

Invazív gombafertőzések malignus hematológiai betegségekben

SINKÓ JÁNOS

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Sinkó János, Egyesített Szent István és Szent László Kórház,
Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály,
1097 Budapest, Albert Flórián út 5-7., tel.: +36 1 455-8100,
e-mail: janos.sinko@istvankorhaz.hu

Közlésre érkezett:

2016. május 19.

Elfogadva:

2016. július 4.

Az invazív gombafertőzések kérdésköre az infektológia folyton változó területe, mely a hematológus szakembereket mindennapos klinikai munkájuk során közvetlen közelről érinti. Az onkohematológiai betegségek ellátása során tapasztalható dinamikus fejlődés új kockázati csoportokat hoz létre, és szükségessé teszi az antifungális kezelés elveinek időről időre történő újragondolását. A mikológiai diagnosztika és a gombaellenes gyógyszerek terén napjainkra elért eredmények 2017-ben sem teszik nélkülözhetővé a klinikai gondolkodást és az általános irányelvek helyi tapasztalatokon alapuló adaptálását. A gombák okozta súlyos infekciók ellátására minden centrumban megfelelő stratégiát kell kidolgozni. A döntések meghozatalában segítséget nyújthat multidiszciplináris szakértői csoport létrehozása és működtetése. *Magy Onkol* 61:75–80, 2017

Kulcsszavak: invazív gombainfekció, aszpergillózis, kandidiázis, leukémia, antifungális terápia

Invasive fungal diseases represent an ever changing field within infectology, profoundly affecting daily clinical activities of specialists in haematology. The dynamic development seen in oncohaematology creates novel risk groups of patients, consequently necessitating a re-evaluation of principles in antifungal therapy from time to time. Not even in 2017 may achievements of fungal diagnostics and therapy become a substitute for clinical thinking and adaptation of general guidelines according to local experience. For antifungal management all centres should elaborate appropriate strategies. By creating and operating a multidisciplinary team, decision making can effectively be supported.

*Sinkó J. Invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *Magy Onkol* 61:75–80, 2017*

Keywords: invasive mycosis, aspergillosis, candidiasis, leukaemia, antifungal therapy

Rövidítések:

AML: akut mieloid leukémia, **AHSCT:** allogén vértépzősejt-transzplantáció, **cGvHD:** krónikus graft-versus-host betegség, **ALL:** akut limfoblasztos leukémia, **CLL:** krónikus limfoid leukémia, **FL:** follikuláris limfóma, **CT:** számítógépes rétegvizsgálat, **PCR:** polimeráz láncreakció, **MALDI-TOF:** matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight, tömegspektrometriás mikrobiológiai diagnosztika, **MDS:** mielodiszplázias szindróma

BEVEZETÉS

Malignus hematológiai kórképek miatt kezelés alatt álló személyek körében változatlanul jelentős a fertőzések okozta betegségteher és halálozás. Ebben a tekintetben a hematológiai és őssejt-transzplantációs centrumok három kiemelt fontosságú problémával szembesülnek napjainkban: betegeiket multirezisztens baktériumok okozta fertőzések, szisztémás vírusinfekciók [–reaktivációk], valamint invazív mikózisok egyaránt fenyegetik [1–3]. Az alábbiakban a gombák okozta invazív kórképek ellátását érintő néhány aktuális kérdést tekintünk át. A patomechanizmus és a klinikum részletes ismertetése meghaladja a jelen írás kereteit.

EPIDEMIOLÓGIA**Érintett betegcsoportok**

Hematológiai betegekben az invazív mikózisok előfordulásának gyakoriságát, illetve kockázatát több tényező együttese határozza meg. Az alapbetegség és annak terápiája önmagában is jelentős mértékben befolyásolja az aktuális kockázatot. Korábbi megfigyelések szerint a súlyos – főleg fonalasgombák okozta – fertőzésekkel elsősorban az akut mieloid leukémia (AML) indukciós kezelése során, illetve allogén vértépzősejt-transzplantáció (AHSCT) kapcsán kellett számolnunk [4–6]. Utóbbi csoportban a megtapadás előtti, aplázias időszak mellett kiemelkedő fontosságúnak bizonyult a krónikus graft-versus-host betegség (cGvHD) miatt alkalmazott tartós immunszuppresszió kóroki szerepe.

