

Inwazyjne zakażenia grzybicze – wyzwanie dla diagnostyki i terapii

XXVII SYMPOZJUM NAUKOWE „POSTĘPY W MEDYCYNIE ZAKAŻEŃ”
Warszawa, 06 – 07 grudnia 2024 r.

dr n. med. Joanna Kubiak-Pulkowska



SZPITAL
UNIwersytecki NR 2
IM. DR. JANA BIZIELA
W BYDGOSZCZY

Inwazyjna choroba grzybicza (IFD, invasive fungal disease)

- jest zakażeniem narządowym o etiologii grzybiczej
- inwazyjna choroba grzybicza oznacza wystąpienie objawów klinicznych z zajętego narządu z jednoczesnym potwierdzeniem obecności grzyba w materiale tkankowym zajętego narządu
- IFD może być diagnozowana jako możliwa, prawdopodobna lub potwierdzona, zgodnie z kryteriami EORTC
- najczęstszymi postaciami mikrobiologicznymi powodującymi IFD są kandydozy/kandydemie, aspergilozy oraz inne zakażenia grzybami pleśniowymi (ang. non-*Aspergillus* mycelial fungi – NAMF), w tym mukormykozy, fusariozy i scedosporiozy
- ok. 200 gatunków grzybów zostało uznane za chorobotwórcze dla człowieka, a ok. 12 odpowiada za > 90% zakażeń grzybiczych u ludzi

WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action

Critical group



Cryptococcus neoformans



Candida auris



Aspergillus fumigatus



Candida albicans

High group



Nakaseomyces glabrata
(*Candida glabrata*)



Histoplasma spp.



Eumycetoma causative agents



Mucorales



Fusarium spp.



Candida tropicalis



Candida parapsilosis

Medium group



Scedosporium spp.



Lomentospora prolificans



Coccidioides spp.



Pichia kudriavzevii
(*Candida krusei*)



Cryptococcus gattii



Talaromyces marneffeii



Pneumocystis jirovecii

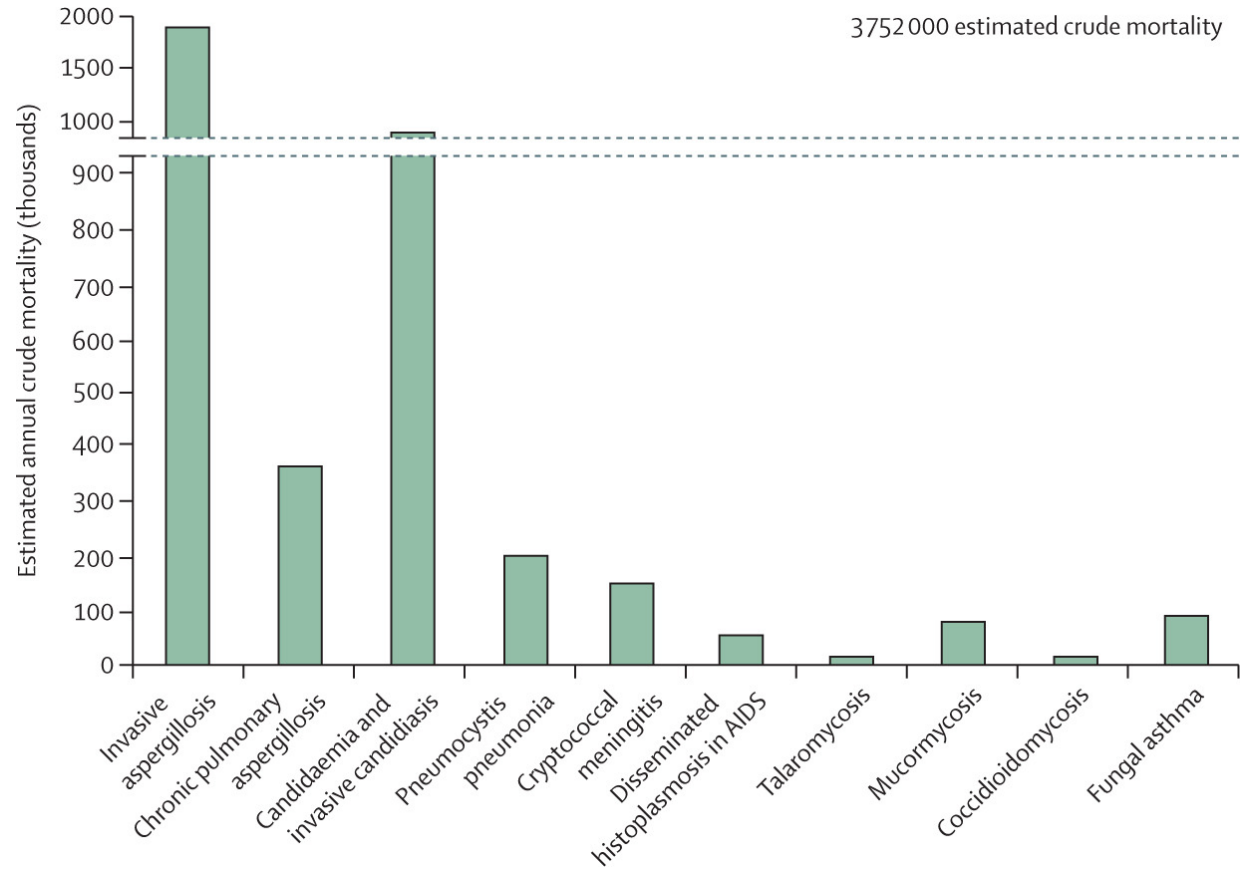
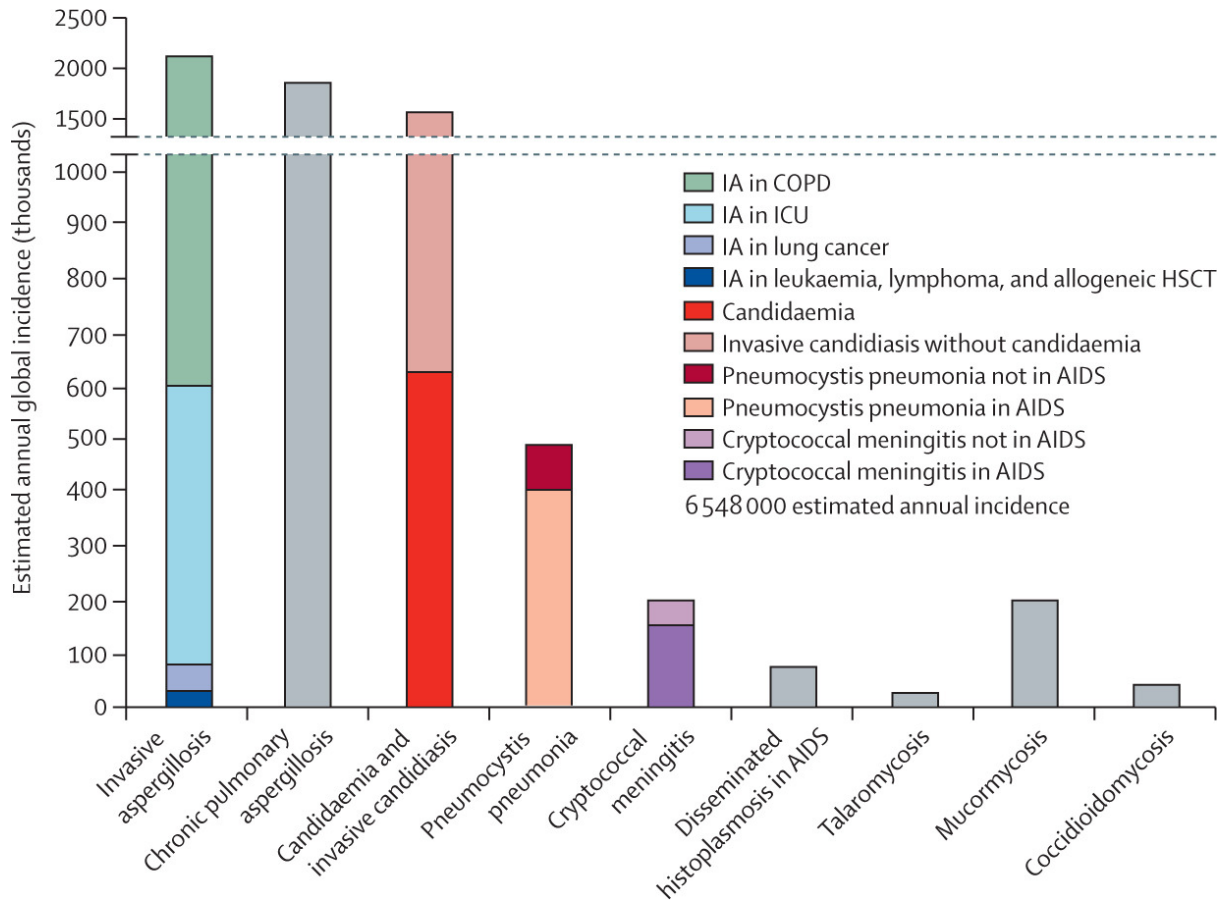


