

Gombafertőzések az onkohematológiában és hemopoetikus őssejtátültetés kapcsán

Prinz Gyula, Sinkó János, Nikolova Radka

A malignus hematológiai betegségek kezelése során és a hemopoetikus őssejtátültetések kapcsán gyakoriak az invazív mycosisok. Leggyakrabban *Candida* és *Aspergillus* speciesek okozta fertőzésekkel kell számolni. A közelmúltban bevezetett új antifungális szerek – voriconazol, caspofungin – és a diagnosztikus lehetőségek megváltoztatták az invazív mycosisok kezelési stratégiáját. A szerzők áttekintik a klinikai szempontból legfontosabb gombafertőzések diagnosztikáját, profilaxisát és kezelését.

invazív mycosis, hematológia, őssejtátültetés, voriconazol, caspofungin

MYCOSES IN PATIENTS WITH HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AND STEM CELL TRANSPLANTATION

Patients with haematological malignancies and stem cell transplantation are frequently prone to develop invasive mycoses. *Candida* and *Aspergillus* are the major fungal pathogens that cause infections. The recently introduced new antifungal agents, voriconazole and caspofungin and new diagnostic methods changed the treatment strategies of invasive mycoses. The authors give an overview of the diagnostics, prophylaxis and treatment of the clinically important fungal infections.

invasive mycoses, hematological malignancy, stem cell transplantation, voriconazole, caspofungin

dr. Prinz Gyula (levelező szerző/correspondent): Szent László Kórház, IV. Sz. Belgyógyászati Osztály/Szt. László Hospital, Department of 4th Internal Medicine;
dr. Sinkó János: Szent László Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály/Szt. László Hospital, 1st Department of Internal Medicine;
dr. Nikolova Radka: Szent László Kórház, Mikrobiológiai Laboratórium/Szt. László Hospital, Laboratory of Microbiology;
H-1097 Budapest, Gyáli út 5–7. E-mail: prinzgy@hu.inter.net

Érkezett: 2005. augusztus 10. Elfogadva: 2005. szeptember 5.

A hematológiai betegek kezelése során és a hemopoetikus őssejtátültetést követően fellépő fertőzések gyógyításában – az antibakteriális és antivirális terápia kétségtelen eredményei mellett – az invazív mycosisok terén a közelmúltig nem volt jelentős előrelépés. Hosszú éveken keresztül az arany standardnak számító amphotericin B-n kívül csak a fluconazol és az itraconazol jelentett terápiás alternatívát. Az amphotericin lipidformulációinak jelentősége elsősorban a nephrotoxicitás csökkentésében mutatkozott. A készítmények közül a legelőnyösebb a liposzómás amphotericin, de alkalmazására Magyarországon a terápiás költségek miatt elvétve került sor. Az új antifungális készítmények közül a voriconazol és a caspofungin megjelenése, valamint a diagnosztika fejlődése az elmúlt néhány évben megváltoztatta az invazív mycosisok kezelési stratégiáját (1–5).

Az invazív mycosisok döntő többségét *Candida* és

Aspergillus speciesek okozzák. Új kihívást jelentenek a fluconazzal szemben csökkent érzékenységgű, illetve rezisztens *Candida* speciesek és más, nehezen kezelhető gombaspeciesek okozta fertőzések: a mucormycosis, a fusariosis, a trichosporosis, a scedosporiosis (3–5).

Sem a malignus hematológiai betegségben szenvedők, sem a hemopoetikus őssejtátültetésen átesett betegek nem sorolhatók homogén betegcsoportokba. A hemopoetikus őssejtátültetésre többnyire protektív környezetben kerül sor, de a betegek ezt megelőzően már részesülhettek kemoterápiás kezelésben, és a transzplantációra már egy átvészelt invazív mycosis után kerülhet sor. A betegek a protektív környezetből kikerülve és a transzplantáció idején alkalmazott antifungális profilaxis elhagyása után is kapnak – a graft versus host betegség miatt – immunzsuppresszív kezelést. A perifériás őssejtátültetés, a lymphocytedepletált

graft lerövidíti ugyan a neutropenia időtartamát, ugyanakkor a teljes immunrestitúció később következik be (2). Az idegen donortól származó graft, a minitranszplantáció fokozza a graft versus host betegség

Új kihívást jelentenek a rezisztens *Candida* speciestek és más, nehezen kezelhető gombafajok okozta fertőzések: a mucormycosis, a fusariosis, a trichosporosis, a scedosporiosis.

kockázatát (2). A neutropeniás időszakban jelentkező invazív mycosisok száma csökken, a később szükségessé váló immunsuppresszió viszont növeli az átültetést követő késői időszakban az aspergillosis kockázatát. A hematológiai osztályokon ápolott betegek esetében jól ismert kockázati tényező az építkezés: gombaspórák nagy mennyiségben kerülhetnek a levegőbe az építkezések kapcsán (6). A vizes helyiségek kontaminációja miatt is képződhet a betegeket veszélyeztető gombaspórákat tartalmazó aerosol (7). Az alternatív medicinát választó hematológiai betegek kontaminált növényi termékektől fertőződhetnek.

Az antifungális kezelés stratégiájára is születtek ajánlások (1–5), a közelmúltban magyar nyelven is megjelent – ajánlasként használható – összefoglaló közlemény (8). A klinikai vizsgálato-

tok fázisában lévő újabb antifungális készítmények, a már bevezetett szerek kombinációja a közeljövőben befolyásolhatja az antifungális kezelés jelenleg elfogadott gyakorlatát.