Fontos azonban kiemelnünk, hogy napjainkra több olyan hematológiai kórképben is nőtt a mikózisok incidenciája, melyeket korábban a kis vagy közepes kockázatú csoportba soroltunk. Erre jó példa a felnőttkori akut limfoblasztos leukémia (ALL), melyben az incidenciát alig 4%-nak becsülték [4]. Egy közelmúltban végzett nagy, multicentrikus profilaxis-tanulmány placebokarjában ugyanakkor – meglepetésre – ALL remisszióindukciós kezelése során 11,7%-os gyakoriságot tapasztaltak [7]. Mielóma multiplexben alkalmazott három vagy több kezelési vonal a gombainfekciók kialakulásának esélyét 2%-ról 14%-ra növeli [8]. A krónikus limfoid leukémiában (CLL) és follikuláris limfómában (FL) alkalmazott idelalisib egy sajátos gombafertőzés, a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonitisz gyakoriságát növeli

meg [9]. CLL ibrutinibterápiája mellett néhány esetben központi idegrendszeri gombainfekció kialakulásáról is beszámoltak [10].

- Egyes hematológiai betegségekben az alkalmazott szerek spektruma és a protokollok jellege igen gyorsan változik.
- Az új terápiák új – eddig nem ismert – kockázati csoportokat hoznak létre. Emiatt a gombainfekciók olyan betegeket is érinthetnek, akik korábban csekély kockázatúnak számítottak.
- Legyünk körültekintőek: a veszélyek egy része az új szerek forgalomba hozatala után válik csak ismertté.

A kórokozó fajok spektruma

A fluconazol elterjedése nyomán a hematológiai centrumokban jelentősen csökkent az invazív kandidiázis előfordulása. Ugyanakkor viszonylag gyakoribbá váltak a non-albicans *Candida* fajok, az érintettek körében tapasztalható magas halálozási arány pedig nem változott [11]. Már az ezredfordulón egyértelművé vált, hogy a legtöbb súlyos invazív mikózt fonalasgombák, ezen belül *Aspergillus* fajok okozzák [12]. Évtizedek óta ismert tény, hogy T-limfocitopéniát okozó megbetegedésekben és terápiák kapcsán számítani kell *Cryptococcus neoformans* (főleg meningoencefalitisz) és *Pneumocystis jirovecii* (főleg pneumonitisz) okozta fertőzések előfordulására.

Az epidemiológia változásai több tényező eredőjeként jönnek létre. A felismert kórokozók spektrumát az adott intézményben kezelt betegcsoportok tulajdonságai (diagnózis, betegségstádium, életkor), az alkalmazott kezelési módok (többvonalas mentőterápiák, idegen donoros őssejtátültetés), a mikrobiológiai diagnosztika rendelkezésre álló lehetőségei (antigénmeghatározás, nukleinsav-alapú tesztek, szekvenálás), a profilaxisban vagy terápiában használt gombaellenes gyógyszerek (antifungális profilaxis, empirikus terápia), valamint a környezeti és geoklimatikus tényezők (építkezés, éghajlat) egyaránt befolyásolják. A fertőzéseket okozó gombafajok megoszlásának pontos feltérképezését nehezíti, hogy a megbetegedések jelentős hányadában a diagnózis biomarkerek (pl. béta-D-glukán) és képalkotó vizsgálatok (pl. mellkasi CT) pozitívitásán alapul. E leletek alapján pedig nem lehetséges a kórokozók fajsztípus meghatározása.

A közleményekben ritkának vagy felbukkanónak nevezett gombák okozta betegségek valódi gyakorisága nem ismert. A diagnosztikus képességek bővülése nyomán egyes tanulmányok már szolgáltatnak bizonyos támpontot a *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Saprochaete* (*Blastoschizomyces*) spp., *Trichosporon* spp. és *Geotrichum* spp. okozta infekciók előfordulási arányáról [5, 13]. A mukormikózis/zigomikózis emelkedő incidenciáját egyes szerzők összefüggésbe hozták a voriconazol és a caspofungin széleskörű használatával [14]. Bár kevés a közölt eset, a klinikai gyakorlatban találkozhatunk kettős gombainfek-

ciókkal is (pl. egy betegben előforduló invazív mukormikózis és aszpergillózis).