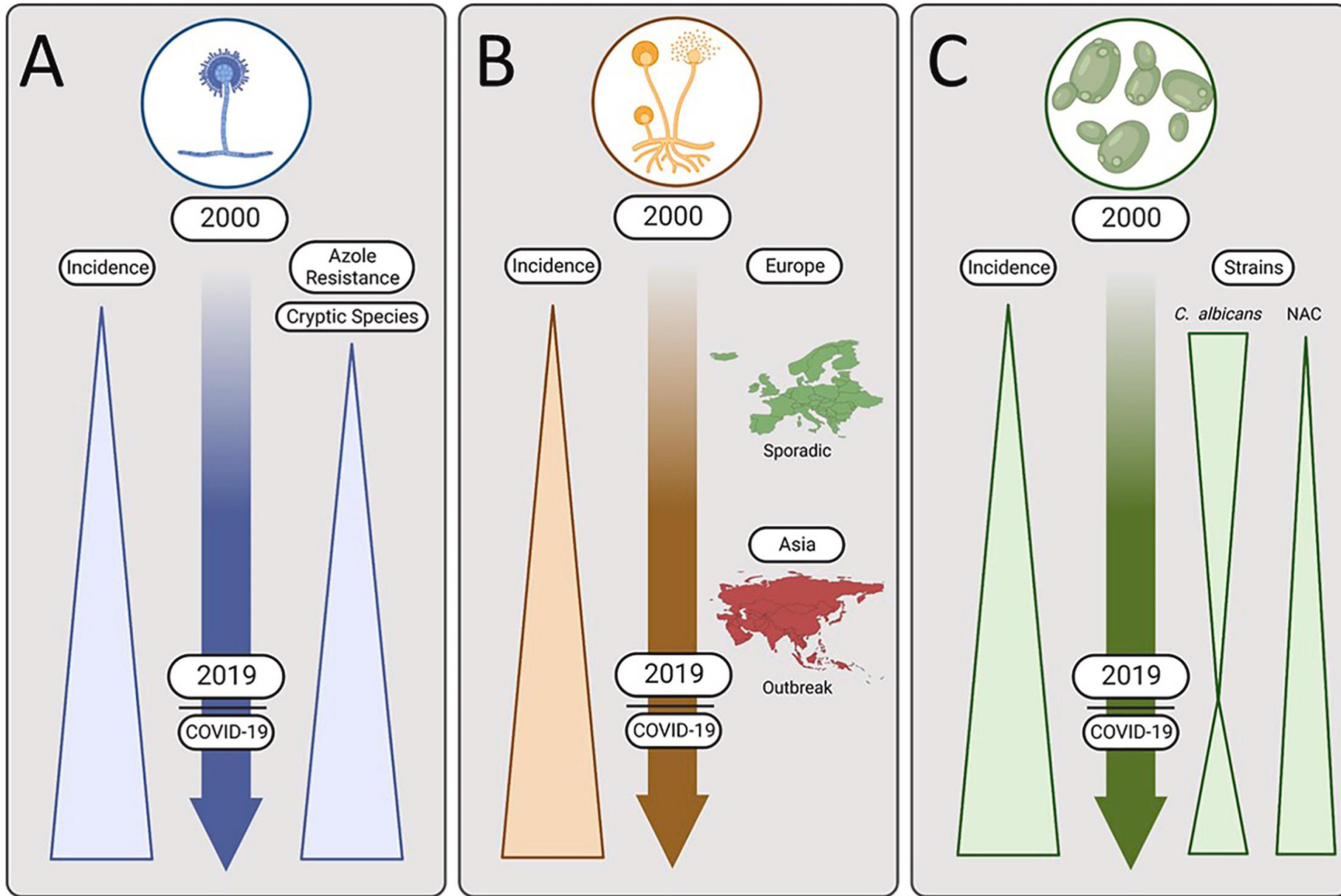
Paracoccidioides spp.

Epidemiologia – roczna zapadalność

INWAZYJNE ZAKAŻENIA GRZYBICZE - 6,5 miliona osób (3,8 miliona zgonów, 58,5%)

- **inwazyjna aspergiloza** – 2,1 miliona osób (1,8 miliona zgonów 85,2%)
- **przewlekła aspergiloza płucna** - 1,8 miliona osób (340 000 zgonów 18,5%)
- **zakażenie krwi o etiologii *Candida* lub inwazyjna kandydoza** – 1,6 miliona osób (995 000 zgonów, 63,6%)
- **zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis*** dotyka 505 000 osób (214 000 zgonów, 42,4%)
- **kryptokokowe zapalenie opon mózgowych** dotyka 194 000 osób (147 000 zgonów, 75,8%)
- Inne poważne, zagrażające życiu zakażenia grzybicze dotykają około 300 000 osób, powodując 161 000 zgonów (53,7%).





**Host
criteria**

Immunosuppressive conditions
(*e.g.* haematologic cancer,
transplantation, treatment with
immune-modulating agents, *etc.*)

**Clinical
criteria**

**Suggestive radiological pattern
on chest CT** (*e.g.* nodule, mass
+/- halo sign, air crescent sign,
etc.)

**Mycological
criteria**

**Positive direct exam or culture in
nonsterile sites** (BAL,
bronchial aspirate or sputum)
OR
**Positive galactomannan and/or
PCR** (serum or BAL)

**Proof of
invasion**

**Positive histopathology (+/- PCR),
direct exam or cultures in sterile sites**
(*e.g.* lung biopsy or pleural fluid)
AND
Evidence of infection
(histological, radiological or clinical)

Possible

Probable

Proven



Czynniki ryzyka



Kolonizacja

Długotrwały pobyt na oddziale intensywnej terapii
Antybiotyki o szerokim spektrum działania
Operacja jamy brzusznej (nieudana anastomoza)
Ostre martwicze zapalenie trzustki
Niedobór odporności (wadliwa odpowiedź Th-17)
Przeszczepianie narządów
Skrajne grupy wiekowe



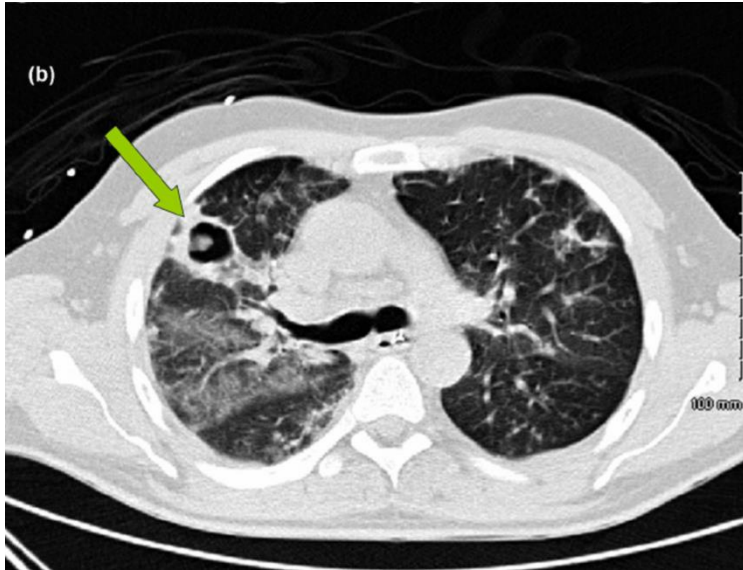
Nowotwory hematologiczne

Przeszczepianie narządów
Terapia sterydowa
Neutropenia
Zakażenia wirusowe (wirus grypy i SARS-CoV2)



Niekontrolowana cukrzyca

Przeszczep narządu (nerki)
Nowotwory hematologiczne i długotrwała profilaktyka azolowa (przełom)
Nadmiar żelaza
Noworodki
Oparzenia

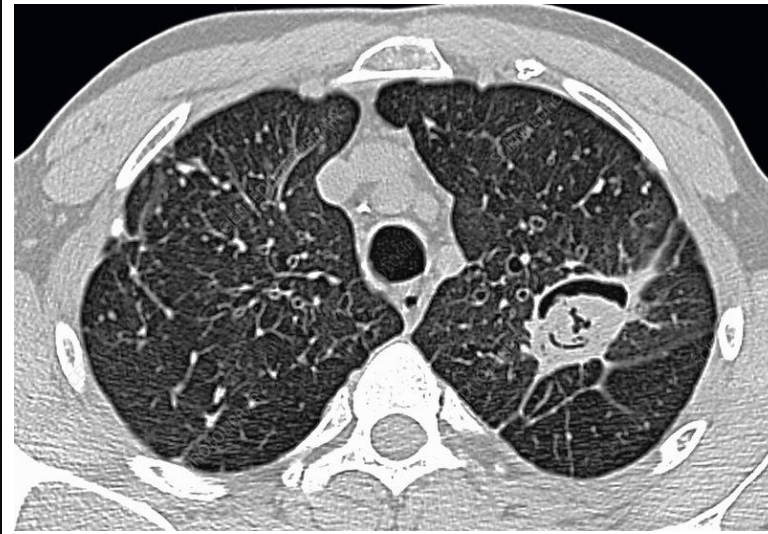


(b)

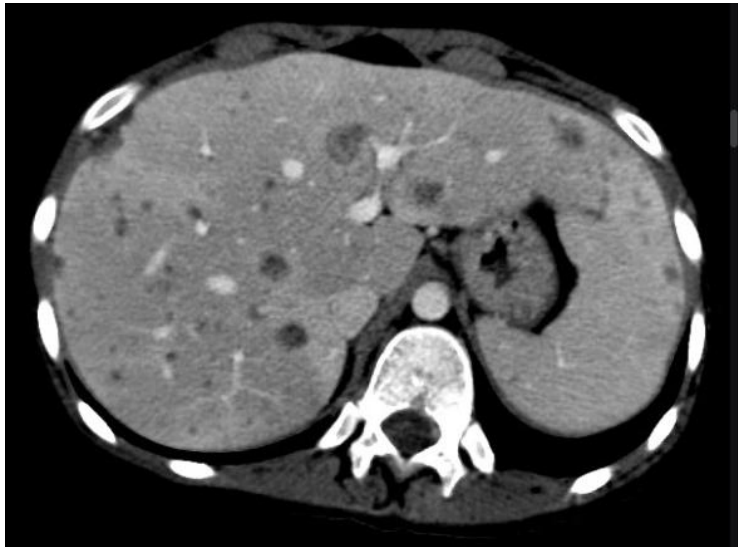
Desoubeaux G, Bailly É, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Med Mal Infect.* 2014 Mar;44(3):89-101.