A hematológiai betegek kezelése és a hemopoetikus őssejtátültetés kapcsán mindig mérlegelendő, hogy a rendelkezésre álló antifungális készítmények közül melyiket kell választani. El kell dönteni, hogy profilaktikusan, preemptíven, empirikusan vagy célzottan kapjon a beteg antifungális kezelést (1–5, 9). A széles körben alkalmazott profilaxis rezisztens gombaspeciestek szelektálódásához vezet. Az aspergillosis és más fonalas gombák okozta invazív fertőzések megelőzésére eddig egyetlen készítmény sem vált be (9). Neutropeniás beteg antibakteriális kezelésre nem reagáló láza esetén alkalmazott empirikus antifungális kezelés elfogadott gyakorlat, de nem biztos, hogy minden esetben indokolt (10–16). A rizikófaktorok, a surveillance-mintákból izolált gombaspeciestek vagy az aspergillus-antigén-meghatározás alapján alkalmazott preemptív kezelés tűnik jelenleg a legracionálisabbnak. A célzott kezeléshez nélkülözhetetlen a mikrobiológiai laboratóriumokkal való szoros együttműködés. A fokozott rizikójú betegeknél a célzott kezelés többnyire elkészt.

Candidiasis

A candidák okozta fertőzések döntő többsége endogén eredetű. Az invazív *Candida*-fertőzéseknek elsődleges forrása a gyomor-bél traktus. A kemoterápia, az irradáció okozta mucositis következménye transzlokáció és véráramfertőzés lehet. A fluconazol profilaktikus vagy terápiás alkalmazása következtében ritkábban ala-

kul ki véráramfertőzés, és ritkábbá váltak a *C. albicans*- és *C. tropicalis*-fertőzések (17–21). A fluconazol kiterjedt használata ugyanakkor hozzájárult a fluconazol-rezisztens vagy csökkent érzékenyséű non-albicans *Candida* speciestek (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*) gyakoribb izolálásához (18–20). Hasonlóak a hazai tapasztalatok is (21). Az intravasculáris eszközök nélkülözhetetlenek a hematológiai betegek kezelése során. A kanülök többnyire hematogén úton fertőződnek. Kivételt képez a kanülökkel összefüggő *C. parapsilosi*-fungaemia, ez külső forrásból származik (1). A rezisztens *Candida* speciestek terjedéséhez hozzájárulhat az ápolószemélyzet is.

A candidiasis felismerése a klinikai jelek észlelésén, igazolása mikrobiológiai vizsgálatokon múlik. A látható nyálkahártyák, a bőr- és bőrfüggelék fertőzését felderítheti a gondos napi fizikális vizsgálat. Nyelési nehezítettség oropharyngealis candidiasis mellett oesophagitis gyanúját vetheti fel. Az oesophagitis igazolása endoszkópia útján lehetséges. Központi idegrendszeri érintettséget a liquor vizsgálata, illetve a képalgorit eljárások (CT-, MR-vizsgálat) támaszthatják alá. Az elváltozások etiológiáját tenyésztésre vett minta, biopsziás anyag feldolgozása tisztázhatja. Kulcsfontosságú vizsgálat a vér tenyésztése. A steril helyről kitenyésztett sarjadzógombákat a mikrobiológiai laboratórium köteles speciesszintig identifikálni (3). A pontos identifikálásnak epidemiológiai jelentősége is van – ennek hiányában felderíthetetlenek maradnak a nosocomialis járványok. Bizonyos speciestek (például *C. tropicalis*) nagyobb valószínűséggel okoznak invazív infekciót, így izolálásuk a surveillance-kultúrákból nagyobb figyelmet igényel (3). A species meghatározása alapján megjósolható az érzékenység, és ez segítséget jelent a célzott antifungális kezelésben (3, 22).

Az *in vitro* érzékenységi vizsgálat elsősorban akkor szükséges, ha az izolátum nem *Candida albicans*, és a beteg előzetesen fluconazolkezelésben részesült (3, 22). Amennyiben az *in vitro* érzékenység, illetve rezisztencia nem egyezik az irodalomból ismert adatokkal, a törzset érdemes referencialaboratóriumba küldeni.

A *Candida* speciestek számos klinikailag jelentős fertőzést okoznak, de az onkohematológiai és csontvelőtranszplantált betegek esetében gyakorlati szempontból az oropharyngealis candidiasis, az oesophagitis, a véráramfertőzés, az akut és krónikus disszeminált candidiasis a legnagyobb jelentőségű.

Oropharyngealis candidiasis, oesophagitis

Az oropharyngealis candidiasis rendszerint a neutropenia idején jelentkezik, de antifungális kezelésben nem részesülő betegeknél az immunsuppresszív kezelés következtében bármikor felléphet (1, 2). Az oesophagitis rendszerint az oropharyngealis folyamat továbbterjedése, ám jelentkezhet önmagában is.

