

PRACA POGLĄDOWA

TERAPIA DEESKALACYJNA INWAZYJNYCH ZAKAŻEŃ GRZYBICZYCH

DE-ESCALATION THERAPY OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS

✉ BEATA SULIK-TYSZKA^{1,2}, DANUTA BIEŃKO¹, OLGA SARAN¹, MARTA WRÓBLEWSKA^{1,2}

1 Zakład Mikrobiologii Samodzielnego Publicznego Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie

2 Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Marta Wróblewska
Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel.: 22 599 17 77,
Fax: 22 599 17 78
marta.wroblewska@wum.edu.pl

Wpłynęło: 25.10.2018
Zaakceptowano: 16.11.2018
Opublikowano on-line: 22.11.2018

Cytowanie: Sulik-Tyszka B, Bieńko D, Saran O, Wróblewska M. Terapia deeskalacyjna inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Zakażenia XXI wieku 2018;1(5):231–235.
doi:10.31350/zakazenia/2018/5/Z2018037

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2018.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

W dostępnych wytycznych IDSA (Infectious Diseases Society of America) i ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) oraz europejskich towarzystw mykologicznych zaleca się stosowanie w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) leków z grup polienów, azoli i echinokandyn. Amfoterycyna B wykazuje aktywność grzybobójczą zarówno wobec grzybów drożdżopodobnych, jak i pleśniowych. Azole – worykonazol i pozakonazol – zalecane są do leczenia IZG o etiologii *Aspergillus* i *Fusarium* ze względu na aktywność grzybobójczą, natomiast wobec drożdżaków z rodzaju *Candida* leki te wykazują działanie grzybostatyczne. Flukonazol zalecany jest do leczenia zakażeń IZG o etiologii *Candida* z wyjątkiem *Candida krusei* (naturalna oporność gatunku na ten lek), *Candida glabrata* (naturalnie obniżona wrażliwość gatunku na flukonazol) oraz *Candida auris*. Echinokandyny wykazują aktywność grzybobójczą wobec szczepów *Candida* i ze względu na dużą skuteczność kliniczną zalecane są do leczenia infekcji o tej etiologii. Nie zostały jeszcze wydane wytyczne o dużej sile zaleceń dotyczące terapii deeskalacyjnej. Zgodnie z rekomendacjami IDSA terapię deeskalacyjną można zastosować po 3–5 dniach leczenia empirycznego IZG echinokandynami lub postacią lipidową amfoterycyny B. Zaleca się, by w tej terapii podawać leki z grupy azoli, jeśli wyizolowany szczep *Candida* wykazuje *in vitro* wrażliwość na te leki, a stan pacjenta jest hemodynamicznie stabilny. W wytycznych europejskich ESCMID terapię deeskalacyjną można zastosować dopiero po 10 dniach leczenia empirycznego IZG drogą dożylną.

SŁOWA KLUCZOWE: amfoterycyna B, azole, echinokandyny, inwazyjne zakażenia grzybicze, terapia deeskalacyjna

ABSTRACT:

Available guidelines issued by IDSA (Infectious Diseases Society of America) and ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), as well as European mycological societies, recommend the use of polyenes, azoles and echinocandins in the therapy of invasive fungal infections (IFI). Amphotericin B

is characterised by fungicidal activity both against yeast-like fungi, as well as moulds. Azoles – voriconazole and posaconazole – are recommended for the therapy of IFI caused by *Aspergillus* and *Fusarium* due to their fungicidal activity, while these agents are fungistatic against yeast-like fungi of the genus *Candida*. Fluconazole is indicated in the therapy of IFI caused by *Candida*, except for *Candida krusei* (natural resistance of this species to this agent), *Candida glabrata* (naturally decreased susceptibility of this species to azoles) and *Candida auris*. Echinocandins are fungicidal against *Candida* spp. and due to their high clinical efficacy these agents are recommended for the therapy of infections of this etiology. No guidelines of high strength have been issued so far regarding de-escalation therapy. According to the IDSA recommendations, such treatment may be implemented after 3-5 days of empiric therapy of IFI using echinocandins or lipid formulation of amphotericin B. Azoles may be used in such a therapy if the patient is haemodynamically stable and the causative strain of *Candida* is susceptible *in vitro* to this group of agents. According to the European recommendations of ESCMID, de-escalation therapy may be implemented only after 10 days of intravenous empiric therapy of IFI.