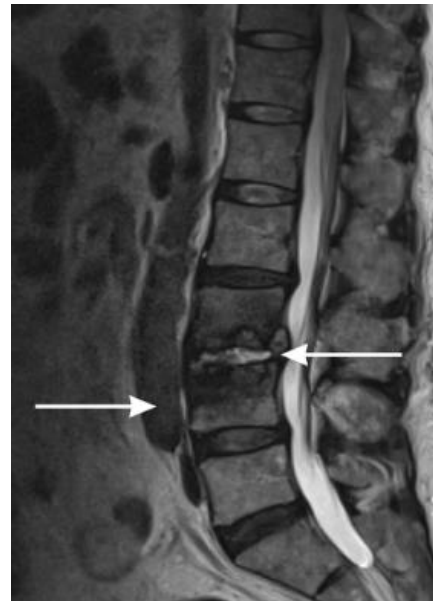
Radiology cases



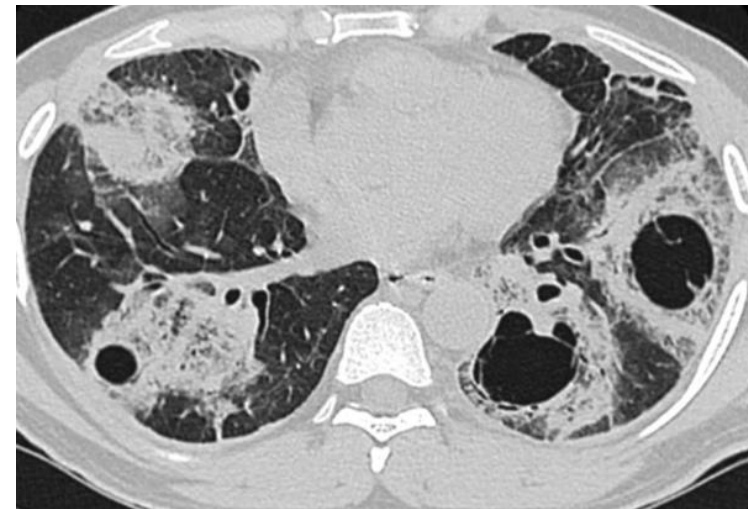
Radiopaedia.org



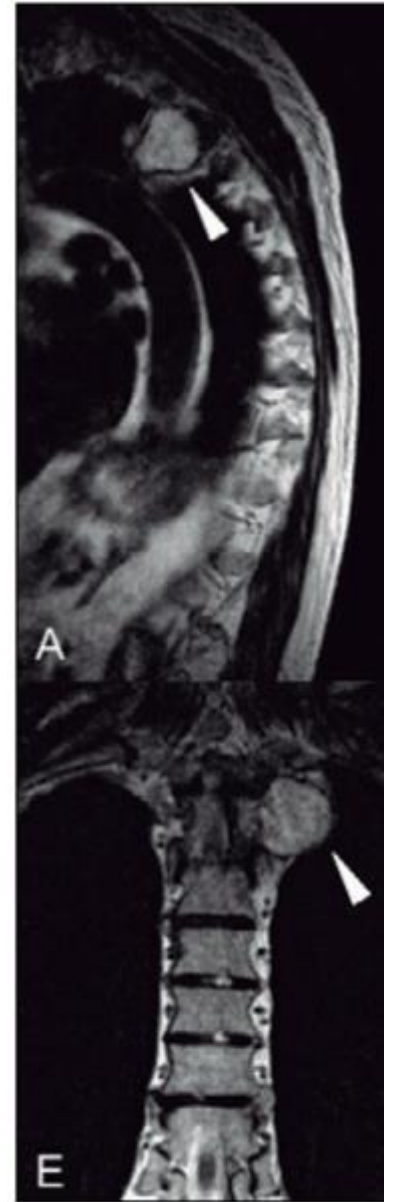
Radiopaedia.org



Gamaletsou MN et al 2022. Osteoarticular Mycoses. *Clin Microbiol Rev* 35:e00086-19.



Dubey, R., Sen, K.K., Mohanty, S.S. et al. The rising burden of invasive fungal infections in COVID-19, can structured CT thorax change the game. *Egypt J Radiol Nucl Med* 53, 18 (2022).



Pereira-Duarte M, Camino G, Estefan M, Kido G, Solá C, Gruenberg M. Criptococosis vertebral. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica [Vertebral cryptococosis. Case report and literature review]. *Rev Chilena Infectol.* 2019 Oct;36(5):656-662.

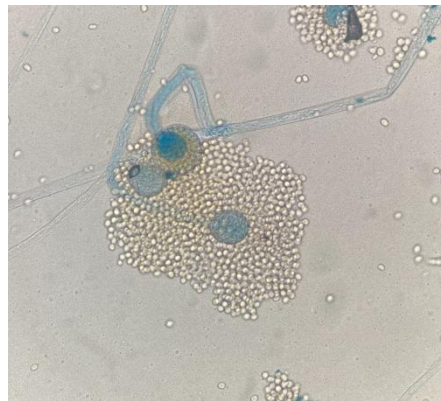
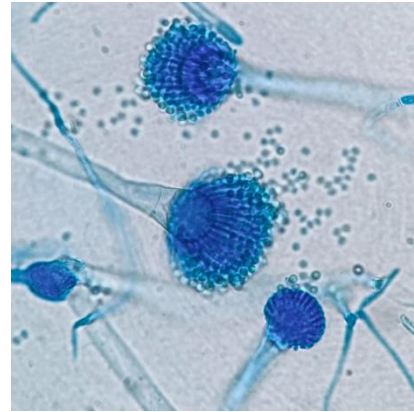
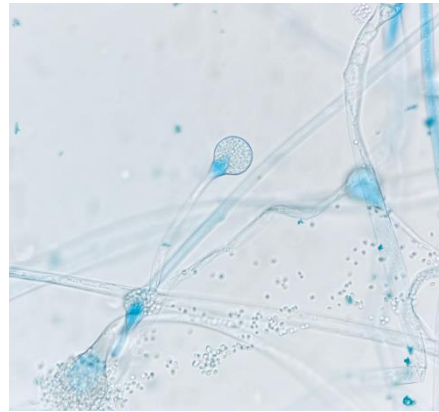
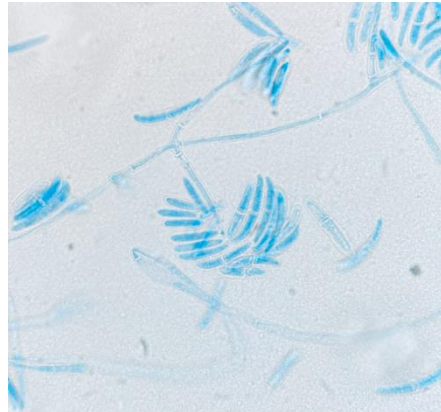
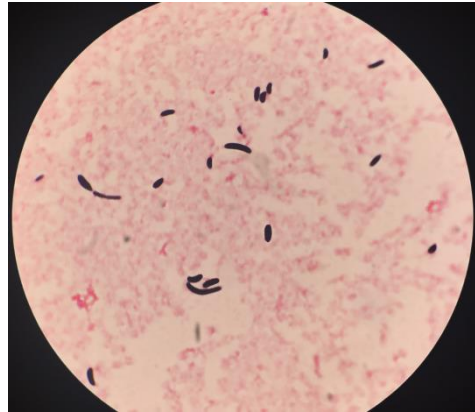
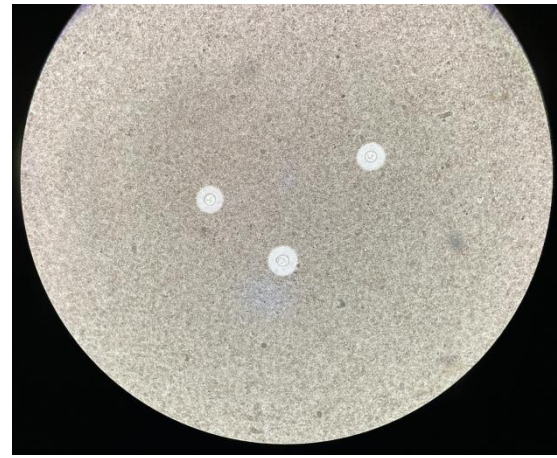
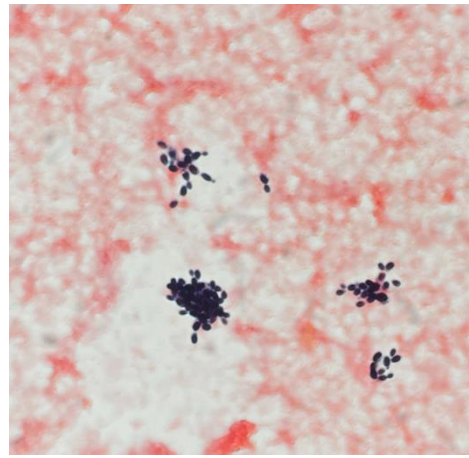
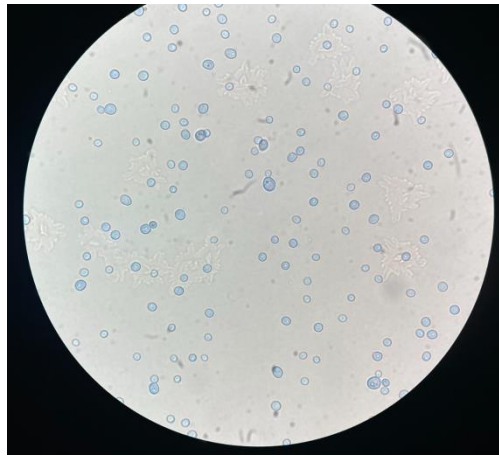
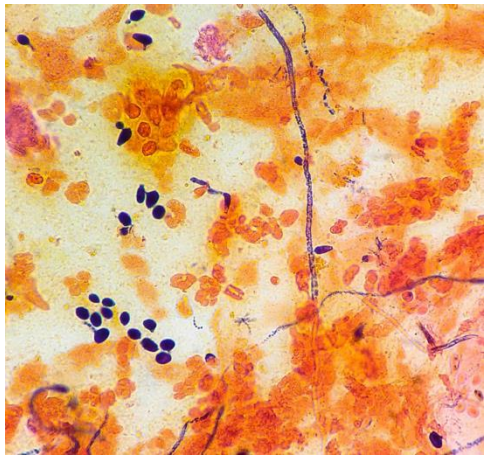
Przegląd metod laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych

A review of laboratory methods for diagnosis of invasive fungal infections

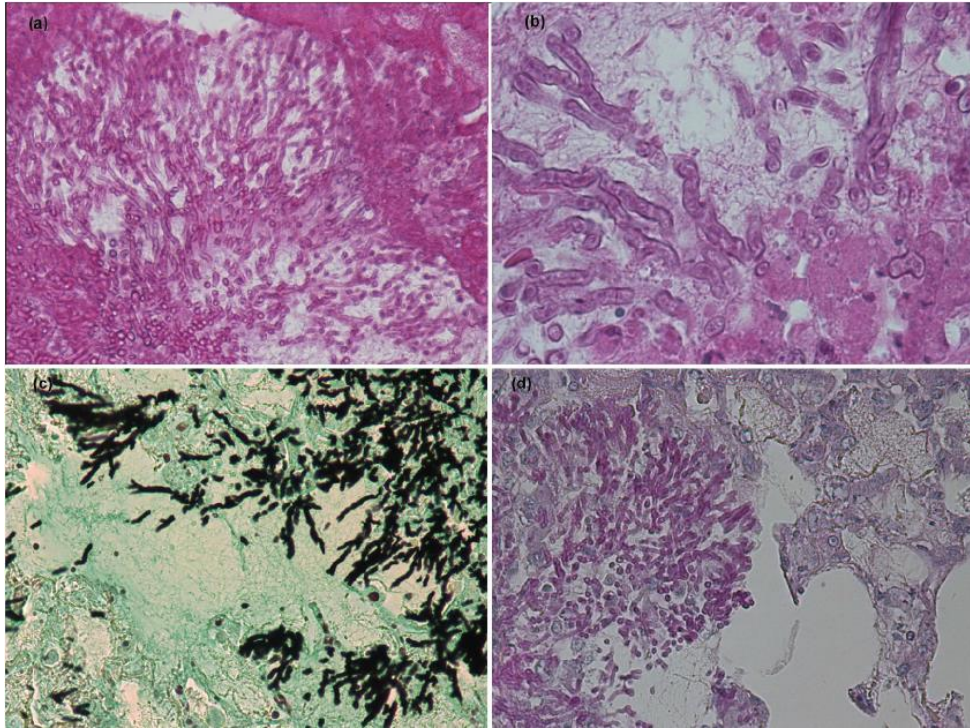
Beata Sulik-Tyszka ¹, Marta Wróblewska^{1,2,3}

Tabela 1. Materiał diagnostyczny w zależności od postaci klinicznej grzybicy

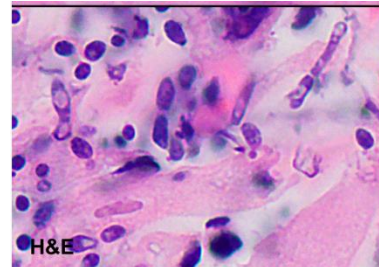
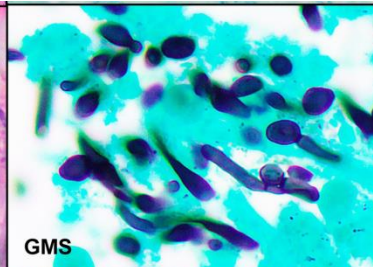
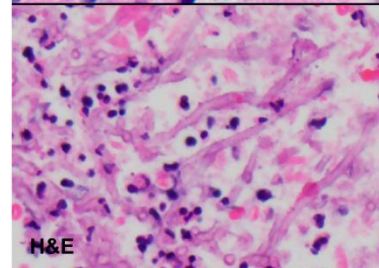
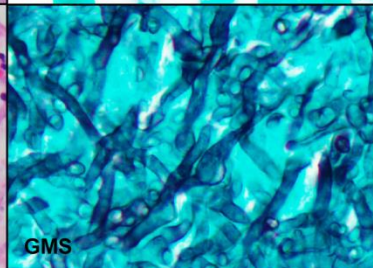
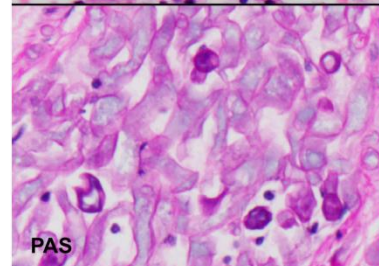
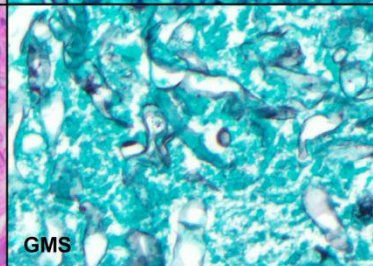
zakażenie przewodu pokarmowego	
przełyk	wycinek błony śluzowej
wątroba, śledziona	bioptat tkanki
żołądek	sok żołądkowy, wycinek błony śluzowej
drogi żółciowe	żółć
jama otrzewna	wysiłek otrzewnowy
grzybica układu oddechowego	plwocina popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe materiał pobrany przez szczoteczkowanie chronione oskrzeli bioptaty krew
fungemia	krew
fungemia odcewnikowa	krew krew z cewnika naczyniowego końcówka cewnika naczyniowego
grzybica ośrodkowego układu nerwowego	płyn-mózgowo-rdzeniowy krew
grzybicze zapalenie zatok	aspirat z zatok lub materiał pobrany endoskopowo
grzybicze zapalenie struktur wewnętrznych oka	próbka ciała szklistego
grzybica układu moczowego	mocz



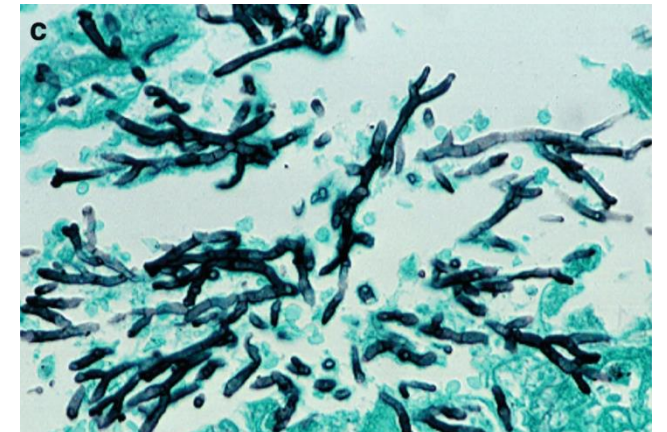
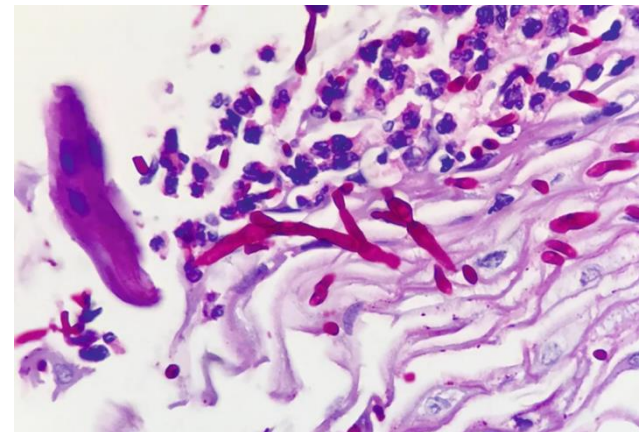
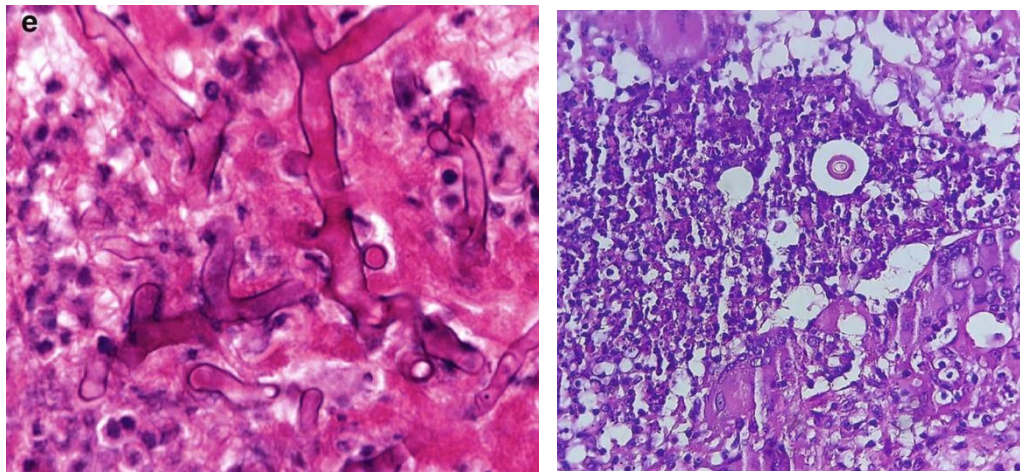
mgr Tomasz Skalski,
Zakład Mikrobiologii Klinicznej i
Diagnostyki Molekularnej, Szpital
Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy



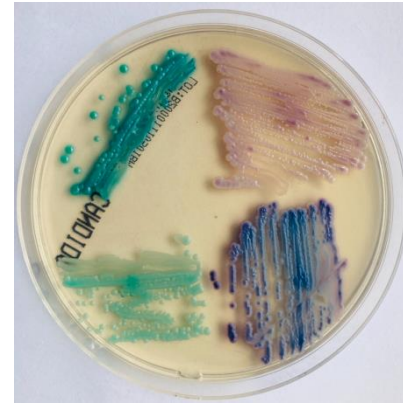
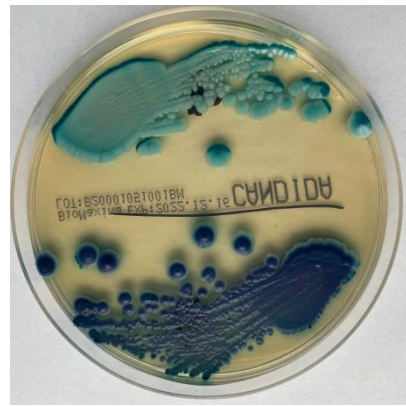
Desoubeaux G, Bailly É, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: updates and recommendations. *Med Mal Infect.* 2014 Mar;44(3):89-101.

