potwierdzonego zakażenia grzybiczego, określone w poszczególnych badaniach. Wielkość kwadratów jest proporcjonalna do wielkości próby i liczby wydarzeń. Linie poziome wyznaczają przedziały ufności dla 95%. Rombami oznaczono przedziały ufności dla analizowanego relatywnego ryzyka. Wartości ujemne wskazują na zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia zakażenia grzybiczego na korzyść fluconazolu. §1 Test dla efektu całkowitego  $z=-1,40$   $p=0,16$ ; test jednorodności  $\chi^2=0,53$   $df=2$   $p=0,77$ . §2 Test dla efektu całkowitego  $z=-1,55$   $p=0,12$ ; test jednorodności  $\chi^2=0,00$   $df=1$   $p=0,98$ . §3 Test dla efektu całkowitego  $z=-2,04$   $p=0,04$ ; test jednorodności  $\chi^2=0,69$   $df=4$   $p=0,95$ .

**Rycina 2.** Metaanaliza wystąpienia potwierdzonego zakażenia grzybiczego w grupie pacjentów otrzymujących itraconazol, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub amfoterycynę B

**Figure 2.** Metaanalysis of the relative risk for proven fungal infections among patients receiving itraconazole, as compared to groups receiving placebo or Amphotericin B

nych danych popierających wskazania do profilaktyki pierwotnej u pacjentów nie leczonych przeszczepem szpiku (stopień rekomendacji C I). Tabela II przedstawia zestawienie powyższych danych. Opierając się na przeprowadzonym przeglądzie literatury, autorzy nie napotkali na dane nie polecające użycia profilaktyki przeciwgrzybiczej w jakiegokolwiek formie (stopień rekomendacji D i E). Zwiększająca się częstość występowania infekcji grzybiczych oraz trudne postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne skłaniają do intensyfikacji badań nad zagadnieniem profilaktyki tych zakażeń, w szczególności mając na uwadze nowe leki przeciwgrzybicze.

Sieniawski Michał, MD  
Klinik I für Innere Medizin  
Klinikum der Universität zu Köln  
50924 Köln, Germany

### Piśmiennictwo

- Bodey G, Buelmann B i wsp. Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 99-109.
- Pfaffenbach B, Donhuijsen K i wsp. Systemic fungal infections in hematologic neoplasms. An autopsy study of 1,053 patients. *Med Klin* 1994; 89: 299-304.
- Groll AH, Shah PM i wsp. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
- Edmond MB, Wallace SE i wsp. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
- Rex JH and Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 32(8): 1191-200.
- Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Inf Dis* 1998; 26: 781-805.
- McNeil MM, Nash SL i wsp. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 641-7.
- Lin SJ, Schranz J i wsp. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66.
- Johansen HK and Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000969.
- Böhme A, Karthaus M i wsp. Diagnosis of systemic fungal infections in hematology. Standard recommendations of the Working Group for Infections in Hematology and Oncology of the German Association for Hematology and Oncology. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124 Suppl 1: S24-30.
- Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851-4.
- Martino P, Girmenia C i wsp. Prospective study of Candida colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 797-804.
- Laverdiere M, Rotstein C i wsp. Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. The Canadian Fluconazole Study. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 1001-8.
- Oren I, Haddad N i wsp. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol* 2001; 66: 257-62.
- Lass-Flori C, Aigner J i wsp. Screening for Aspergillus spp. using polymerase chain reaction of whole blood samples from patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 2001; 113: 180-4.
- Hebart H, Löffler J i wsp. Prospective screening by a panfungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infections:

