

Diagnostika a liečba invazívnych mykóz u hematoonkologických pacientov

Ľuboš Drgoňa

II. onkologická klinika LF UK a Oddelenie klinickej hematológie, Interná klinika NOÚ, Bratislava

Článok prináša aktuálne základné poznatky o epidemiológii, klinických prejavoch a diagnostike invazívnych mykotických infekcií v hematoonkológii. Uvádza odporúčané liečebné postupy na základe súčasných medzinárodných a národných konsenzov.

Kľúčové slová: invazívne mykózy, invazívna aspergilóza, invazívna kandidóza, kandidémia, antimykotická terapia.

Diagnosis and treatment of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies

Recent basic knowledge on epidemiology, clinical features and diagnostic procedures of invasive fungal infections in hemato-oncology is mentioned in the article. Recommendation of antifungal therapy based on up-to-date international and national consensus guidelines are presented.

Key words: invasive fungal infections, invasive aspergillosis, invasive candidiasis, candidaemia, antifungal therapy.

Onkologie 2009; 3(4): 231–234

Úvod

Invazívne mykózy sú život ohrozujúce infekčné komplikácie. Pacienti s hematologickými malignitami patria do rizikovej imunokompromitovanej populácie s vyššou pravdepodobnosťou vzniku invazívnej mykózy. Z hľadiska rizika nejde o homogénnu populáciu, pacienti majú rozdielne malígne ochorenia, podstupujú rozdielne diagnostické a terapeutické procedúry a úlohu hrajú aj ďalšie rizikové faktory. Závažnosť invazívnych mykóz v tejto skupine pacientov dokazuje aj mortalita asociovaná s infekciou – závisí od rôznych ukazovateľov a môže dosiahnuť 50–90%. Invazívne mykotické infekcie okrem priameho ohrozenia života pacienta môžu oddialiť liečbu malignity a zvyšujú celkové finančné náklady na liečbu. Najčastejšími vyvolávateľmi sú aspergily zo skupiny vlákňitých húb a kandidy zo skupiny kvasiniek. Zriedkavo sa stretávame so zygomycétami a fuzáriami, ale je možné, že sa epidemiológia patogénov invazívnych mykóz bude postupne meniť. V poslednom období sa v praxi začali štandardne využívať diagnostické metódy, ktoré sú schopné zachytiť invazívnu mykózu v iničiálnej fáze infekcie a tým urýchliť nasadenie vhodného antimykotika. V terapeutickom portfóliu máme k dispozícii staré (polyény, staršie azoly) i nové (echinokandíny, nové azoly) antimykotiká. Terapeutická stratégia u hematoonkologických pacientov sa môže prelínať a zahŕňa profylaxiu, preemptívnu liečbu, empirickú liečbu a liečbu infekcie s dokázaným patogénom. Komplexným prístupom s poznaním rizikových faktorov individuálneho pacienta, s použitím senzitivných a špecifických diagnostických postupov a výberom vhodnej liečebnej stratégie dokážeme

redukovať mortalitu hematoonkologických pacientov asociovanú s invazívnymi mykotickými infekciami (1).

Epidemiológia

Invazívna aspergilóza

V epidemiológii nastal v posledných rokoch posun – narástol počet invazívnych mykóz vyvolaných vlákňitými hubami zastúpených najmä infekciami spôsobenými *Aspergillus spp.* (2, 3). Príčinou je najmä pokrok v transplantológii a používanie nových liekov spôsobujúcich proťahovaný bunkový imunodeficit (fludarabín, alemtuzumab) (4). Najčastejším vyvolávateľom je *A. fumigatus*, v poslednom čase v niektorých centrách pozorujú nárast iných druhov aspergilov. Bol popísaný vzostup infekcií vyvolaných rezistentnými aspergilami (*A. terreus* rezistentný na amfotericín B) v USA aj v Európe (5, 6). Incidencia IA u hematoonkologických pacientov je závislá od základnej diagnózy, rizikových faktorov, liečby a typu transplantácie. Pitevné štúdie dokumentujú nárast výskytu invazívnej aspergilózy (IA) – približne 20% hematologických pacientov malo v čase smrti IA. Najčastejšie sa IA vyskytuje u pacientov liečených pre akútne myeloblastové leukémie (10–15%), pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek (7–16%), zriedkavejšie po autológnej TKB (do 2%) a u pacientov s lymfoproliferatívnymi malignitami (7).

