

## Leczenie kandydozy

### Wytyczne Infectious Diseases Society of America (2000)

J.H. Rex, T.J. Walsh, J.D. Sobel, S.G. Filler, P.G. Pappas, W.E. Dismukes, J.E. Edwards

*Clinical Infectious Diseases*, 2000; 30: 662-678

Data utworzenia: 08.10.2001

Ostatnia modyfikacja: 24.04.2007

Opublikowano w Medycyna Praktyczna 2001/09

#### Ogłoszenia dla lekarzy

- Cykl konferencji "Nowe możliwości terapii nadciśnienia tętniczego w 2008 roku"

## Wprowadzenie

### Zależność pomiędzy epidemiologią kandydozy a leczeniem

*Candida albicans* jest wprawdzie najczęstszym czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za kandydozę jamy ustnej, przełyku i skóry, jednak w zarażeniach uogólnionych [1] oraz kandydozie pochwy [2] coraz większą rolę odgrywają ostatnio inne gatunki z rodzaju *Candida*. Zjawisko to stanowi szczególny problem u chorych na ostrą, zagrażającą życiu kandydozę wielogniskową, uogólnioną. Wrażliwość *Candida* na leki przeciwgrzybicze można przewidzieć na podstawie znajomości gatunku (tab. 1), [1,3-13] należy jednak pamiętać, że wrażliwość poszczególnych izolatów (szczepów) nie zawsze odpowiada ogólnym wzorcom. Na przykład *C. albicans* jest na ogół wrażliwa na wszystkie najważniejsze leki, ale u nosicieli HIV z nawracającą kandydozą jamy ustnej i przełyku, a także w rzadkich przypadkach u ciężko chorych dorosłych z kandydozą uogólnioną izoluje się szczepy odporne na azole. [14] Dlatego też ocena oporności na te preparaty ma coraz większe znaczenie w leczeniu kandydoz. Większość izolatów *Candida* nadal wykazuje wrażliwość na amfoterycynę B, jednak z ostatnich doniesień wynika, że w zarażeniach wywołanych przez gatunki *Candida glabrata* i *C. krusei* konieczne bywa stosowanie tego antybiotyku w maksymalnych dawkach (p. niżej).

### Badanie wrażliwości i dawkowanie leków

Intensywne wysiłki zmierzające do stworzenia wystandaryzowanych, powtarzalnych i klinicznie użytecznych metod oceny lekowrażliwości grzybów doprowadziły do opracowania przez National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) procedury badania wrażliwości drożdżaków oznaczonej symbolem M27-A. [15] Wytyczne NCCLS zawierają wartości graniczne umożliwiające ocenę wrażliwości *Candida* na flukonazol, itraconazol i flucytozynę. [15-17] Posługiwanie się tymi wartościami ma jednak pewne ograniczenia. Po pierwsze: nie powinny być automatycznie przenoszone do innych metod, bez uprzedniego dokładnego sprawdzenia. Wprawdzie procedura M27-A nie jest jedyną metodą oceny minimalnych stężeń hamujących (MIC), jednak zastosowanie jej kryteriów interpretacyjnych w innych metodach wymaga ogromnej ostrożności, ponieważ nawet niewielkie różnice metodologiczne mogą prowadzić do wyników, których nie da się poprawnie zinterpretować przy użyciu jej wartości granicznych. Po drugie: ustalając wartości graniczne, położono szczególny nacisk na interpretację w kontekście dostarczonej dawki azolowego leku przeciwgrzybiczego. Nowa kategoria wrażliwości zależnej od dawki (S-DD) wskazuje, że skuteczność leczenia determinuje przede wszystkim maksymalizacja dawkowania i dostępność biologiczna leku. Badania przeprowadzone zarówno u ludzi, jak i u zwierząt wskazują, że w przypadku izolatów S-DD skuteczny jest flukonazol w dawce 12 mg/kg/24 h. [16,18] Mimo że dotąd nie przeprowadzono tego typu badań, z farmakologicznego punktu widzenia racjonalne wydaje się podawanie flukonazolu w dawce nasycającej 2-krotnie większej od typowej dawki dobowej w celu szybszego uzyskania dużych stężeń w surowicy w stanie równowagi. Wchłanianie itraconazolu po podaniu doustnym jest dość zmienne i trudne do przewidzenia, natomiast warunkiem skuteczności leczenia jest uzyskanie stężenia w surowicy  $\geq 0,5$  mcg/ml (ustalono to metodą chromatografii cieczowej wysokiej rozdzielczości). Należy również pamiętać, że wartości graniczne zostały ustalone na podstawie danych uzyskanych w 2 grupach chorych: z kandydozą jamy ustnej, gardła i przełyku (flukonazol i itraconazol [16]) oraz z kandydozą wielogniskową uogólnioną (w większości chorzy z kandydemią bez neutropenii; tylko flukonazol [16,17]). Wprawdzie przedstawione zastrzeżenia są podobne jak w przypadku leków przeciwbakteryjnych, a ekstrapolacja wyników na inne grupy chorych wydaje się całkowicie uzasadniona w świetle danych z badań modelowych *in vivo*, jednakże wykorzystując wartości graniczne w praktyce,

warto pamiętać o ich ograniczeniach. Dokonując wyboru leczenia, należy uwzględnić nie tylko wrażliwość patogenów, ale również właściwości farmakologiczne, bezpieczeństwo i interakcje leków. Na przykład większość izolatów *Candida* jest wrażliwa na itraconazol, ale do niedawna nie było parenteralnej formy tego leku, w związku z czym badano go jedynie w leczeniu zarażeń błon śluzowych.

Nie opracowano dotąd wiarygodnych kryteriów interpretacji wrażliwości na amfoterycynę B. Metoda NCCLS M27-A nie umożliwia pewnej identyfikacji izolatów opornych na ten preparat. [3] Modyfikacje tej metody polegające na zastosowaniu różnych podłoży [3], metody seryjnych rozcieńczeń w agarze [8,19,20] oraz pomiary minimalnych stężeń grzybobójczych [7] zwiększają nieco czułość wykrywania szczepów opornych. Wprawdzie metody te nie są dostatecznie wystandaryzowane, by mogły być stosowane rutynowo, ale umożliwiają pewną charakterystykę izolatów *Candida*. Po pierwsze: oporność na amfoterycynę B jest bardzo rzadka wśród izolatów *C. albicans*, *C. tropicalis* i *C. parapsilosis*. Po drugie: szczepy *C. lusitanae* bardzo często wykazują klinicznie istotną oporność na amfoterycynę B, jednak częstość tego zjawiska nie została precyzyjnie określona, wiadomo tylko, że nie dotyczy ono wszystkich izolatów. [7,12] Po trzecie: coraz więcej danych wskazuje na to, że znaczna część izolatów *C. glabrata* i *C. krusei* może być oporna na amfoterycynę B. [7,9-11] Warto pamiętać, że zwiększenie dawki leku poprzez zastosowanie lipidowej postaci amfoterycyny B nie zawsze umożliwia przełamanie oporności. [11] Ze względu na efekt wywierany przez lipidy *in vitro* badając wrażliwość na amfoterycynę B, nie należy stosować jej form lipidowych. [21] Niestety rzeczywista częstość i znaczenie kliniczne przytoczonych obserwacji pozostają niejasne. Podchodząc racjonalnie do leczenia zarażeń wywołanych przez *C. lusitanae*, *C. glabrata* i *C. krusei*, należy z jednej strony uwzględnić możliwość prawdziwej oporności tych izolatów, z drugiej zaś - bardzo ostrożnie wykorzystywać wyniki badań wrażliwości. W terapii zarażeń o etiologii *C. glabrata* i *C. krusei* dezoksycholan amfoterycyny B często musi być podawany w dawkach  $\geq 1$  mg/kg/24 h, zwłaszcza u chorych z ciężkimi niedoborami oporności.

### Lipidowe preparaty amfoterycyny B

Istnieją 3 lipidowe postaci amfoterycyny B: kompleks lipidowy amfoterycyny B (ABLC, Abelcet; Liposome, Princeton, NJ), zawiesina koloidalna amfoterycyny B (ABCD, Amphotec; Sequus Pharmaceuticals, Menlo Park, CA) oraz postać liposomalna amfoterycyny B (AmBisome; Vestar, San Dimas, CA). Jedynie ABLC i liposomalna forma amfoterycyny B zostały dopuszczone do leczenia potwierdzonej kandydozy. Preparaty te można stosować w drugim rzucie u chorych, którzy nie tolerują typowego leczenia przeciwgrzybiczego lub nie odpowiadają na nie. W jednym z badań, w którym stosowano ABLC, [22] zdefiniowano nietolerancję i nieskuteczność leczenia następująco: niepowodzenie po zastosowaniu  $\geq 500$  mg amfoterycyny B, od początku cechy niewydolności nerek [stężenie kreatyniny  $\geq 2,5$  mg/dl lub klirens kreatyniny  $< 25$  ml/min], znaczny wzrost stężenia kreatyniny [do 2,5 mg/dl u dorosłych lub 1,5 mg/dl u dzieci] lub poważne ostre działania toksyczne związane z podawaniem leków. W leczeniu uogólnionej kandydozy opisywano również skuteczność ABCD. [23,24] Zarówno doświadczenia *in vivo*, jak i badania kliniczne wskazują, że preparaty lipidowe stosowane w odpowiednich dawkach są tak samo skuteczne, jak amfoterycyna B, wywierają natomiast mniej działań toksycznych. [25,26] Niestety wysoki koszt terapii i niewielka liczba badań z randomizacją u chorych z udokumentowaną kandydozą uogólnioną ograniczają ich zastosowanie. Preparaty te w dużym stopniu zmieniają farmakologię amfoterycyny B, a implikacje tych zmian nie zostały do końca wyjaśnione. [27,28]

Tak więc w zarażeniach wywoływanych przez *Candida* standardowym lekiem pozostaje dezoksycholan amfoterycyny B (*ostatnio wykazano, że dożylnie podawanie dezoksycholanu amfoterycyny B w ciągłym 24-godzinym wlewie wywołuje mniej objawów niepożądanych w porównaniu ze standardowym podawaniem leku w ciągu 4 godzin [Med. Prakt. 4/2001, s. 183] - przyp. red.*). Zgodnie z tym co napisano wcześniej, [29] preparaty lipidowe są wskazane u chorych, którzy nie tolerują leczenia standardowego lub nie odpowiadają na nie, lub gdy istnieje duże prawdopodobieństwo, że nie będą tolerowali takiej terapii (np. duże ryzyko nefrotoksyczności związane z występującą wcześniej niewydolnością nerek lub równoczesnym stosowaniem innych leków nefrotoksycznych, takich jak cisplatyna, aminoglikozydy lub cyklosporyna). Preparaty lipidowe zostały dopuszczone do stosowania w następujących dawkach: ABLC - 5 mg/kg/24 h, ABCD - 3-6 mg/kg/24 h, liposomalna postać amfoterycyny B - 3-5 mg/kg/24 h. Dawka optymalna w ciężkich zarażeniach *Candida* nie została ostatecznie ustalona, natomiast wszystkie preparaty wydają się jednakowo skuteczne. Uważa się, że dawki 3-5 mg/kg/24 h powinny być wystarczające w terapii większości poważnych zarażeń o etiologii *Candida*.

### Dawkowanie leków przeciwgrzybiczych u dzieci

Farmakologia leków przeciwgrzybiczych u niemowląt i dzieci została szczegółowo omówiona w jednym z wcześniejszych artykułów. [30] Dane na temat dawkowania tych leków u dzieci są bardzo ograniczone. Kinetyka amfoterycyny B u noworodków i dorosłych jest podobna. [31] W badaniach I i II fazy dotyczących stosowania ABLC w dawce 2-5 mg/kg/24 h w leczeniu kandydozy wątroby i śledziony u dzieci stwierdzono, że pole pod krzywą oraz maksymalne stężenia leku były podobne jak u dorosłych, a stan równowagi ustalał się przed upływem 7 dni. [32] Badania I i II fazy dotyczące farmakologii i skuteczności liposomalnej formy amfoterycyny B u dzieci nie zostały jeszcze zakończone. Klirens flucytozyny jest wprost proporcjonalny do wskaźnika przesączania kłębkowego, w związku z czym u noworodków z

bardzo małą masą urodzeniową może dochodzić do kumulacji leku i osiągnięcia dużego stężenia w osoczu na skutek czynnościowej niedojrzałości nerek. [33] Farmakokinetyka flukonazolu zależy od wieku. [34-37] Ze względu na szybsze wydalanie u dzieci (okres biologicznego półtrwania w osoczu ok. 14 h) [34] w zarażeniach zagrażających życiu flukonazol powinno się stosować w dawce 6 mg/kg co 12 godzin. W porównaniu z objętością dystrybucji u dorosłych (0,7 l/kg), u noworodków objętość ta może być 2-3-krotnie większa, ale spada poniżej 1 l/kg przed upływem 3. miesiąca życia. W porównaniu z okresem biologicznego półtrwania flukonazolu u dorosłych (30 h), u noworodków jest on przedłużony do 55-90 godzin. [38] Dlatego też u noworodków o małej lub bardzo małej masie urodzeniowej leczonych z powodu kandydozy wieloogniskowej, często uogólnionej, uzasadnione jest podawanie flukonazolu raz na dobę. Bezpieczna i skuteczna dawka w tej grupie chorych wynosi 5 mg/kg/24 h. [39] Doustny roztwór itraconazolu w kompleksie z cyklodekstryną stosowany u niemowląt i dzieci w dawce 5 mg/kg/24 h osiąga stężenie terapeutyczne w surowicy [40], jest ono jednak znacznie mniejsze (zwłaszcza u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat) niż u dorosłych chorych na nowotwory złośliwe. W jednym z ostatnich badań dotyczących zastosowania itraconazolu u dzieci zakażonych HIV wykazano, że lek ten podawany w dawkach dobowych 2,5 mg/kg i 5 mg/kg był skuteczny w leczeniu kandydozy jamy ustnej i gardła. [41] Nowo zarejestrowana dożylna postać itraconazolu nie była dotąd badana u dzieci. Przedstawione wytyczne dotyczą leczenia różnych postaci kandydozy. Dla każdej postaci zarażenia określiliśmy: cel, opcje terapeutyczne, skutki leczenia, dane, na których oparto zalecenia, znaczenie terapii, korzyści, szkody i koszty oraz główne zalecenia.

## Kandydemia i ostra kandydoza wieloogniskowa

**Cel.** Ustąpienie objawów posocznicy, wyeliminowanie grzyba z krwi i innych ognisk inwazji.

**Opcje terapeutyczne.** Amfoterycyna B dożylnie, flukonazol doustnie lub dożylnie. W ciężkich zarażeniach można rozważyć podanie flucytozyny z amfoterycyną B lub flukonazolem (CIII; p. artykuł Sobela [42] - definicje kategorii siły zaleceń i stopnie wiarygodności danych, na których zalecenia oparto [p. *Med. Prakt.* 7-8/2001, s. 153 - przyp. red.]). Jeśli istnieje taka możliwość, należy usunąć cewniki naczyniowe, zwłaszcza u chorych bez neutropenii (BII).