Az antifungális szerekkel szemben kialakuló, szerzett rezisztencia ugyan még nem okoz olyan drámai problémát világszerte, mint azt a baktériumok és az antibiotikumok vonatkozásában láthatjuk, egyes régiókban és központokban azonban már szükségessé teheti a gombaellenes terápia alapelveinek ártértékelését. Kandidákban multiazol-rezisztencia, FKS-mutáció révén echinocandinrezisztencia léphet fel. Nagy-Britannia és Hollandia után egyre több országban izolálnak csökkent azolérzékenységű *Aspergillus fumigatus*-t [15]. A kedvezőtlen trendek dacára szerencsés körülmény, hogy gombák körében nem fenyeget a rezisztenciagének járványszerű tovaterjedése.

- Az invazív gombainfekciók többségét fonalasgombák – főleg *Aspergillus* spp. – okozzák.
- A kandidázis incidenciája csökkent, ugyanakkor dominálnak a nehezebben kezelhető fajok.
- Az aszpergillózis valószínűségén túl gondolni kell a klinikailag hasonló mukormikózis kialakulásának lehetőségére is.
- A szerzett rezisztencia a közeli jövőben kihívást jelenthet.

DIAGNOSZTIKUS LEHETŐSÉGEK

Az invazív gombainfekció biztos diagnózisa csak szövettani vizsgálattal vagy normálisan steril minta (vér, likvor) tenyésztésével állapítható meg. Mivel ez a feltétel a gyakrabban előforduló fonalasgomba-fertőzések kapcsán ritkán teljesül, a kórképek valószínűségét több faktor értékelésével kell meghatározni. Ezek: a beteg részéről fennálló hajlamosító tényezők (pl. neutropénia), a betegséget bizonyító vizsgálati eredmények (pl. pozitív mellkas-CT-lelet) (1. ábra), és az etiológiára utaló mikrobiológiai tesztek (pl. antigén jelenlétének igazolása) [16].

A három elem vonatkozásában eltérő mértékű fejlődésnek lehetünk tanúi. A rizikófaktorok meghatározására természetesen nincs más eszközünk, mint az epidemiológiai

adatok nyomon követése és a józan ész (ld. fent: „Érintett betegcsoportok”). A betegség lokalizációját kijelölő képalkotó eljárások közül előnyös lehet a CT-angiográfia alkalmazása [17]. A jövőben esetleg növelheti a vizsgálatok specificitását antifungális radiofarmakonok (jelzett gombaellenes szerek) diagnosztikus bevezetése is [18]. A mikológiai vizsgálatok körében lassan megtalálják helyüket az évtizedek óta technikai nehézségek között vajúdnó nukleinsavtesztek (PCR) [19]. Ezeket a hagyományos, antigénalapú módszerekkel kombinálva a korábbinál kedvezőbb teljesítőképességű diagnosztikus algoritmusok birtokába juthatunk. A kórokozó identifikálásában mind nagyobb szerep jut a szekvenáláson alapuló eljárásoknak. A hazánkban is több helyen hozzáférhető tömegspektrometriás eszközök (matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight, MALDI-TOF) főleg a mintákból tenyésztő kandidák gyors azonosítását segítik. Az *Aspergillus*-antigén kimutatását szolgáló ágy melletti (lateral flow) tesztek, ha elterjednek, lehetővé teszik például a bronchus-mosófolyadék helyben történő vizsgálatát, jelentősen lerövidítve a leletvisszatérési időt [20]. Fontos szem előtt tartanunk, hogy bármely hatékony antifungális profilaxis vagy terápia csökkentheti a mikrobiológiai diagnosztika módszereinek érzékenységet. Így a széles spektrumú azolokkal kezelt betegben az áttörésszerű fertőzés megállapítása képalkotó és bronchoszkópos mintavételi eljárások segítségével történhet.