Invazívna kandidóza

Infekcie vyvolané kandidami sú spolu s aspergilózami najčastejšie invazívne mykózy

hematoonkologických pacientov. 1,6% hematologických pacientov (s vylúčením transplantovaných) malo dokázanú alebo pravdepodobnú invazívnu kandidózu (IK) (8). Významnú úlohu v znížení výskytu IK zohral flukonazol v profylaktickom podávaní pacientom s hematologickými malignitami. Epidemiologické prehľady dokazujú v poslednom období stabilný až mierne narastajúci výskyt IK. Zjavný je tiež posun v etiológii invazívnych kandidových infekcií. *C. albicans* je zodpovedná za 40–50% všetkých IK, v niektorých centrách v ešte menšej miere. Z non-albicans kandid dominujú v hematoonkológii *C. glabrata*, *C. parapsilosis* a *C. tropicalis* (8, 9). Na Slovensku je situácia podobná – 38% kandidémií je vyvolaných *C. albicans* a zvyšok non-albicans kmeňmi, u hematologických pacientov je *C. albicans* zodpovedná za 46% kandidémií. Celková incidencia v celej populácii sa zvýšila a predstavuje 2,16 prípadov na 100 000 obyvateľov/rok (10).

Zriedkavé mykózy

Prevažnú väčšinu invazívnych mykóz (> 90%) u hematologických pacientov spôsobujú aspergily a kandidy. Zo zriedkavých patogénov sa najčastejšie stretávame so zygomycózami, menej často s fuzariózami. Raritou bývajú infekcie vyvolané inými kvasinkami alebo vlákňitými hubami.

Zygomykózy (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Absidia spp.* a i.) sú život ohrozujúce invazívne infekcie postihujúce najmä pacientov s ťažkým imunodeficitom, v hematológii zvyčajne pacientov po alogénnej transplantácii alebo po liečbe akútnej

leukémie. Mortalita dosahuje 90 % (11). V niektorých centrách popisujú nárast výskytu – či je spôsobené lepšou diagnostikou, kolonizáciou nemocničného prostredia/pacientov, selekčným tlakom niektorých antimykotík (vorikonazol), nie je jednoznačné (12, 13).

Rizikové faktory

Všeobecné rizikové faktory sú asociované s imunodeficitom pacienta, diagnostickými procedurami a terapiou základného ochorenia (14). Z uvedeného je zjavná riziková záťaž hematologických pacientov.

Rizikové faktory invazívnej aspergilózy

- steroidy
- GvHD
- dlhodobá neutropénia
- deplécia T-lymfocytov
- transplantácia krvotvorných buniek (alogená)
- imunosupresívna terapia
- predošlá invazívna mykotická infekcia
- akútna CMV infekcia
- nekontrolované základné ochorenie
- mukozitída
- konštrukčné práce v nemocnici alebo jej okolí
- masívna transfúzna terapia

Rizikové faktory

invazívnej kandidózy/kandidémie

- imunosupresia (vrátane imunosupresívnej liečby)
- akútna GvHD
- porušené bariéry (koža a sliznice)
- neutropénia (alebo porucha funkcie neutrofilov)
- metabolické poruchy
- liečba širokospektrálnymi antibiotikami
- chemoterapia
- transplantácie krvotvorných buniek
- totálna parenterálna výživa
- kolonizácia kvasinkami
- centrálna kanylácia
- mukozitída
- steroidy

Klinické prejavy

Invazívna aspergilóza

Najčastejšie sa IA prejavuje v pľúcnej forme, menej časté sú mimopľúcne formy (sinoorbitálna IA, kožná IA, IA mozgu, zažívacieho traktu, kostí, a. i.) (15). V prípade súčasného postihnutia viacerých orgánov hovoríme o diseminovanej forme.