Uwaga: Ostatnio zarejestrowano dożylną postać itraconazolu w roztworze hydroksy-propylo-beta-cyklodekstryny. Preparat ten podaje się w dawce 200 mg co 12 godzin przez 2 dni (4 dawki), a następnie po 200 mg/24 h. Podstawą rejestracji były wyniki badań wskazujące, że taki schemat dawkowania umożliwił szybsze uzyskanie stężeń terapeutycznych we krwi, a stężenia te w mniejszym stopniu różnią się u poszczególnych chorych niż w przypadku doustnej formy tego leku. [43-45] Badania kliniczne dotyczące zastosowania dożylnych postaci itraconazolu w terapii uogólnionej kandydozy nie zostały jeszcze zakończone, w związku z tym w dyskusji na temat możliwości leczenia tej i innych postaci kandydozy nie będziemy się odnosić do dożylnego itraconazolu.

**Skutki.** Wyeliminowanie grzyba z krwi i innych klinicznie ujawnionych ognisk zarażenia, poprawa stanu klinicznego, nieobecność cech grzybiczego zapalenia gałki ocznej, właściwe monitorowanie w celu wykrycia ewentualnych późnych objawów zarażeń ogniskowych grzybami przeniesionymi z krwią.

**Dane.** Zarażenia krwi o etiologii *Candida* często wywołują kliniczne objawy posocznicy kandydemii, która się wiąże z dużą śmiertelnością. [46] Poza tym rozsiew grzybów drożdżopodobnych z krwią może prowadzić do upośledzenia czynności jednego lub większej liczby narządów. Przeprowadzone ostatnio 2 duże badania z randomizacją [47-48] oraz 2 duże badania obserwacyjne [49,50] wykazały, że w terapii tej postaci zarażeń *Candida* flukonazol w dawce 400 mg/24 h i amfoterycyna B w dawce 0,5-0,6 mg/kg/24 h mają podobną skuteczność. Badania z randomizacją przeprowadzono u chorych bez neutropenii, natomiast badania obserwacyjne wskazują, że flukonazol i amfoterycyna B są równie skuteczne u chorych z neutropenią. ABLC oraz liposomalna postać amfoterycyny B są wskazane u chorych nietolerujących typowego leczenia przeciwgrzybiczego lub nieodpowiadających na ich działanie. W jednym z badań, w którym stosowano ABLC, [22] zdefiniowano nietolerancję i nieskuteczność leczenia następująco: niepowodzenie po zastosowaniu 500 mg amfoterycyny B, od początku cechy niewydolności nerek (stężenie kreatyniny  $\geq 2,5$  mg/dl lub klirens kreatyniny  $< 25$  ml/min), znaczny wzrost stężenia kreatyniny (do 2,5 mg/dl u dorosłych lub 1,5 mg/dl u dzieci) lub poważne ostre działania toksyczne związane z podawaniem leków. W badaniu przeprowadzonym metodą otwartej próby wykazano skuteczność ABCD w dawce 2-6 mg/kg/24 h w leczeniu kandydemii. [24] W badaniu z randomizacją stwierdzono, że w leczeniu szpitalnej kandydozy (głównie kandydemii) ABLC w dawce 5 mg/kg/24 h była tak samo skuteczna jak amfoterycyna B w dawce 0,6-1,0 mg/kg/24 h. [51] Ostatnio obserwuje się coraz częstsze występowanie kandydemii *C. parapsilosis* u dzieci, która charakteryzuje się nieco mniejszą śmiertelnością niż zarażenia wywoływane przez inne gatunki *Candida*. [52-54]

**Znaczenie.** W przypadku niepodjęcia odpowiedniego leczenia może dojść do rozsiewu grzybów z krwią i rozwoju powikłań, takich jak zapalenie gałki ocznej lub zapalenie wsierdza. Ze względu na poważne konsekwencje zarażenia, bardzo istotny jest wybór właściwego leczenia empirycznego, z uwzględnieniem zarówno najbardziej prawdopodobnych czynników etiologicznych, jak i wrażliwości grzybów na dostępne leki.

**Korzyści, szkody i koszty.** Skuteczne leczenie może uratować życie. U chorych w ciężkim stanie ogólnym nefrotoksyczność amfoterycyny B może utrudniać leczenie.

**Główne zalecenia.** Jeśli jest to możliwe, należy usunąć wszystkie cewniki wprowadzone do żył głównych (BII). Dane do tego wskazania są najmocniejsze u chorych bez neutropenii. [50,55] W badaniach autopsyjnych stwierdzono, że u chorych z neutropenią głównym źródłem uogólnionej kandydozy jest przewód pokarmowy, ale u określonego pacjenta trudno ocenić, jaki jest względny udział przewodu pokarmowego i cewników naczyniowych w rozwoju fungemii. [49,50] Wyjątek dotyczy fungemii *C. parapsilosis*, która bardzo często jest związana z cewnikowaniem naczyń (AII). [49]

Wybór leczenia zależy zarówno od stanu klinicznego chorego, jak i wiedzy lekarza na temat czynników etiologicznych zarażenia i ich wrażliwości na leki przeciwgrzybicze. U chorych w stanie stabilnym, nieleczonych w ostatnim czasie azolami, większość specjalistów zaleca rozpoczęcie terapii od flukonazolu w dawce  $\geq 6$  mg/kg/24 h (np. 400 mg/24 h u chorego ważącego 70 kg). [56] U chorych w niestabilnym stanie klinicznym, zarażonych grzybami nieznanego gatunku, opisywano wprawdzie skuteczność flukonazolu, ale część specjalistów [56] uważa, że w takich przypadkach lepiej zastosować amfoterycynę B w dawce dobowej  $\geq 7$  mg/kg, ze względu na szerszy zakres aktywności (tab. 1). Noworodki z kandydozą uogólnioną leczy się zwykle amfoterycyną B, ponieważ wykazuje ona stosunkowo niewielkie działania toksyczne; poza tym nie ma właściwie żadnych doświadczeń ze stosowaniem innych leków przeciwgrzybiczych w tej grupie chorych. Wrażliwość izolatu na leki przeciwgrzybicze można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć, jeśli zidentyfikowano jego gatunek (p. Badanie wrażliwości i dawkowanie leków). Zarażenia o etiologii *C. albicans*, *C. tropicalis* i *C. parapsilosis* mogą być leczone zarówno amfoterycyną B w dawce 0,6 mg/kg/24 h, jak i flukonazolem w dawce 6 mg/kg/24 h (AI). *C. glabrata* często wykazuje zmniejszoną wrażliwość na azole i amfoterycynę B, w związku z czym opinie na temat optymalnego leczenia empirycznego są podzielone. U niektórych chorych skutecznym bywa flukonazol w dawce 6 mg/kg/24 h, ale większość specjalistów zaleca, by w terapii początkowej stosować amfoterycynę B w dawce  $\geq 0,7$  mg/kg/24 h (BIII). W niektórych przypadkach, zwłaszcza u chorych w nieco lepszym stanie klinicznym można zastosować flukonazol w dawce 12 mg/kg/24 h (800 mg/24 h u chorego ważącego 70 kg) (BIII). Wyniki badań wskazują, że w zarażeniach o udokumentowanej lub spodziewanej etiologii *C. krusei* najbardziej odpowiednim lekiem jest amfoterycyna B w dawce 1,0 mg/kg/24 h (BIII). Wiele izolatów *C. lusitanae* (ale nie wszystkie) jest opornych na amfoterycynę B, dlatego w terapii zarażeń wywołanych przez ten gatunek najczęściej stosuje się flukonazol w dawce 6 mg/kg/24 h (BIII). Zagadnienia dotyczące wyboru i dawkowania lipidowych postaci amfoterycyny B omówiono we wprowadzeniu, w podrozdziale Lipidowe preparaty amfoterycyny B. Zgodnie z tym, co napisano w podrozdziale Badanie wrażliwości i dawkowanie leków, ocena wrażliwości ma obok identyfikacji gatunkowej duże znaczenie, ponieważ umożliwia wykrycie izolatów opornych na flukonazol (AII) lub amfoterycynę B (BII) (tab. 2). [16] W przypadku kandydemii leczenie powinno się kontynuować przez 2 tygodnie od ostatniego dodatniego wyniku posiewu krwi i ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów zarażenia (AIII). W trakcie leczenia amfoterycynę B można zastąpić flukonazolem (w postaci dożyłnej lub doustnej) (BIII). Czas leczenia chorych z zarażeniem narządów wewnętrznych omówiono w innej części tego artykułu. U chorych, u których w momencie wystąpienia kandydemii stwierdza się neutropenię, należy zastosować rekombinowane cytokiny przyspieszające odnowę puli leukocytów (G-CSF lub GM-CSF). [57]

## Leczenie empiryczne u gorączkujących chorych bez neutropenii z podejrzeniem uogólnionej kandydozy

**Cel.** Wczesne leczenie w przypadkach podejrzenia zarażenia *Candida*.

**Opcje terapeutyczne.** Amfoterycyna B dożylnie, flukonazol doustnie lub dożylnie.

**Skutki.** Obniżenie gorączki, zapobieganie rozwojowi objawowej kandydemii i powikłań związanych z rozsiewem grzybów z krwią.

**Dane.** *Candida* jest obecnie czwartym co do częstości patogenem izolowanym z krwi i najczęstszym czynnikiem etiologicznym uogólnionych zarażeń grzybami u ciężko chorych bez neutropenii. Niestety nie ma na razie dobrych metod diagnostycznych umożliwiających wczesne rozpoznanie uogólnionej kandydozy. Do czynników zwiększających ryzyko uogólnionej kandydozy należą: kolonizacja skóry i błon śluzowych przez *Candida*, przedłużona antybiotykoterapia, cewnik w żyłę główną, całkowite żywienie pozajelitowe, zabiegi chirurgiczne (zwłaszcza naruszające ciągłość ściany jelita) oraz przedłużony pobyt w oddziale intensywnej terapii. [58-60] Wprawdzie terapia empiryczna wydaje się atrakcyjna, nie istnieją jednak precyzyjne kryteria umożliwiające selekcję chorych, u których należałoby ją stosować.

**Znaczenie.** Zapobieganie klinicznie ujawnionej uogólnionej kandydozie mogłoby zmniejszyć częstość powikłań i śmiertelność.

**Korzyści, szkody i koszty.** Ponieważ zespół ten jest nieprecyzyjnie określony, często wybiera się leczenie mniej toksyczne. Należy pamiętać, że niewłaściwe stosowanie leków przeciwgrzybiczych może mieć poważne konsekwencje epidemiologiczne związane z selekcją szczepów opornych.

**Główne zalecenia.** Zasady leczenia przeciwgrzybiczego w tej grupie chorych nie zostały ustalone. Leczenie powinno się stosować jedynie u chorych: a) z kolonizacją *Candida*, zwłaszcza gdy grzyby wykrywa się w kilku ogniskach; [58] b) u których istnieją liczne inne czynniki ryzyka; c) u których nie ma innej przyczyny gorączki (CIII).

## **Empiryczne leczenie przeciwgrzybicze u chorych z neutropenią i gorączką utrzymującą się pomimo leczenia przeciwbakteryjnego**

**Cel.** Wczesne leczenie w przypadkach podejrzenia zarażenia grzybami (*Candida* lub grzybami z rodziny *Aspergillaceae* - *przyp. konsultanta*).

**Opcje terapeutyczne.** Leczenie empiryczne powinno obejmować zarówno grzyby drożdżopodobne, jak i grzyby pleśniowe. Do niedawna jedynym lekiem parenteralnym o odpowiednio szerokim spektrum działania była amfoterycyna B. Ostatnio pojawił się itraconazol, który ze względu na swój zakres aktywności może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną. [61] Niestety nie ma na razie danych na temat skuteczności itraconazolu w tej grupie chorych, a jego rola w empirycznej terapii przeciwgrzybiczej wymaga określenia. W początkowym okresie leczenia itraconazol powinno się podawać dożylnie, ponieważ preparaty doustne (w tym również roztwór cyklodekstryny) charakteryzują się bardzo zmienną dostępnością biologiczną. [62,63] Flukonazol często bywa nieodpowiedni tak ze względu na wcześniejsze leczenie tym preparatem, jak i ograniczony zakres aktywności.

**Skutki.** Obniżenie gorączki i zapobieganie dalszemu rozwojowi zarażenia.

**Dane.** Prospektywne badania kliniczne z randomizacją wykazały, że u chorych z neutropenią, u których gorączka się utrzymuje pomimo leczenia lekami przeciwbakteryjnymi o szerokim spektrum działania, ryzyko rozwoju uogólnionego zarażenia grzybami wynosi około 20%. [64,65] Empiryczne leczenie przeciwgrzybicze zmniejsza częstość klinicznie ujawnionych zarażeń w tej grupie chorych. [64-66]

**Znaczenie.** Wczesne zastosowanie leczenia przeciwgrzybiczego u chorych z neutropenią ma większą szansę powodzenia. Zarażenie zaawansowane wiąże się z cięższym przebiegiem choroby i większą śmiertelnością.

**Korzyści, szkody i koszty.** Wczesne leczenie zarażeń grzybiczych powinno zmniejszyć częstość powikłań.

**Główne zalecenia.** Leczenie przeciwgrzybicze jest wskazane u chorych z neutropenią, u których gorączka o niewyjaśnionej etiologii utrzymuje się pomimo 4-6-dniowego właściwego leczenia przeciwbakteryjnego. Rozpoczętą terapię należy kontynuować aż do ustąpienia neutropenii. Najczęściej stosuje się amfoterycynę B w dawce 0,5-0,7 mg/kg/24 h (AII). W pierwotnej analizie stwierdzono, że w porównaniu z amfoterycyną B stosowaną w dawce dobowej wynoszącej 0,6 mg/kg (mediana) liposomalna forma tego leku (AmBisome) w dawce 3 mg/kg/24 h (mediana) wykazuje podobną skuteczność kliniczną. We wtórnych analizach liposomalna postać amfoterycyny B okazała się bezpieczniejsza i lepiej tolerowana oraz zmniejszała częstość potwierdzonych zarażeń grzybiczych, zwłaszcza u biorców przeszczepu szpiku (AI). [67]

## **Kandydoza przewlekła wieloogniskowa uogólniona (kandydoza wątroby i śledziony)**

**Cel.** Eradykacja ognisk przewlekłej kandydozy wieloogniskowej.

**Opcje terapeutyczne.** Amfoterycyna B dożylnie, flukonazol doustnie lub dożylnie. W zarażeniach nawracających można rozważyć podanie flucytozyny z amfoterycyną B lub flukonazolem.