 <p>H&E</p>	 <p>GMS</p>	<p><i>Candida spp</i> Morphology: Small irregular yeasts 2-5 microns in greatest dimension with narrow-based budding. Commonly see hyphae and/or pseudohyphae depending on species. Differential: <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Aspergillus spp</i>, other hyaline fungi Stains: Forms highlighted well by PAS or GMS stains. Usually visible (and basophilic) on H&E.</p>
 <p>H&E</p>	 <p>GMS</p>	<p><i>Aspergillus spp</i> Morphology: Septate hyphae with parallel cell walls, 3-10 microns in width. Fruiting bodies only present when in communication with an airspace. Globose swellings possible, particularly after treatment. Differential : <i>Fusarium</i>, <i>Scedosporium apiospermum</i> complex, Mucorales, dematiaceous fungi Stains: Forms highlighted by PAS or GMS staining. Also visible on H&E.</p>
 <p>PAS</p>	 <p>GMS</p>	<p>Mucorales (<i>Zygomycetes</i>) Morphology: Pauciseptate, broad, ribbon-like hyphae that show variable width (3-30 microns). Aggressively angioinvasive. Differential: <i>Aspergillus spp</i>, other hyaline fungi Stains: Forms highlighted well by PAS stain. Poor staining with GMS. Fontana-Masson negative.</p>

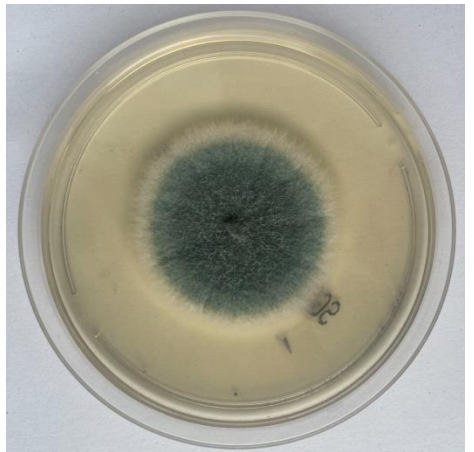
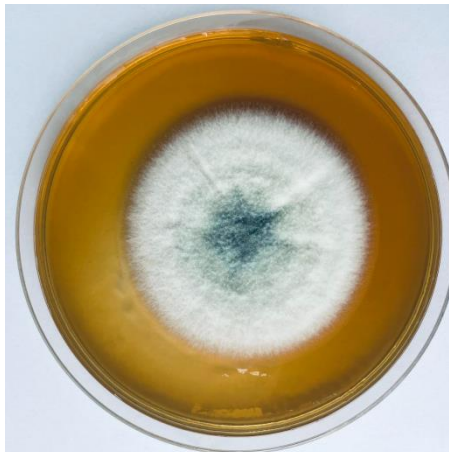
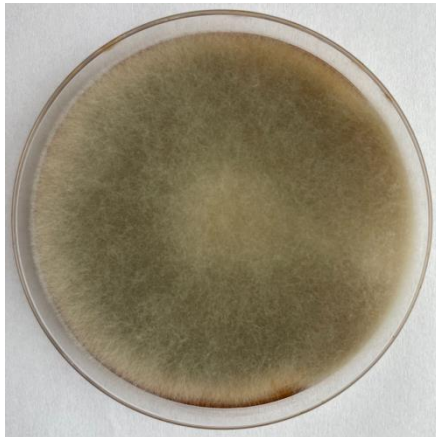
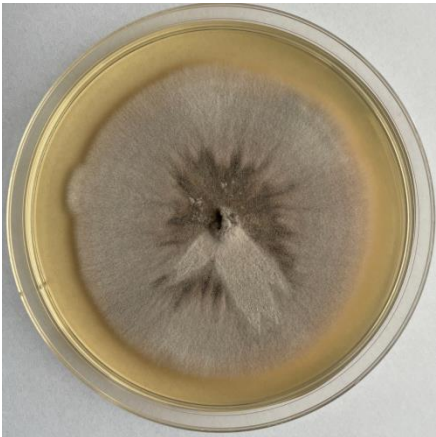
What Is New in Fungal Infections? Parsons, Meredith G. et al. *Modern Pathology*, Volume 36, Issue 6, 100187



Jurado, L.F., López-Panqueva, R.d.P. (2019). Histopathology. In: Turgut, M., Challa, S., Akhaddar, A. (eds) *Fungal Infections of the Central Nervous System*. Springer, Cham.



mgr Tomasz Skalski,
Zakład Mikrobiologii Klinicznej i
Diagnostyki Molekularnej, Szpital
Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

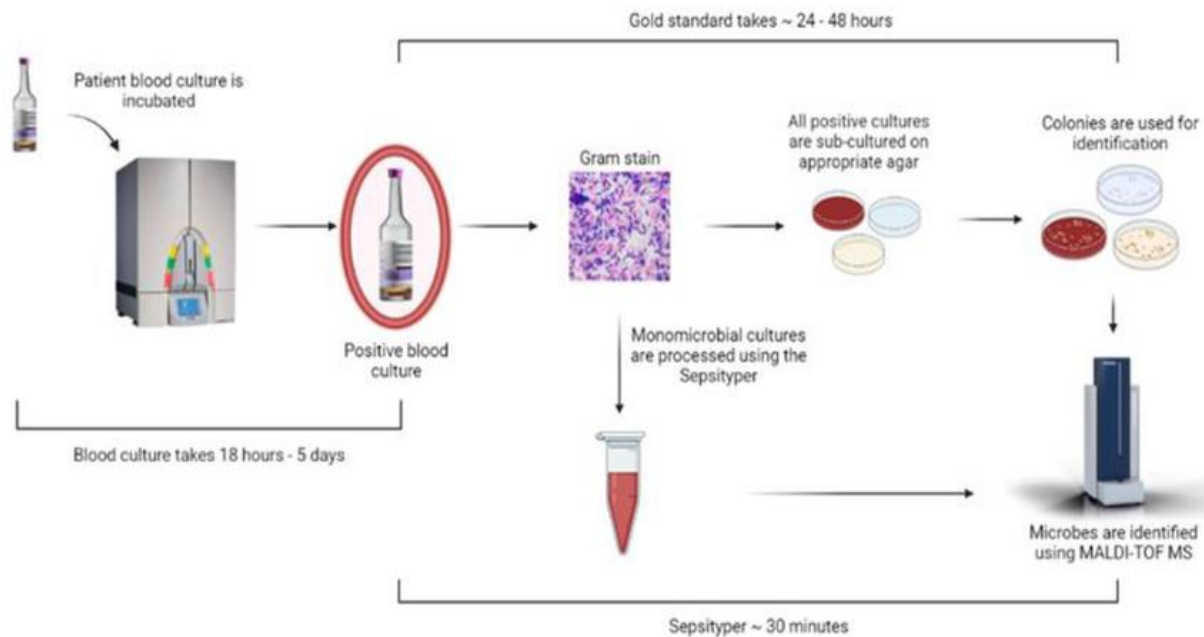
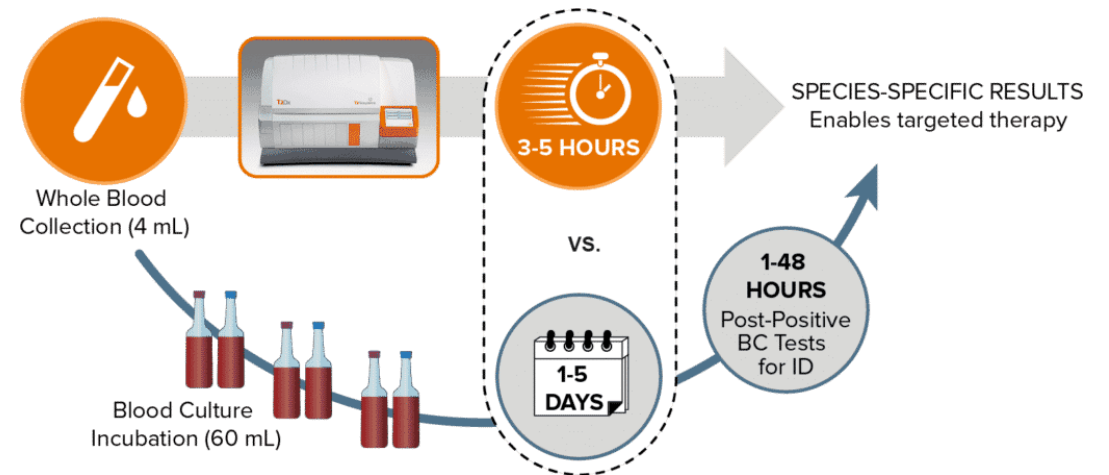