Pľúca sú postihnuté najčastejšie, pretože inhalačná cesta je najjednoduchším spôsobom nákazy. Rozoznávame 3 pľúcne formy: bronchoinvazívnu, angioinvazívnu a nekrotizujúcu. Klinický obraz pľúcnej formy môže byť nešpecifický, ale u rizikového pacienta každý z možných symptómov by mal byť zhodnotený aj v zmysle pľúcnej aspergilózy. Kašeľ, pleurálna bolesť, dyspnoe, horúčka, pleurálny treť šelest, hemoptoe sú častými príznakmi IA pľúc. Postihnutie prínosových dutín sprevádza okrem horúčky bolestí hlavy, výtok z nosa, kašeľ, epistaxa, tlaková bolesť v oblasti dutín. Niekedy sa objavujú lézie tkaniva (eschary, nekrózy) v oblasti podnebia alebo kože tváre.

IA mozgu sa prejavuje poruchami vedomia, kŕčmi, niekedy psychickými zmenami; neurologický deficit závisí od lokalizácie lézie. Kožná forma má podobný morfológický obraz ako bakteriálna *ecthyma gangrenosum*.

Pri diseminovanej forme sa zvyčajne okrem pľúcnej formy manifestujú príznaky vyplývajúce z lokalizácie mimopľúcnej infekcie.

Invazívna kandidóza

Najčastejšie sa invazívna kandidová infekcia prejavuje vo forme kandidémie, zriedkavejšie v diseminovanej forme postihujúcej viaceré orgány. Klinické prejavy sú rôzne, ale nešpecifické a závisia od postihnutia orgánov. Odlíšenie od systémovej infekcie iného pôvodu je ťažké. Ťažké je niekedy aj odlíšenie lokálnej kandidovej infekcie, najčastejšie slizničnej, od invazívnej formy postihujúcej hlbšie tkanivá. Okrem kandidémie s typickými horúčkami, triaškami, sa invazívna kandidóza môže zriedkavo prejavovať ako pneumónia, endoftalmitída, endokarditída, artritída, osteomyelitída, encefalomeningitída. Chronická diseminovaná kandidóza (hepatolienálna kandidóza) sa môže objaviť najmä u pacientov s akútnymi leukémiami po indukčnej liečbe a je sprevádzaná vysokými horúčkami, bolesťami brucha, zvýšením hepatálnych enzýmov, najmä obštrukčných (ALP, GMT) (16).

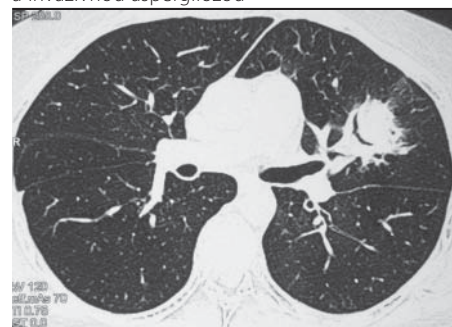
Zriedkavé mykózy

Klinické prejavy sú niekedy ťažko odlíšiteľné od prejavov invazívnej aspergilózy (12). Postihnutie pľúc, prínosových dutín, mozgu, kože, prípadne diseminovaná infekcia sú zvyčajne rýchlo progredujúce a deštruujúce postihnuté tkanivo. Mimopľúcne postihnutie a diseminovaná infekcia sú časté a prejavujú sa lokálnymi príznakmi spolu s horúčkami.