Mit tekinthetünk mindebből realitásnak a hazai onkohematológiai ellátás vonatkozásában? Természetesen nem lehet minden osztály mellé mikológiai referencialaboratóriumot telepíteni. Az azonban minimális követelményként megfogalmazható, hogy a nagy kockázatú vérképző szervi malignitásokat ellátó centrumokban korszerű CT, gombatenyésztésre és -antigén-meghatározásra felkészült mikrobiológiai labor, valamint együttműködő bronchoszkópos szakember rendelkezésre álljon. Fontos az időfaktor kérdése is. Képalkotó vizsgálatok esetében célszerű, ha a beteget aznap és másoktól elkülönítve tudják fogadni, a lelet pedig azonnal elkészül. A mikológiai vizsgálatokat legfeljebb 1-2 napon belül el kellene tudni indítani (ha nincs hétvégi munkavégzés), és a leleteknek módszertől függően 2-3 napon belül rendelkezésre kellene állniuk. Az endoszkópos, intervenciós radiológiai és egyéb mintavételi módszerek (biopszia) megszervezése jelentős interdiszciplináris együttműködést igényel és feltételez. Az aktuális, helyi feltételek javítását nem bízhatjuk egyedül a diagnosztikus szakmákban tevékenykedő kollégáinkra, azt a hematológia képviselőinek kell határozottan szorgalmazniuk.



1. ÁBRA. Invazív pulmonális fonalasgomba-infekcióra jellemző CT-kép. Jobb oldalon előrehaladott folyamat, kezdődő üregképződéssel. A képalkotó vizsgálat önmagában csak az infekció lehetőségét vetheti fel

- A gombadiagnosztika alapja a hajlamosító tényezők, a képalkotó eljárások és a mikológiai biomarkerek együttes értékelése.
- A jövőben sem várható olyan diagnosztikus módszer, mely egy lépésben és önmagában bizonyítja vagy kizárja a fertőzés jelenlétét. Sokkal inkább kell számítani kombinált diagnosztikus algoritmusok elterjedésére.

- Meg kell teremteni a hazai gyakorlatban annak lehetőségét, hogy a nagy kockázatú betegek ellátását végző központokban ne csak a hematológiai diagnosztika fejlődjön, de a betegek túlélését számottevően befolyásoló infekciók – így a gombafertőzések – felismerésére megfelelő szakemberek és eszközök álljanak rendelkezésre.

ANTIFUNGÁLIS TERÁPIA

Az utóbbi évtized kevés újat hozott a gombainfekciók kezelésében. A kandidiázis korai terápiájában töretlen az echinocandinok (caspofungin, micafungin, anidulafungin) vezető szerepe [21]. Alternatívát az amfotericin B lipidformulációi jelenthetnek. Stabilizálódó állapot, időben eltávolított intravaszkuláris eszközök és *in vitro* módszerrel bizonyítottan érzékeny kórokozó esetén a kezdeti echinocandint azolvegyületre (fluconazol, voriconazol) lehet cserélni. Invazív aszpergillózisban továbbra is elsőként választandó szer a voriconazol [22]. A mukormikózis ellátásáról megjelent újabb keletű európai irányelv változatlanul a liposzómás amfotericin B, posaconazol és a sebészeti beavatkozás hármását helyezi előtérbe [23].

A terápiás fegyvertár legutóbb egy új azolvegyülettel és egy antifungális kombinációval bővült. Az isavuconazol széles spektrumú antifungális szer, mely randomizált, kontrollált tanulmányban non-inferiornak bizonyult a voriconazolhoz képest invazív aszpergillózis és egyéb fonalasgomba-fertőzések kezelésében [24]. A vegyület mellékhatásspektruma a komparátornál kedvezőbbnek mutatkozott. Hosszú ideje nyitott kérdés az antifungális szerek kombinációjának helye a súlyos gombainfekciók terápiájában. Ha áttörést nem is eredményez, de némi bepillantást enged a módszer alkalmazhatóságába egy 2015-ben közreadott, az invazív aszpergillózis kombinációs kezelését vizsgáló, randomizált tanulmány. Ennek során a voriconazol-monoterápia, valamint a voriconazol+anidulafungin kombináció hatékonyságát hasonlították össze. Az észlelt halálozás a becsülnél magasabbnak bizonyult. Az összes beválasztott beteg vonatkozásában nem észleltek szignifikáns különbséget a két vizsgálati karban. Ha azonban *post hoc* analízis során elvégezték az összehasonlítást azon betegek körében is, akiknél az infekciót nemcsak CT-vizsgálat, de galaktomannán-antigén-pozitivitás is alátámasztotta, a kombináció már szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult [25].