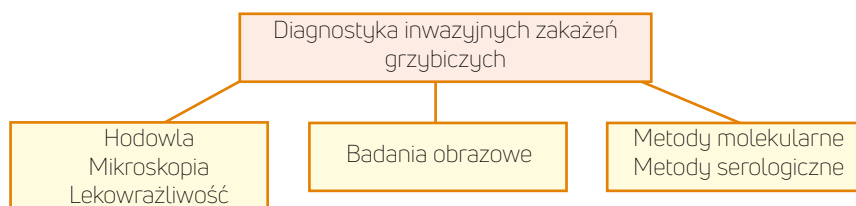
KEY WORDS: amphotericin B, azoles, de-escalation therapy, echinocandins, invasive fungal infections

WSTĘP

Drożdżaki z rodzaju *Candida* nadal są najczęstszymi czynnikami etiologicznymi inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG), jednak wraz ze wzrostem częstości stosowania leczenia profilaktycznego i empirycznego kandydoz obserwuje się zwiększenie częstotliwości występowania IZG o etiologii innej niż szczepy *Candida*, mianowicie *Aspergillus*, *Fusarium*, *Trichosporon* oraz *Scedosporium*. Stosując odpowiednie algorytmy postępowania diagnostycznego, można szybko rozpoznać IZG i zastosować odpowiednią terapię przeciwgrzybiczą, uwzględniając spektrum działania leku, jego farmakokinetykę i farmakodynamikę, profil bezpieczeństwa oraz interakcje z innymi lekami. Podstawowe schematy terapeutyczne w leczeniu empirycznym powinny uwzględniać mapę epidemiologiczną szpitala, a wybór terapii celowanej powinien być oparty na precyzyjnej identyfikacji patogenu do gatunku, na podstawie diagnostyki mykologicznej i histopatologicznej. Dodatkowo wyniki posiewu próbek pobranych z miejsc fizjologicznie jałowych i/lub badania histopatologicznego potwierdzają rozpoznanie IZG. Prawdopodobne zakażenie występuje wówczas, gdy poza objawami klinicznymi i czynnikami ryzyka IZG w próbkach pobranych od pacjenta stwierdza się obecność biomarkerów grzybiczych oraz charakterystyczne zmiany w badaniach obrazowych. Zakażenie określa się jako możliwe w przypadku występowania zarówno czynników ryzyka, jak i objawów klinicznych IZG. Należy jednak pamiętać, iż w przypadku IZG występują często niespecyficzne objawy (np. gorączka), a objawy infekcji mogą sugerować chorobę wirusową lub bakteryjną, dlatego też w diagnostyce IZG może być pomocne wykonanie badań obrazowych (rtg płuca, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny). Ważnym elementem w diagnostyce grzybic jest sugestywny obraz radiologiczny [1–3].