**Skutki.** Ustąpienie klinicznych objawów zarażenia, ustąpienie radiologicznych objawów kandydozy narządowej.

**Dane.** Badania obserwacyjne oraz badania metodą otwartej próby wykazały skuteczność amfoterycyny B [68,69], liposomalnej formy amfoterycyny B [32] i flukonazolu. [70,71]

**Znaczenie.** Ta postać kandydozy nie zagraża życiu, jednak wyleczenie wymaga długotrwałego stosowania leków. Dlatego też nacisk kładzie się na wybór odpowiedniego leczenia, które można wygodnie i bezpiecznie stosować przez długi czas.

**Korzyści, szkody i koszty.** Amfoterycyna B jest skuteczna, ale wymaga podawania dożylnego. Flukonazol można stosować doustnie.

**Główne zalecenia.** U chorych w stabilnym stanie klinicznym na ogół zaleca się flukonazol w dawce 6 mg/kg/24 h (BIII). U chorych z ostrymi objawami lub zarażeniem opornym na leczenie można zastosować amfoterycynę B w dawce 0,6-0,7 mg/kg/24 h. Niektórzy specjaliści zalecają, by przez pierwszy tydzień lub 2 tygodnie u wszystkich chorych stosować amfoterycynę B, a następnie kontynuować leczenie flukonazolem. [56] Terapię należy prowadzić aż do ustąpienia zmian; dotyczy to zwłaszcza chorych poddawanych stałej chemioterapii lub immunosupresji. Przedwczesne zakończenie leczenia przeciwgrzybiczego może prowadzić do nawrotu zarażenia. Chorzy na przewlekłą wieloogniskową kandydozę mogą kontynuować chemioterapię, w tym również terapię ablacyjną przed przeszczepem szpiku kostnego lub komórek macierzystych z krwi obwodowej. W takich przypadkach leczenie kandydozy prowadzi się przez cały okres chemioterapii. [69]

## Rozsiana kandydoza skóry noworodków

**Cel.** Leczenie noworodków z rozsianą kandydozą skóry, które są obciążone dużym ryzykiem ostrej kandydozy wieloogniskowej uogólnionej.

**Opcje terapeutyczne.** U zdrowych, urodzonych o czasie niemowląt z prawidłową masą urodzeniową wystarcza zwykle leczenie miejscowe. W przypadku zagrożenia gwałtownym rozsiewem grzyba z krwi lub z przewodu pokarmowego należy zastosować leczenie typowe dla ostrej kandydozy wieloogniskowej uogólnionej.

**Skutki.** Rozsiana kandydoza skóry noworodków jest rzadkim zespołem charakteryzującym się uogólnionym zapaleniem skóry o etiologii *Candida*. Uważa się, że zarażenie rozwija się w następstwie inwazji grzyba do płynu owodniowego, a u zdrowych, urodzonych o czasie niemowląt ogranicza się jedynie do zmian skórnych i ustępuje pod wpływem leczenia miejscowego. [72] U wcześniaków, noworodków o małej masie urodzeniowej, a także w przypadku przedwczesnego pęknięcia błon płodowych może dojść do inwazji *Candida* i rozwoju ostrej uogólnionej kandydozy. [73]

**Dane.** Niemal wszystkie dane pochodzą z opisów niewielkich serii lub pojedynczych przypadków. W większości stosowano jedynie amfoterycynę B.

**Znaczenie.** Nierozpoznane i nieleczone zarażenie może być przyczyną ostrej uogólnionej kandydozy, a ta może prowadzić do śmierci.

**Korzyści, szkody i koszty.** Amfoterycyna B jest dobrze tolerowana przez noworodki. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flukonazolu w tej grupie chorych nie zostały dokładnie ocenione w badaniach klinicznych; poza tym właściwości farmakologiczne tego leku różnią się w zależności od wieku noworodka, co utrudnia dawkowanie. [31,35,36]

**Główne zalecenia.** U wcześniaków, noworodków o małej masie urodzeniowej lub w przypadku przedwczesnego pęknięcia błon płodowych, gdy występują objawy rozsianej kandydozy skóry, należy zastosować leczenie ogólnoustrojowe. Zazwyczaj podaje się amfoterycynę B w dawce 0,5-1 mg/kg/24 h (dawka całkowiata 10-25 mg/kg) (BIII). Jako lek drugiego wyboru można zastosować flukonazol (BIII; wytyczne na temat dawkowania azoli u dzieci przedstawiono w podrozdziale Dawkowanie leków przeciwgrzybiczych u dzieci).

## Kandydoza układu moczowego

**Cel.** Eliminacja objawów towarzyszących zarażeniu narządów układu moczowego. U niektórych chorych takie leczenie zmniejsza ryzyko zarażenia wstępującego i krwiopochodnego.

**Opcje terapeutyczne.** Flukonazol doustnie lub dożylnie, amfoterycyna B dożylnie lub flucytozyna doustnie. Płukanie pęcherza moczowego amfoterycyną B nie eliminuje zarażenia w bliższych częściach układu moczowego.

**Skutki.** Eliminacja *Candida* z moczu.

**Dane.** Kandydoza układu moczowego obejmuje wiele nieprecyzyjnie zdefiniowanych zespołów. [74] Do najważniejszych czynników ryzyka kandydury należą: zabiegi w obrębie dróg moczowych, niedawno stosowana antybiotykoterapia i podeszły wiek. [75] *Candida* jest obecnie najczęściej izolowanym drobnoustrojem z moczu u chorych w chirurgicznych oddziałach intensywnej opieki medycznej. W większości przypadków izolacja *Candida* odzwierciedla jedynie kolonizację dróg moczowych i nie ma istotnego znaczenia klinicznego. U chorych z kandydurią sama wymiana cewnika Foleya rzadko (<20%) prowadzi do eliminacji grzybów z moczu, natomiast jego usunięcie zwiększa częstość eradykacji nawet do 40% [76] (BIII). W przeprowadzonym niedawno badaniu z użyciem placebo w grupie kontrolnej wykazano, że stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg/24 h przez 14 dni przyspieszyło wprawdzie eliminację *Candida* z moczu, ale po 2 tygodniach od zakończenia leczenia odsetek ujemnych hodowli moczu był taki sam w obu grupach (ok. 60% u chorych z cewnikiem i 73% u chorych bez cewnika). [76] U niektórych chorych (np. z uropatią zaporową) kandyduria może prowadzić do wtórnego rozsiewu grzybów; [77] poza tym bywa oznaką ostrej kandydemii. [74] Dotyczy to zwłaszcza chorych z neutropenią, chorych, u których nie wykonywano ostatnio zabiegów w obrębie dróg moczowych oraz niemowląt o małej masie urodzeniowej. Dane na temat skuteczności leczenia są ograniczone ze względu na różnorodność chorób leżących u podłoża kandydozy układu moczowego i brak precyzyjnych definicji.

**Znaczenie.** Dotychczas nie wykazano, aby leczenie bezobjawowej kandydury u cewnikowanych chorych bez neutropenii przynosiło jakiegokolwiek korzyści. Kandyduria u ciężko chorych leczonych w oddziałach intensywnej opieki, u chorych z neutropenią, niemowląt o małej masie urodzeniowej i biorców przeszczepów może być objawem uogólnionej kandydozy.

**Korzyści, szkody i koszty.** U odpowiednio dobranych chorych leczenie może zmniejszyć ryzyko zarażenia wstępującego lub kandydemii. U chorych z kandydurią bez objawów zarażenia w innych okolicach utrzymująca się gorączka może być objawem utajonej kandydozy uogólnionej. Zastosowanie leczenia w takich przypadkach prowadzi do

eliminacji zarażenia. Niewłaściwa terapia może spowodować selekcję szczepów opornych.

**Główne zalecenia.** Kandyduria bezobjawowa rzadko wymaga leczenia (DIII). Należy jednak pamiętać, że obecność grzybów z rodzaju *Candida* w moczu może być jedynym mikrobiologicznym świadectwem kandydozy uogólnionej. Kandydurię należy leczyć u chorych z objawami zarażenia, z neutropenią, u niemowląt o małej masie urodzeniowej, chorych po przeszczepie nerki oraz u pacjentów, u których planuje się zabiegi na drogach moczowych (BIII). Podobnie jak w przypadku innych powikłanych zakażeń układu moczowego, nie zaleca się leczenia krótkotrwałego - skuteczniejsza jest terapia 7-14-dniowa. Często dobry efekt przynosi usunięcie z dróg moczowych wszelkich ciał obcych, w tym cewnika Foleya lub stentu. Jeśli jest to niemożliwe, należy je wymienić na nowe. W leczeniu stosuje się zazwyczaj flukonazol w dawce 200 mg/24 h przez 7-14 dni lub amfoterycynę B w dawce 0,3-1,0 mg/kg/24 h przez 1-7 dni. [78] U chorych bez niewydolności nerek można zastosować flucytozynę doustnie w dawce 25 mg/kg 4 razy dziennie, lek ten jest szczególnie użyteczny w zarażeniach układu moczowego przez inne gatunki niż *Candida albicans* (CIII). Należy jednak pamiętać, że stosowanie flucytozyny w monoterapii może prowadzić do szybkiej selekcji szczepów opornych. [79] Płukanie pęcherza moczowego amfoterycyną B (50-200 mcg/ml) prowadzi do przejściowej eliminacji grzybów z moczu [80], ale z wyjątkiem wykonywania w celach diagnostycznych [81] jest rzadko wskazane (CIII). Należy sobie zdawać sprawę z tego, że mimo skuteczności leczenia miejscowego lub ogólnoustrojowego często dochodzi do nawrotów. Ryzyko nawrotu zwiększa obecność cewnika w drogach moczowych. Przewlekła kandyduria u chorych z niedoborami odporności stanowi wskazanie do badania ultrasonograficznego lub tomografii komputerowej nerek (CIII).

## Kandydoza płuc

**Cel.** Eradykacja zarażenia, niedopuszczenie do utraty czynnościowej rezerwy płuc.

**Opcje terapeutyczne.** Dożylnie amfoterycyna B lub flukonazol.

**Skutki.** Eliminacja ognisk zarażenia w płucach i innych narządach.

**Dane.** Badania obserwacyjne i opisy serii przypadków wykazały, że zapalenie płuc o udokumentowanej etiologii *Candida* wiąże się z dużą śmiertelnością u chorych na nowotwory złośliwe. [82] Nie ma niestety żadnych przekonujących danych na temat skuteczności poszczególnych schematów leczenia.

**Znaczenie.** Kandydoza płuc o etiologii *Candida* może występować w dwóch postaciach. Po pierwsze: aspiracja treści z jamy ustnej i gardła kontaminowanej grzybami w rzadkich przypadkach prowadzi do rozwoju pierwotnego zapalenia płuc. [82-84] Po drugie (ta sytuacja jest znacznie częstsza): zmiany w płucach i innych narządach powstają w wyniku przenoszenia grzybów z krwią. Kandydozę płuc bierze się zwykle pod uwagę w diagnostyce różnicowej u chorych z niedoborami odporności, ale jednoznaczne ustalenie rozpoznania jest na ogół trudne i wymaga potwierdzenia histopatologicznego. Należy jednak pamiętać, że znacznie częściej od którejkolwiek z opisanych postaci prawdziwego grzybiczego zapalenia płuc zdarza się zwykła kolonizacja dróg oddechowych lub zanieczyszczenie wydzieliny oskrzelowej grzybami drożdżopodobnymi z jamy ustnej i gardła. Dlatego też rozpoznanie kandydozy płuc wyłącznie na podstawie wyników badań mikrobiologicznych może być błędne (BIII). [85] Dodatkową trudność sprawia częste występowanie ognisk zarażenia *Candida* w innych narządach.

**Korzyści, szkody i koszty.** Nierozważne stosowanie leczenia przeciwgrzybiczego w przypadku kolonizacji dróg oddechowych lub zanieczyszczenia wydzieliny oskrzelowej grzybami drożdżopodobnymi z jamy ustnej i gardła może prowadzić do selekcji szczepów opornych. Ostateczne rozpoznanie kandydozy płuc wymaga potwierdzenia histopatologicznego.

**Główne zalecenia.** W terapii pierwotnego zapalenia płuc wywołanego przez *Candida* najczęściej stosuje się amfoterycynę B (BIII). W przypadku wtórnego zapalenia płuc będącego wynikiem rozsiewu grzybów z krwią wskazane jest leczenie typowe dla kandydozy uogólnionej (p. Kandydemia i ostra kandydoza wieloogniskowa).

## Kandydoza krtani

**Cel.** Eliminacja objawów zarażenia krtani i zapobieżenie obturacji dróg oddechowych.

**Opcje terapeutyczne.** Amfoterycyna B dożylnie, flukonazol doustnie lub dożylnie.

**Skutki.** Wczesne rozpoznanie kliniczne, najlepiej za pomocą laryngofiberoskopii bezpośredniej lub laryngoskopii pośredniej, umożliwia lokalizację zmian, ocenę drożności dróg oddechowych, pobranie materiału do badań i niezwłoczne wdrożenie leczenia przeciwgrzybiczego. W sytuacji gdy istnieje ryzyko zamknięcia dróg oddechowych, chorego należy zaintubować. Skuteczne leczenie prowadzi do ustąpienia stridoru krtaniowego, zapobiega obturacji dróg oddechowych i zmniejsza ryzyko aspiracji materiału zawierającego *Candida*.

**Dane.** Dostępne dane pochodzą z opisów serii i pojedynczych przypadków. [86-88] W większości stosowano jedynie amfoterycynę B.

**Znaczenie.** Nierozpoznana i nieleczona kandydoza krtani może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych i zatrzymania oddechu.

**Korzyści, szkody i koszty.** Ze względu na ciężkie powikłania i potencjalne zagrożenie życia konieczne jest szybkie rozpoznanie otolaryngologiczne oraz niezwłoczne zastosowanie leczenia przeciwgrzybiczego. Korzyści wynikające z leczenia w tym przypadku przeważają ewentualne działania niepożądane.

**Główne zalecenia.** W leczeniu kandydozy krtani najczęściej stosuje się amfoterycynę B w dawce 0,7-1,0 mg/kg/24 h (BIII). Flukonazol można zastosować u chorych, u których nastąpiła poprawa stanu klinicznego, jeśli szczep odpowiedzialny za zarażenie jest wrażliwy na ten preparat. Doświadczenia dotyczące stosowania flukonazolu jako pierwszego leku są bardzo ograniczone.

## Kandydoza kości i szpiku (także zapalenie śródpiersia) oraz zapalenie stawów

**Cel.** Ustąpienie objawów i eradykacja zarażenia.

**Opcje terapeutyczne.** Po otwartym lub artroskopowym oczyszczeniu lub drenażu stosuje się amfoterycynę B dożylnie albo flukonazol doustnie lub dożylnie.

**Skutki.** Eradykacja zarażenia, ustąpienie objawów, powrót czynności stawów.

**Dane.** Przeprowadzono liczne badania obserwacyjne; w większości z nich w terapii pierwotnej stosowano amfoterycynę B dożylnie, a czasami kontynuowano leczenie lekiem azolowym. Dane na temat zastosowania azoli w leczeniu pierwotnym są bardzo skąpe.