Az antifungális kezelés célja, a folyamat gyógyításán túl, a relapsusok megelőzése (1). Az oropharyngealis

candidiasis kezelésére lokálisan alkalmazott azol- (clotrimazol) és poliénkészítmények (nystatin, amphotericin B) vagy szisztémás hatással is rendelkező azolok – ketokonazol, fluconazol, itraconazol – jönnek szóba. Oesophagitis esetén nem elegendő lokális hatású készítményt adni: elsősorban az intravénás vagy orális fluconazol, az itraconazolszirup (ez utóbbi Magyarországon nem elérhető) refrakter esetben a caspofungin, az amphotericin B és a voriconazol jön szóba (1, 23, 24). A kezelést a klinikai gyógyulást követően legalább egy hétig kell folytatni, különösen akkor, ha az immunszuppresszióban nem következik be változás. Súlyos neutropeniában a kezelést a klinikai jelek megszűnte után is fenn kell tartani a relapsus megelőzésére.

Candidaemia, akut disszeminált candidiasis

Candidaemia felléptével a neutropenia idején kell számolni. Az esetek egy részében a candidaemia következtében sokszervi elégtelenség tünetei jelentkeznek (1). Instabil állapotú betegnél klinikai jelek alapján nem különíthető el a candidaemia és a bacteriaemia; a mikrobiológiai laboratórium jelzése az irányadó. Ugyanakkor egy vizsgálat tanúsága szerint, boncolással igazolt akut disszeminált candidiasisban elhunyt betegek hemokultúrája csak az esetek 50%-ában volt pozitív (3). Az elmúlt évek során a hemokultúra-pozitivitás aránya a feltételezett véráramfertőzésekben sokat javult, megfelelő mintavétel és feldolgozás esetén disszeminált candidiasisban az eredményesség 90% fölé emelkedhet (3). Akut disszeminált candidiasisban érintett lehet a tüdő, kialakulhat központi idegrendszeri folyamat. Steril helyről származó mintából izolált sarjadzógomba szintén disszeminált candidiasist bizonyíthat.

Az antifungális kezelés célja a *Candida*-szepszis klinikai jeleinek megszüntetése, a véráram sterilizálása, a hematogén szórás következményeinek felszámolása. Minden esetben, ha a vérből *Candida* speciest izolálnak, haladéktalanul meg kell kezdeni az antifungális kezelést, majd az identifikálás, az érzékenységi és rezisztenciaadatok ismeretében dönteni kell a célzott kezelésről (1).

Az invazív *Candida*-fertőzésekben alkalmazható szerek az intravénás amphotericin B, az intravénás és orális fluconazol, az intravénás caspofungin, az amphotericin B és a fluconazol kombinációja (az amphotericin B-t a kezelés első öt-hat napján alkalmazva) és a voriconazol (1, 25–27). Ha lehetséges, el kell távolítani az intravasculáris kanülöket. Bár hematológiai betegeknél döntően a gyomor-bél traktus a candidaemia forrása, a kanülök szerepe fontos tényező a fungaemia fenntartásában (28). *C. parapsilosis* izolálása esetén mindig kanüllel összefüggő fertőzést kell feltételezni (1). Fluconazolprofilaxisban részesülő betegek esetében az első választás mindenképpen amphotericin B vagy caspofungin (1, 3). A klinikailag stabil és fluconazolprofilaxisban nem részesülő betegek esetében az első választás fluconazol lehet (1, 26). Az ampho-

tericin B a deoxycholatot nem toleráló betegeknél, beszükkült vesefunkció esetén, vagy ha a beteg más nephrotoxicus szert is kap, választható az amphotericin B lipidformulációban, 3 mg/ttkg/nap dózisban (1). Az amphotericin B-fluconazol kombináció előnye a véráram gyorsabb sterilizálása (1, 27).

A *C. albicans*, *C. tropicalis* és *C. parapsilosis* okozta véráramfertőzések egyaránt kezelhetők amphotericin B-deoxychollal (0,6 mg/ttkg/nap), fluconazzal (6 mg/ttkg/nap) vagy caspofunginnal (70 mg telítődózis, majd 50 mg/nap) (1). *C. glabrata*-fertőzésben csökkent amphotericin B- és azolérzékenységgel kell számolni. A caspofungin egyaránt hatékony a *C. krusei*vel és a *C. glabrata*val szemben; súlyos fertőzésekben a caspofungin lehet az első választás (1, 25). Az emelt dózisu fluconazol (az *in vitro* érzékenységi vizsgálatok eredmények figyelembevételével) hatékony lehet *C. glabrata*-fertőzésben. A fluconazolrezisztens *Candida* species esetében a voriconazol is eredményesen alkalmazható, de *C. krusei* izolálása esetén nem javasolt. A *C. lusitaniae* amphotericin B-rezisztens lehet; a fluconazol hatékony, de a caspofungin és a voriconazol is választható alternatíva (1, 4).

Az utolsó pozitív hemokultúrától számítva legalább két hétig kell kezelni a beteget. A kezdetben alkalmazott intravénás kezelésről – figyelembe véve az izolátum érzékenységét – áttérhetünk orális terápiára, fluconazolra vagy voriconazolra (1, 3, 4). Perzisztáló fungaemiát tarthat fenn a helyén maradt kanül. A terápiás válasz elmaradásáért felelős lehet az immunszuppresszió, az elhúzódó neutropenia vagy a kórokozó csökkent érzékenysége a választott antifungális szer iránt. Perzisztáló fertőzés esetén más hatóanyagcsoportba tartozó antifungális szerre kell váltani (1).

Minden fungaemia esetén a kezelés befejezése előtt ki kell zárni az endophthalmitis lehetőségét. A szemfenék vizsgálata neutropeniás betegek esetében a neutropenia elmúltával javasolt (1).