Diagnostika

Najdôležitejšie je na invazívnu mykózu u rizikového hematologického pacienta myslieť a včas

Obrázok 1. Air-crescent znak u pacienta s AML a invazívnou aspergilózou



použiť relevantné diagnostické metódy. Včasný záchyt invazívnej infekcie vedie k včasnému nasadeniu antimykotickej liečby a zlepšeniu prognózy pacientov. Diagnostika by mala viesť k dokázaniu patogéna, preto by sme mali používať aj invazívne metódy. Kombinácia metód zvyšuje pravdepodobnosť záchytu patogéna a tak aj možnosť cielej liečby. Multidisciplinárny prístup vyžadujúci komunikáciu klinika, rádiologa, mikrobiológa je podmienkou efektívnej diagnostiky.

Invazívna aspergilóza

Zobrazovacie metódy

Rizikovní hematologickí pacienti sú zvyčajne aj neutropenickí, preto je potrebné v diagnostike používať metódy schopné diagnostikovať infekciu aj u pacienta neschopného vytvoriť zápalový infiltrát.

V prípade podozrenia na pľúcnu IA používame okrem predozadnej RTG snímky, kde môže byť prítomný variabilný a nešpecifický obraz, najmä CT vyšetrenie – *high-resolution* CT (HRCT), multislice CT. Výhodou HRCT je odhalenie jemných pľúcnych zmien, ktoré môžu byť „typické“ pre IA. Ide o zmeny ako „halo-sign“, obraz mliečneho skla, „air-crescent sign“, prípadne kavitácií (obrázok 1). Tieto CT nálezy majú dynamický charakter v priebehu infekcie, môžu sa meniť aj v závislosti od počtu leukocytov a efektu terapie (17). Magnetická rezonancia sa využíva v diagnostike CNS aspergilózy, pre pľúcnu formu nie je vhodná. PET/CT je pomerne senzitívna technika, perspektívne využiteľná v diferenciálnej diagnostike nejasných pľúcnych lézií.

Bronchoskopia s bronchoalveolárnou lavážou sú vhodné pre schopnosť posúdenia bronchiálneho stromu a odber materiálu na mikrobiologické vyšetrenie. Invazívnejšou technikou je tenkoihlová biopsia pľúcnej lézie pod CT kontrolou, ktorá zvyšuje pravdepodobnosť určenia patogénu, a to aj u hematooonkologických, trombocytopenických pacientov. Je

potrebné vziať do úvahy aj možné riziko komplikácií – krvácanie, pneumothorax. Otvorená pľúcna biopsia umožňuje získanie materiálu na vyšetrenie, avšak za cenu operačného rizika a pooperačných komplikácií. Cílená biopsia je odporúčanou diagnostickou metódou aj pri mimoplúcnych formách IA.

Mikrobiologické metódy sú kľúčové v diagnostike a potvrdení etiológie IA. Priamy dôkaz aspergila v diagnostickom materiáli sa vykonáva mikroskopicky a kultivačne (s možnosťou určenia citlivosti na antimykotiká). V poslednej dobe využívame štandardne nekultivačné diagnostické metódy – sérologické a molekulárno-genetické. Už vo včasnej fáze aspergilovej infekcie sme schopní detekovať galaktomanán – heteropolysacharid bunkovej steny huby. Stanovenie galaktomanánu metódou sendvičového ELISA testu v sére a iných tkanivách, napríklad v tekutine z bronchoalveolárnej laváže, by malo byť súčasťou štandardnej diagnostiky v centrách liečiacich hematologických pacientov (18). Výhodou testu je jeho vysoká špecifita (81–100 %) spolu s negatívnou prediktívnou hodnotou dosahujúcou 95 %. Senzitivita je slabšia a treba pripomenúť aj možnosť falošnej pozitivity testu pri súčasnom podávaní niektorých betalaktámových ATB (piperacilín/tazobaktám, amoxycilín/klavulanát), potravín obsahujúcich galaktomanán a i. Najrizikovejší pacienti sú sledovaní priebežne v čase najväčšieho rizika a najmä v čase infekcie. Kombinácia klinického obrazu u rizikového pacienta s detekciou galaktomanánu zvyšuje záchyt infekcie.