**Znaczenie.** Nielezione zarażenie prowadzi do kalectwa.

**Korzyści, szkody i koszty.** Nielezione zarażenie może prowadzić do bardzo poważnych powikłań, w związku z czym konieczne jest szybkie i agresywne leczenie chirurgiczne i farmakologiczne. Oczyszczenie chirurgiczne, drenaż i biopsja dostarczają materiału do histopatologicznego i mikologicznego potwierdzenia rozpoznania przed włączeniem długotrwałego leczenia, koniecznego w tych przypadkach.

**Główne zalecenia.** Zapalenie kości i stawów początkowo najlepiej leczyć chirurgicznie, oczyszczając zarażone miejsca. Wykazano skuteczność amfoterycyny B podawanej przez 6-10 tygodni w dawce 0,5-1 mg/kg/24 h. [89,90] W 3 badaniach flukonazol stosowany przez 6-12 miesięcy w dawce 6 mg/kg/24 h był skuteczny w pierwotnej terapii zarażeń wywołanych przez wrażliwe szczepy *Candida*. [91-93] Biorąc pod uwagę powyższe dane, można przyjąć następujący schemat leczenia: początkowo amfoterycyną B przez 2-3 tygodnie, a następnie flukonazolem aż do zakończenia 6-12-miesięcznej terapii (BIII).

Informacje na temat leczenia zapalenia stawów o etiologii *Candida* są ograniczone. Dla powodzenia leczenia często niezbędny jest odpowiedni drenaż. [94] Dotyczy to zwłaszcza wywołanego przez grzyby drożdżopodobne zapalenia stawu biodrowego, które wymaga drenażu otwartego. Opisano przypadki wyleczenia po dożylnym zastosowaniu amfoterycyny B lub flukonazolu, w połączeniu z odpowiednim drenażem. Zarówno amfoterycyna B, jak i flukonazol podawane dożylnie osiągają duże stężenie w płynie maziowym, w związku z czym nie zaleca się dostawowego podawania tych leków. Podobnie jak w przypadku zapalenia kości i szpiku, zapalenie stawów wymaga długotrwałego leczenia (CIII).

Zarażenie protezy stawowej przez grzyby z rodzaju *Candida* wymaga jej usunięcia. [95] Leczenie przeciwgrzybicze jest podobne jak w przypadku zapalenia własnego stawu. Po skutecznej eradykacji grzybów z ogniska zarażenia, definiowanej jako brak objawów zapalenia po zakończeniu leczenia, można wszczepić nową protezę (CIII).

Na podstawie analizy niewielkiej liczby przypadków można przyjąć następujący schemat leczenia zapalenia śródpiersia wywołanego przez *Candida*: najpierw oczyszczenie chirurgiczne, a następnie zastosowanie amfoterycyny B lub flukonazolu (CIII). [96] Nie zaleca się płukania śródpiersia amfoterycyną B, ponieważ może to doprowadzić do zapalenia chemicznego. Podobnie jak w przypadkach zapalenia kości i szpiku zapalenie śródpiersia wymaga długotrwałego leczenia (CIII).

## Kandydoza pęcherzyka żółciowego, trzustki i otrzewnej

**Cel.** Eradykacja i zapobieganie nawrotom zarażenia.



**Opcje terapeutyczne.** Amfoterycyna B dożylnie, flukonazol doustnie lub dożylnie.

**Skutki.** Eliminacja zarażenia definiowana jako ustąpienie objawów miejscowych i ujemne wyniki hodowli.

**Dane.** Dane na temat leczenia zapalenia trzustki i dróg żółciowych o etiologii *Candida* pochodzą z opisów niewielkich serii i pojedynczych przypadków, w których stwierdzono skuteczność zarówno amfoterycyny B, jak i flukonazolu.

**Znaczenie.** Kandydoza otrzewnej występuje w dwóch głównych postaciach. W zarażeniach związanych z dializą otrzewnową warunkiem skuteczności leczenia jest usunięcie cewnika dializacyjnego. [97-100] Z powodzeniem stosowano zarówno amfoterycynę B, jak i flukonazol. [98-100]

Zapalenie otrzewnej wywołane przez *Candida* może się rozwinąć również w wyniku chirurgicznego lub urazowego uszkodzenia ściany jelita. W takich przypadkach *Candida* jest zwykle jednym z czynników zakażenia polietiologicznego, a opisy przypadków wskazują na celowość leczenia przeciwgrzybiczego, zwłaszcza w zakażeniach mieszanych oraz u chorych z niedoborami odporności (w przeciwieństwie do ostrych uszkodzeń urazowych, które zostały szybko zaopatrzone). [101-103]

W niedawno przeprowadzonym niewielkim badaniu z grupą kontrolną i z użyciem placebo zastosowanie flukonazolu w dawce 400 mg/24 h zmniejszyło ryzyko objawowego grzybiczego zapalenia otrzewnej u pacjentów chirurgicznych, u których dochodziło do nawracającej perforacji przewodu pokarmowego lub z nieszczelnością zespolenia. [104]

**Korzyści, szkody i koszty.** Rutynowe leczenie przeciwgrzybicze chorych bez objawów posocznicy, u których po całkowitym, niezwłocznym zaopatrzeniu ostrej perforacji ściany przewodu pokarmowego wyizolowano *Candida*, prawdopodobnie jest niecelowe i może prowadzić do izolacji szczepów opornych.

**Główne zalecenia.** Grzybicze zapalenie dróg żółciowych wymaga mechanicznego przywrócenia drożności oraz leczenia amfoterycyną B lub flukonazolem (CIII). Obydwa leki osiągają duże stężenie w żółci, w związku z czym nie ma potrzeby podawania ich miejscowo. [105] W zapaleniu otrzewnej związanym z dializoterapią leczenie polega na usunięciu cewnika dializacyjnego i ogólnoustrojowym podawaniu amfoterycyny B lub flukonazolu (BIII). Amfoterycyny B nie powinno się podawać dootrzewnowo, ponieważ może wywołać bolesne chemiczne zapalenie otrzewnej. W kałowym zapaleniu otrzewnej (na skutek wycieku treści jelitowej) z zarażeniem *Candida* należy chirurgicznie naprawić uszkodzenie, zastosować drenaż i leczenie amfoterycyną B lub flukonazolem (CIII). Czas leczenia grzybiczego zapalenia otrzewnej nie został precyzyjnie określony i zależy od odpowiedzi chorego. Na ogół konieczne jest stosowanie leków przez 2-3 tygodnie. Pacjenci chirurgiczni z nawracającą perforacją ściany przewodu pokarmowego są obciążeni zwiększonym ryzykiem zapalenia otrzewnej wywołanego przez *Candida*, w związku z czym można u nich rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze (BI).

## Zapalenie wsierdzia, osierdzia i ropne zapalenie żył wywołane przez *Candida*

**Cel.** Eradykacja i zapobieganie nawrotom zarażenia *Candida*.

**Opcje terapeutyczne.** Amfoterycyna B dożylnie, flukonazol doustnie lub dożylnie. Do amfoterycyny B można dołączyć flucytozynę doustnie.

**Skutki.** Eradykacja zarażenia, tj. wyeliminowanie grzybów z krwi, zachowanie czynności serca.

**Dane.** Wszystkie dane pochodzą z opisów serii i pojedynczych przypadków.

**Znaczenie.** We wszystkich wymienionych chorobach konieczne jest skojarzone leczenie operacyjne i farmakologiczne. Powodzenie leczenia niemal zawsze wymaga usunięcia zarażonych zastawek, żył obwodowych lub tkanek osierdzia. [106,107] Opisano przypadki wyleczenia ropnego zapalenia żył głównych dzięki długotrwałemu stosowaniu amfoterycyny B. [108-110] Ropne zakrzepowe zapalenie żył obwodowych leczy się, usuwając zarażoną żyłę i podając amfoterycynę B lub flukonazol. [111] Istnieją kontrowersje co do stosowania leków przeciwkrzepliwych.

**Korzyści, szkody i koszty.** Opiswane zarażenia mogą prowadzić do ciężkich powikłań i są obciążone dużą śmiertelnością, [112] co uzasadnia konieczność agresywnego leczenia chirurgicznego i farmakologicznego.

**Główne zalecenia.** W przypadku zarażenia zastawki (zarówno bioprotezy, jak i zastawki mechanicznej) konieczna jest jej wymiana. W leczeniu farmakologicznym najczęściej stosuje się amfoterycynę B w połączeniu z flucytozyną w maksymalnych tolerowanych dawkach (BIII). W terapii pierwotnej skuteczny bywa również flukonazol, zwykle jednak lek ten stosuje się w długotrwałym leczeniu podtrzymującym. Całkowity czas leczenia po operacji powinien trwać  $\geq 6$  tygodni, a najlepiej znacznie dłużej (CIII). Zapalenie wsierdzia wywołane przez *Candida* ma skłonność do nawrotów, w związku z czym wymaga uważnego monitorowania co najmniej przez rok. [113] Jeśli wymiana zastawki nie wchodzi w rachubę, można zastosować ciągłe leczenie podtrzymujące flukonazolem (CIII). [114,115]

Zapalenie osierdzia wywołane przez *Candida* wymaga oczyszczenia chirurgicznego i (lub) resekcji, w zależności od

rozległości zmian. [116] W przypadku powikłania w postaci tamponady serca konieczna jest natychmiastowa interwencja w celu wyrównania zaburzeń hemodynamicznych. Po wykonaniu niezbędnych zabiegów stosuje się długotrwałe leczenie amfoterycyną B [107] lub flukonazolem (CIII).

W leczeniu grzybiczego zakrzepowego zapalenia żył obwodowych najskuteczniejszym postępowaniem jest chirurgiczne usunięcie zmienionego zapalnie segmentu żyły, połączone z 2-tygodniowym leczeniem przeciwgrzybiczym (BIII). Po usunięciu żyły postępuje się podobnie, jak w przypadku innych postaci ostrego rozsiewu grzybów z krwią; zawsze należy brać pod uwagę możliwość występowania innych ognisk zarażenia.

## Kandydoza opon mózgowo-rdzeniowych

**Cel.** Szybka eradykacja zarażenia i przywrócenie prawidłowych funkcji neurologicznych.

**Opcje terapeutyczne.** Dożylnie amfoterycyna B lub flukonazol. Do amfoterycyny B można dołączyć flucytozynę.

**Skutki.** Wyeliminowanie grzybów z płynu mózgowo-rdzeniowego często wyprzedza eradykację zarażenia z tkanek, dlatego leczenie musi być kontynuowane do czasu, aż wyniki wszystkich analiz płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badania radiologicznego i neurologicznego będą prawidłowe.

**Dane.** Większość danych pochodzi z badań obserwacyjnych, w których stosowano amfoterycynę B. Liposomalna postać amfoterycyny B była skuteczna w 5 z 6 przypadków zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez *Candida* u noworodków. [117] Do amfoterycyny B często się dołącza flucytozynę, ze względu na jej dobrą penetrację do ośrodkowego układu nerwowego. [118] Opisano również jeden przypadek skutecznego leczenia flukonazolem w skojarzeniu z flucytozyną. [119]

**Znaczenie.** Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków i niemowląt jest następstwem kandydemii, ma dużą skłonność do nawrotów, a nielezione prowadzi do śmierci.

**Korzyści, szkody i koszty.** Ze względu na duże ryzyko poważnych powikłań i zgonu konieczne jest agresywne leczenie.

**Główne zalecenia.** W leczeniu początkowym stosuje się amfoterycynę B (0,7-1 mg/kg/24 h) w połączeniu z flucytozyną (25 mg/kg 4 razy dziennie) (BIII). Dawkę flucytozyny należy następnie zmodyfikować tak, by zapewnić stężenie w surowicy w przedziale 40-60 mcg/ml. [79] Dane na temat skuteczności flukonazolu są bardzo skąpe; bywa stosowany zarówno w leczeniu podstawowym, jak i podtrzymującym. Ze względu na duże ryzyko nawrotów, terapię należy kontynuować co najmniej przez 4 tygodnie po ustąpieniu wszystkich objawów zarażenia.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Candida* będące wynikiem operacji neurochirurgicznej wymaga usunięcia wszczepionego materiału i leczenia farmakologicznego w sposób opisany powyżej. [120]

## Kandydoza gałki ocznej (zapalenie głębokie)

**Cel.** Wygojenie zmian zagrażających uszkodzeniem wzroku.

**Opcje terapeutyczne.** Najczęściej stosuje się amfoterycynę B dożylnie, [121,122] w monoterapii lub w połączeniu z flucytozyną. Ostatnio pojawiły się również doniesienia na temat zastosowania flukonazolu w postaci doustnej lub dożylniej. [123] W niektórych przypadkach dla uratowania wzroku konieczne jest usunięcie ciała szklistego (witrektomia). Przydatność podawania leków przeciwgrzybiczych do ciała szklistego wymaga wyjaśnienia.

**Skutki.** Zachowanie wzroku.

**Dane.** Opisy serii pojedynczych przypadków wskazują na skuteczność amfoterycyny B w monoterapii i w połączeniu z flucytozyną, oraz flukonazolu. Rola witrektomii pozostaje niejasna, jednak niedawno przeprowadzone badanie dotyczące zapalenia gałki ocznej wywołanego przez *C. albicans* u narkomanów wskazuje, że wczesna witrektomia połączona z leczeniem przeciwgrzybiczym stwarza największą szansę powodzenia i zachowania wzroku. [124] Interesujące są wyniki badania z randomizacją, sponsorowanego przez National Eye Institute, dotyczącego bakteryjnego zapalenia głębokiego gałki ocznej, w którym porównywano skuteczność witrektomii części płaskiej obrączki rzęskowej, połączonej z zastosowaniem antybiotyku do ciała szklistego oraz ponownym nakłuciem i podaniem leku w przypadku złej odpowiedzi (po 30-60 h) z terapią polegającą na nakłuciu komory przedniej i ciała szklistego. [125] U chorych z zachowaną jedynie percepcją światła witrektomia 3-krotnie zwiększała szansę uzyskania ostrości wzroku 20/40 lub lepszej.

**Znaczenie.** Podstawowe znaczenie ma wczesne wdrożenie agresywnego leczenia. Opóźnienie rozpoznania może prowadzić do utraty wzroku.

**Korzyści, szkody i koszty.** Ze względu na ryzyko utraty wzroku niezbędne jest agresywne leczenie.

**Główne zalecenia.** U wszystkich chorych z kandydemią należy przeprowadzić badanie dna oka przy rozszerzonej źrenicy (najlepiej, gdy zrobi to okulista) (AII). Największe jest doświadczenie kliniczne ze stosowaniem amfoterycyny B, często w połączeniu z flucytozyną (BIII). Ostatnie doniesienia wskazują również na skuteczność flukonazolu, zwłaszcza w leczeniu podtrzymującym (BIII). Podobnie jak w innych postaciach kandydozy uogólnionej, wskazane jest stosowanie leków w maksymalnych dawkach, by zapewnić jak największe stężenia leku wewnątrz gałki ocznej. Leczenie należy kontynuować aż do całkowitego ustąpienia objawów lub trwałego zahamowania postępu choroby, zazwyczaj przez 6-12 tygodni.