Krónikus disszeminált candidiasis

A krónikus disszeminált candidiasis a neutropeniás időszakban fellépő fungaemia következménye. A klinikai kép a neutropenia elmúltával ismerhető föl: perzisztáló láz, jobb bordaív alatti fájdalom, a szérumban az alkalikus foszfatáz és a gamma-glutamil-transzferáz értékének emelkedettsége alapján merül fel a kórkép lehetősége. Képző eljárások, CT- és MR-vizsgálat támaszthatják alá a gyanút. A jellegzetes elváltozások többnyire a májban és a lépben vannak (hepatosplenicus candidiasis), de előfordulnak a vesékben, a csigolyákban is.

A kezelést a neutropenia alatt a vérből izolált *Candida* species érzékenysége alapján határozzuk meg. A

Az alternatív
medicinát
választó
hematológiai
betegek
kontaminált
növényi
termékektől is
fertőződhetnek.

képalkotó eljárásokkal talált elváltozásokból végzett célzott biopszia ritkán tisztázza az etiológiát. Amphotericin B-deoxycholat, az amphotericin B lipidformulációi és a fluconazol egyaránt szóba jönnek (1, 3, 4, 29).

Neutropeniás beteg antibakteriális kezelésre nem reagáló láza esetén az empirikus antifungális kezelés elfogadott gyakorlat, de nem biztos, hogy minden esetben indokolt.

A krónikus disszeminált candidiasis tartós, gyakran több hónapos (egyéves) kezelést igényel. A folyamat gyógyulását az elváltozások eltűnése vagy elmeszesedése jelzi. Ha a betegek ismételt kemoterápiára szorulnak vagy transzplantációra kerülnek, kezelésüket tovább kell folytatni a terápia teljes időtartama alatt.

Profilaxis

Az antifungális profilaxis a neutropeniás időszakban és a hemopoetikus őssejtátültetés után kivédheti mind a lokalizált, mind az invazív *Candida*-fertőzéseket (1–4, 29). Az elmúlt húsz évben összehasonlító vizsgálatok sora próbálta bizonyítani a profilaxis hatékonyságát (3). Egyértelmű, hogy a kis dózisú amphotericin B – 0,1 mg/ttkg/

nap vagy 0,5 mg/ttkg háromszor egy héten – nem alkalmas az invazív mycosisok megelőzésére (1, 2). Kemoterápiával kezelt hematológiai betegeknél napi 100, illetve 200 mg fluconazol csökkentheti a candidiasis előfordulását. Az igazi áttörést *Goodman* és munkatársainak vizsgálata hozta (30). Csontvelő-átültetett betegeknél 400 mg/nap fluconazol adására a felületes és invazív mycosisok száma szignifikánsan csökkent, és a halálozás is mérséklődött (30, 31). A profilaxisban részesülő betegek később szorultak empirikus antifungális kezelésre (30, 31). A transzplantáción átesett és fluconazolprofilaxisban részesült betegek utánvizsgálata a graft versus host betegség ritkább előfordulását és jobb túlélési arányt bizonyított (31). Tehát allogén transzplantáció alatt és után a fluconazolprofilaxis egyértelműen javasolt, és azon hematológiai betegek is profilaxisban kell részesüljenek, akiknél elhúzódó, súlyos neutropenia várható (1, 30, 31). Valószínű, hogy az újabb azolvegyületek is szerepet játszanak az antifungális profilaxisban.

Aspergillosis

A csökkent védekezőképességű betegeknél az invazív aspergillosis gyakoriságára és a következményes mortalitás növekedésére az 1990-es évektől kezdve figyeltek föl (32–35). Hazai adatok szerint a hematológiai osztályon 1994–1996 között elhunyt betegek legalább 12%-ánál igazolódott a boncolás során invazív aspergillosis (21). Egy későbbi, 2002-ben végzett felmérés már az elhunytak 34%-ánál talált hasonló fertőzést (36).

Az invazív aspergillosis korai felismerése – más oportunista gombafertőzésekhez hasonlóan – nehéz feladat. A diagnózis akkor bizonyított, ha az érintett szervből vett mintából a hisztológiai vizsgálat során gombafonalak mutathatók ki, illetve, ha egyébként steril területről vett mintából sikerül a kórokozót izolálni. A diagnózis felállításakor együtt kell értékelni a beteg kockázati tényezőit, a mikrobiológiai leleteket, valamint a klinikumot, és a képalkotó eljárások eredményeit is (37).

A legfontosabb kockázati tényező a tíz napnál hosszabb ideig fennálló neutropenia. Ha a neutropeniás betegnek 96 óránál hosszabb ideje fennálló, az antibakteriális kezelésre nem reagáló láza van, fel kell merülnön aspergillosis lehetősége. Láz vagy hypothermia esetén akkor kell aspergillosisra gondolni, ha a megelőző időszakban tartósan neutropeniás volt a beteg, immunszuppresszív kezelésben részesült, vagy ha már a korábbi neutropeniás időszak alatt bizonyított vagy valószínűsített aspergillosisra zajlott. Súlyos vagy kiterjedt graft versus host betegségben, vagy a megelőző 60 napban három hetet meghaladó kortikoszteroidkezelés után jelentkező tisztázatlan eredetű láz esetén is gondolni kell aspergillosis lehetőségére (37).