Posiewy krwi

czułość posiewu krwi

- drożdżaki - 50 do 95 %,
- pleśnie - 1 do 5 %

T2MR



- *Candida albicans* ,
- *Nakaseomyces glabrata* (dawniej *Candida glabrata*) ,
- *Candida parapsilosis* ,
- *Candida tropicalis*
- *Pichia kudriavzevii* (dawniej *Candida krusei*)

Przegląd metod laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych

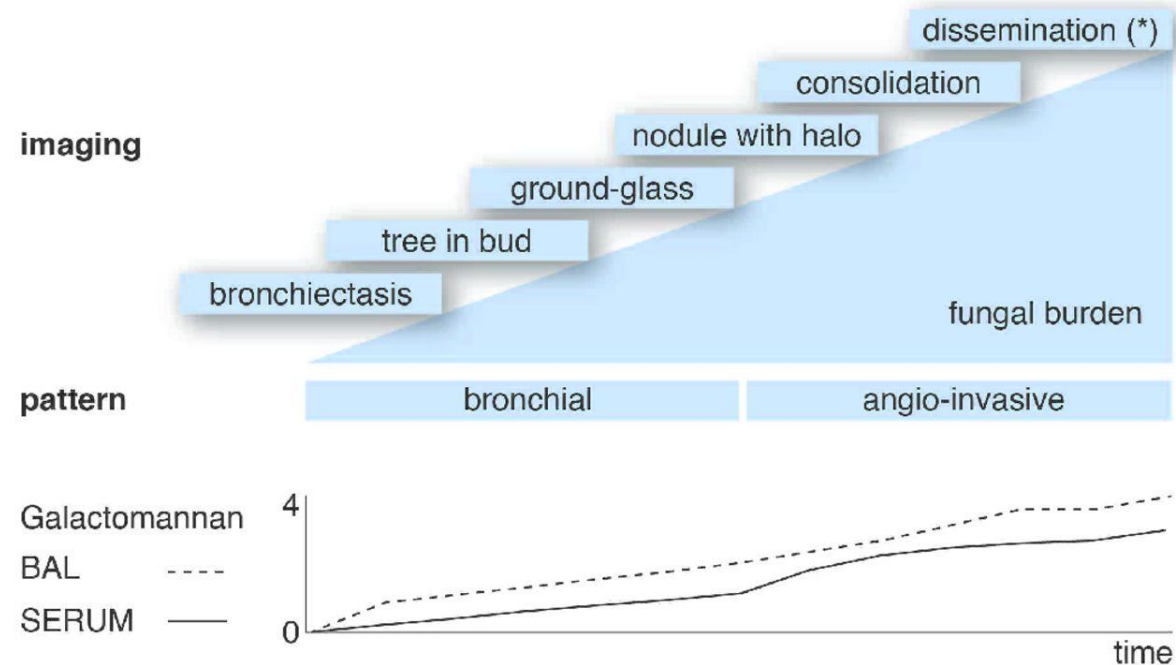
A review of laboratory methods for diagnosis of invasive fungal infections

Beata Sulik-Tyszka ¹, Marta Wróblewska ^{1,2,3}

Antygen / przeciwciało	Czynnik etiologiczny zakażenia	Czułość	Swoistość
1,3-beta-D-glukan (BG)	<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., <i>Trichosporon</i> spp., <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Acremonium</i> spp., <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> .	50 – 100% (1 pg/ml)	44 – 98%
<hr/>			
mannan (Mn) – EIA	<i>Candida</i> spp.	40 – 62% (0,5 ng/ml)	98%
mannan (Mn) – aglutynacja lateksowa		28% (2,5 ng/ml)	86 – 100%
przeciwciała antymannanowe (A-Mn)		53 – 62,5%	65 – 94%
mannan (Mn) + przeciwciała antymannanowe (A-Mn)		89,3 – 100%	63 – 100%
galaktomannan (GM) – ELISA	<i>Aspergillus</i> spp.	90 – 93% (< 1 ng/ml)	60 – 95%
galaktomannan (GM) – aglutynacja lateksowa		80 – 90% (15 ng/ml)	40 – 90%
glukuronoksylomannan (GXM) – ELISA		95,6 – 100%	96 – 100%
glukuronoksylomannan (GXM) – aglutynacja lateksowa	<i>Cryptococcus</i> spp.	100%	95,7 – 99,8%

Galaktomannan – GM

- test zwalidowany do diagnostyki IA
- u chorych z **neutropenią wysokiego ryzyka zaleca się oznaczenie GM w surowicy dwa razy w tygodniu**, przy czym test uznaje się za dodatni, gdy uzyska się wynik $\geq 0,5$ w dwóch kolejnych badaniach
- służy jako wskaźnik odpowiedzi na leczenie
- w **BAL** dodatni, gdy $GM > 1,0$;
- w **CSF**, gdy $GM \geq 0,7$ w pojedynczym lub $\geq 0,5$ w dwóch kolejnych badaniach
- wyższa czułość u pacjentów neutropenicznych !

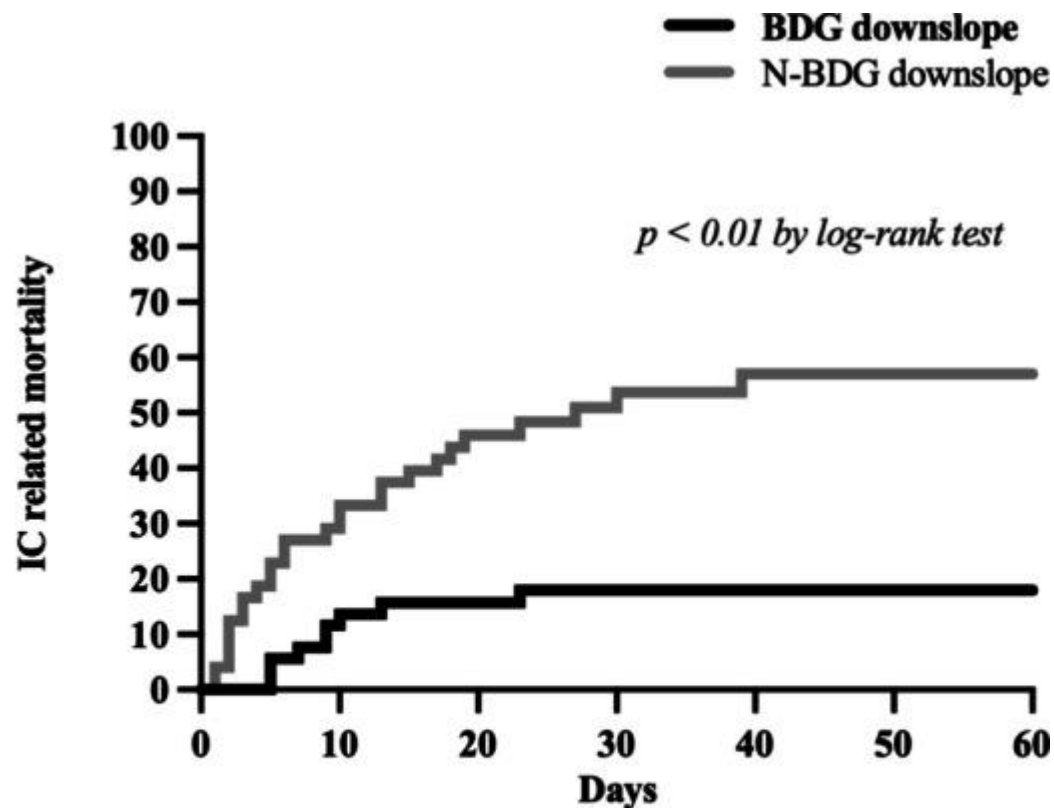


* lesions evolve to air crescent and cavity when neutrophils recover
BAL: bronchoalveolar lavage.

- **Falszywie ujemny:**
u pacjentów leczonych lekami p/grzybiczymi
gdy w organizmie są obecne p/ciała p/GM
- **Falszywie dodatni**
u pacjentów leczonych piperacyliną z tazobaktamem
i innymi betalaktamami, albuminami

B-D-Glukan (BDG)

- składnik ściany komórkowej drożdży i grzybów pleśniowych (*Candida* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Acremonium* spp., *Fusarium* spp.)
 - obecność BDG w surowicy potwierdza IFD, ale nie pozwala na rozróżnienie czynnika etiologicznego
 - częstość uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych ogranicza praktyczne zastosowanie tego testu w diagnostyce zakażeń grzybami pleśniowymi
 - **obecnie nie jest to zalecane badanie służące do rozpoznawania IFD (EORTC/MSGERC)**
- **Fałszywie dodatni**
 - jednoczesnej bakteriemii,
 - stosowaniu hemodializy z użyciem błon celulozowych,
 - narażenie tkanek na działanie gazy bawełnianej i innych materiałów, które mogą zawierać glukany,
 - podawanie produktów krwiopochodnych oraz niektóre środki przeciwdrobnoustrojowe, takie jak amoksycylina z kwasem klawulanowym, piperacylina z tazobaktamem, kotrimoksazol, kolistyna, cefepim, ertapenem i inne, które sugerują zanieczyszczenie fragmentami grzybów podczas produkcji
 - leczenie immunoglobuliną ludzką
 - **Fałszywie ujemne**
 - hiperbilirubinemia,
 - hipertriglicydemia,
 - leczenie p/grzybicze – profilaktyczne lub empiryczne,
 - azytromycyna, pentamidyna i.v.



- 103 pacjentów
- spadek BDG w surowicy był związany ze zmniejszoną śmiertelnością, a gwałtowny spadek okazał się dobrym predyktorem poprawy klinicznej w inwazyjnej kandydozie

Patients at risk

BDG downslope	54	47	46	45	45	45	45
N-BDG downslope	49	33	27	24	23	23	23

PCR

Metody oparte na PCR są zazwyczaj bardzo czułe i szybkie, ale...

