

PRACA POGLĄDOWA

WYZWANIA DIAGNOSTYCZNO-TERAPEUTYCZNE W LECZENIU GRZYBIC UKŁADOWYCH U DZIECI Z CHOROBIAMI HEMATOLOGICZNYMI I NOWOTWORAMI

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC FUNGAL INFECTIONS IN CHILDREN WITH HEMATOLOGICAL DISORDERS AND HEMATOLOGICAL MALIGNANCES

✉ MICHAŁ MATYSIAK

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Michał Matysiak
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii
i Onkologii WUM
ul. Żwirki i Wigury 63 A, 02-091 Warszawa
michal.matysiak@uckwum.pl

Wpłynęło: 04.11.2019
Zaakceptowano: 05.12.2019
Opublikowano on-line: 10.01.2020

Cytowanie: Matysiak M. Wyzwania diagno-
styczno-terapeutyczne w leczeniu grzybic
układowych u dzieci z chorobami hemato-
logicznymi i nowotworami
Zakażenia XXI wieku 2019;2(6):257–261.
[10.31350/zakazenia/2019/6/Z2019042](https://doi.org/10.31350/zakazenia/2019/6/Z2019042)

Copyright by MAVIPURO Polska Sp. z o.o., Warszawa, 2019.
Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji
nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek
formie i w jakikolwiek sposób bez zgody wydawcy.

STRESZCZENIE:

Inwazyjne zakażenia grzybicze są istotnymi przyczynami zachorowalności i umieralności dzieci z chorobami hematologicznymi i nowotworami, a także po przeszczepie komórek macierzystych. Celem tej pracy jest przedstawienie aktualnie dostępnych leków oraz metod diagnostycznych i terapeutycznych stosowanych w inwazyjnych zakażeniach grzybiczych.

SŁOWA KLUCZOWE: inwazyjne zakażenia grzybicze, diagnostyka, leczenie, terapia deeskalacyjna

ABSTRACT:

Invasive fungal diseases remain important causes of morbidity and mortality in children with hematological disorders, haematological malignancies and in patients after stem cell transplantation. The objective of this review is the presentation of currently available drugs, and diagnostic and therapeutic recommendations including clinical examination, imaging methods and laboratory tests for invasive fungal infections.

KEY WORDS: invasive fungal infection diagnostics, therapy, de-escalation therapy

Inwazyjne zakażenia grzybicze od lat stanowią duży problem w leczeniu pacjentów hematoonkologicznych, gdyż szczególnie w tej grupie chorych skupia się większość czynników ryzyka zakażenia grzybiczego. Wpływają one negatywnie na przebieg leczenia choroby podstawowej, a także są powodem wielu poważnych powikłań. Trudności w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych mają wielorakie podłoże. Z jednej strony jest to niedoskonała diagnostyka, a z drugiej niewielka liczba leków stosowanych w leczeniu

grzybic i dodatkowo narastająca oporność grzybów na niektóre z nich [1–4].

Tym samym jednym z największych wyzwań w hematoonkologii wciąż jest ograniczenie występowania zakażeń grzybiczych, ich wczesna diagnostyka i skuteczne, a także możliwie jak najtańsze leczenie. Temu wszystkiemu służą opracowywane cyklicznie różnego rodzaju wytyczne/rekomendacje/zalecenia, które choć same w sobie nie mają charakteru obligatoryjnego, jednak są niezwykle cenną wskazówką

dla lekarzy, na ich podstawie bowiem i po uwzględnieniu sytuacji epidemiologicznej swego oddziału mogą oni podejmować optymalne decyzje terapeutyczne.

Kamieniem milowym w ograniczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych było wprowadzenie profilaktycznego podawania azoli, szczególnie pozakonazolu, chorym poddawanych leczeniu AML i MDS, a także poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych [4–8]. Grono pacjentów, u których profilaktyka zakażeń grzybiczych byłaby wskazana, poszerzyło się ostatnio dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej nowych metod terapii nowotworów [9–10].

Mówiąc o profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych, myślimy zarówno o profilaktyce pierwotnej obejmującej pacjentów z grup wysokiego ryzyka zakażenia grzybiczego (tab. 1), jak i o profilaktyce wtórnej ukierunkowanej na wcześniej występujący czynnik etiologiczny.