U chorych na zapalenie wnętrza gałki ocznej o nieznannej etiologii zaleca się pobranie aspiratu z ciała szklistego w celach diagnostycznych. W przypadku stwierdzenia obecności grzybów niektórzy okuliści wstrzykują amfoterycynę B do ciała szklistego. Wpływ witrektomii na skuteczność leczenia nie był nigdy oceniany w badaniach klinicznych, jednak ekstrapolując wyniki badań dotyczących bakteryjnego zapalenia gałki ocznej [125] oraz kazuistycznych doniesień na temat leczenia kandydozy gałki ocznej [124], można przypuszczać, że witrektomia wraz ze wstrzyknięciami amfoterycyny B do ciała szklistego jest najwłaściwszym postępowaniem u chorych ze znaczną utratą wzroku.

## Kandydoza skóry i błon śluzowych (poza narządami płciowymi)

### Kandydoza jamy ustnej, gardła i przełyku

**Cel.** Eliminacja objawów zarażenia, zapobieganie nawrotom.

**Opcje terapeutyczne.** W kandydozie jamy ustnej i gardła skuteczne są zazwyczaj: azole stosowane miejscowo (klotrimazol w tabletkach rozpuszczających się w jamie ustnej), azole doustne (flukonazol, ketokonazol, itraconazol) oraz doustne polieni (nystatyna lub amfoterycyna B w zawieszynie). W zarażeniach nawracających lub opornych na leczenie można zastosować azole, które się wchłaniają po podaniu doustnym (ketokonazol, flukonazol lub itraconazol w roztworze), amfoterycynę B w zawieszynie lub amfoterycynę B dożylnie (tylko w zarażeniach opornych na azole).

W kandydozie przełyku leczenie miejscowe jest nieskuteczne. Skuteczne są natomiast azole (flukonazol lub itraconazol w roztworze) lub amfoterycyna B stosowana dożylnie (tylko w zarażeniach opornych na azole). U chorych, którzy nie mogą połykać, konieczne jest leczenie pazajelitowe.

**Skutki.** Ustąpienie choroby, niewystępowanie nawrotów

**Dane.** Skuteczność leczenia kandydozy jamy ustnej i gardła oceniano w wielu badaniach z randomizacją u chorych na AIDS i nowotwory złośliwe. Większość chorych początkowo odpowiada na leczenie miejscowe. [126-128] U zakażonych HIV objawowe nawroty kandydozy występują szybciej po leczeniu miejscowym niż w wyniku stosowania flukonazolu [126], natomiast oporność może się rozwinąć w obu przypadkach. [129] Flukonazol jest skuteczniejszy od ketokonazolu. [130] Skuteczność itraconazolu w kapsułkach jest taka sama jak ketokonazolu. [131] Itraconazol w roztworze wchłania się lepiej niż w kapsułkach [132], a jego skuteczność jest porównywalna do flukonazolu. [133,134] Wydaje się, że miejscowy efekt terapeutyczny roztworów doustnych jest równie ważny jak ogólnoustrojowe działanie wchłoniętego leku. [135,136] Nawroty zarażeń grzybiczych są typowe u chorych z niedoborami odporności, zwłaszcza z AIDS. Wykazano, że przewlekłe leczenie podtrzymujące flukonazolem skutecznie zapobiega kandydozie jamy ustnej i gardła zarówno u chorych na AIDS [18,137], jak i chorych na nowotwory złośliwe. [138] W jednym z badań przewlekłe leczenie podtrzymujące u zakażonych HIV zmniejszyło częstość nawrotów zarażenia w porównaniu z terapią przerywaną, natomiast ryzyko rozwoju oporności było podobne w obu rodzajach terapii. [18] Doustne polieni, takie jak amfoterycyna B i nystatyna, są mniej skuteczne w zapobieganiu kandydozie jamy ustnej i gardła. [139] Blisko 64% chorych z zarażeniem opornym na flukonazol odpowiada na itraconazol w roztworze. [140] U niektórych skuteczna bywa również amfoterycyna B w postaci doustnej lub dożylnej. [141]

Większość informacji na temat mikrobiologii kandydozy przełyku jest ekstrapolacją wyników badań dotyczących kandydozy jamy ustnej i gardła. Wiadomo jednak, że u chorych na AIDS lub raka przełyku, u których występuje grzybicze zapalenie przełyku, najczęściej izolowanym gatunkiem jest *C. albicans*. [142,143] Kandydoza jamy ustnej i gardła z towarzyszącymi objawami zapalenia przełyku (dysfagia lub ból przy przełykaniu) wskazują na kandydozę przełyku. [144] U pacjentów z podejrzeniem kandydozy przełyku można, zamiast wykonywać endoskopię, podjąć próbę leczenia flukonazolem, co jest tańszym postępowaniem; u większości chorych objawy ustępują po 7 dniach od zastosowania leczenia. [145] W terapii kandydozy przełyku flukonazol jest skuteczniejszy od ketokonazolu i itraconazolu w kapsułkach oraz od flucytozyny. [146-148] Itraconazol w kapsułkach w połączeniu z flucytozyną jest równie skuteczny jak flukonazol. [149] Skuteczność itraconazolu w roztworze jest podobna jak flukonazolu. [150] Szacuje się, że około 80% chorych z zarażeniem opornym na flukonazol odpowiada na leczenie itraconazolem w roztworze. [151] W leczeniu kandydozy przełyku skuteczna jest również amfoterycyna B podawana dożylnie. [152] U chorych na AIDS w stadium zaawansowanym często występują zarażenia nawrotowe [153], którym skutecznie zapobiega przewlekłe leczenie podtrzymujące flukonazolem w dawce 100 mg/24 h. [154]

W ogromnej większości przypadków czynnikiem etiologicznym kandydozy jamy ustnej i gardła oraz kandydozy przełyku, jedynym lub obok innych jest *C. albicans*. [127] Opisywano również objawowe zarażenia wywołane wyłącznie przez *C. glabrata* lub *C. krusei*. [140] Zarażenia oporne na azole występują u chorych leczonych wcześniej tymi lekami, zwłaszcza doustnym flukonazolem, oraz u chorych, u których liczba limfocytów CD4 jest mniejsza od 50/mm<sup>3</sup>. [155] Ocena lekowrażliwości grzybów pozwala przewidywać kliniczną odpowiedź na flukonazol i itraconazol. [16] Zastosowanie wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej u zakażonych HIV zmniejsza nosicielstwo *C. albicans* oraz częstość objawowych epizodów kandydozy jamy ustnej i gardła. [156]

**Znaczenie.** Dolegliwości związane z kandydozą jamy ustnej i gardła lub przełyku mogą ograniczać przyjmowanie pokarmów i płynów i w znaczny sposób obniżać jakość życia.

**Korzyści, szkody i koszty.** Odpowiednie odżywianie i nawodnienie mają podstawowe znaczenie u chorych z niedoborami odporności. W grupie tej często stwierdza się bezobjawowe nosicielstwo *Candida* w jamie ustnej i gardle, którego niejednokrotnie nie udaje się wyeliminować pomimo leczenia. Dlatego wyhodowanie grzybów drożdżopodobnych z jamy ustnej i gardła nie wnosi istotnych informacji. Powtarzane cykle leczenia lub leczenie podtrzymujące stosowane w zarażeniach nawracających są głównymi czynnikami ryzyka rozwoju oporności na azole.

**Główne zalecenia.** Pierwsze epizody kandydozy jamy ustnej i gardła można leczyć klotrimazolem w postaci tabletek rozpuszczających się w jamie ustnej (jedna tabletkę po 10 mg 5 razy dziennie) lub nystatyną (dostępna w postaci zawiesiny po 100 000 j./ml [4-6 ml 4 razy dziennie] lub tabletek po 200 000 j. [1-2 tabletki 4-5 razy dziennie]) - przez 7-14 dni (BII). Leczenie doustnym flukonazolem (100 mg/24 h przez 7-14 dni) jest tak samo, a według niektórych badań nawet bardziej skuteczne niż leczenie miejscowe (AI). Itraconazol w roztworze (200 mg/24 h *p.o.* przez 7-14 dni) jest również skuteczny, jak flukonazol (AI). Ketokonazol i itraconazol w kapsułkach są mniej skuteczne od flukonazolu ze względu na zmienny stopień wchłaniania (AI). Leczenie podtrzymujące skutecznie zapobiega zarażeniom nawrotowym (AI), ale aby ograniczyć ryzyko selekcji szczepów opornych, powinno być stosowane jedynie w przypadkach, gdy nawroty są częste lub uniemożliwiają normalne funkcjonowanie chorego (IIB). Około 2/3 chorych na kandydozę jamy ustnej i gardła oporną na flukonazol można skutecznie leczyć itraconazolem ( $\geq 200$  mg/24 h *p.o.*, najlepiej w postaci roztworu) (AII). U chorych nieodpowiadających na itraconazol skuteczną bywa amfoterycyna B w postaci zawiesiny doustnej (1 ml zawiesiny o stężeniu 100 mg/ml 4 razy dziennie) (BII). W leczeniu zarażeń nawrotowych opisywano również skuteczność flukonazolu w postaci roztworu (którym chorzy najpierw płukali gardło, a następnie go połykali) [136] oraz itraconazolu w kapsułkach, które zamiast połykać, można żuć. Amfoterycyna B podawana dożylnie (0,3 mg/kg/24 h) jest na ogół skuteczna u chorych z nawracającą kandydozą jamy ustnej i gardła i może być stosowana jako lek ostatniej szansy (BII). W przypadku zarażeń związanych z używaniem protez zębowych powodzenie leczenia bardzo często zależy od dokładnej dezynfekcji protezy. [157,158]

Kandydozę przełyku trzeba leczyć ogólnoustrojowo (BII). Objawy przypominające grzybicze zapalenie przełyku mogą być wprawdzie wywołane przez inne patogeny, jednak w razie podejrzenia kandydozy przed wykonaniem badania endoskopowego w celu ustalenia czynnika etiologicznego wskazane jest próbne leczenie przeciwgrzybicze, które w tym przypadku ma również wartość diagnostyczną (BII). W kandydozie przełyku bardzo skuteczne jest 14-21-dniowe leczenie flukonazolem (100 mg/24 h *p.o.*) lub itraconazolem w postaci roztworu (200 mg/24 h *p.o.*) (AI). Ketokonazol i itraconazol w kapsułkach są mniej skuteczne od flukonazolu ze względu na różny stopień wchłaniania (AI). Leczenie podtrzymujące powinno się stosować w wyjątkowych sytuacjach, tylko u chorych z zarażeniami nawracającymi, które uniemożliwiają prawidłowe odżywianie (AII). Kandydozę przełyku oporną na flukonazol powinno się leczyć itraconazolem w roztworze ( $\geq 200$  mg/24 h *p.o.*) (AII). U chorych z zarażeniem opornym na inne leki można zastosować amfoterycynę B dożylnie (0,3-0,7 mg/kg/24 h) (BII).

Badanie lekowrażliwości grzybów w kandydozie jamy ustnej i gardła lub przełyku na ogół nie jest konieczne, ale może być przydatne u chorych z zarażeniami nawrotowymi (BII). U chorych na AIDS warunkiem skuteczności prewencji i leczenia zarażeń grzybami jest leczenie zakażenia HIV z zastosowaniem wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART) (BII).

### Kandydoza paznokci

Wprawdzie grzybica paznokci zwykle jest wywołana przez dermatofity, ale zdarzają się również zarażenia o etiologii *Candida*. [159] Leczenie miejscowe jest zwykle nieskuteczne. W typowych przypadkach, zamiast doustnej gryzeofulwiny coraz częściej stosuje się skuteczniejszą doustną terbinafinę lub itraconazol. [160] W zarażeniach paznokci wywołanych przez *Candida* terbinafina wykazuje niewielką i zmienną aktywność, co potwierdzają zarówno badania *in vitro* [161,162], jak i próby kliniczne [163]. Skuteczny wydaje się natomiast itraconazol [164,165] stosowany w dawce 200 mg 2 razy dziennie przez 7 dni w miesiącu przez 3-4 miesiące (AII).

### Kandydoza skóry i wałów paznokciowych

Pierwotne zarażenia skóry zwykle nie są krwiopochodne i mają postać wyprzeń w fałdach skóry, zwłaszcza u osób otyłych i chorych na cukrzycę. W leczeniu skuteczne są stosowane miejscowo azole i polieny, m.in. klotrimazol, mikonazol i nystatyna. Należy dbać o to, by zarażona okolica pozostawała sucha. Podstawowe znaczenie w leczeniu kandydozy wałów paznokciowych ma drenaż.

### Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych

Ze względu na stały niedobór odporności leżący u podłoża przewlekłej kandydozy skóry i błon śluzowych, konieczne jest długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie przeciwgrzybicze, podobnie jak u chorych na AIDS z często nawracającą kandydozą jamy ustnej i gardła. Skuteczne są wszystkie azole, tj. ketokonazol, flukonazol i itraconazol, [166,167] które stosuje się w takich dawkach, jak w innych postaciach kandydozy skóry i błon śluzowych. Podobnie jak u zakażonych HIV, opisywano występowanie szczepów opornych na te leki. [168,169]

### Kandydoza narządów płciowych

**Cel.** Szybkie i całkowite ustąpienie objawów zapalenia sromu i pochwy oraz zapobieganie nawrotom.

**Opcje terapeutyczne.** Stosuje się leki miejscowe, w tym azole (przez 1-7 dni, w zależności od ryzyka: klotrimazol, butokonazol, mikonazol, tiokonazol, terkonazol), nystatynę 100 000 j. dziennie przez 7-14 dni, doustne azole (ketokonazol 500 mg 2 razy dziennie przez 5 dni [niezarejestrowany w USA], itraconazol 200 mg 2 razy dziennie przez 1 dzień lub 200 mg 1 raz dziennie przez 3 dni [niezarejestrowany w USA], flukonazol 150 mg w jednorazowej dawce). [170] Skuteczny jest również kwas borowy w postaci kapsułek żelatynowych, w dawce 600 mg 1 raz dziennie dopochwowo przez 14 dni. [171]

**Skutki.** Objawy zapalenia pochwy ustępują w ciągu 48-72 godzin; eradykacja *Candida* po 4-7 dniach.

**Dane.** Liczne badania z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. [2,170]

**Znaczenie.** Dostępne leki zapewniają szybkie ustąpienie przykrych objawów.

**Korzyści, szkody i koszty.** Rozpoznanie grzybiczego zapalenia pochwy przez samą chorą nie jest wiarygodne. Błędna diagnoza prowadzi do nadużywania miejscowych leków przeciwgrzybiczych, a to pociąga za sobą ryzyko kontaktowego zapalenia skóry sromu.