Az akut invazív aspergillosis leggyakrabban nekrotizáló pneumonitis, sinusitis és másodlagosan kialakuló agytályog formájában jelentkezik (37). A kültakaró, a gyomor-bél traktus, a trachea, illetve a gége érintettségével járó formák ritkábban fordulnak elő. Disszeminált folyamat szinte bármely parenchymás szervet érinthet.

A betegség kezdetén a fertőzés klinikai tünetei nem specifikusak. A fokozott kockázatú betegeknél köhögés, mellkasi fájdalom, haemoptoe jelentkezése esetén elsőként aspergillosisra kell gondolni. A neutropenia időszakában a mellkasröntgenen jelentkező új eltérés elsősorban invazív mycosisra utal. Ha a beteg bármely vizsgálati anyagából *Aspergillus* species tenyészik, illetve ha a neutropeniás beteg az antibakteriális kezelés ellenére lázas, a mellkas nagy felbontású (HR) vagy spirál-CT-vizsgálatát kell kezdeményezni, lehetőleg 48 órán belül (38, 39). Ismertek olyan CT-eltérések, amelyek – ha nem is specifikusak – invazív aspergillosis gyanúját keltik. Ilyen a „halójel” (dicsfényjel), illetve az „air crescent” (légsarló) jel, vagy a szolid gócban kialakuló üregképződés (38, 40, 41).

A fokozott rizikójú betegek rendszeres mellkas-CT-vizsgálata – egy 37 beteget érintő klinikai vizsgálat során – 13%-ról 92%-ra növelte az eltérések felismerésének arányát, a kórismezés idejét pedig hét napról 1,9 napra csökkentette (38). A CT-lelet már akkor gyanút kelthet, amikor a tradicionális mellkasröntgenlelet még negatív, vagy nem specifikus eltéréseket mutat (38).

Orrdugulás, véres orrváladék sinusitis gyanúját veti fel; ilyenkor arckoponya-CT-t kell végezni, ezen elsősorban a csontdestrukció utalhat fonális gomba okozta fertőzésre. Központi idegrendszeri tünetek – konvulzió, stroke, fejfájás, tudatzavar –, illetve meningealis izgalmi jelek jelentkezesekor akut CT-, illetve MR-vizsgálat végzendő (3).

Az invazív aspergillosis valódi bizonyítéka a szöveti invázió igazolása. Az érintett szervekből – tüdő, központi idegrendszer – kis kockázat árán ritkán vehető minta. Pulmonalis aspergillosis gyanúja esetén bronchoalveolaris lavage jön szóba. A mosófolyadék vizsgálata ugyan nem bizonyít szöveti inváziót, de a fonalas gomba kimutatása megerősítheti a fertőzés gyanúját. A mikroszkópos vizsgálatot tenyésztés és antigén-meghatározás egészítheti ki. Terápiarezisztens folyamat esetén törekedni kell a hisztológiai diagnózisra. A biopszia végezhető transbronchialisán, CT-vezérelten, transthoracalisán, torakoszkópiával vagy nyitott műtét során (42).

Az orrmelléküregek aspergillosisa esetén rendszerint elkerülhetetlen a fertőzött szövetek műtéti eltávolítása (debridement), ez egyben a hisztológiai diagnózist is biztosítja. Központi idegrendszeri aspergillosisban az idegsebészeti beavatkozás nélkülözhetetlen része a kezelésnek, egyúttal lehetővé teszi az etiológiai diagnózist.

Az invazív mintavétel nehézségei miatt különösen jelentős az aspergillosis nem invazív diagnosztikája. Világszerte elterjedt az *Aspergillus*-galactomannan double-sandwich ELISA vizsgálat. A gomba keringő antigénjét – a galactomannant – detektáló tesztek közül [real-time PCR, ELISA, (1→3)- β -D-glucan teszt] jelenleg a Platelia double-sandwich ELISA tűnik legalkalmasabbnak a nagy kockázatú betegek monitorozására, és az invazív aspergillosis korai felismerésére (43, 44). Monitorozás céljából a natív vérminták heti két alkalommal végzett vizsgálata bizonyult optimálisnak. Ezzel a módszerrel az *Aspergillus*-galactomannan egyéb mintákban is – így a liquorban, a bronchusmosó folyadékban vagy a mellkaspunktátumban – kimutatható.

Kezelés

Az *Aspergillus* speciesekkel szemben hatékony vegyületek száma korlátozott; az amphotericin és lipidformulációi mellett korábban csupán az itraconazol állt rendelkezésre. Az elmúlt évek során az elsőként választandó voriconazollal és a caspofunginnal bővült a terápiás paletta. A kezelés elsődleges célja a halálozás csökkentése, és lehetőség szerint a további szervkárosodás megelőzése. A betegek életminőségének megőrzése mellett, ha szükséges, biztosítani kell az alapbetegség további kezelhetőségét. A betegek eredményes kezelése gyakran számos szakma képviselőjének – a képalkotó vizsgálatokat végző szakember, a mikrobiológiai vizsgálatokat végzők, az idegsebész, a mellkassebész, a tüdőgyógyász infektológus – együttműködésén múlik.

A nagy kockázatú betegeken az aspergillosis progressziója gyors, ezért a kezelést a diagnózis alapjául szolgáló leletek kézhezvételétől számítva hat órán belül meg kell kezdeni (3). Bizonyított aspergillosisban a célzott, valószínű fertőzésben pedig a preemptív kezelést kell haladéktalanul elkezdni (3). A rendelkezésre álló eszközök mindkét esetben hasonlóak.