DIAGNOSTYKA GRZYBICZA

Wraz ze wzrostem liczby przypadków IZG coraz większa jest potrzeba doskonalenia metod diagnostycznych i terapeutycznych tych infekcji. Mimo ciągłego postępu w zakresie laboratoryjnych metod rozpoznawania zakażeń grzybiczych nadal „złotym standardem” w diagnostyce mykologicznej jest wyhodowanie z próbki materiału klinicznego szczepu grzybiczego wywołującego zakażenie (ryc. 1). Istotnym elementem diagnostyki jest mikroskopia, gdyż pozwala na wstępne oznaczenie czynnika etiologicznego zakażenia [1, 3]. W mikroskopii stosuje się preparaty bezpośrednio, barwione metodą Grama, preparaty niebarwione lub rozjaśnione wodorotlenkiem potasu (KOH), a także histopatologiczne. Są to metody laboratoryjne, które mogą być pomocne w szybkim zdiagnozowaniu IZG i stanowią jednocześnie uzupełnienie hodowli. Materiał do badań mykologicznych należy pobrać zawsze z miejsca toczącego się zakażenia, zgodnie z powszechnie stosowanymi procedurami laboratoryjnymi. Identyfikacja patogenu do gatunku umożliwia dobór odpowiedniej terapii. Zastosowanie szybkich i wiarygodnych metod identyfikacyjnych – np. MALDI-TOF-MS (ang. matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry) pozwala na zidentyfikowanie czynnika etiologicznego już po kilku minutach [3]. Oznaczenie lekowrażliwości na podstawie wartości MIC (ang. minimal inhibitory concentration) umożliwia zastosowanie terapii celowanej, zgodnie z rekomendacjami leczenia zakażeń grzybiczych. Technika mikrorozcieńczeń jest metodą polecaną w diagnostyce zakażeń grzybiczych do opracowania antybiogramu mykologicznego. Badania molekularne – wykrywanie DNA i RNA metodą PCR/RT-PCR – stosowane są do szybkiej diagnostyki infekcji grzybiczych. Technika ta stanowi uzupełnienie metody klasycznej, podobnie jak badania serologiczne.



Ryc. 1. Metody stosowane w diagnostyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Wykrywanie antygenów i przeciwciał w surowicy lub w płynie mózgowo-rdzeniowym pozwala na potwierdzenie IZG i znacznie przyspiesza diagnostykę. Należy zwrócić uwagę, że zastosowanie w diagnostyce wykrywania zarówno antygenów grzybiczych, jak i przeciwciał, zwiększa czułość tej metody. Jest ona również polecana do monitorowania zakażenia grzybiczego. Czulość i swoistość testów serologicznych jest lepsza w metodzie immunoenzymatycznej w porównaniu z testami lateksowymi [1–4].

Należy podkreślić, że inwazyjnym zakażeniom grzybiczym sprzyja wiele czynników, takich jak wzrost liczby transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych, leczenie immunosupresyjnego, stosowanie agresywnej chemioterapii i choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi, jak również długotrwała neutropenia, antybiotykoterapia szerokospektralna, żywienie pozajelitowe, centralny dostęp żylny, przebyty zabieg operacyjny, sepsa, wentylacja mechaniczna oraz ostre zapalenie trzustki [1, 2, 5–7].

LECZENIE INWAZYJNYCH ZAKAŻEŃ GRZYBICZYCH

Strategie postępowania terapeutycznego obejmują terapię empiryczną, wyprzedzającą i celowaną [8]. Terapię empiryczną stosuje się u pacjentów z gorączką neutropeniczną nieodpowiadającą na leczenie przeciwbakteryjne, bez dodatkowej hodowli mykologicznej, wyników badań histopatologicznych i innych objawów klinicznych. Terapia wyprzedzająca (ang. pre-emptive) oparta jest na dodatnim wyniku badania mykologicznego, pozwalającego na włączenie leczenia przed pojawieniem się objawów chorobowych. W terapii celowanej uwzględniony jest czynnik etiologiczny zakażenia (wyizolowany w hodowli), z kryteriami radiologicznymi infekcji lub bez ich występowania [1].