**Główne zalecenia.** W klasyfikacji kandydozy pochwy wyróżnia się postać niepowikłaną i powikłaną.[172] Kandydoza niepowikłana występuje u około 90% chorych i dobrze odpowiada na krótkotrwałe doustne lub miejscowe leczenie każdym z wyżej wymienionych leków (dotyczy to również leków stosowanych w dawce jednorazowej) (AI). Powikłaną kandydozę pochwy stwierdza się u około 10% chorych; w przeciwieństwie do zarażeń niepowikłanych wymaga dłuższego, co najmniej 7-dniowego leczenia przeciwgrzybiczego (BIII). W zarażeniach wywołanych przez gatunki *Candida* inne niż *C. albicans* azole są nieskuteczne (BIII). Zarażenia *C. glabrata* i innymi grzybami drożdżopodobnymi nienależącymi do gatunku *C. albicans* często odpowiadają na leczenie miejscowe kwasem borowym stosowanym w dawce 600 mg/24 h przez 14 dni (BII) lub flucytozyną (BII). Zarażenia *C. albicans* oporne na azole zdarzają się wyjątkowo rzadko. [173]

Nawracające zapalenie pochwy jest najczęściej wywołane przez szczepy *C. albicans* wrażliwe na azole. W pierwszej kolejności należy usunąć przyczynę nawracających zarażeń (np. wyrównać cukrzycę), następnie wdrożyć 2-tygodniowe leczenie indukcyjne miejscowym lub doustnym preparatem azolowym, a po nim 6-miesięczną terapię podtrzymującą. W leczeniu podtrzymującym można zastosować flukonazol (150 mg p.o. raz w tygodniu), ketokonazol (100 mg codziennie), [174] itraconazol (100 mg co drugi dzień) lub dowolny miejscowy preparat azolowy (codziennie) (AII).

### Profilaktyka

#### Nosiciele HIV

Patrz Kandydoza skóry i błon śluzowych (poza narządami płciowymi).

## Chorzy z neutropenią

**Cel.** Zapobieganie rozwojowi uogólnionych zarażeń grzybiczych w okresach zwiększonego ryzyka.

**Opcje terapeutyczne.** Amfoterycyna B dożylnie, flukonazol dożylnie lub doustnie. Wyniki obecnie prowadzonych badań klinicznych nad skutecznością nowo zarejestrowanej dożylniej postaci itraconazolu mogą spowodować poszerzenie opcji terapeutycznych.

**Skutki.** Zapobieganie wystąpieniu objawów kandydozy uogólnionej.

**Dane.** Badania z randomizacją i z użyciem placebo wykazały, że leki przeciwgrzybicze stosowane ogólnoustrojowo zmniejszają częstość występowania kandydozy uogólnionej u chorych obciążonych dużym ryzykiem. Najbardziej wartościowe dane pochodzą z badań porównujących flukonazol w dawce 400 mg/24 h z placebo u chorych po przeszczepie szpiku. [175,176] Zastosowanie innych, potencjalnie skutecznych leków (amfoterycyny B i itraconazolu) ogranicza ich toksyczność lub biodostępność.

**Znaczenie.** Zapobieganie kandydozie uogólnionej prawdopodobnie zmniejsza zachorowalność. [177] W jednym z badań stwierdzono, że profilaktyka nie ma wpływu na ogólną umieralność, [176] a w innym - że ma korzystny wpływ; [175] w obu natomiast zaobserwowano zmniejszenie częstości zgonów z powodu kandydozy.

**Korzyści szkody i koszty.** Nieprawidłowo stosowana profilaktyka u pacjentów z grup małego ryzyka może prowadzić do selekcji szczepów opornych.

**Główne zalecenia.** U chorych w okresie neutropenii, obciążonych dużym ryzykiem wielogniskowych uogólnionych zarażeń grzybami, wskazane jest profilaktyczne leczenie flukonazolem w dawce 400 mg/24 h (AI). Do grupy dużego ryzyka należą: niektórzy chorzy otrzymujący standardową chemioterapię z powodu ostrej białaczki szpikowej, biorcy szpiku allogenicznego oraz niektórzy biorcy szpiku autogenicznego. Trzeba sobie zdawać sprawę z tego, że ryzyko zarażeń grzybami u wymienionych chorych jest bardzo zróżnicowane, dlatego przy ustalaniu wskazań do leczenia profilaktycznego należy uwzględnić lokalne doświadczenia ze stosowaniem określonego rodzaju chemioterapii lub leczenia cytokinami. [178]

## Przeszczepy narządów

**Cel.** Zapobieganie rozwojowi uogólnionego zarażenia grzybiczego w okresach zwiększonego ryzyka.

**Opcje terapeutyczne.** Amfoterycyna B dożylnie, flukonazol dożylnie lub doustnie.

**Skutki.** Zapobieganie wystąpieniu objawów wielogniskowej uogólnionej kandydozy.

**Dane.** Stwierdzono, że dużym ryzykiem uogólnionego zarażenia grzybiczego, zwłaszcza uogólnionej kandydozy, są obciążeni chorzy poddawani przeszczepowi wątroby, u których występują co najmniej 2 z następujących czynników: retransplantacja, stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl, choledochojunostomia, śródoperacyjne przetoczenie  $\geq 40$  jednostek preparatu krwiopochodnego, kolonizacja grzybami stwierdzona w ciągu pierwszych 3 dni po przeszczepie. [179-181] W badaniach z randomizacją wykazano, że dezoksycholan amfoterycyny B (w dawce 10-20 mg/24 h), liposomalna postać amfoterycyny B (AmBisome, 1 mg/kg/24 h) oraz flukonazol (400 mg/24 h) zmniejszają zarówno częstość kolonizacji, jak i ryzyko poważnych zarażeń *Candida*. [182-184]

Ryzyko kandydozy po przeszczepie trzustki jest podobne, jak po przeszczepie wątroby. W przeprowadzonej ostatnio retrospektywnej analizie 445 kolejnych przypadków przeszczepu trzustki stwierdzono, że częstość wewnątrzbrzuszných zarażeń grzybami u chorych otrzymujących profilaktycznie flukonazol (400 mg/24 h) przez 7 dni po przeszczepie wynosiła 6%, natomiast w grupie niepoddanej profilaktyce - 10%. [185] U chorych, u których nie doszło do zarażenia, zamiennie większa była również roczna przeżywalność przeszczepu oraz przeżywalność ogólna. Badania prospektywne i kliniczno-kontrolne dostarczą danych, które pozwolą ustalić, którzy chorzy są obciążeni dużym ryzykiem kandydozy uogólnionej, oraz określić wartość profilaktycznego stosowania flukonazolu.

Ryzyko kandydozy uogólnionej po przeszczepie innych narządów wydaje się zbyt małe, aby uzasadnić ogólnoustrojową profilaktykę przeciwgrzybiczą.

**Znaczenie.** Zapobieganie poważnym powikłaniom związanym z uogólnioną kandydozą.

**Korzyści, szkody i koszty.** Nieprawidłowo stosowana profilaktyka u chorych z grupy małego ryzyka może prowadzić do selekcji szczepów opornych.

**Główne zalecenia.** Biorcy wątroby obciążeni dużym ryzykiem zarażenia grzybami powinni otrzymać profilaktyczne leczenie przeciwgrzybicze we wczesnym okresie pooperacyjnym (AI).

**Podziękowania.** Dziękujemy dr. Andreasowi Grollowi z National Cancer Institute, i dr. Scottowi Whitcupowi z National Eye Institute za konsultację wybranych rozdziałów tych wytycznych.

Tłumaczyła lek. med. Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat

Konsultowała prof. dr hab. med. Alicja Kurnatowska

Reprinted with kind permission of The University of Chicago Press

## Piśmiennictwo

1. Pfaller M.A., Jones R.N., Messer S.A., Edmond M.B., Wenzel R.P., SCOPE Participant Group: National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998; 30: 121-129
2. Sobel J.D.: Vaginitis. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337: 1896-1903
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard. NCCLS document M27-A. Wayne, PA, NCCLS, 1997
4. Rex J.H., Cooper C.R. Jr, Merz W.G., Galgiani J.N., Anaissie E.J.: Detection of amphotericin B-resistant *Candida* isolates in a broth-based system. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 906-909
5. Rex J.H., Pfaller M.A., Barry A.L., et al.: Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole vs. amphotericin B as treatment of non-neutropenic patients with candidemia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 40-44
6. Pfaller M.A., Bale M.J., Buschelman B., Rhomberg P.: Antifungal activity of a new triazole, D0870, compared with four other antifungal agents tested against clinical isolates of *Candida* and *Torulopsis glabrata*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994; 19: 75-80
7. Martinez-Suarez J.V., Rodriguez-Tudela J.L.: Patterns of in vitro activity of itraconazole and imidazole antifungal agents against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from Spain. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 1512-1516
8. Nguyen M.H., Clancy C.J., Yu V.L., et al.: Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida* fungemia. *J. Infect. Dis.*, 1998; 177: 425-430
9. Wanger A., Mills K., Nelson P.W., Rex J.H.: Comparison of Etest and National Committee for Clinical Laboratory Standards broth macrodilution method for antifungal susceptibility testing: enhanced ability to detect amphotericin B-resistant *Candida* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 2520-2522
10. Rex J.H., Lozano-Chiu M., Paetznick V., et al.: Susceptibility testing of current *Candida* bloodstream isolates from Mycoses Study Group (MSG) collaborative study \_34: isolates of *C. krusei* are often resistant to both fluconazole and amphotericin B. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 27: 981 [abstract 324]
11. Fisher M.A., Shen S.-H., Haddad J., Tarry W.E.: Comparison of in vivo activity of fluconazole with that of amphotericin B against *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989; 33: 1443-1446
12. Karyotakis N.C., Anaissie E.J., Hachem R., Dignani M.C., Samonis G.: Comparison of the efficacy of polyenes and triazoles against hematogenous *Candida krusei* infection in neutropenic mice. *J. Infect. Dis.*, 1993; 168: 1311-1313
13. Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J.: Strain delineation and antifungal susceptibilities of epidemiologically related and unrelated isolates of *Candida lusitanae*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994; 20: 127-133
14. Yoon S.A., Vazquez J.A., Steffan P.E., Sobel J.D., Akins R.A.: High-frequency, in vitro reversible switching of *Candida lusitanae* clinical isolates from amphotericin B susceptibility to resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43: 836-845
15. Marr K.A., White T.C., van Burik J.-A.H., Bowden R.A.: Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 25: 908-910
16. Rex J.H., Pfaller M.A., Galgiani J.N., et al.: Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 24: 235-247

17. Clancy C.J., Kauffman C.A., Morris A., et al.: Correlation of fluconazole MIC and response to therapy for patients with candidemia due to *C. albicans* and non-*C. albicans* spp.: results of a multicenter prospective study of candidemia. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 27: 938 [abstract 98]
18. Revankar S.G., Kirkpatrick W.R., McAtee R.K., et al.: A randomized trial of continuous or intermittent therapy with fluconazole for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: clinical outcomes and development of fluconazole resistance. *Am. J. Med.*, 1998; 105: 7-11
19. Clancy C.J., Nguyen M.H.: Correlation between in vitro susceptibility determined by E test and response to therapy with amphotericin B: results from a multicenter prospective study of candidemia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43: 1289-1290
20. Clancy C.J., Nguyen M.H.: Correlation between in vitro susceptibility determined by E test and response to therapy with amphotericin B: results from a multicenter prospective study of candidemia. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999; 43: 1289-1290
21. Swenson C.E., Perkins W.R., Roberts P., et al.: In vitro and in vivo antifungal activity of amphotericin B lipid complex: are phospholipases important? *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 767-771
22. Walsh T.J., Hiemenz J.W., Seibel N.L., et al.: Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 26: 1383-1396
23. Bowden R.A., Cays M., Gooley T., Mamelok R.D., van Burik J.A.: Phase 1 study of amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of invasive fungal infections after marrow transplant. *J. Infect. Dis.*, 1996; 173: 1208-1215
24. Noskin G.A., Pietrelli L., Coffey G., Gurwith M., Liang L.-J.: Amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of candidemia in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 26: 461-467
25. Hiemenz J.W., Walsh T.J.: Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin. Infect. Dis.*, 1996; 22 (suppl. 2): S133-S144
26. Rex J.H., Walsh T.J., Anaissie E.A.: Fungal infections in iatrogenically compromised hosts. *Adv. Intern. Med.*, 1998; 43: 321-371
27. Clemons K.V., Stevens D.A.: Comparison of Fungizone, Amphotec, Am-Bisome, and Abelcet for treatment of systemic murine cryptococcosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 899-902
28. Groll A., Giri N., Gonzalez C., et al.: Penetration of lipid formulations of amphotericin B into cerebrospinal fluid and brain tissue [abstract A-90]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, Canada). Washington, DC, American Society for Microbiology, 1997
29. Dismukes W.E.: Introduction to antifungal drugs. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 653-657 (in this issue)
30. Groll A., Walsh T.J.: Pharmacology of antifungal compounds. *Adv. Pharmacol.*, 1998; 44: 343-500
31. van den Anker J.N., van Popele N.M., Sauer P.J.: Antifungal agents in neonatal systemic candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995; 39: 1391-1397
32. Walsh T.J., Whitcomb P., Piscitelli S., et al.: Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997; 41: 1944-1948
33. Baley J.E., Meyers C., Kliegman R.M., Jacobs M.R., Blumer J.L.: Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J. Pediatr.*, 1990; 116: 791-797
34. Lee J.W., Seibel N.I., Amantea M.A., Whitcomb P., Pizzo P.A., Walsh T.J.: Safety, tolerance, and pharmacokinetics of fluconazole in children with neo-plastic diseases. *J. Pediatr.*, 1992; 120: 987-993
35. Brammer K.W., Coates P.E.: Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994; 13: 325-329
36. Saxen H., Hoppu K., Pohjavuori M.: Pharmacokinetics of fluconazole in very low birth weight infants during the first two weeks of life. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993; 54: 269-277
37. Seay R.E., Larson T.A., Toscano J.P., Bostrom B.C., O'Leary M.C., Uden D.L.: Pharmacokinetics of fluconazole in immune-compromised children with leukemia or other hematologic disease. *Pharmacotherapy*, 1995; 15: 52-58
38. Grant S.M., Clissold S.P.: Fluconazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses. *Drugs*, 1990; 39: 877-916