Az új eredmények egyelőre nem jelentenek lényeges változást a terápia területén. Nagy szükség lenne további, eltérő támadáspontú gombaellenes vegyületek (pl. kitinszintézis-gátlók) klinikai bevezetésére. Addig azonban a jelen fegyvertár eszközeivel kell észszerűen gazdálkodnunk.

- Invazív kandidiázisban/kandidémiában változatlanul az echinocandinok állnak az előtérben.
- Invazív aszpergillózisban voriconazol az első választandó szer.

- Az isavuconazol alternatívát jelenthet az aszpergillózis és más fonalasgomba-infekciók kezelésében. A voriconazol+anidulafungin kombináció előnyös lehet galaktomannán-pozitív aszpergillózisban.

GOMBAINFEKCIÓK MEGELŐZÉSE

Gyógyszeres profilaxis

A korábban széles körben alkalmazott fluconazolprofilaxis önmagában elégtelen, amikor hatásspektrumán kívül eső fonalasgomba-infekciókat kell megelőzni. Amennyiben nagy kockázatú betegekben mégis használata mellett döntünk, azt mindig ki kell egészíteni galaktomannán-monitorozással és szükség szerint végzett CT-vizsgálatokkal. A korábban említett kiemelt rizikócsoportokban (AML indukció, AHSCT) szélesebb spektrumú, *Aspergillus*ra is ható szerek alkalmazása indokolt. Használatuk megalapozottságát erősítik azok az adatok, melyek szerint a leggondosabban alkalmazott diagnosztikus és terápiás eljárások mellett is előfordul, hogy a súlyos gombafertőzés csak *post mortem* kerül felismerésre [26]. A posaconazol nyújtotta előnyöket nagy, multicentrikus vizsgálatokban bizonyították. AML, illetve mielodiszpláziás szindróma (MDS) indukciós kezelése kapcsán hatékonyabb, mint a fluconazzal/itraconazzal végzett profilaxis [27]. GvHD miatt immunszupprimált őssejttranszplantáltakban ugyanakkor nagyobb eséllyel előzi meg az aszpergillózist és a gombainfekció okozta halálozást, mint a fluconazol [28]. A szer gyakorlati alkalmazhatóságát jelentősen könnyíti a kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező tabletta és *iv.* formuláció bevezetése. Allogénőssejt-transzplantáltakban alternatívát jelenthet a voriconazolprofilaxis is. Figyelembe kell azonban vennünk, hogy randomizált vizsgálatban a szer non-inferioritását bizonyították fluconazzal szemben [29].

A fentebb említett új kockázati csoportok vonatkozásában nem rendelkezünk olyan tudományos igényű evidenciákkal, melyek kijelölnék az antifungális profilaxis pontos helyét relabáló mielómában, több vonalban kezelt CLL-ben vagy akár ALL-ben. Utóbbi esetében nehézséget jelent a hematológiai kezelés hosszú, szabálytalan blokkokból álló szerkezete és a felmerülő gyógyszer-interakciók okozta kockázat.

E betegek esetében gondos mérlegelés után egyénre szabott megelőző stratégiát javasolt követni. Ennek szempontjai a centrumban észlelt mikózisincidencia, a tervezett hematológiai terápia és a betegség prognózisa, a kezelésre álló antifungális szerek és anyagi eszközök ismeretében határozhatóak meg.

- Antifungális szerek profilaktikus alkalmazására ott van szükség, ahol a gombainfekciók incidenciája és az adott betegcsoport kockázati besorolása magas (pl. AML indukció).
- A fluconazol profilaxisspektruma nem elégséges. Ha mégis ezt választjuk, szoros monitorozásra van szükség áttöréssel fonalasgomba-infekciók irányában. A széles

spektrumú azolvegyületek (posaconazol, voriconazol) előnyösebbek lehetnek.

- Egyes rizikócsoporthozban a megelőzés optimális módja nem ismert. Itt egyénre szabott profilaxis mellett kell dönteni.