Bezsprzecznym wyzwaniem w przypadku zakażeń grzybiczych u dzieci jest szybka i pewna diagnostyka. Inwazyjne zakażenia grzybicze u dzieci mają odmienny przebieg kliniczny oraz nieco inny niż u pacjentów dorosłych obraz zmian w badaniach obrazowych [11]. Stwarza to dodatkowe problemy diagnostyczne i lecznicze.

Inwazyjna kandydoza jest obserwowana częściej u noworodków niż u dzieci z innych grup wiekowych [11–14]. Wiek ciążowy i waga urodzeniowa wcześniaka są najważniejszymi czynnikami ryzyka krwiopochodnego zakażenia grzybiczego opon i mózgu spowodowanego przez *Candida*, co skutkuje następnie ciężkimi powikłaniami pod postacią krwawienia, drgawek czy trwałego opóźnienia rozwoju dziecka [11, 15, 16].

Wśród zakażeń grzybiczych szczepami *Candida non-albicans* u dzieci dominuje *Candida parapsilosis*, natomiast u osób dorosłych przeważają zakażenia *Candida glabrata* [11, 17]. Noworodki z inwazyjną grzybicą mają mniej zaznaczone objawy kliniczne. Badania mikrobiologiczne u nich w większości są ujemne, dotyczy to także wyników posiewów płynu mózgowo-rdzeniowego u dzieci z grzybiczym zakażeniem opon mózgowych i mózgu. Wzrost CRP oraz obniżenie liczby płytek, a także dodatni wynik posiewu moczu są uznawane za objawy sugerujące możliwość wystąpienia zakażenia grzybiczego u noworodków [11, 18, 19].

Objawy kliniczne inwazyjnej grzybicy u dzieci w sposób istotny różnią się od objawów spotykanych u osób dorosłych. To samo dotyczy zmian stwierdzanych w badaniach obrazowych. U dzieci zmiany radiologiczne w grzybicach

płuc są mniej charakterystyczne niż u osób dorosłych [11, 20]. Jest to szczególnie widoczne w badaniu z zastosowaniem tomografii komputerowej klatki piersiowej u dzieci z aspergillozą płucną, u nich bowiem obserwujemy występowanie niespecyficznych zmian odbiegających od obserwowanych u osób dorosłych guzków z cechami rozpadu, zacień mięsaszowych płuc z charakterystyczną otoczką (tzw. objaw halo) czy ognisk niedodmy i zwłóknienia lub plamistych okołonękowych nacieków [21].

W diagnostyce obrazowej inwazyjnej grzybicy tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HSCT) jest bardziej przydatna niż badanie radiologiczne klatki piersiowej, rezonans magnetyczny czy też pozytonowa tomografia emisyjna (PET) [11, 22, 23].

Pośród markerów zakażenia grzybiczego jedynym markerem użytecznym obecnie w polskich warunkach w diagnostyce grzybic u dzieci jest galaktomannan (GM) badany metodą immunoenzymatyczną w surowicy i ewentualnie w płynach ustrojowych (płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn z opłucnej, płyn stawowy itp.) [11, 24–27]. Dodatni wynik GM w krwi lub płynie mózgowo-rdzeniowym oznacza miano $\geq 0,5$ w dwóch kolejnych badaniach lub $\geq 0,7$ w jednym badaniu. W BAL wynikiem dodatnim jest miano $> 1,0$. Wynik GM może być fałszywie dodatni przy stosowaniu piperacyliny/tazobaktamu, chociaż niektóre dane nie potwierdzają tego zjawiska [28]. GM może być fałszywie ujemny u pacjentów otrzymujących profilaktykę przeciw grzybom pleśniowym. U tych chorych wynik ujemny GM nie wyklucza zakażenia grzybiczego [11, 24–27].

Wartość mannanu w diagnostyce IFD jest niewielka ze względu na wątpliwości interpretacyjne, zwłaszcza przy braku jednoczesnego oznaczenia obecności przeciwciał anty-mannan [27, 29]. Wartościowym markerem, niestety niedostępnym w Polsce, jest beta-D-glukan (BDG), który choć nie różnicuje różnych postaci grzybicy (aspergillozy, kandydozy, fuzariozy), jednoznacznie jednak wskazuje na inwazyjne zakażenie grzybicze [27, 30–32].