Stanovenie tzv. panfungálneho markeru – 1,3-beta-D-glukánu – sa začína širšie využívať v nekultivačnej diagnostike invazívnych mykóz, nevýhodou je jeho relatívna laboratórna náročnosť, vysoká cena a vysoké percento falošnej pozitivity a negativity (18).

Molekulárno-genetické metódy sú zamerané na zistenie nukleových kyselín patogéna v klinickom materiáli. Dôkaz aspergilovej DNA sa snažíme potvrdiť kvantitatívnou PCR, metódou NASBA. Zatiaľ prebiehajú procesy na štandardizáciu týchto metód pre bežné klinické použitie a predstavujú blízku budúcnosť štandardnej diagnostiky invazívnych mykóz.

Invazívna kandidóza

Mikrobiologické metódy sú kľúčové v diagnostike kvasinkových infekcií. Mikroskopické a kultivačné vyšetrenie s rýchlym druhovým určením kandid (germ-tube test na odlíšenie *C. albicans* versus *non-albicans* kandid) po-

máha v skorom nasadení adekvátnej liečby v prípade kandidémie. Kultivácia a určenie citlivosti kvasiniek sú dôležité v populácii hematologických pacientov v ére nárastu výskytu *non-albicans* kandid a variabilnej rezistencie kvasiniek na azolové antimykotiká (19). Nekultivačné metódy – vyšetrenie manánu a antimanánu – nedosahujú senzitivitu a špecifitu galaktomanánu a ich korelácia s klinickým obrazom invazívnej kandidózy je ťažká. Stanovenie 1,3-beta-D-glukánu môže u najrizikovejších pacientov napomôcť – limitáciou testu je jeho panfungálny charakter. PCR sa štandardne nepoužíva.

Zobrazovacie metódy je treba použiť v závislosti na lokalizácii invazívnej infekcie. Typický obraz pri diseminovanej kandidóze v slezine a pečeni – multifokálne abscesové ložiská s obrazom „bull's eye“ – možno dokázať sonografickým alebo CT vyšetrením.

Zriedkavé mykózy

Používame podobné metódy ako pri vyššie uvedených najčastejších mykózach. Nakoľko klinický obraz je často veľmi podobný a podobné sú aj niektoré diagnostické nálezy – napríklad na CT pri zygomykózach, opierame sa o kombináciu vyšetrení. Vylúčením jednej infekcie nepriamo potvrdzujeme inú. Príkladom je pľúcny infiltrát u rizikového neutropenického pacienta s negatívnym galaktomanánom v sére a laváži – predpokladáme inú ako aspergilovú etiológiu.

Terapia

Uvádžame odporúčanú liečbu podľa aktuálnych slovenských a medzinárodných odporúčaní (20, 21, 22).

Stratégia použitia antimykotík

Profylaxia je použitie antimykotika v prevencii invazívnej infekcie u rizikových pacientov.

Empirická liečba je terapeutické podanie antimykotika pacientom s možnou invazívnou mykózou, kde hlavným kritériom je perzistujúca horúčka napriek adekvátnej antibiotickej liečbe.

Preemptívna liečba je podanie antimykotika pri pravdepodobnej invazívnej mykóze u rizikovej populácie pacientov.

Cílená liečba sa podáva v prípade dokázaného patogénu a môže sa upravovať podľa aktuálnej znalosti citlivosti na antimykotikum.

Jednotlivé postupy sa môžu prelínať a vzájomne ovplyvňovať, napríklad použitie lieku v profylaxii limituje jeho použitie v terapii; iniciálnu empirickú liečbu nahradzujeme cieľovou v prípade dokumentácie vyvolávateľa.