- drogie odczynniki i instrumenty, - dedykowana przestrzeń,
- doświadczony personel, - fałszywie dodatnie wyniki w przypadku skażenia materiału

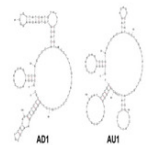
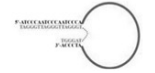

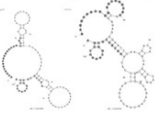
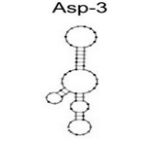
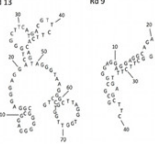
Characteristic	<i>Candida</i>		<i>Candida and Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>				
	Blood Culture	PCR in Blood	β -D-glucan	Blood Culture	PCR in Blood	BAL Culture	BAL PCR	Galacto
Sensitivity ^b	++	+++ / +++++	+++	+	+++	++	+++	+++
Specificity ^b	+++	+++	+	++++	+++	++	+++	++
Low cost	+++	+	+++	+++	+	+++	+	++
Rapidity	+ ^c	++++	++++	+ ^d	++++	+	++++	++
Requires less skilled personnel	++++	+	++	++++	+	++++	+	+++
Contamination risk ^e	+	+++	++	+	+++	+++	+++	-
Antifungal resistance identification	++++	- ^f	-	+	- ^f	++++	- ^f	-
Polyfungal infection detection	+	+++	-	+	+++	-	+++	-
Follow-up of antifungal therapy success	+	+++	+	+	+++	-	-	+
Diagnostic yield during antifungal therapy	+	+++	+	+	+++	+	+++	+

Bakterie Gram+	Bakterie Gram-
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Komplex <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> <i>Bacteroides fragilis</i> Enterobacterales Komplex <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> Grupa <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus</i> <i>Salmonella</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Drożdże	Geny Oporności na Antybiotyki
<i>Candida albicans</i> <i>Candida auris</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	Karbapenemazy IMP KPC OXA-48-like NDM VIM Oporność na kolistynę <i>mcr-1</i> ESBL CTX-M Oporność na metycylinę <i>mecA/C</i> <i>mecA/C</i> and MREJ (MRSA) Oporność na wankomycynę <i>vanA/B</i>



Aptamery to krótkie jednoniciowe sekwencje DNA, RNA, kwasów ksenonukleinowych (XNA, kwasy nukleinowe ze szkieletem nie zbudowanym z rybozy lub deoksyrybozy), a nawet peptydu, które mogą wiązać jedną z rodziny określonych cząsteczek docelowych.

Summary of aptamers developed so far for the diagnostics and/or treatment of fungal infections.

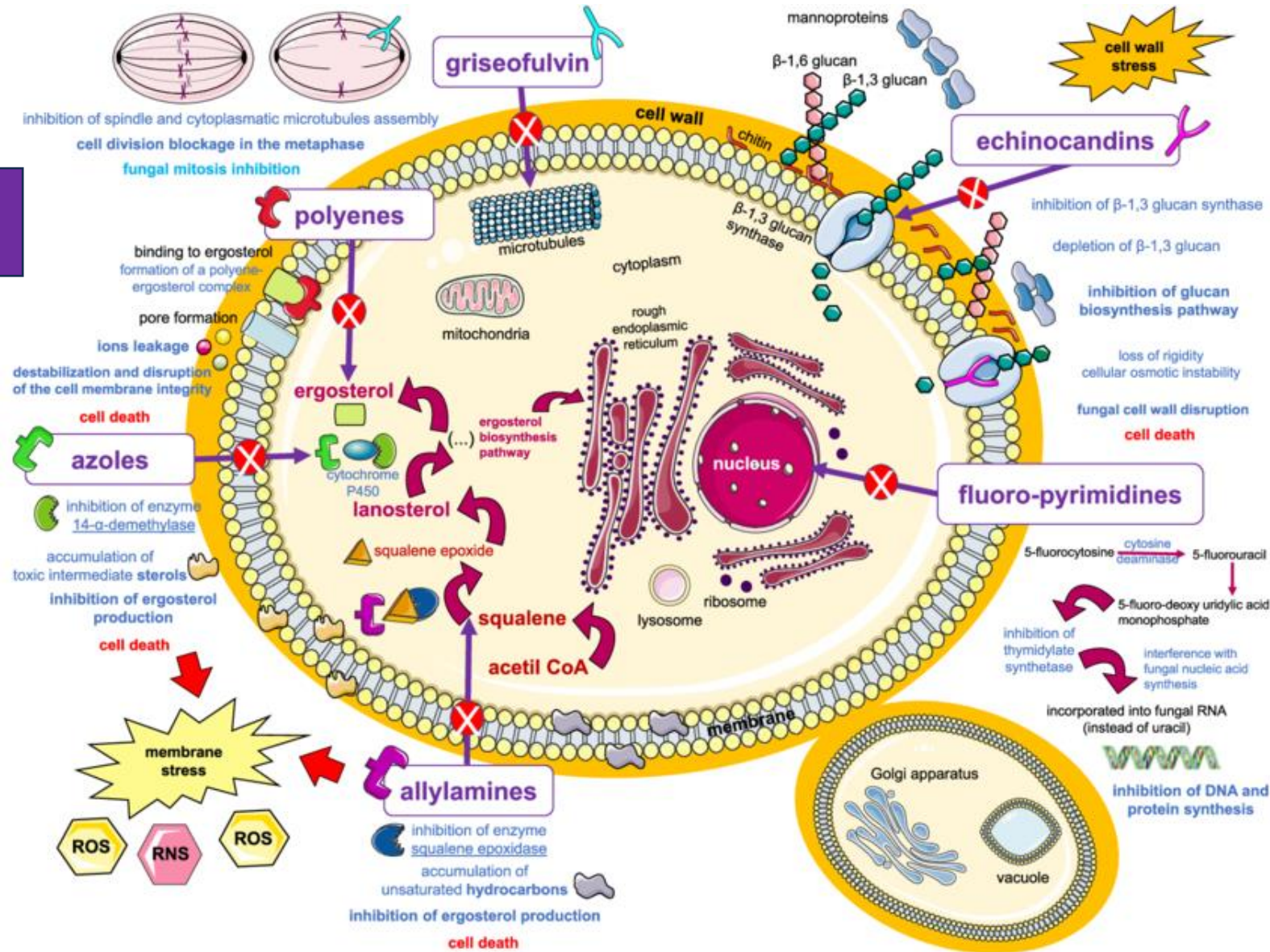
Targets	Target Molecules	Aptamer Type/Name	Sequence of the Aptamer (5' to 3')	Secondary Structures of the Aptamer	Testing Platform	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Reference
<i>Candida albicans</i>	(1→3)-β-D-glucans	dsDNA/AU1 and AD1	GCGGAATTCGAACAGTCCGAGCC-N60-GGGTCAATGCGTCATA		ELONA	91.94	92.31	Tang et al. [8]
<i>Candida albicans</i>	(1→3)-β-D-glucans	dsDNA/A1, A4, A5, and A6	TCTAGAATCCCAATCCCAATCCCA-50N-ACCCTAAAGCTT		AGSCS	89.65	92.68	Hua et al. [19]
<i>Candida albicans</i>	(1→3)-β-D-glucans	dsDNA/AD1	GCGGAATTCGAACAGTCCGAGCCACACGTTGTGAGAAGGGTGTATCATGTATTCGTGTTTCCTT TCGTCATTCTTTGCTCTGGGGTCAATGCGTCCATAGGATCCCGCAAAAAAAAAA		Aptamer binding to gold nanoparticles	-	-	Clack et al. [20]
<i>A. fumigatus</i> and <i>C. albicans</i>	Whole cell	DNA	Multiple aptamers		Fluorescence microscopy	-	-	Milnes [22]
<i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , and <i>A. niger</i>	Spores	ssDNA/Asp-3	CGTTTGGGCGGTATGAGTTGCGGGGTATACCGCAG		Cell-SELEX	-	-	Woo Seo et al. [23]
<i>Candida</i> species	Various	ssDNA	Polyclonal SELEX aptamer library	-	Flow-cytometry, Fluorometric microtiter plate assays, Fluorescence microscopy	-	-	Kneifße et al. [21]
Azole class antifungal drugs	Posaconazole	DNA/Rd 13, Rd 9	CGGGGGAGGCGGAGGGAGGACTGGGGCTTCATTGACGTTCTCACAGTAGGGTAAGGGC TTAGGTGGTTGGTGCTG CGCGGGGAGGAGGAGGCGACTGGGGCTTCTTTGACGTTTC		GFET	-	-	Wiedman et al. [3]