Wiele nadziei wiąże się z badaniem PCR, które z uwagi na brak standaryzacji wciąż nie jest rekomendowane. Ostatnio opracowywane komercyjne zestawy do oznaczenia PCR stwarzają natomiast nadzieję na przyszłość [11, 27, 33–36].

Jednym z wyzwań terapeutycznych jest opracowanie leku przeciwgrzybiczego o szerokim spektrum, wolnego od objawów ubocznych, łatwego w podawaniu pacjentowi, niewymagającego długotrwałego stosowania i do tego taniego. Obecnie dysponujemy czterema grupami leków, którymi

Tab. 1. Grupy ryzyka rozwoju inwazyjnej choroby grzybiczej wg rekomendacji Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej [27].

Ryzyko inwazyjnego zakażenia grzybiczego	Choroba
Wysokie	ALL, AML, SAA, MDS, CGD, SCID, allo-HSCT
Niskie	Auto-HSCT; chorzy poddawani chemioterapii z powodu pozostałych chorób nowotworowych

są polieny (liposomalna forma amfoterycyny B, nystatyna), azole I generacji (flukonazol, ketokonazol), azole II generacji (itakonazol, worykonazol, pozakonazol, rawukonazol), echinokandyny (kaspofungina, mykafungina, anidulofungina) i antymetabolity (flucytozyna).

Azole hamują syntezę ergosterolu w błonie komórkowej, doprowadzając do wzrostu jej przepuszczalności, a echinokandyny działają przez blokadę syntezy glukanu ściany komórkowej.

Antymetabolity zaburzają syntezę kwasów nukleinowych komórek grzybów. Wszystkie jednak wykazują zróżnicowaną skuteczność wobec poszczególnych szczepów *Candida* i *Aspergillus*, co klinicznie może się przejawiać w postaci oporności grzybów na konkretny lek. Tym samym choć w każdej grupie leków antymykotycznych znajduje się po kilka z nich, jednak klinicznego znaczenia w terapii inwazyjnych grzybic nie mają dziś nystatyna, ketokonazol, a rola flucytozyny jest obecnie marginalna [27, 37].

Amfoterycynę B cechuje aktywność grzybobójcza nie tylko wobec grzybów drożdżopodobnych, ale także i pleśniowych. Azole, takie jak worykonazol i pozakonazol, znalazły swoje miejsce w leczeniu zakażeń spowodowanych przez *Aspergillus* i *Fusarium* ze względu na aktywność grzybobójczą, natomiast wobec drożdżaków z rodzaju *Candida* wykazują działanie grzybostatyczne. Flukonazol stosujemy w terapii zakażeń o etiologii *Candida*, z wyjątkiem *Candida krusei*, gdyż gatunek ten ma naturalną oporność na flukonazol. Także *Candida glabrata* cechuje się naturalnie obniżoną wrażliwością na flukonazol. Echinokandyny wykazują aktywność grzybobójczą wobec szczepów o etiologii *Candida* spp. i w mniejszym stopniu szczepów *Aspergillus* [27, 37]. Żadna jednak grupa wymienionych leków nie spełnia wszystkich przedstawionych powyżej założeń, dlatego poszukiwania nowych leków uważam za jedno z ważniejszych wyzwań w terapii inwazyjnych grzybic.

Skoro nie ma idealnego leku antymykotycznego, a tendencja do narastania oporności grzybów zdaje się rozpowszechniać, może należy w inny sposób spojrzeć na prowadzenie terapii przeciwgrzybiczej, definiowanej obecnie jako profilaktyka, terapia empiryczna i terapia celowana.

Dla każdej postaci inwazyjnego zakażenia grzybiczego, możliwej, prawdopodobnej czy potwierdzonej, opracowano odpowiednie zalecenia terapeutyczne, które sprawdzają się w znacznej liczbie przypadków. Zgodnie ze standardami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci – rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej – powinno się u dzieci z grupy wysokiego ryzyka stosować profilaktykę pierwotną za pomocą pozakonazolu [27]. Należy jednak pamiętać, by w czasie tego leczenia nie podawać równolegle inhibitorów pompy protonowej, a w przypadku zastosowania w terapii alkaloidów Vinca czasowo odstawić pozakonazol. Wtedy profilaktykę

można kontynuować za pomocą mykaminy. Prowadzenie profilaktyki za pomocą flukonazolu wiąże się z dwoma warunkami: pacjenci nie mogą być skolonizowani *Candida non-albicans* (np. *C. glabrata*, *C. krusei*) oraz konieczne jest u nich monitorowanie galaktomannanu dwa razy w tygodniu z uwagi na brak aktywności flukonazolu wobec grzybów pleśniowych.