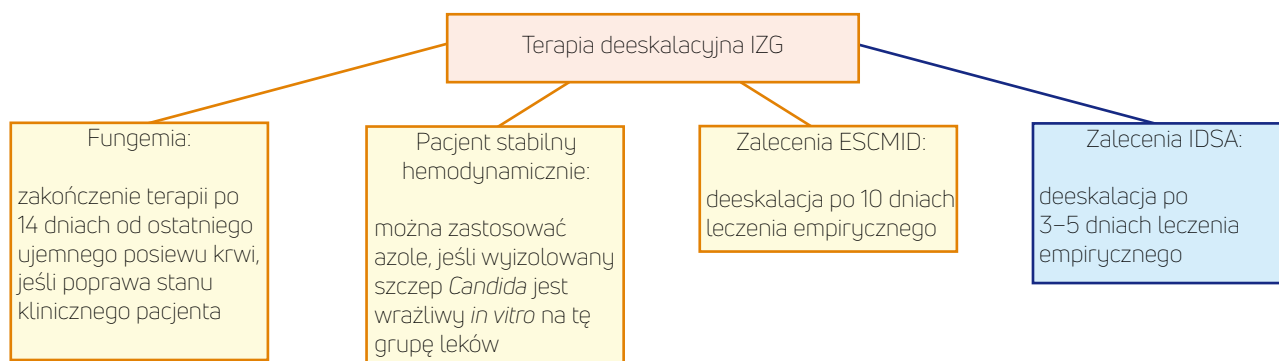
W leczeniu IZG – zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi IDSA (Infectious Diseases Society of America), ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) oraz w rekomendacjach grup eksperckich – zaleca się stosowanie polienów, azoli i echinokandyn. Amfoterycyna B charakteryzuje się aktywnością grzybobójczą wobec grzybów drożdżopodobnych i pleśniowych, jednak szczepy *Aspergillus terreus* i *Scedosporium apiospermum* wykazują naturalną oporność wobec tego leku. Azole (worykonazol i pozakonazol) zalecane są do leczenia IZG,

gdyż cechuje je grzybobójcza aktywność wobec szczepów z rodzaju *Aspergillus* i *Fusarium*, natomiast wobec drożdżaków *Candida* spp. wykazują działanie grzybostatyczne. Flukonazol ma zastosowanie w leczeniu IZG wywołanych przez grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*, jednak należy podkreślić, że *Candida krusei* wykazuje naturalną oporność na ten lek, a szczepy *Candida glabrata* cechują się naturalnie obniżoną wrażliwością na flukonazol. Lek ten jest stosowany u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym – z niskim ryzykiem infekcji szczepami z rodzaju *Candida* opornymi na flukonazol lub u chorych z neutropenią bez wcześniejszej ekspozycji na ten lek w wywiadzie. Większość szczepów (86–100%) nowo opisanego gatunku *Candida auris* charakteryzuje się opornością na ten lek. Flukonazol nie wykazuje aktywności *in vitro* wobec grzybów pleśniowych. Echinokandyny zalecane są do leczenia zakażeń o etiologii *Candida* spp., gdyż cechują się aktywnością grzybobójczą wobec tych szczepów [9–13].

TERAPIA DEESKALACYJNA

Stosowanie terapii przeciwgrzybiczej wciąż stanowi duże wyzwanie dla klinicystów. Uważa się, że terapia przeciwgrzybicza podawana ogólnie (ang. systemic antifungal therapy, SAT) musi być wdrożona już przy podejrzeniu inwazyjnej postaci zakażenia grzybiczego, zwłaszcza u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym. Wielu pacjentów poddawanych intensywnej terapii otrzymuje takie leki mimo braku potwierdzenia infekcji grzybiczej. Kontrowersyjnym zagadnieniem pozostaje czas zakończenia terapii przeciwgrzybiczej. Należy podkreślić, że leki przeciwgrzybicze – podobnie jak inne leki przeciwdrobnoustrojowe – mogą powodować objawy niepożądane (np. toksyczność), selekcję szczepów opornych oraz wysoki koszt terapii [14–16].

W leczeniu empirycznym IZG stosuje się leki przeciwgrzybicze o możliwie najszerszym zakresie działania. Terapia deeskalacji zazwyczaj polega na zmianie leku z szerokospektralnego na lek zgodny z wynikiem badania lekowrażliwości wyhodowanego czynnika etiologicznego IZG. W literaturze leczenie deeskalacyjne definiuje się jako zmianę leku przeciwgrzybiczego z echinokandyny lub amfoterycyny B na triazole (flukonazol, worykonazol) lub zakończenie terapii przeciwgrzybiczej w ciągu 3–5 dni (ang. early switch) lub po 10 dniach (ang. late switch) od jej rozpoczęcia [15, 17–19].