39. Fasano C., O'Keefe J., Gibbs D.: Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1994; 13: 351-354
40. de Repentigny L., Ratelle J., Leclerc J.M., et al.: Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 404-408
41. Walsh T.J., McEvoy M., Rishforth B., et al.: Cyclodextrin itraconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in pediatric patients with HIV infection [abstract J-145]. In: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington, DC, American Society for Microbiology, 1998
42. Sobel J.D.: Practice guidelines for the treatment of fungal infections. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 652 (in this issue)
43. Boogaerts J., Michaux J.-L., Bosly A., et al.: Pharmacokinetics and safety of seven days of intravenous (IV) itraconazole followed by two weeks oral itraconazole solution in patients with haematological malignancy [abstract A87]. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996
44. Vandewoude K., Vogelaers D., Decruyenaere J., et al.: Concentrations in plasma and safety of 7 days of intravenous itraconazole followed by 2 weeks of oral itraconazole solution in patients in intensive care units. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997; 41: 2714-2718
45. Zhou H.H., Goldman M., Wu J., et al.: A pharmacokinetic study of intravenous itraconazole followed by oral administration of itraconazole capsules in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J. Clin. Pharmacol.*, 1998; 38: 593-602
46. Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., Woolson R.F., Wenzel R.P.: Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch. Intern. Med.*, 1988; 148: 2642-2645
47. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al.: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 1994; 33 1: 1 325-330
48. Phillips P., Shafran S., Garber G., et al.: Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1997; 16: 337-345
49. Anaissie E.J., Rex J.H., Uzun O., Vartivarian S.: Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am. J. Med.*, 1998; 104: 238-245
50. Nguyen M.H., Peacock J.E. Jr, Tanner D.C., et al.: Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch. Intern. Med.*, 1995; 155: 2429-2435
51. Anaissie E.J., White M., Uzun O., et al.: Amphotericin B lipid complex (ABLC) versus amphotericin B (AMB) for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective, randomized, multicenter trial [abstract LM21]. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC, American Society for Microbiology, 1995
52. Levy I., Rubin L.G., Vasishtha S., Tucci V., Sood S.K.: Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 26: 1086-1088
53. Kossoff E.H., Buescher E.S., Karlowicz M.G.: Candidemia in a neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998; 17: 504-508
54. Coleman D.C., Rinaldi M.G., Haynes K.A., et al.: Importance of *Candida* species other than *Candida albicans* as opportunistic pathogens. *Med. Mycol.*, 1998; 36: 156-165
55. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., et al.: Intravascular catheter exchanges and the duration of candidemia. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 21: 994-996
56. Edwards J.E. Jr, Bodey G.P., Bowden R.A., et al.: International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 25: 43-59
57. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al.: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 25: 551-573
58. Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk E., Auckenthaler R.: *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.*, 1994; 220: 75 1-8
59. Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., Woolson R.F., Wenzel R.P.: Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch. Intern. Med.*, 1989; 149: 2349-2353
60. Fraser V.J., Jones M., Dunkel J., Storfer S., Medoff G., Dunagan W.C.: Candidemia in a tertiary care hospital:

epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 1992; 15: 414-421

61. Boogaerts M., Garber G., Winston D., et al.: Itraconazole compared with amphotericin B as empirical therapy for persistent fever of unknown origin in neutropenic patients. *Bone Marrow Transplant.*, 1999; 23 (suppl.)
62. Michallet M., Persat F., Kranzhofer N., et al.: Pharmacokinetics of itraconazole oral solution in allogeneic bone marrow transplant patients receiving total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.*, 1998; 21: 1239-1243
63. Menichetti F., Del Favero A., Martino P., et al.: Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin. Infect. Dis.*, 1999; 28: 250-255
64. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., Witebsky F.G.: Empiric antibiotics and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 101-111
65. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am. J. Med.*, 1989; 86: 668-672
66. Walsh T.J., Lee J., Lecciones J., Rubin M., Butler K., Francis P.: Empiric therapy with amphotericin B in febrile granulocytopenic patients. *Rev. Infect. Dis.*, 1991; 13: 496-503
67. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C., et al.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 764-771
68. Thaler M., Pastakia B., Shawker T.H., O'Leary T., Pizzo P.A.: Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann. Intern. Med.*, 1988; 108: 88-100
69. Walsh T., Whitcomb P.O., Ravankar S., Shannon K., Alish S., Pizzo P.A.: Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated episodes of neutropenia. *Cancer*, 1995; 76: 2357-2362
70. Kauffman C.A., Bradley S.F., Ross S.C., Weber D.R.: Hepatosplenic candidiasis: successful treatment with fluconazole. *Am. J. Med.*, 1991; 91: 137-141
71. Anaissie E., Bodey G.P., Kantarjian H., et al.: Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am. J. Med.*, 1991; 91: 142-150
72. Kam L.A., Giacchia G.P.: Congenital cutaneous candidiasis. *Am. J. Dis. Child.*, 1975; 129: 1215-1218
73. Faix R.G.: Invasive neonatal candidiasis: comparison of albicans and parapsilosis infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992; 11: 88-93
74. Wise G.J., Silver D.A.: Fungal infections of the genitourinary system. *J. Urol.*, 1993; 149: 1377-1388
75. Hamory B.H., Wenzel R.P.: Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J. Urol.*, 1978; 120: 444-448
76. Sobel J.D., Kauffman C.A., McKinsey D., et al.: Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 30: 19-24
77. Ang B.S.P., Telenti A., King B., Steckelberg J.M., Wilson W.R.: Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin. Infect. Dis.*, 1993; 17: 662-666
78. Jacobs L.G., Skidmore E.A., Freeman K., Lipschultz D., Fox N.: Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin. Infect. Dis.*, 1996; 22: 30-35
79. Francis P., Walsh T.J.: Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 1992; 15: 1003-1018
80. Leu H.-S., Huang C.-T.: Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomized, controlled study. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 20: 1152-1157
81. Fong I.W., Cheng P.C., Hinton N.A.: Fungicidal effect of amphotericin B in urine: in vitro study to assess feasibility of bladder washout for localization of site of candiduria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991; 35: 1856-1859
82. Haron E., Vartivarian S., Anaissie E., Dekmezian R., Bodey G.P.: Primary Candida pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1993; 72: 137-142
83. Panos R.J., Barr L.F., Walsh T.J., Silverman H.J.: Factors associated with fatal hemoptysis in cancer patients. *Chest*, 1988; 94: 1008-1013

84. Masur H., Rosen P.P., Armstrong D.: Pulmonary disease caused by *Candida* species. *Am. J. Med.*, 1977; 63: 914-925
85. El-Ebiary M., Torres A., Fabrega N., et al.: Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 583-590
86. Walsh T.J., Gray W.: *Candida* epiglottitis in immunocompromised patients. *Chest*, 1987; 91: 482-485
87. Wang J.N., Liu C.C., Huang T.Z., Huang S.S., Wu J.M.: Laryngeal candidiasis in children. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1997; 29: 427-429
88. Fisher E.W., Richards A., Anderson G., Albert D.M.: Laryngeal candidiasis: a cause of airway obstruction in the immunocompromised child. *J. Laryngol. Otol.*, 1992; 106: 168-170
89. Almekinders L.C., Greene W.B.: Vertebral *Candida* infections: a case report and review of the literature. *Clin. Orthop.*, 1991; 267: 174-178
90. Ferra C., Doebbeling B.N., Hollis R.J., Pfaller M.A., Lee C.K., Gingrich R.D.: *Candida tropicalis* vertebral osteomyelitis: a late sequela of fungemia. *Clin. Infect. Dis.*, 1994; 19: 697-703
91. Hennequin C., Bouree P., Hiesse C., Dupont B., Charpentier B.: Spondylodiskitis due to *Candida albicans*: report of two patients who were successfully treated with fluconazole and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.*, 1996; 23: 176-178
92. Sugar A.M., Saunders C., Diamond R.D.: Successful treatment of *Candida* osteomyelitis with fluconazole: a noncomparative study of two patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1990; 13: 517-520
93. Tang C.: Successful treatment of *Candida albicans* osteomyelitis with fluconazole. *J. Infect.*, 1993; 26: 89-92
94. Weers-Pothoff G., Havermans J.F., Kamphuis J., Sinnige H.A., Meis J.F.: *Candida tropicalis* arthritis in a patient with acute myeloid leukemia successfully treated with fluconazole: case report and review of the literature. *Infection*, 1997; 25: 109-111
95. Tunkel A.R., Thomas C.Y., Wispelwey B.: *Candida* prosthetic arthritis: report of a case treated with fluconazole and review of the literature. *Am. J. Med.*, 1993; 94: 100-103
96. Clancy C.J., Nguyen M.H., Morris A.J.: Candidal mediastinitis: an emerging clinical entity. *Clin. Infect. Dis.*, 1997; 25: 608-613
97. Goldie S.J., Kiernan-Tridle L., Torres C., et al.: Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: a report of 55 episodes. *Am. J. Kidney Dis.*, 1996; 28: 86-91
98. Eisenberg E.S., Leviton I., Soeiro R.: Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of the literature. *Rev. Infect. Dis.*, 1986; 8: 309-321
99. Levine J., Bernard D.B., Idelson B.A., Farnham H., Saunders C., Sugar A.M.: Fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis: successful treatment with fluconazole, a new orally active antifungal agent. *Am. J. Med.*, 1989; 86: 825-829
100. Michel C., Courdavault L., al Khayat R., Viron B., Roux P., Mignon F.: Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis. *Am. J. Nephrol.*, 1994; 14: 113-120
101. Bayer A.S., Blumenkrantz M.J., Montgomerie J.Z., Galpin J.E., Coburn J.W., Guze L.B.: *Candida* peritonitis: report of 22 cases and review of the English literature. *Am. J. Med.*, 1976; 61: 832-840
102. Solomkin J.S., Flohr A.B., Quie P.G., Simmons R.L.: The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery*, 1980; 88: 524-530
103. Calandra T., Bille J., Schneider R., Mosimann F., Francioli P.: Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*, 1989; 2: 1437-1440
104. Eggimann P., Francioli P., Bille J., et al.: Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit. Care Med.*, 1999; 27: 1066-1072
105. Adamson P.C., Rinaldi M.G., Pizzo P.A., Walsh T.J.: Amphotericin B in treatment of *Candida* cholecystitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1989; 8: 408-411
106. Muehrcke D.D., Lytle B.W., Cosgrove D.M. 3d.: Surgical and long-term antifungal therapy for fungal prosthetic valve endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.*, 1995; 60: 538-543

107. Schrank J.H. Jr, Dooley D.P.: Purulent pericarditis caused by *Candida* species: case report and review. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 21: 182-187
108. Berg R.A., Stein J.M.: Medical management of fungal suppurative thrombosis of great central veins in a child. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1989; 8: 469-470
109. Strinden W.D., Helgerson R.B., Maki D.G.: *Candida* septic thrombosis of the great central veins associated with central catheters. *Ann. Surg.*, 1985; 202: 653-658
110. Jarrett F., Maki D.G., Chan C.-K.: Management of septic thrombosis of the inferior vena cava caused by *Candida*. *Arch. Surg.*, 1978; 113: 637-639
111. Walsh T.J., Bustamente C.I., Vlahov D., Standiford H.C.: Candidal suppurative peripheral thrombophlebitis: recognition, prevention, and management. *Infect. Control.*, 1986; 7: 16-22
112. Walsh T.J., Hutchins G.M., Bulkley B.H., Mendelsohn G.: Fungal infections of the heart: an analysis of 51 autopsied patients. *Am. J. Cardiol.*, 1980; 45: 357-366
113. Johnston P., Lee J., Demanski M., et al.: Late recurrent *Candida* endocarditis. *Chest*, 1991; 99: 1531-1533
114. Baddour L.M.: Long-term suppressive therapy for *Candida* parapsilosis-induced prosthetic valve endocarditis. *Mayo Clin. Proc.*, 1995; 70: 773-775
115. Castiglia M., Smego R.A., Sames E.L.: *Candida* endocarditis and amphotericin B intolerance: potential role for fluconazole. *Infect. Dis. Clin. Pract.*, 1994; 3: 248-253
116. Rabinovici R., Szewczyk D., Ovadia P., Greenspan J.R., Sivalingam J.J.: *Candida* pericarditis: clinical profile and treatment. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997; 63: 1200-1204
117. Scarcella A., Pasquariello M.B., Giugliano B., Vendemiia M., De Lucia A.: Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998; 17: 146-148
118. Smego R.A. Jr, Perfect J.R., Durack D.T.: Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida* meningitis. *Rev. Infect. Dis.*, 1984; 6: 791-801
119. Marr B., Gross S., Cunningham C., Weiner L.: Candidal sepsis and meningitis in a very-low-birth-weight infant successfully treated with fluconazole and flucytosine. *Clin. Infect. Dis.*, 1994; 19: 795-796
120. Nguyen M.H., Yu V.L.: Meningitis caused by *Candida* species: an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 21: 323-327
121. Edwards J.E. Jr, Foos R.Y., Montgomerie J.Z., Guze L.B.: Ocular manifestations of *Candida* septicemia: review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. *Medicine (Baltimore)*, 1974; 53: 47-75
122. Meyers B.R., Lieberman T.W., Ferry A.P.: *Candida* endophthalmitis complicating candidemia. *Ann. Intern. Med.*, 1973; 79: 647-653
123. Akler M.E., Vellend H., McNeely D.M., Walmsley S.L., Gold W.L.: Use of fluconazole in the treatment of candidal endophthalmitis. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 20: 657-664
124. Martinez-Vasquez C., Fernandez-Ulloa J., Bordon J., et al.: *Candida albicans* endophthalmitis in brown heroin addicts: response to early vitrectomy preceded and followed by antifungal therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 27: 1130-1133
125. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group: Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study: a randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.*, 1995; 113: 1479-1496
126. Pons V., Greenspan D., Debruin M., the Multicenter Study Group: Therapy for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: a randomized, prospective multicenter study of oral fluconazole versus clotrimazole troches. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1993; 6: 1311-1316
127. Sangeorzan J.A., Bradley S.F., He X., et al.: Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *Am. J. Med.*, 1994; 97: 339-346
128. Finlay P.M., Richardson M.D., Robertson A.G.: A comparative study of the efficacy of fluconazole and amphotericin B in the treatment of oropharyngeal candidosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumours. *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 1996; 34: 23-25