U pacjentów po uzyskaniu rekonstrukcji hematologicznej po allo-HSCT, bez objawów GVHD, otrzymujących standardową immunosupresję, zaleca się kontynuowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej do osiągnięcia rekonstrukcji immunologicznej. Przy zintensyfikowanym leczeniu immunosupresyjnym z powodu GVHD w profilaktyce pierwotnej stosuje się pozakonazol i worykonazol [27].

Rekomendacje dotyczące stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwgrzybiczej u dzieci poddawanych auto-HSCT mówią o możliwości leczenia za pomocą flukonazolu w odniesieniu do profilaktyki infekcji *Candida albicans* lub mykafunginy lub kaspofunginy w przypadku kolonizacji *C. glabrata/C. krusei* [27]. Profilaktyka wtórna za pomocą pozakonazolu lub worykonazolu jest rekomendowana i ukierunkowana na wcześniej występujący czynnik etiologiczny aż do czasu ustąpienia fazy neutropenicznej lub stosowania immunosupresji [27].

Jeżeli mimo prowadzenia profilaktyki przeciwgrzybiczej u chorych z grupy ryzyka zakażeń grzybiczych dojdzie u nich do rozwoju inwazyjnej grzybicy, na obecnie uznane postępowanie składają się terapia empiryczna i celowana [27]. Pod pojęciem terapii empirycznej rozumiemy włączenie po 96 godzinach od pojawienia się gorączki leczenia antymykotycznego u chorych w neutropenii, jeśli pomimo leczenia antybiotykami o szerokim spektrum stwierdza się u nich przetrwałą lub nawrotową gorączkę przy jednoczesnym braku klinicznych i laboratoryjnych cech grzybicy. Lekami stosowanymi w terapii empirycznej są kaspofungina i liposomalna postać amfoterycyny B lub worykonazol. U pacjentów leczonych profilaktycznie za pomocą pozakonazolu lub worykonazolu lekiem z wyboru w terapii empirycznej pozostaje worykonazol [27].

Aby terapia empiryczna była maksymalnie skuteczna, należy włączyć ją możliwie jak najszybciej, a więc już przy podejrzeniu inwazyjnego zakażenia grzybiczego [27, 38]. Jednocześnie z powodu trudności diagnostycznych spotykanych w inwazyjnych zakażeniach grzybiczych terapia empiryczna w założeniu powinna obejmować możliwie najszerszy zakres działania. Dlatego tak często sięgamy w niej po liposomalną postać amfoterycyny B. Jeśli jednak brak potwierdzenia czynnika etiologicznego zakażenia, to takie postępowanie prowadzi w wielu wypadkach do kontynuowania terapii przeciwgrzybiczej bez realnego uzasadnienia i na ogół przez dłuższy czas.

Czy zatem nie należałoby zastosować u nich terapii deeskalacyjnej, wzorem antybiotykoterapii zakażeń

bakteryjnych? Termin terapia deeskalacyjna określa zmianę leku przeciwwgrzybiczego o szerokim spektrum, w tym przypadku echinokandyny lub amfoterycyny B na triazole (flukonazol, worykonazol), albo zakończenie terapii przeciwwgrzybiczej w ciągu 3–5 dni (ang. early switch) lub po 10 dniach (ang. late switch) od jej rozpoczęcia [38–41].

W piśmiennictwie pojawiają się też głosy, iż w przypadku fungemii jest zalecana terapia przez 14 dni od ostatniego ujemnego posiewu krwi, a przerwanie terapii jest możliwe tylko w przypadku stwierdzenia u pacjenta poprawy klinicznej [42].

Według zaleceń IDSA terapię deeskalacyjną można zastosować po 3–5 dniach od wdrożenia leczenia empirycznego IZG przy użyciu echinokandyn lub postaci liposomalnej amfoterycyny B [42]. Według wytycznych europejskich ESCMID terapię deeskalacyjną można zastosować dopiero po 10 dniach leczenia empirycznego inwazyjnego zakażenia grzybiczego, drogą dożylną [42–46].