INFEKCIÓKONTROLL

Az invazív mikózisok ellátása során kiemelt szerepet kell szánni az infekciókontroll-rendszer működtetésének és a gombaellenes szerek észszerű felhasználásának (antifungal stewardship). Az infekciókontroll alapelvei nagyrészt azonosak az egyéb fertőzések megelőzését célzó szempontokkal. Ezen belül azonban külön figyelmet kell fordítani az esethalmozódások aktív felismerésére, a vízrendszerrel és légtechnikával kapcsolatos kockázatokra [30]. Az antibiotikum-használat és a multirezisztens baktériumok elterjedése között észlelt összefüggések analógiáját szem előtt tartva indult meg az a mozgalom, mely egyes régiókban és központokban a gombaellenes szerek kontrollálatlan és öltetszerű használata helyett azok körültekintő és átgondolt alkalmazását szorgalmazza [31]. Ennek eszközei elsősorban – a hazánkban megszokottól eltérően – nem a rendelkezés megakadályozásában vagy megnehezítésében merülnek ki. Sokkal inkább olyan multidiszciplináris megközelítést támogatnak, amelyben a diagnosztikára, kezelésre és követésre vonatkozó döntések egy hematológust, infektológust, mikrobiológust, patológust (szükség esetén más diszciplínák képviselőit is) magában foglaló szakértőcsoport kezében vannak. A multidiszciplináris team működése nemcsak

döntéstámogató hatású, de minőségbiztosítási és gazdaságossági szempontból is előnyös lehet. Egyebek mellett lehetőséget biztosít helyi irányelvek megfogalmazására és hatékonyságuk monitorozására is.

Az antifungális szerek hatékony és biztonságos alkalmazását segíti elő, ha a nagyobb centrumokban megteremtik a terápiás gyógyszer szint monitorozásának lehetőségét (voriconazol-, posaconazol-plazmaszintek).

- A centrumokban hatékonyan működő infekciókontroll-rendszer nemcsak a baktériumfertőzések, de a gombainfekciók megelőzése terén is nélkülözhetetlen.
- Az invazív gombainfekciók ellátását célzó nagy jelentőségű és költségvonzatú döntések meghozatalában segítséget nyújthat dedikált multidiszciplináris munkacsoport (team) működtetése.

ELLÁTÁSI STRATÉGIÁK

Ahogy az onkohematológiai kórképek kezelése sem képzelhető el átgondolt és előre kidolgozott protokollok nélkül, az invazív gombainfekciók ellátása sem történhet improvizatív módon. A központok a különböző betegcsoportok számára ellátási utakat kell, hogy kidolgozzanak [32]. Ezek összeállításánál során figyelembe kell venni a helyi adottságokat és lehetőségeket, de elsődleges szempontnak a betegellátás optimalizálását kell tekinteni [1. táblázat]. Nincs egyedül üdvöztető stratégia, így az említett utak inkább kiegészítik, nem pedig kizárják egymást. Bár egyes tanulmányokban észleltek különbségeket, egyik megközelítés sem alkal-

1. TÁBLÁZAT. Az invazív gombainfekciók ellátásának stratégiái

Stratégiai elem	Feltételek a centrum részéről	Előny	Hátrány	Megjegyzés
Antifungális profilaxis mellőzése	Alacsony incidencia, kis kockázatú betegek	Szelekció, rezisztencia nem fenyeget	Hatékony diagnosztika szükséges	Nem biztos, hogy költségkímélő, ha előfordul invazív mikózis
Fluconazolprofilaxis	Alacsony fonalgombainfektáció-incidencia	Biomarkerek jól működnek. Kandidiázis egy része megelőzhető	Nem hat a fonalgombákra	Fonalgomba-ellenes stratégia (CT+biomarker) szükséges
Széles spektrumú azolprofilaxis (posaconazol, voriconazol)	Magasabb fonalgombainfektáció-incidencia	Számos gombainfektáció megelőzhető	Biomarkerek érzékenysége romlik. Interakciók, toxicitás	Áttörési infektációk kimutatása: főleg CT és invazív diagnosztika segítségével
Empirikus antifungális terápia	Diagnosztika eszközei nehezen hozzáférhetőek	Ha megfelelő spektrumú a terápia, számos gombainfektáció korai kezelésére alkalmas	Sokszor nem világos, valóban volt-e a betegnek gombainfektációja. A kezelés hossza, a későbbi kockázat megítélése bizonytalan	Nem tekintendő végleges megoldásnak. Cél: időnyerés, amíg az infektáció bizonyítható vagy kizárható
Diagnosztikán alapuló stratégia	Ahol a diagnosztika eszközei adottak és időben működtethetőek	A diagnózis jelentős valószínűséggel megállapítható. Célzott terápia lehetséges. Akit nem kell, nem kezeljük feleslegesen	Egyes infektációk a jelen eszközökkel nem ismerhetők fel. Ez ritka esetben hátrányt jelenthet (vö. Empirikus antifungális terápia)	Ha a diagnosztika eredményei gombainfektáció ellen szólnak, de a kockázati időszak még tart, a monitorozást folytatni kell