129. Pelletier R., Peter J., Antin C., Gonzalez C., Wood L., Walsh T.J.: Emergence of resistance of *Candida albicans* to clotrimazole in human immunodeficiency virus-infected children: in vitro and clinical correlations. *J. Clin. Microbiol.*, 2000; 38: 1563-1568
130. De Wit S., Weerts D., Goossens H., Clumeck N.: Comparison of fluconazole and ketoconazole for oropharyngeal candidiasis in AIDS. *Lancet*, 1989; i: 746-748
131. Blatchford N.R.: Treatment of oral candidosis with itraconazole: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990; 23: 565-567
132. Cartledge J.D., Midgely J., Gazzard B.G.: Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J. Clin. Pathol.*, 1997; 50: 477-480
133. Graybill J.R., Vazquez J., Darouiche R.O., et al.: Randomized trial of itraconazole oral solution for oropharyngeal candidiasis in HIV/AIDS patients. *Am. J. Med.*, 1998; 104: 33-39
134. Phillips P., De Beule K., Frechette G., et al.: A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 26: 1368-1373
135. Mascarenas C.A., Hardin T.C., Pennick G.J., Rinaldi M.G., Graybill J.R.: Treatment of thrush with itraconazole solution: evidence for topical effect. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 26: 1242-1243
136. Martins M.D., Rex J.H.: Fluconazole suspension for oropharyngeal candidiasis unresponsive to tablets. *Ann. Intern. Med.*, 1997; 126: 332-333
137. Powderly W.G., Finkelstein D.M., Feinberg J., et al.: A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332: 700-705
138. Meunier F., Paesmans M., Autier P.: Value of antifungal prophylaxis with antifungal drugs against oropharyngeal candidiasis in cancer patients. *Eur. J. Cancer B Oral. Oncol.*, 1994; 30B: 196-199
139. Philpott-Howard J.N., Wade J.J., Mufti G.J., Brammer K.W., Ehninger G., the Multicentre Study Group: Randomized comparison of oral fluconazole versus oral polyenes for the prevention of fungal infection in patients at risk of neutropenia. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993; 31: 973-984
140. Phillips P., Zemcov J., Mahmood W., Montaner J.S., Craib K., Clarke A.M.: Itraconazole cyclodextrin solution for fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in AIDS: correlation of clinical response with in vitro susceptibility. *AIDS*, 1996; 10: 1369-1376
141. Dewsnup D.H., Stevens D.A.: Efficacy of oral amphotericin B in AIDS patients with thrush clinically resistant to fluconazole. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1994; 32: 389-393
142. Bonacini M., Young T., Laine L.: The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection: a prospective study of 110 patients. *Arch. Intern. Med.*, 1991; 151: 1567-1572
143. Bhatia V., Kochhar R., Talwar P., Gupta N.M., Mehta S.K.: Association of *Candida* with carcinoma of esophagus. *Indian J. Gastroenterol.*, 1989; 8: 171-172
144. Wilcox C.M., Straub R.F., Clark W.S.: Prospective evaluation of oropharyngeal findings in human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal ulceration. *Am. J. Gastroenterol.*, 1995; 90: 1938-1941
145. Wilcox C.M., Alexander L.N., Clark W.S., Thompson S.E. 3rd.: Fluconazole compared with endoscopy for human immunodeficiency virus-infected patients with esophageal symptoms. *Gastroenterology*, 1996; 110: 1803-1809
146. Laine L., Dretler R.H., Contreas C.N., et al.: Fluconazole compared with ketoconazole for the treatment of *Candida* esophagitis in AIDS: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 1992; 117: 655-660
147. Barbara G., Barbarini G., Calderon W., Grisorio B., Alcini P., Di Lorenzo G.: Fluconazole versus itraconazole for *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome: *Candida* esophagitis. *Gastroenterology*, 1996; 111: 1169-1177
148. Barbara G., Barbarini G., Di Lorenzo G.: Fluconazole vs. flucytosine in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Endoscopy*, 1995; 27: 377-383
149. Barbara G., Barbarini G., Di Lorenzo G.: Fluconazole vs. itraconazole-flucytosine association in the treatment of esophageal candidiasis in AIDS patients: a double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *The Candida*

Esophagitis Multicenter Italian Study (CEMIS) Group. *Chest*, 1996; 110: 1507-1514

150. Wilcox C.M., Darouiche R.O., Laine L., Moskovitz B.L., Mallegol I., Wu J.: A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J. Infect. Dis.*, 1997; 176: 227-232

151. Eichel M., Just-Nubling G., Helm E.B., Stille W.: Itraconazole suspension in the treatment of HIV-infected patients with fluconazole-resistant oropharyngeal candidiasis and esophagitis. *Mycoses*, 1996; 39 (suppl. 1): 102-106

152. Lake D.E., Kunzweiler J., Beer M., Buell D.N., Islam M.Z.: Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of esophageal candidiasis in cancer patients. *Chemotherapy*, 1996; 42: 308-314

153. Laine L.: The natural history of esophageal candidiasis after successful treatment in patients with AIDS. *Gastroenterology*, 1994; 107: 744-746

154. Agresti M.G., de Bernardis F., Mondello F., et al.: Clinical and mycological evaluation of fluconazole in the secondary prophylaxis of esophageal candidiasis in AIDS patients: an open, multicenter study. *Eur. J. Epidemiol.*, 1994; 10: 17-22

155. Fichtenbaum C.J., Powderly W.G.: Refractory mucosal candidiasis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 26: 556-565

156. Martins M.D., Lozano-Chiu M., Rex J.H.: Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of *Candida albicans* associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant *C. albicans* in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin. Infect. Dis.*, 1998; 27: 1291-1294

157. Webb B.C., Thomas C.J., Willcox M.D., Harty D.W., Knox K.W.: *Candida* associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. I. Factors influencing distribution of *Candida* species in the oral cavity. *Aust. Dent. J.*, 1998; 43: 45-50

158. Dixon D.L., Breeding L.C., Faler T.A.: Microwave disinfection of denture base materials colonized with *Candida albicans*. *J. Prosthet. Dent.*, 1999; 81: 207-214

159. Elewski B.E.: Large-scale epidemiological study of the causal agents of onychomycosis: mycological findings from the multicenter onychomycosis study of terbinafine. *Arch. Dermatol.*, 1997; 133: 1317-1318

160. Korting H.C., Schafer-Korting M., Zienicke H., Georgii A., Ollert M.W.: Treatment of tinea unguium with medium and high doses of ultramicronized griseofulvin compared with that with itraconazole. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993; 37: 2064-2068

161. Ryder N.S., Wagner S., Leitner I.: In vitro activities of terbinafine against cutaneous isolates of *Candida albicans* and other pathogenic yeasts. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998; 42: 1057-1061

162. Petranyi G., Meingassner J.G., Mieth H.: Activity of terbinafine in experimental fungal infections of laboratory animals. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1987; 31: 1558-1561

163. Roberts D.T.: Oral therapeutic agents in fungal nail disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994; 31 (suppl. 3): S78-S81

164. de Doncker P., van Lint J., Dockx P., Roseeuw D.: Pulse therapy with one-week itraconazole monthly for three or four months in the treatment of onychomycosis. *Cutis*, 1995; 56: 180-183

165. Roseeuw D., De Doncker P.: New approaches to the treatment of onychomycosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993; 29: 845-850

166. Kirkpatrick C.H.: Chronic mucocutaneous candidiasis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989; 8: 448-456

167. Burke W.A.: Use of itraconazole in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989; 21: 1309-1310

168. Smith K.J., Warnock D.W., Kennedy C.T., et al.: Azole resistance in *Candida albicans*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1986; 24: 133-144

169. Horsburgh C.R., Kirkpatrick C.H.: Long-term therapy of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole: experience with twenty-one patients. *Am. J. Med.*, 1983; 74: 23-29

170. Reef S.E., Levine W.C., McNeil M.M., et al.: Treatment options for vulvovaginal candidiasis: background paper for development of 1993 STD treatment recommendations. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 20 (suppl. 1): S80-S90

171. Sobel J.D., Chaim W.: Treatment of *Candida glabrata* vaginitis: a retrospective review of boric acid therapy. *Clin.*

Infect. Dis., 1997; 24: 649-652

172. Sobel J.D., Faro S., Force R.W., et al.: Vulvovaginal candidiasis: epidemiological, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; 178: 203-211
173. Sobel J.D., Vazquez J.A.: Symptomatic vulvovaginitis due to fluconazole-resistant *Candida albicans* in a female who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 1996; 22: 726-727
174. Sobel J.D.: Recurrent vulvovaginal candidiasis. A prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 315: 1455-1458
175. Slavin M.A., Osborne B., Adams R., et al.: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after bone marrow transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *J. Infect. Dis.*, 1995; 171: 1545-1552
176. Goodman J.L., Winston D.J., Greenfield R.A., et al.: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 845-851
177. Bow E., Laverdiere M., Lussier N., Rotstein C., Ioannou S.: Anti-fungal prophylaxis in neutropenic cancer patients [abstract LM-88]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, Canada). Washington, DC, American Society of Microbiology, 1997
178. Walsh T.J., Hiemenz J., Pizzo P.A.: Evolving risk factors for invasive fungal infections: all neutropenic patients are not the same. *Clin. Infect. Dis.*, 1994; 18: 793-798 [editorial response]
179. Karchmer A.W., Samore M.H., Hadley S., Collins L.A., Jenkins R.L., Lewis W.D.: Fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 1994; 106: 38-48
180. Hadley S., Samore M.H., Lewis W.D., Jenkins R.L., Karchmer A.W., Hammer S.M.: Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation*, 1995; 59: 851-859
181. Collins L.A., Samore M.H., Roberts M.S., et al.: Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J. Infect. Dis.*, 1994; 170: 644-652
182. Kung N., Fisher N., Gunson B., Hastings M., Mutimer D.: Fluconazole prophylaxis for high-risk liver transplant recipients. *Lancet*, 1995; 349: 1234-1235
183. Tollemar J., Hockerstedt K., Ericzon B.G., Jalanko H., Ringden O.: Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients: a randomized, placebo-controlled study. *Transplantation*, 1995; 59: 45-50
184. Linden P., Kramer D.J., Mazariegos G., et al.: Low-dose amphotericin B for the prophylaxis of serious *Candida* infections in high-risk liver recipients [abstract J47]. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New Orleans). Washington, DC, American Society for Microbiology, 1996
185. Benedetti E., Gruessner A.C., Troppmann C., et al.: Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J. Am. Coll. Surg.*, 1996; 183: 307-316

## Komentarz

Znani z piśmiennictwa Autorzy, znakomici amerykańscy specjaliści chorób zakaźnych, podjęli się trudnego zadania opracowania praktycznego przewodnika leczenia kandydozy. We wprowadzeniu słusznie podkreślają, że prawidłowy wybór leku przeciwgrzybiczego zależy od gatunku wyodrębnionego szczepu oraz jego wrażliwości na leki *in vitro*. Wiadomo już bowiem, że istnieje "niewrażliwość gatunkowa" wobec niektórych leków, np. *Candida glabrata* i *Candida krusei* w stosunku do amfoterycyny B. W szerokim aspekcie wiąże się to z uwarunkowaniami genetycznymi grzyba lub jego wielokrotną ekspozycją na określony lek *in vivo*. Trzeba pokreślić, że nie dotyczy to tylko podanych przez autorów 6 gatunków grzybów i 4 leków przeciwgrzybiczych, obecnie najszerzej wykorzystywanych, zwłaszcza w kandydozie wieloogniskowej i uogólnionej.

O aktualności tekstu świadczy między innymi przytoczona dyskusja dotycząca trudności unifikacji metod oznaczania wrażliwości grzybów na leki oraz wybór jednostek klinicznych kandydozy wymagających szczególnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Być może jednak Autorzy nadmiernie starali się ujednoczyć opisy, co okazało się czasami trudne do realizacji, często prowadziło do powtórzeń. Może budzić też wątpliwości nazewnictwo - zarówno w języku angielskim, jak i polskim - związane z określeniem postaci klinicznej kandydozy. Wobec przychylności Redakcji uzyskaliśmy możliwość wprowadzenia do artykułu mianownictwa mikologicznego stosowanego w naszym ośrodku oraz w większości krajów europejskich, między innymi dzięki działalności w Zespole Mikologii Komitetu Parazytologii II Wydziału PAN i w Europejskiej Konfederacji Mikologii Lekarskiej.

Według międzynarodowych ustaleń dotyczących mianownictwa chorób grzybicę określa się w następujący sposób: do rdzenia nazwy rodzaju grzyba w mianowniku, po odjęciu 1-2 ostatnich liter, dodaje się cząstkę -osis, na przykład *Aspergillus* - aspergillosis, *Candida* - candidosis, *Geotrichum* - geotrichosis. W niektórych tylko przypadkach dopuszcza się utworzenie nazwy grzybicy przez dodanie cząstki -mycosis, np. *Mucor* - mucormycosis. Nazewnictwo to, przestrzegane przez Brytyjskie Towarzystwo Mikologiczne, trafiło do większości angielskich podręczników. [1,2] Przyjęto też dla grzybów termin "zarażenie" ("inwazja"), podobnie jak dla pasożytów. W podziale własnym wyróżniono następujące postacie zarażenia grzybami:

1. inwazje jednoogniskowe, obejmujące tylko jeden narząd, np. pochwę, cewkę moczową, jamę ustną, przełyk, żołądek, dwunastnicę;
2. inwazje wieloogniskowe - dotyczące dwóch lub więcej narządów - przebiegające w dwóch postaciach, a mianowicie:
  - 2.1. bez fungemii, gdy grzyb zajmuje powierzchnię błon śluzowych różnych narządów lub skórę, lecz nie przekracza ich "bariery";
  - 2.2. z fungemią, gdy zarodniki grzybów krążą we krwi (inwazja uogólniona), przemieszczają się do narządów wewnętrznych i ośrodkowego układu nerwowego. [3]

W ujęciu ekologicznym fungemia (kandydemia) oznacza transmisję wewnątrzsobniczą grzyba, natomiast zarażenie w środowisku - transmisję międzyosobniczą, często przebiegającą: człowiek-środowisko-człowiek. [4]

Lekarza praktyka zapewne zainteresuje zestawienie tak dużej liczby wyróżnionych przez autorów amerykańskich postaci klinicznych kandydozy oraz propozycje stosowania w wielu z nich leków przeciwgrzybiczych dożylnie. Ze zrozumiałych względów (ratowanie życia!) dotyczy to zwłaszcza chorych z wieloogniskową, uogólnioną kandydozą. U osób z wieloogniskowym zarażeniem bez rozpoznania klinicznego i mikologicznego kandydemii w naszym ośrodku staramy się łączyć leczenie miejscowe (np. nystatyną, piramycyną, chlorchinaldolem, pochodnymi furanu i innymi preparatami) z ogólnym, zwykle lekami podawanymi doustnie; istnieją wypróbowane też przez nas możliwości zastosowania w kandydozie górnych dróg oddechowych inhalacji (płytkich, rzadziej głębokich), odpowiednio dobranymi lekami.

Dla każdego pacjenta z kandydozą narządową warto opracować indywidualny plan leczenia, po uwzględnieniu wszystkich danych klinicznych, laboratoryjnych oraz wyników wieloparametrycznego badania mikologicznego. Trzeba też szczegółowo rozpatrzyć właściwości proponowanych leków przeciwgrzybiczych, z uwzględnieniem ich toksyczności oraz interakcji z innymi lekami.

*prof. dr hab. med. Alicja Kurnatowska*  
*Kierownik Katedry Biologii i Parazytologii Lekarskiej*  
*i Ośrodka Leczenia Chorób Pasożytniczych i Grzybic AM w Łodzi*

#### **Piśmiennictwo do komentarza**

1. Warnock D.W., Richardson M.D., red.: Fungal infection in the compromised patient. Chichester, Wiley & Sons, 1991
2. Richardson M.D., Warnock D.W.: Fungal infection: diagnosis and management. Oxford, Blackwell Science, 1997
3. Kurnatowska A.: Wybrane zagadnienia mikologii medycznej. Łódź, Promedi, 1995
4. Kurnatowska A., red.: Ekologia. Jej związki z różnymi dziedzinami wiedzy. Łódź, Wydawnictwo Naukowe PWN, 1999

---

Więcej informacji znajdą Państwo na stronie <http://www.mp.pl>

Copyright © 1996 - 2007 Medycyna Praktyczna