Celem takiego postępowania jest ograniczenie objawów ubocznych leków przeciwwgrzybiczych, ograniczenie możliwości narastania oporności na stosowane leki, a także obniżenie kosztów leczenia.

Czy zatem terapia deeskalacyjna jest kolejnym wyzwaniem w terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych? Bezwarunkowo wyzwaniem w terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych jest określenie czasu leczenia. Jak widać na przykładzie terapii deeskalacyjnej, brak jest jednolitego stanowiska w tej sprawie, choć w większości prac mówi się o terminie 14 dni. Dalsze badania pozwolą na rozwiązanie także i tej kwestii.

W wyzwaniach diagnostyczno-terapeutycznych w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych widać wyraźnie, że pomimo dokonanego w ostatnich latach ogromnego postępu w zakresie diagnostyki i leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych u dzieci bez wątpienia czeka nas jeszcze rozwiązanie wielu problemów, w tym szczególnie narastania oporności na leki przeciwwgrzybicze, a także oczekiwanie na skuteczniejszą diagnostykę i marzenie o nowych, skuteczniejszych, łatwych w podaniu i tańszych lekach.

KONFLIKT INTERESÓW: Artykuł przygotowany we współpracy z Gilead Sciences Poland Sp. z o.o., jednakże prezentowana w nim treść ma charakter obiektywny.

PIŚMIENICTWO

- Kontoyiannis DP. Invasive mycoses; strategies for effective management. *Am J Med* 2012;125(Suppl 1):S25–S38. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.009
- Groll AH, Tragiannidis A. Recent advances in antifungal prevention and treatment. *Seminars in Haematology* 2009;46(3):212–229. doi:10.1053/j.seminhematol.2009.03.003
- Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Seminars in Haematology* 2009;46(3):259–268. doi:10.1053/j.seminhematol.2009.03.002
- Bailey LCh, Reilly AF, Rheingols SR. Infections in paediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol* 2009;46(3):313–324. doi:10.1053/j.seminhematol.2009.03.010
- Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N i wsp. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2018;97(2):197–207. doi:10.1007/s00277-017-3196-2
- Phillips K, Cirrone F, Ahuja T i wsp. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(2):398–403. doi:10.1177/1078155218806975
- Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome—still an open question? *Leuk Lymphoma* 2010;51(1):20–26. doi:10.3109/10428190903242602
- Sarina B, Mariotti J, Bramanti S i wsp. A reduced dose of fluconazole as primary antifungal prophylaxis is not associated with increased risk of invasive fungal infections after allogeneic stem cell transplantation from a HLA identical sibling. *Transpl Infect Dis* 2018;20(4):e12906. doi:10.1111/tid.12906
- Reinwald M, Bosch T, Hofmann WK i wsp. Risk of infectious complications in hemato-oncological patients treated with kinase inhibitors. *Biomark Insights* 2015;10:5–68. doi:10.4137/BMI.S22430
- Kyi C, Hellmann MD, Wolchok JD i wsp. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer. *J Immunother Cancer* 2014;2:19. doi:10.1186/2051-1426-2-19
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA i wsp. Revision and update if the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium Clinical Infectious Diseases 2019:pii:ciz1008. doi:10.1093/cid/ciz1008. [Epub ahead of print]
- Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis* 2014;58(1):74–77. doi:10.1093/cid/cit679
- Steinbach WJ, Roilides E, Berman D i wsp. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1252–1257. doi:10.1097/INF.0b013e318273742
- Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(Suppl 1):S3–S11. doi:10.1093/jpids/pix046
- Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112:634–640. doi:10.1542/peds.112.3.634
- McCarthy MW, Kalasauskas D, Petraitis V, Petraitiene R, Walsh TJ. Fungal infections of the central nervous system in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(3):123–133. doi:10.1093/jpids/pix059
- van Asbeck EC, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Crit Rev Microbiol* 2009;35(4):283–309. doi:10.3109/10408410903213393
- Robinson JL, Davies HD, Barton M i wsp. Characteristics and outcome of infants with candiduria in neonatal intensive care—a Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis* 2009;9:183. doi:10.1186/1471-2334-9-183
- Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic imaging and invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(Suppl 1):S22–S31. doi:10.1093/jpids/pix055
- Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC i wsp. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008;121(5):1286–1294. doi:10.1542/peds.2007-2117
- Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. *Pediatr Radiol* 2003;33(7):453–460. doi:10.1007/s00247-003-0919-4