Invazívna aspergilóza

Medikamentózna liečba je pilierom terapie. Liekom voľby je vorikonazol 12 mg/kg 1. deň, následne 6 mg/kg/deň. Iniciálna liečba má byť intravenózna, neskôr možno prejsť na perorálnu formu (23). Lipidický amfotericín B, kaspofungín a posakonazol odporúčame v 2. línii liečby refraktérnej aspergilózy. Účinný je aj amfotericín B, jeho toxicita však zásadne ovplyvňuje jeho efektivitu. Kombinovaná liečba môže byť zvažovanou alternatívou v najrizikovejšej populácii pacientov. Pri rozhodovaní o vhodnej liečbe je nutné zvážiť účinnosť a toxicitu jednotlivých prípravkov ako aj použitie antimykotík v profylaxii a prvolíniovej liečbe. Perorálny itraconazol nie je indikovaný v iniciálnej terapii. Súčasťou komplexnej liečby invazívnej aspergilózy môžu byť aj prídavné intervencie, napríklad chirurgická intervencia (24).

Liečba chronickej nekrotizujúcej aspergilózy pozostáva z podávania amfotericínu B 0,5–1 mg/kg/deň alebo lipidického amfotericínu B 3–5 mg/kg/deň, z chirurgického riešenia – resekcie; možnosťou je aj lokálna instilácia amfotericínu B.

Invazívna kandidóza

U najrizikovejších pacientov (neutropenickí pacienti, hematologickí pacienti, pacienti bez neutropénie s ťažkou sepsou/septickým šokom) s kandidémiou alebo invazívnou kandidózou s predpokladaným patogénom zo skupiny *non-albicans* kandid (kolonizácia, predošlá infekcia, epidemiologická situácia na oddelení) odporúčame začať čo najskôr terapiu echinokandínom (kaspofungín, anidulafungín, mikafungín) počas obdobia do definitívneho určenia patogéna (25). Následne postupovať cielene podľa mikrobiologických výsledkov a klinického stavu pacienta. Pri dokázanej kandidémii je nevyhnutné odstrániť/vymeniť centrálny žilový katéter a snažiť sa o rýchle druhové určenie kandid (*albicans* versus *non-albicans*) dostupnými rýchlymi diagnostickými testami. Dĺžka liečby by mala byť minimálne 14 dní od poslednej pozitívnej hemokultúry (21).

Ak je vyvolávateľom *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, odporúčame flukonazol v úvodnej dávke 800 mg nasledovanej 400 mg/deň u klinicky stabilného pacienta, 800 mg/deň u nestabilného pacienta. Rovnako účinné alternatívy sú kaspofungín 70 mg 1. deň, následne 50 mg/deň; anidulafungín 200 mg/1. deň, následne 100 mg/deň; mikafungín 100 mg/deň; vorikonazol 12 mg/kg/1. deň, následne 6 mg/kg/deň; amfotericín B 0,7–1 mg/kg/deň alebo lipidickú formu amfotericínu B 3–5 mg/kg/deň.

Ak sú vyvolávateľom non-albicans kandidy *C. krusei*, *C. glabrata*, odporúčame podať amfotericín B 0,7–1 mg/kg/deň; lipidickú formu amfotericínu B 3–5 mg/kg/deň; vorikonazol 12 mg/kg/1. deň, následne 6 mg/kg/deň alebo antimykotikum zo skupiny echinokandínov v terapeutickej dávke (26).

Liečba invazívnych mykóz vyvolaných zygomycetami

Liečba infekcií vyvolaných *Mucorales* (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Absidia spp.*) a *Entomophthorales* spočíva v radikálnom chirurgickom riešení (viď aj prídavné intervenície) a v podávaní amfotericínu B 1–1,5 mg/kg/deň alebo lipidického amfotericínu B 5 mg/kg/deň (s možnou eskaláciou dávky). Posakonazol (800 mg/deň) je taktiež účinný v liečbe zygomykóz (27).

Stanovovanie sérových koncentrácií antimykotík

Vzhľadom k farmakologickým poznatkom o azolových antimykotikách sa odporúča meranie sérových koncentrácií itraconazolu, vorikonazolu a posakonazolu. Azoly majú relatívne úzku terapeutickú šírku a veľkú interpacientskú a intrapacientskú variabilitu. V prípade vorikonazolu a posakonazolu má stanovenie význam pre zvýšenie účinnosti liečby a v rámci diferenciálnej diagnostiky toxicity (28, 29).