mas arra, hogy valamennyi centrum összes betegcsoportja számára elsőként választandónak nyilvánítsuk [33]. Fontos, hogy az empirikus kezelést ne tekintsük definitív ellátásnak: bevezetése után továbbra is keresni kell annak lehetőségét, hogy a gombainfekció jelenlétét minden rendelkezésre álló eszközzel próbáljuk meg bizonyítani vagy kizárni.

Az elmúlt húsz évben az invazív mikózisok ellátásában jelentős fejlődésnek lehettünk tanúi. Ennek ellenére 2017-

ben sem mondhatjuk, hogy az út végére értünk: hematológiai betegek körében a gombák okozta morbiditás és mortalitás továbbra is számottevő. A kockázati tényezők jobb megértése, a diagnosztikus algoritmusok hatékonyabb alkalmazása, a megfelelő profilaktikus és terápiás stratégiák kidolgozása reményeink szerint tovább fogja javítani a kórképek prognózisát és ezzel együtt az onkohematológiai betegek gyógyulási esélyeit is.

IRODALOM

1. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect* 21:337–343, 2015
2. Martín-Peña A, Aguilar-Guisado M, Espigado I, et al. Prospective study of infectious complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Transplant* 25:468–474, 2011
3. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 95:644–650, 2010
4. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, et al. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci* 1272:23–30, 2012
5. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection* 42:141–51, 2014
6. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 20:872–880, 2014
7. Cornely O, Leguay T, Maertens J, et al. A double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of prophylactic liposomal amphotericin B (AmBisome®) for the prevention of invasive fungal infections in subjects receiving remission-induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia (AmBiGuard trial). *Blood* 124:3646, 2014
8. Teh BW, Teng JC, Urbancik K, et al. Invasive fungal infections in patients with multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies. *Haematologica* 100:e28–31, 2015
9. EMA recommends new safety measures for Zydelig. 18 March 2016 EMA/201814/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500203474.pdf
10. Ruchlemer R, Ben Ami R, Lachish T. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 374:1593–1594, 2016
11. Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis* 61:324–331, 2015
12. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 91:1068–1075, 2006
13. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 3):76–98, 2014
14. Petrakos G, Skiada A, Drogari-Apiranthitou M. Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 6):67–73, 2014
15. van der Linden JW, Arendrup MC, Warris A, et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis* 21:1041–1044, 2015
16. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46:1813–1821, 2008
17. Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 60:1603–1610, 2015
18. Lupetti A, de Boer MG, Erba P, et al. Radiotracers for fungal infection imaging. *Med Mycol* 49(Suppl 1):S62–69, 2011
19. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al. *Aspergillus* polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis* 61:1293–1303, 2015
20. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, *Aspergillus* lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 52:2039–2045, 2014
21. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with hematological malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 18(Suppl 7):53–67, 2012
22. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients – updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 93:13–32, 2014
23. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Danaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 3):5–26, 2014
24. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 387:760–769, 2016
25. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 162:81–89, 2015
26. Sinkó J, Csomor J, Nikolova R, et al. Invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy-driven survey. *Transpl Infect Dis* 10:106–109, 2008
27. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356:348–359, 2007
28. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 356:335–347, 2007
29. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 116:5111–5118, 2010
30. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 52:e56–93, 2011
31. Muñoz P, Valerio M, Vena A, et al. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses* 58(Suppl 2):14–25, 2015
32. Agrawal S, Hope W, Sinkó J, et al. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother* 66(Suppl 1):i45–53, 2011
33. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 48:1042–1051, 2009