22. Pasmans HL, Loosveldt OJ, Schouten HC, Thunnissen F, van Engelsehoven JM. Invasive aspergillosis in immunocompromised patients: findings on plain film and (HR)CT. *Eur J Radiol* 1992;14:37–40.
23. Bal C, Kumar R. Potential role of 18F-FDG PET/CT in patients with fungal infections. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(1):180–189. doi:10.2214/AJR.13.11712
24. Huppler AR, Fisher BT, Lehrnbecher T, Walsh TJ, Steinbach WJ. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6(Suppl 1):S32–S44. doi:10.1093/jpids/pix054
25. Fisher BT, Zaoutis TE, Park JR i wsp. Galactomannan antigen testing for diagnosis of invasive aspergillosis in pediatric hematology patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1(2):103–111. doi:10.1093/jpids/pis044
26. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT i wsp. Galactomannan, β -D-glucan, and polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;63:1340–1348. doi:10.1093/cid/ciw592
27. Kowalczyk JR, Stefaniak MJ, Kałwak K, Matysiak M i wsp. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w inwazyjnej chorobie grzybiczej u dzieci: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. *Postępy Nauk Medycznych* 2016;8:528–533.
28. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V i wsp. Piperacillin/tazobactam (Tazocin™) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(7):1746–1748. doi:10.1093/jac/dks111
29. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M i wsp. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: Recommendations from the third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14:R222. doi:10.1186/cc9365
30. Salvatore CM, Chen TK, Toussi SS i wsp. (1 \rightarrow 3)- β -D-Glucan in cerebrospinal fluid as a biomarker for Candida and Aspergillus infections of the central nervous system in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5(3):277–286. doi:10.1093/jpids/piv014
31. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M i wsp. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):846–854. doi:10.1038/bmt.2011.178
32. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C i wsp. Beta-glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies from the third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012;54(5):633–643. doi:10.1093/cid/cir897
33. White PL, Wingard JR, Bretagne S i wsp. Aspergillus polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis* 2015;61(8):293–303. doi:10.1093/cid/civ507
34. Schauwvlieghe AFAD, Vonk AG, Buddingh EP i wsp. Detection of azolesusceptible and azole-resistant Aspergillus coinfection by cyp51A PCR amplicon melting curve analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(11):3047–3050. doi:10.1093/jac/dkx262
35. Chong GL, van de Sande WW, Dingemans GJ i wsp. Validation of a new Aspergillus real-time PCR assay for direct detection of Aspergillus and azole resistance of Aspergillus fumigatus on bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2015;53(3):868–874. doi:10.1128/JCM.03216-14
36. White PL, Posso RB, Barnes RA. Analytical and clinical evaluation of the PathoNostics AsperGenius assay for detection of invasive aspergillosis and resistance to azole antifungal drugs directly from plasma samples. *J Clin Microbiol* 2017;55(8):2356–2366. doi:10.1128/JCM.00411-17
37. Dzierżanowska-Fangrat K, Gil L, Jakubas B i wsp. Rekomendacje terapii inwazyjnej choroby grzybiczej u pacjentów z nowotworami hematologicznymi lub poddawanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. *Postępy Nauk Medycznych* 2015;28(6):411–418.
38. Sulik-Tyszka B, Bieńko D, Saran O i wsp. Terapia deeskalacyjna zakażeń grzybiczych. *Zakażenia XXI wieku* 2018;1(5):231–235. doi:10.31350/zakazenia/2018/5/Z2018037
39. 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
40. van Engen Casamayor M, Kim S i wsp. De-escalation strategy using micafungin for the treatment of systemic Candida infections: budget impact in France and Germany *Clinico-Economics and Outcomes Research* 2017;9:763–774. doi:10.2147/CEOR.S141548
41. Masterton RG, Casamayor M, Musingarimi P i wsp. De-escalation from fluconazole is a cost-effective alternative to traditional escalation from micafungin in the treatment of patients with systemic Candida infections. *J Med Economics* 2013;16(11):1344–1356. doi:10.3111/13696998.2013.839948
42. 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
43. 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
44. 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
45. Dzierżanowska D, Dzierżanowska-Fangrat K. Przewodnik terapii inwazyjnych zakażeń grzybiczych. *o-medica Press, Bielsko-Biała, 2012, pp. 22–63.*
46. 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