Invazív pulmonalis aspergillosis

Az utóbbi évek vizsgálatai alapján az elsőként választandó kezelés a voriconazol (4, 45, 46). Alternatívaként az amphotericin B-deoxycholat 1–1,5 mg/ttkg nap dózisban jön szóba. Ha a beteg a felsorolt szereket intolerancia vagy valamely ellenjavallat miatt nem kaphatja, vagy a kezelés hatástalannak bizonyult, caspofungin választandó (45–48). További alternatívát jelentenek az amphotericin B lipidformulációi (liposzómás amphotericin B, amphotericin B-lipidkomplex, amphotericin B-kolloidiszperzió) 3–5 mg/ttkg/nap dózisban.

Az orrmelléküregek, a központi idegrendszer aspergillosisa

Pulmonalis aspergillosisban, orrmelléküreg-folyamatokban és központi idegrendszeri fertőzésekben azonos az antifungális kezelés. A terápia azonban csak radikális sebészeti ellátással együtt hozhat eredményt.

Aspergillosisban a kezelés hatékonysága 10–14 nap után mérhető. Neutropenia alatt kezdődő folyamatokban, ha neutrophil granulocyták megjelenésével párhuzamosan a radiológiai kép progresszióját észlelik, ez nem jelent feltétlenül hatástalan kezelést (45).

A betegek jelentős része az akut szak elmúltával tartós fenntartó kezelésre szorul. Orális fenntartó kezelésre elsősorban a voriconazol jön szóba. Stabil állapotú betegek szekvenciális, fenntartó kezelése lehetséges itraconazollal is. Az orális itraconazol biohasznosulása változó. A kezelés pontos időtartama nem határozható meg. A szükséges idő a folyamat kiterjedtségétől, az alapbetegség alakulásától és az immunstátustól egyaránt függ. A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikai javulás és radiológiai regresszió egyaránt bekövetkezik, a mikrobiológiai leletek negatívvá válnak, és a rizikótényezőket is sikerül kiküszöbölni (45, 49).

In vivo vizsgálatok és esetismertetések alapján is felmerül bizonyos antifungális szerek kombinált alkalmazása (45). Egyes szerzők súlyos esetekben kezdettől fogva a gombaellelens készítmények kombinált adását javasolják (50).

A hemopoetikus növekedési faktorok (granulocytamacrophag kolóniastimuláló faktor, GM-CSF) alkalmazása megfontolandó a neutropeniás betegek invazív mycosisában, jelenleg azonban előnyös hatásuk egyértelműen nem bizonyított (51). A granulocytatranszfúzió (52) és a γ -interferon alkalmazását experimentálisnak kell tekinteni.

Sebészi kezelés

A sinusitis és az agytályog műtéti kezelését egyértelműen a kezelés részének kell tekinteni. Pulmonalis asper-

Ha a neutropeniás betegnek 96 óránál hosszabb ideje fennálló, antibakteriális kezelésre nem reagáló láza van, fel kell merülnön az aspergillosis lehetősége.

gilliosisban indokolt lehet a műtéti beavatkozás jelentős haemoptoe esetén, ha elkerülhetetlen a mintavétel. A relapsus megelőzése céljából kell műtétet végezni újabb kemoterápia, illetve transzplantáció előtt. Amennyiben a képalkotó vizsgálatok a nagyerek érintettségét valószínűsítik, jelentős vérzés megelőzésére kell műtétet kezdeményezni. Megfelelő indikációval végzett és jól előkészített betegek esetében a műtét elfogadható kockázattal jár, és csökkentheti a halálozást (45, 46, 53).

Profilaxis

Az invazív aspergilliosis nem tekinthető egyértelműen valódi, nosocomialis, opportunistá infékciónak (54). Nem egyértelmű tehát, hogy a leginkább veszélyeztetett betegeket a kórházi kezelés teljes idején vagy csupán a súlyos neutropenia időtartamára kell-e protektív környezetben kezelni. A jelentős költséggel felszerelt, nagy hatékonyságú levegőszűrők (HEPA-filterek) és pozitív légnyomású kórtermek csak a szűrőbetétek és szigetelések gondos karbantartása mellett jelentenek bizonyos védelmet. Nincs megfelelő stratégia a csontvelő-transzplantáció után hazabocsátott, graft versus host betegségben szenvedő és immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek késői aspergilliosisának megelőzésére. Ilyenkor a követendő stratégia leginkább a Platelia sandwich ELISA eredményéhez kötött preemtív antifungális terápia lehet.

A gyógyszeres profilaxis hatásosságát számos klinikai vizsgálat próbálta bizonyítani (55). Sajnos jelenleg nincs olyan antifungális vegyület, amely az elvárásoknak mindenben megfelelné (56). Allogén csontvelő-átültetés során az itraconazol a fluconazolnál hatékonyabban csökkenti az invazív mycosisok gyakoriságát (57, 58). Használatát jelentősen korlátozzák a gyakran jelentkező gastrointestinalis mellékhatások, illetve a szer hepatotoxicitása (57). Az invazív aspergilliosis szekunder profilaxisában a terápiás elveket kell érvényesíteni. A klinikai megfigyelések szerint a voriconazol alkalmas lehet a jelentős immunszuppresszióval járó időszakokban a recidíva megelőzésére (59).