Ryc. 2. Zasady terapii deeskalacyjnej inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Nadal brak jest wytycznych terapii deeskalacyjnej o dużej sile zaleceń, a w dostępnych obecnie rekomendacjach istnieją rozbieżności (ryc. 2). W przypadku fungemii zalecana jest terapia przez 14 dni od ostatniego ujemnego posiewu krwi, a przerwanie terapii jest możliwe tylko w przypadku poprawy klinicznej pacjenta [9, 13]. W fungemii odcewnikowej konieczne jest usunięcie centralnego cewnika naczyniowego, terapia przeciwgrzybicza powinna trwać nie krócej niż 14 dni [9, 13]. Według zaleceń IDSA terapię deeskalacyjną można zastosować po 3–5 dniach od wdrożenia leczenia empirycznego IZG przy użyciu echinokandyn lub postaci lipidowej amfoterycyny B [9, 13]. W wytycznych europejskich ESCMID terapię deeskalacyjną można zastosować dopiero po 10 dniach leczenia empirycznego IZG drogą dożylną [9, 10, 13, 20].

W przypadku stabilności hemodynamicznej pacjenta i przy wrażliwości *in vitro* wyizolowanego szczepu *Candida* na te leki należy zastosować w terapii leki z grupy azoli [9, 13, 16]. U pacjentów bez neutropenii, w przypadku ciężkiego zakażenia oraz niedawnej ekspozycji na azole, zaleca się stosowanie echinokandyn – mykafunginy, anidulafunginy lub kaspofunginy [9, 13]. Flukonazol jest zalecany w leczeniu zakażenia o lekkim przebiegu u chorych, którzy wcześniej nie przyjmowali pochodnych azolowych [9, 13]. W terapii zakażeń o etiologii *C. glabrata* zalecane są echinokandyny. Nie należy stosować w terapii deeskalacyjnej worykonazolu bez potwierdzenia wrażliwości szczepu na ten lek. Jeśli terapia worykonazolem jest skuteczna i obserwuje się poprawę stanu klinicznego chorego, a wyniki posiewów mykologicznych są ujemne, należy kontynuować terapię tym lekiem. W przypadku zakażeń o etiologii *C. albicans* u chorych stabilnych hemodynamicznie zaleca się zmianę echinokandyny na flukonazol [9, 13]. W przypadku nietolerancji leku lub braku innych leków przeciwgrzybiczych można zastosować lipidową postać amfoterycyny B. W leczeniu kandydemii o etiologii *C. krusei* można zastosować worykonazol jako kontynuację terapii doustnej.

U chorych z neutropenią w przypadku wystąpienia kandydemii zaleca się zastosowanie echinokandyn lub lipidowej

postaci amfoterycyny B. Leczeniem alternatywnym jest flukonazol lub worykonazol – u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, po potwierdzeniu wrażliwości *in vitro* wyizolowanego drożdżaka na te leki. W leczeniu zakażeń o etiologii *C. glabrata* lekiem z wyboru są echinokandyny, podobnie jak w przypadku zakażeń o etiologii *C. krusei* [9, 13]. W terapii IZG wywołanego przez *C. parapsilosis* jako lek pierwszego rzutu zalecany jest flukonazol [9, 13].