- implications for the management of febrile neutropenia. *Br J Haematol* 2000; 111: 635-40.
17. Pagano L, Mele L i wsp. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica* 2002; 87: 535-41.
  18. Huijgens PC, Simoons-Smit AM i wsp. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in hemato-oncology. *J Clin Pathol* 1999; 52: 376-80.
  19. Viscoli C, Paesmans M i wsp. Association between antifungal prophylaxis and rate of documented bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1532-7.
  20. Ascioglu S, Rex JH i wsp. 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.
  21. Goodman JL, Winston DJ i wsp. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation see comments. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-51.
  22. Philpott-Howard JN, Wade JJ i wsp. Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. Multicentre Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(6): 973-84.
  23. Slavin MA, Osborne B 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: 1545-52.
  24. Marr KA, Seidel K 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: 2055-61.
  25. Rotstein C, Bow EJ i wsp. 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: 331-40.
  26. Winston DJ, Chandrasekar PH, i wsp. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial see comments. *Ann Intern Med* 1993; 118: 495-503.
  27. Schaffner A and 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: 1035-41.
  28. Menichetti F, Del Favero A i wsp. Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. The GIMEMA Infection Program. *Ann Intern Med* 1994; 120: 913-8.
  29. Morgenstern GR, Prentice AG i wsp. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* 1999; 105: 901-11.
  30. Young GA, Bosly A i wsp. A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1208-13.
  31. Abbas J, Bodey GP i wsp. Candida krusei fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2659-64.
  32. Kern W, Behre G i wsp. Failure of fluconazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia: results of a prospective randomized phase III study. German AML Cooperative Group. *Cancer* 1998; 83: 291-301.
  33. Menichetti F, Del Favero A i wsp. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 250-5.
  34. Boogaerts M, Maertens J i wsp. Itraconazole versus amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 97-103.
  35. Winston DJ, Maziarz RT i wsp. Long-term antifungal prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant patients: a multicenter, randomized trial of intravenous/oral itraconazole versus intravenous/oral fluconazole abstract 2002. *Blood* 2001; 96: 479a.
  36. Glasmacher A, Hahn C i wsp. Itraconazole for Antifungal Prophylaxis in Neutropenic Patients: a Meta-Analysis of 2181 Patients. *41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2001; Chicago, USA.
  37. Glasmacher A, Hahn C i wsp. Definition of a Minimal Effective Trough Concentration of Itraconazole for Antifungal Prophylaxis in Severely Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies. *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 1999; San Francisco, USA.
  38. Nucci M, Biasoli I i wsp. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 300-5.
  39. Glasmacher A, Molitor E i wsp. Antifungal prophylaxis with itraconazole in neutropenic patients with acute leukaemia. *Leukemia* 1998; 12: 1338-43.
  40. Caillot D, Bassaris H i wsp. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous followed by oral itraconazole in patients with invasive aspergillosis. *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 1999; San Francisco, California, ASM.
  41. Murphy JA, Ross LM i wsp. Vincristine toxicity in five children with acute lymphoblastic leukaemia letter. *Lancet* 1995; 346(8972): 443.
  42. Böhme A, Just-Nübling G i wsp. Itraconazole for prophylaxis of systemic mycoses in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 953-61.
  43. Gillies J, Hung KA i wsp. Severe vincristine toxicity in combination with itraconazole. *Clin Lab Haematol* 1998; 20: 123-4.
  44. Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol* 1999; 141 Suppl 56: 26-32.
  45. Ahmad SR, Singer SJ i wsp. Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet* 2001; 357: 1766-7.
  46. Rozenberg-Arska M, Dekker AW i wsp. A randomized study to compare oral fluconazole to amphotericin B in the prevention of fungal infections in patients with acute leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27: 369-76.
  47. Gotzsche PC and Johansen HK. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; D002033.
  48. Buchanan AG, Riben PD i wsp. Nystatin prophylaxis of fungal colonization and infection in granulocytopenic patients: correlation of colonization and clinical outcome. *Clin Invest Med* 1985; 8: 139-47.
  49. Hertenstein B, Kern WV i wsp. Low incidence of invasive fungal infections after bone marrow transplantation in patients receiving amphotericin B inhalations during neutropenia see comments. *Ann Hematol* 1994; 68: 21-6.
  50. Erjavec Z, Woolthuis GM i wsp. Tolerance and efficacy of Amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 364-8.
  51. Schwartz S, Behre G i wsp. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999; 93: 3654-61.
  52. Perfect JR, Klotman ME i wsp. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165: 891-7.
  53. Wolff SN, Fay J i wsp. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 853-9.
  54. Bodey GP, Anaissie EJ i wsp. Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 1994; 73: 2099-106.
  55. Karthaus M, Doellmann T i wsp. Intensive intravenous amphotericin B for prophylaxis of systemic fungal infections. Results of a prospective controlled pilot study in acute leukemia patients. *Chemotherapy* 2000; 46: 293-302.
  56. Böhme A and Hoelzer D. Primary antifungal prophylaxis with low-dose intravenous amphotericin B in hematological malignancies. Results of a pilot study. *Onkologie* 2000; 23: 145-150.
  57. Gotzsche PC and Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *Bmj* 1997; 314: 1238-44.
  58. Arning M and Scharf RE. Prevention of amphotericin-B-induced nephrotoxicity by loading with sodium chloride: a report of 1291 days of treatment with amphotericin B without renal failure. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 1020-8.
  59. Tollemer J, Ringden O i wsp. Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (Ambisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 577-82.
  60. Kelsey SM, Goldman JM 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: 163-8.
  61. Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL i wsp. Comparison of the in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496), itraconazole and amphotericin B against clinical isolates of *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 531-3.



62. Petraitiene R, Petraitis V i wsp. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 857-69.
63. Roberts J, Schock K i wsp. Efficacies of two new antifungal agents, the triazole ravuconazole and the echinocandin LY-303366, in an experimental model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3381-8.
64. Powles R, Mawhorter S i wsp. Liposomal Nystatin (Nyotran) Vs. Amphotericin B (Fungizone) in Empiric Treatment of Presumed Fungal Infection in Neutropenic Patients. *39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; San Francisco, USA.
65. Barchiesi F, Schimizzi AM i wsp. In vitro activity of the new echinocandin antifungal, MK-0991, against common and uncommon clinical isolates of Candida species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 302-4.
66. Ryder NS and Leitner I Synergistic interaction of terbinafine with triazoles or amphotericin B against Aspergillus species. *Med Mycol* 2001; 39: 91-5.
67. Chandrasekar PH and Gatny CM. The effect of fluconazole prophylaxis on fungal colonization in neutropenic cancer patients. Bone Marrow Transplantation Team. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 309-18.
68. Ellis ME, Clink H i wsp. Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 3-11.
69. Harousseau JL, Dekker AW i wsp. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1887-93 MEDLINE record in process.
70. Vreugdenhil G, Van Dijke BJ i wsp. Efficacy of itraconazole in the prevention of fungal infections among neutropenic patients with hematologic malignancies and intensive chemotherapy. A double blind, placebo controlled study. *Leuk Lymphoma* 1993; 11: 353-8.

Otrzymano: 6 marca 2003 r.

Przyjęto do druku: 25 czerwca 2003 r.