Cryptococcosis

A *C. neoformans* okozta fertőzésekkel elsősorban lymphomás betegek esetében kell számolni, vagy ha a daganatellenes terápia (purinanalógok, monoklonális antitestek), vagy az immunszuppresszív szerek (tacrolimus) a CD4+ lymphocytaszám csökkenéséhez vezet, és így a T-sejtes immunitás hiánya lép fel (60). A *C. neoformans* meningitist, pneumonitist, véráramfertőzést, ritkábban bőr- vagy csont- és ízületi fertőzést okoz (60).

A kórokozó vérből, liquorból vagy egyéb steril helyről származó mintákból izolálható, vagy biopsziás anyagból mutatható ki. Ha a liquorban direkt mikroszkópos vizsgálattal (tusfestés) *Cryptococcus* jelenléte bizonyítható vagy latexagglutinációval végzett antigénmeghatározás pozitív eredményt ad, a lelet önmagában

is diagnosztikus értékű. Ha bármely mintából *Cryptococcus* tenyészik ki, vagy a szérumban antigén-pozitivitást találunk, a liquor vizsgálata kötelező (60).

Kezelés

A *Cryptococcus* okozta meningitisben elsőként választandó kezelés az amphotericin B-deoxycholat 0,7–1 mg/ttkg/nap dózisban, 150 mg/ttkg flucytosinnal kombinálva, majd az ajánlott fenntartó kezelés szekvenciálisan 400 mg fluconazol. Választható az amphotericin B lipidformulációban, 3–6 mg/ttkg/nap dózisban 6–10 hétig (60).

Ha nem központi idegrendszeri fertőzést kell kezelni, vagy a folyamat nem súlyos, per os napi 400 mg fluconazol is adható, illetve választható amphotericin B-deoxycholat 0,7–1 mg/kg/nap adagban (1–2 g összdózis) (60). A súlyos fertőzésekben javasolt kezelés megegyezik a meningitis kezelésével.

Zygomycosis, mucormycosis

A Mucorales rendbe tartozó fonalas gombák (*Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus*) által okozott invazív mycosisok a tartósan neutropeniás hematológiai, valamint csontvelőtranszplantált betegeket veszélyeztetik (61).

A mucormycosis rhinocerebrális, pulmonális, ritkábban gastrointestinalis, bőr- vagy lágyszövet-fertőzések formájában jelentkezhet. A disszeminált fertőzés bármely szervet érintheti.

A fertőzés gyanúját az aspergilloshoz hasonlóan a klinikai kép vagy a képalkotó vizsgálatok eredménye vetheti fel. A diagnózist azonban csak a biopsziával nyert minták hisztológiai vizsgálata biztosítja. A jellegzetes, széles, nem szeptált, 90 fokban elágazó szabálytalan fonalak jelenléte a szövetekben teszi lehetővé a mucormycosis és aspergilliosis elkülönítését. A szövetszövetminták tenyésztése célszerű lenne, de gyakran eredménytelen. A Mucorales családba tartozó gombák rendkívül érzékenyek hűtésre, a szövethomogenizálásra és nehezen tenyészthetőek (61).

Kezelés

Tartósan neutropeniás beteg esetében kedvezőtlen a mucormycosis prognózisa. A túlélés esélyét a fertőzött szövetek – sinusból, tüdőből, a központi idegrendszer adott területéről – radikális műtéti eltávolítása, valamint az amphotericin B lipidformulációinak maximális tolerálható dózisu alkalmazása jelenti (61). A jelenleg forgalomban lévő azolvegyületek és a caspofungin hatástalanok.

Pneumocystis jiroveci-fertőzés

A *P. jiroveci*- (régebben *carinii*-) infékcio – a cryptococcosishoz hasonlóan – T-sejtes immunhiányban szen-

A CIKKBEN EMLÍTETT HATÓANYAGOK
ÉS HAZAI GYÁRI NEVŰK

Ketoconazol:	Nizoral
Itraconazol:	Orungal
Fluconazol:	Diflucan, Dermic, Flucohexal, Fluconazol-ratiopharm, Flucoric, Mycosyst, Nofungin
Voriconazol:	Vfend
Caspofungin:	Cancidas
Amphotericin B:	Fungizone
Amphotericin B lipidformulációi:	Abelcet, Ambisome, Amphocil
Flucytosin:	Ancotil

A szerkesztőség összeállítása. Forrás: www.pharminindex.hu

vedő betegek körében fordul elő. A tartós kortikoszteroid-kezelés növeli a megbetegedés kockázatát (62).

A fertőzés az alsó légutakban zajlik, diffúz, interstitialis pneumonitis formájában; következménye légzési elégtelenség lehet. Extrapulmonalis fertőzés rendkívül ritkán fordul elő a nyiroksomókban, a májban, a lépben vagy a csontvelőben (62).

A *Pneumocystis*-fertőzés gyanúját a kockázati csoportba tartozó betegeknél a mellkasröntgen, illetve a

CT-vizsgálat veheti fel. A korokozó nem tenyésztethető (62). A diagnózist indukált köpet vagy még inkább a bronchusmosó folyadék mikroszkópos vizsgálata igazolhatja. Ha a légúti minták nem kórjelzők, trans-bronchialis tüdőbiopszia végzése indokolt (62).