W niedawno opublikowanym badaniu retrospektywnym Jaffal i wsp. dokonali analizy deeskalacyjnego leczenia przeciwgrzybiczego u pacjentów w stanie krytycznym z podejrzeniem inwazyjnego zakażenia grzybiczego o etiologii *Candida*. Badaniem objęto chorych hospitalizowanych w okresie roku przez >5 dni [17]. Zastosowano u nich terapię empiryczną z powodu podejrzenia IZG lub celowaną w przypadku potwierdzenia infekcji o etiologii *Candida*. Kryterium wykluczającym było stosowanie u pacjentów profilaktyki przeciwgrzybiczej, podejrzenie inwazyjnej aspergilozy lub neutropenia. Celem badania była ocena częstości deeskalacji leczenia przeciwgrzybiczego i jej wpływ na długość hospitalizacji pacjentów w oddziale intensywnej terapii (OIT), śmiertelność i czas trwania wentylacji mechanicznej. Wśród 190 chorych włączonych do badania terapię deeskalacyjną zastosowano u 38 (20%) pacjentów w stanie krytycznym. Wentylacja mechaniczna była związana z niższym wskaźnikiem deeskalacji leczenia przeciwgrzybiczego. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu deeskalacji na długość hospitalizacji w OIT, czas trwania wentylacji mechanicznej lub śmiertelność. W badaniach mykologicznych 34 (18%) spośród 187 próbek pobranych z miejsc jałowych było dodatnich. Szczepy *Candida albicans* stanowiły 76% izolatów, *Candida glabrata* – 6%, a inne gatunki – 18%. Na podstawie wyników testów lekowrażliwości leczenie deeskalacyjne przeprowadzono u 16 (42%) pacjentów. Czynniki związane z większą częstością zastosowania leczenia deeskalacyjnego była przewlekła dializa, potwierdzone zakażenie bakteryjne, ujemny wynik badań mykologicznych, brak gorączki przez >72 godz. oraz zaprzestanie stosowania leków wazopresyjnych w ciągu 72 godzin po rozpoczęciu terapii

przeciwgrzybiczej [14]. Z kolei kolonizacja *Candida* spp. w kilku miejscach anatomicznych, stosowanie terapii wyprzedzającej i mechaniczna wentylacja pacjenta to czynniki związane ze znacząco mniejszą częstością terapii deeskalacyjnej [17]. Autorzy tej publikacji stwierdzili, że leczenie deeskalacyjne może być stosowane bezpiecznie u pacjentów poddawanych intensywnej terapii.

W przekrojowym, wieloośrodkowym, jednodniowym badaniu leczenie przeciwgrzybicze zastosowano u 65% pacjentów bez udokumentowanego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Wyniki te sugerują, że terapię deeskalacyjną można zastosować u większego odsetka pacjentów, którzy są w stanie krytycznym [21].

W badaniu Bailly i wsp. deeskalacja nie powodowała występowania działań niepożądanych u krytycznie chorych. Spośród 835 nieneutropenicznym pacjentów z udokumentowaną lub podejrzaną inwazyjną kandydozą, u których zastosowano terapię przeciwgrzybiczą, deeskalacja nie była związana ze wzrostem śmiertelności [22].

PODSUMOWANIE

Pomimo wprowadzenia w ostatnich latach nowych leków, o lepszym profilu bezpieczeństwa i szerszym spektrum działania, na świecie częstość IZG o etiologii *Candida* się nie zmniejszyła. W przypadku wystąpienia u pacjenta wstrząsu septycznego śmiertelność jest wysoka i może sięgać 60% [18]. Warunkiem wczesnego wdrożenia skutecznej terapii przeciwgrzybiczej jest zastosowanie szybkich i wiarygodnych metod diagnostyki mykologicznej. Wytyczne leczenia IZG zalecają terapię przeciwgrzybiczą u krytycznie chorych, u których występuje czynnik ryzyka IZG o etiologii *Candida* przy występowaniu gorączki o nieznannej etiologii. Deeskalacja leczenia przeciwgrzybiczego u pacjentów w stanie krytycznym powinna być oparta na wytycznych IDSA, ESCMID i innych europejskich grup eksperckich. Przeprowadzenie wieloośrodkowych, randomizowanych badań może być pomocne w ustaleniu terapii deeskalacyjnej w odniesieniu do leczenia przeciwgrzybiczego.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENICTWO

- Dzierżanowska D, Gil L, Jakubas B i wsp. Epidemiologia i diagnostyka mikrobiologiczna inwazyjnej choroby grzybiczej. *Post Nauk Med* 2015;28(6):403–409.
- Dzierżanowska-Fangrat K, Gil L, Jakubas B i wsp. Rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Post Nauk Med* 2015;28(6):411–418.
- Sulik-Tyszcza B, Wróblewska M. Przegląd metod laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *Diagn Lab* 2015;51(2):147–152.
- Krzyżciak P, Skóra M, Macura AB. Atlas grzybów chorobotwórczych człowieka. MedPharm, Wrocław, 2011.
- Kacprzyk P, Sulik-Tyszcza B, Basak GW. Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych na nowotwory. Omówienie aktualnych wytycznych według NCCN. *Forum Zakażeń* 2016;7(4):265–274 [doi: 10.15374/FZ2016042].
- Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A i wsp. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diag Microbiol Infect Dis* 2013;75:144–149 [doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.10.001].
- Biliński P, Seferyńska I, Warzocha K. Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkol Prak Klin* 2008;4(1):15–24.
- Bassetti M, Righi E, Montravers P, Cornely OA. What has changed in the treatment of invasive candidiasis? A look at the past 10 years and ahead. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(Suppl 1):i14–i25 [doi: 10.1093/jac/dkx445].
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR i wsp. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1–e50 [doi: 10.1093/cid/civ933].
- Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC i wsp. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):9–18 [doi: 10.1111/1469-0691.12038].
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L i wsp. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102(3):433–444 [doi: 10.3324/haematol.2016.152900].
- Dzierżanowska D, Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnik terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Alfa Medica Press. Bielsko-Biala, 2012, pp. 22–63.
- Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. Przewodnik terapii przeciwdrobnoustrojowej Sanforda. 12. wyd. polskie. Kohasso, Kraków, 2018.
- Ioannidis K, Papachristos A, Skarlatinis I i wsp. Do we need to adopt antifungal stewardship programmes? *Eur J Hosp Pharm* 2018 [doi: 10.1136/ejhp-2017-001467].
- Masterton RG, Casamayor M, Musingarimi P i wsp. De-escalation from micafungin is a cost-effective alternative to traditional escalation from fluconazole in the treatment of patients with systemic *Candida* infections. *J Med Economics* 2013;16(11):1344–1356 [doi: 10.3111/13696998.2013.839948].
- Bal AM, Shankland GS, Scott G i wsp. Antifungal step-down therapy based on hospital intravenous to oral switch policy and susceptibility testing in adult patients with Candidaemia: A single centre experience. *Int J Clin Pract* 2014;68(1):20–27 [doi: 10.1111/ijcp.12231].
- Jaffal K, Poissy J, Rouze A i wsp. De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive *Candida* infection: incidence, associated factors, and safety. *Ann Intensive Care* 2018;8(1):49 [doi: 10.1186/s13613-018-0392-8].
- Bassetti M, Righi E, Ansaldo F i wsp. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014;40(6):839–845 [doi: 10.1007/s00134-014-3310-z].
- Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive *Candida* infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 6):11–18 [doi: 10.1111/1469-0691.12622].
- Czuczwar M, Komarnicka J, Woroń J i wsp. Postępowanie w inwazyjnych zakażeniach grzybiczych na oddziałach intensywnej terapii u dorosłych pacjentów bez neutropenii w świetle obowiązujących rekomendacji. *Forum Zakażeń* 2016;7(2):77–84 [doi: 10.15374/FZ2016011].
- Azoulay E, Dupont H, Tabah A i wsp. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med* 2012;40(3):813–822 [doi: 10.1097/CCM.0b013e318236f297].
- Bailly S, Leroy O, Montravers P i wsp. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med* 2015;41(11):1931–1940 [doi: 10.1007/s00134-015-4053-1].