Záver

Uvedené poznatky a ich využitie v diagnostike a liečbe invazívnych mykóz u hematologických pacientov zlepšujú prognózu pacientov. Kaskáda vedúca k záchrane našich pacientov začína identifikáciou rizikového pacienta, včasným záchytnom invazívnej infekcie, identifikáciou patogéna využitím viacerých metód a pokračuje včasným nasadením vhodného antimykotika.

Prevzato z Onkológia (Bratisl.), 2008, 3(5): 320–323.

Literatúra

1. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive Aspergillosis following Hematopoietic Cell Transplantation: Outcomes and Prognostic Factors Associated with Mortality. Clin Infect Dis 2007; 44: 531–540.
2. Mc Neil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. Clin Infect Dis 2001; 33: 641–647.
3. Pagano L, Caira L, Candoni A, et al. Haematologica 2006; 91: 1068–1075.
4. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R, et al. Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. Transplant Proc. 2005; 37: 934–936.
5. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. Med Mycol 2005; 43, Suppl 1: S49–58.
6. Steinbach WJ, Benjamin DK, Kontoyiannis DP, et al. Infections due to Aspergillus terreus: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. Clin Infect Dis 2004; 39: 192–198.
7. Gavalda J, Len O, Rovira M, et al. Epidemiology of Invasive Fungal Infections (IFI) in Solid Organ (SOT) and Hematopoietic Stem Cell (HSCT) Transplant Recipients: a Prospective Study from RESITRA. (Abstract M-990) In: Program and Abstracts of the 46th ICAAC, San Francisco, CA. American Society for Microbiology, 2006.
8. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 133–163.
9. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 317–322.
10. Drgona L, Trupl J, Roidova A, et al. Fungaemia in Slovakia: a prospective, national study. ECCMID 2008, Barcelona. P1571.
11. Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, et al. Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 517–525.
12. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41: 634–653.
13. Siwek GT, Dodgson KJ, De Magalhaes M, et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. Clin Infect Dis 2004; 39: 584–587.
14. The Mycology Initiative Program – Opportunistic Fungi in the Immunocompromised Patient. The International Immunocompromised Host Society and the University of Pittsburgh School of Medicine, 2001: 26.
15. Patterson TJ, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 250–260.
16. Pagano L, Mele L, Fianchi L, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. Haematologica 2002; 87: 535–541.

17. Brodoefel H, Vogel M, Einsele H, et al. Long term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. Am J Roentgenol 2006; 187: 404–413.
18. Ráčil Z, Kocmanová I, Wagnerová B, et al. Časná diagnostika invazívnych mykotických infekcií u hematologických nemocných pomocou sérologických metód. Vnitrí lék 2007; 53: 645–654.
19. Haber J, Mallátová N, Kocmanová I. Invazívni mykózy. Epidemiologie, diagnostika, léčba. Pfizer 2007: 36.
20. Drgona L, Mikula J, Trupl J, et al. Diagnostika a liečba invazívnych mykóz. Antibiotiká a rezistencia 2008.
21. Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B, et al. Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. European Journal of Cancer Supplements. Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia: ECIL1 2007; 5: 49–59.
22. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327–360.
23. Herbrecht R, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. NEJM 2002; 347: 408–415.
24. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, et al. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2001; 7, (suppl. 2): 54–61.
25. Walsh TJ. Echinocandins: an advance in the primary treatment of invasive candidiasis NEJM 2002; 347, 5: 2001.
26. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161–189.
27. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(1): 126–133.
28. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. Clin Infect Dis 2008; 46: 201–211.
29. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1570–1572.

h. doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.
II. onkologická klinika LF UK
a Oddelenie klinickej hematológie,
Interná klinika NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
lubos.drgona@nou.sk