Kezelés

P. jiroveci okozta pneumonitisben a választandó kezelés a co-trimoxazol (75–100 mg/ttkg szulfametoxazol+15–20 mg/ttkg trimetoprim). A szulfonamidrezisztens törzsek klinikai jelentősége ma még nem világos (62). Kortikoszteroid szisztémás alkalmazása kedvezően befolyásolja a kimenetelt. Kialakulóban lévő légzési elégtelenségben, maszkon át nem invazív lélegeztetést (CPAP) kell alkalmazni.

Profilaxis

Széles körben elterjedt a veszélyeztetett betegek primer profilaxisa. A választandó szer itt is a co-trimoxazol (400 mg szulfametoxazol+80 mg trimetoprim) naponta kétszer, a hét három egymást követő napján. Intolerancia esetén pentamidinhaláció alkalmazható (300 mg, havonta egyszer) (62).

IRODALOM

- Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:161-89.
- Sullivan KM, Dykewicz, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: The Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2001; p. 392-421.
- Denning DW, Kibler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003;3:230-40.
- Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82 (Suppl2):133-40.
- Aguado JM, García Rodríguez JA, Gobernado M, et al. Prophylaxis and treatment of fungal infections in oncohematological patients. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15:387-401.
- Bouza E, Peláez T, Pérez-Molina J, et al. Demolition of a hospital building by controlled explosion: the impact on filamentous fungal load in internal and external air. *J Hosp Infection* 2002; 52:234-42.
- Anaissie EJ, Penzak SR, Dignani CM. The hospital water supply as a source of nosocomial infections. *Arch Intern Med* 2002;162: 1483-92.
- Sinkó J, Prinz Gy, Nikolova R. Hematológiai betegek gombainfekciói; diagnózis, kezelés és megelőzés. *Hemat Transzf* 2004;37: 231-47.
- de Pauw B. Preventive use of antifungal drugs on patients treated for cancer. *JAC* 2004;53:130-32.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
- White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27:296-302.
- Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
- Malik IA, Moid I, Aziz Z, et al. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* 1998;105:478-83.
- Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, et al. National surveillance of nosocomial blood stream infections due to species of *Candida* other than *Candida albicans* frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. SCOPE Participant Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:121-9.
- Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
- Nguyen MH, Peacock JE jr., Morris AJ, et al. The changing face of candidaemia: emergence of non *Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996;100:617-23.

20. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (Suppl2):1-7.
21. Sinkó J, Csomor J, Nikolova R. Invazív gombainfekciók előfordulása onkohaematológiai betegekben. *Orv Hetil* 1998;139:409-12.
22. Rex JH, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis* 2002;35:982-9.
23. Villaneuva A, Arathoon E, Gottuso E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35.
24. Arathoon E, Gottuso E, Noriega L, et al. Randomised double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and oesophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:451-7.
25. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
26. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomised multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964-71.
27. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidaemia and its consequences in non-neutropenic subjects. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Study Group. *Clin Infect Dis* 2001;36:1221-8.
28. Walsh T, Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risk and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002;34:600-2.
29. Slavin MA, Szer J, Grigg AP, et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive *Candida* and mould infections. *Intern Med J* 2004;34:192-200.
30. Goodman JL, Wintson DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
31. Marr K, Seidel K, Slavin M, et al. 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.
32. Yamazaki T, Kume H, Murase S, et al. Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in Annual of Pathology Autopsy Cases in Japan. *J Clin Microbiol* 1999;37:1732-8.
33. McNeil 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;33:641-7.
34. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
35. Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC prospective survey of invasive aspergillosis in hematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. *J Infect* 1998;37:173-80.
36. Nikolova R. Invazív mycosisok diagnosztikája és előfordulása hematológiai és csontvelőtranszplantált betegekben. A Magyar Infektológiai Társaság 31. Kongresszusa. Gyula: 2003. október 9-11.
37. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw BE, et al. Defining opportunistic fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hemopoietic stem cell transplantation international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
38. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-47.
39. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-9.
40. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol* 2002;43:292-8.
41. Reichenberger F, Habicht JM, Gratwohl A, et al. Diagnosis and treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Eur Respir J* 2002;19:743-75.
42. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82(Suppl2):118-26.
43. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
44. Kawazu M, Kanada Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1→3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004;42:2733-41.
45. Wiederhold NP, Lewis RE, Kontoyannis DP. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Pharmacotherapy* 2003;23:1592-610.
46. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
47. Maertens J, Raad I, Sable CA, et al. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, AMB lipid formulations or azoles. Toronto, Ontario, Canada: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000. abstr. No 1103.
48. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to other antifungal agents: analysis of 90. San Diego: 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002. abstr. No 3269.
49. Stevens DA, Kahn VI, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
50. Marr K, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802.
51. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-85.
52. Hübel K, Dale DC, Engert A, et al. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001;183:312-8.
53. Habicht JM, Reichenberger F, Gratwohl A, et al. Surgical aspects of resection for suspected invasive pulmonary fungal infection in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg* 1999;68:321-5.
54. Hajjeh RA, Warnock DW. Contrepoint: invasive aspergillosis and the environment – rethinking our approach to prevention. *Clin Infect Dis* 2001;33:1549-52.
55. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, et al. Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumours. *Ann Hematol* 2003;82(Suppl2):186-200.
56. Bow EJ, Lavendiere M, Lussier N, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy patients. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cancer* 2002;94:3230-46.
57. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infection in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103:1527-33.
58. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 2003;138:705-13.
59. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:943-8.
60. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-8.
61. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, et al. Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloid dispersion. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2001;20:460-6.
62. Thomas CF, Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.