Amfoterycyna B

Flukonazol
Worikonazol
Posakonazol
Izawukonazol

Anidulafungina
Kaspofungina
Mykafungina
Rezafungina

Flucytozyna

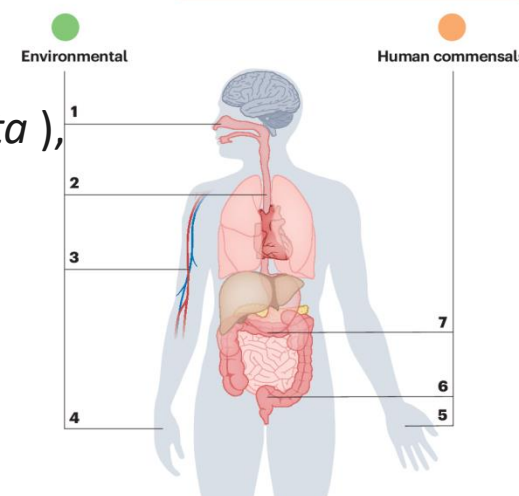
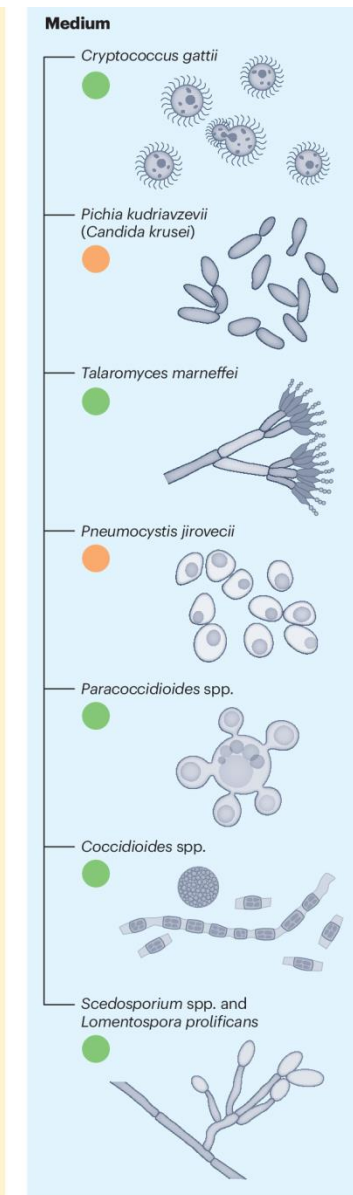
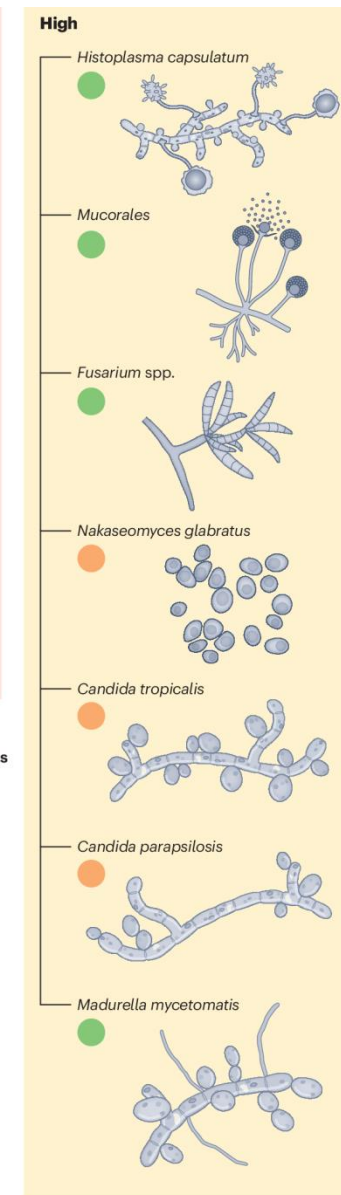
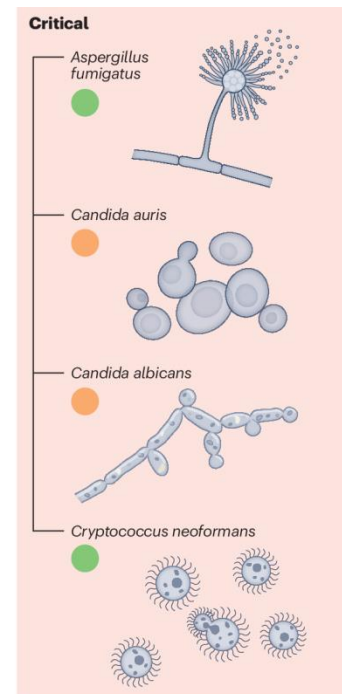


ADD FUNGUS/DRUG	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isav-sulf	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Rezafungin	Amphotericin B
SEE LEGEND										
Fungi										
Aspergillus fumigatus	0	±	++	++	++	±	±	±	0	+
Aspergillus niger	0	±	++	++	++	±	±	±	0	+
Aspergillus terreus	0	±	++	++	++	±	±	±	0	0
Aspergillus flavus	0	±	++	++	++	±	±	±	0	+
Candida albicans	++	+	+	+	+	++	++	++	++	+
Candida auris	0	±	±	±	±	++	++	++	+	±
Candida dubliniensis	++	+	+	+	+	++	++	++	+	++
Candida glabrata	±	±	±	±	±	++	++	++	++	++
C. guilliermondii	++	++	++	++	+	++	++	++	+	++
Candida krusei	0	0	+	+	+	++	++	++	+	++
Candida lusitanae	++	+	+	+	+	++	++	++	+	0
Candida parapsilosis	++	+	+	+	+	+	+	+	++	++
Candida tropicalis	++	+	+	+	+	++	++	++	++	++

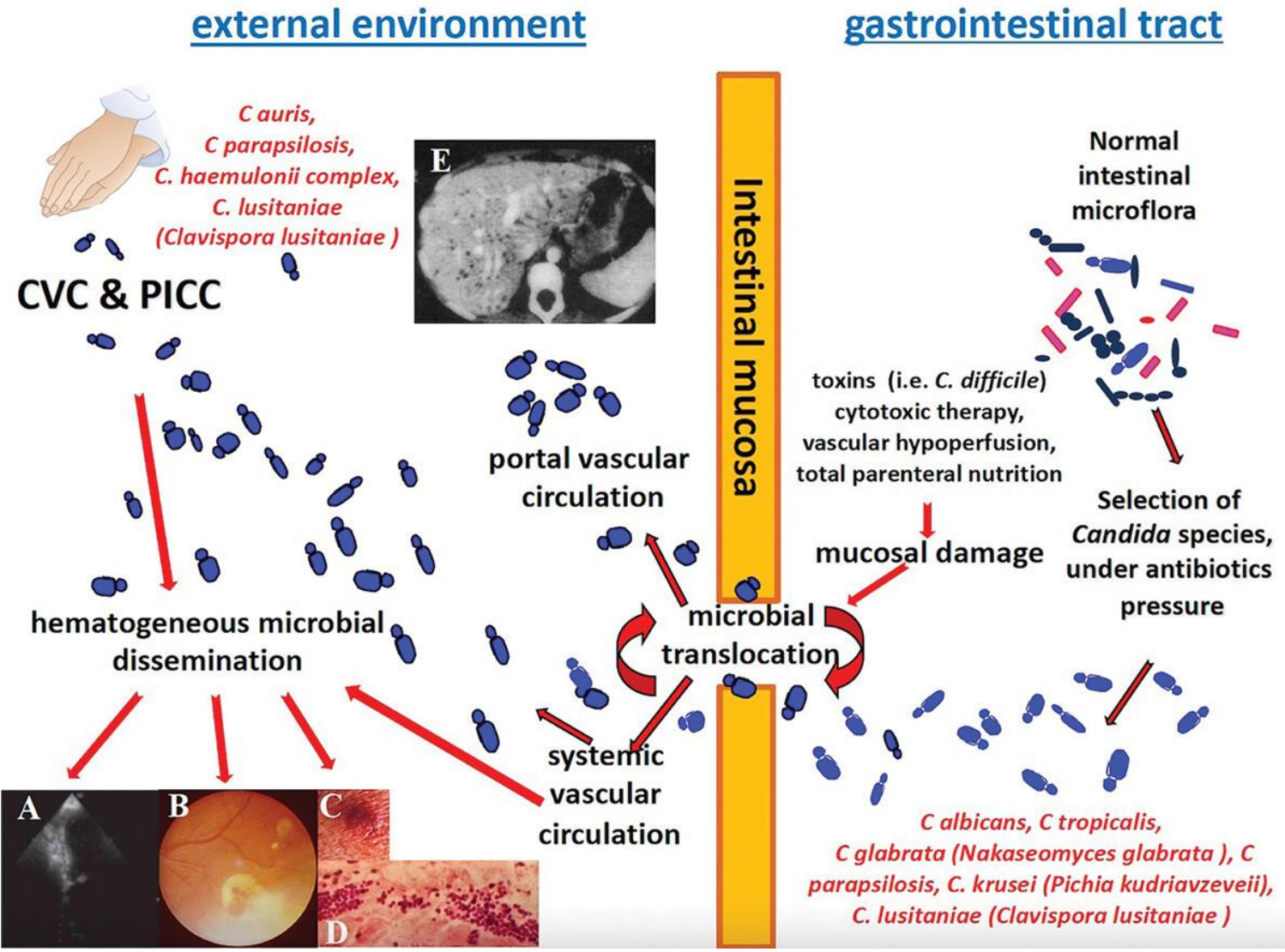
ADD FUNGUS/DRUG	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isav-sulf	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Rezafungin	Amphotericin B
SEE LEGEND										
Cryptococcus sp.	++	+	+	+	+	0	0	0	0	++
Dematiaceous molds	0	++	++	+	+	±	±	±	0	+
Fusarium sp.	0	±	±	±	±	0	0	0	0	±
Mucormycosis	0	0	0	+	+	0	0	0	0	++
Scedo apiospermum	0	0	+	±	±	0	0	0	0	0
L. prolificans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T. marneffeii	0	++	++	0	0	0	0	0	0	++
Trichosporon spp.	±	+	+	+	+	0	0	0	0	+
Dimorphic Fungi										
Blastomyces	±	++	+	+	+	0	0	0	0	++
Coccidioides	++	++	+	+	+	0	0	0	0	++
Histoplasma	±	++	+	+	+	0	0	0	0	++
Sporothrix	±	++	+	+	+	0	0	0	0	++

Kandydoza

- wskaźnik zapadalności na ICI wzrasta (od około 2,18/100 000 mieszkańców rocznie w latach 90. do 3,22/100 000 mieszkańców w ostatniej dekadzie)
- infekcje endogenne
- kandydemia jest najczęściej diagnozowanym objawem
- przypisywalna śmiertelność z powodu kandydemii i rozsianych zakażeń wynosi ~30%
- Około 90% zakażeń jest powodowanych przez:
 - *Candida albicans*,
 - *Nakaseomyces glabrata* (dawniej *Candida glabrata*),
 - *Candida parapsilosis*,
 - *Candida tropicalis*
 - *Pichia kudriavzevii* (dawniej *Candida krusei*)
- *Candida auris* !



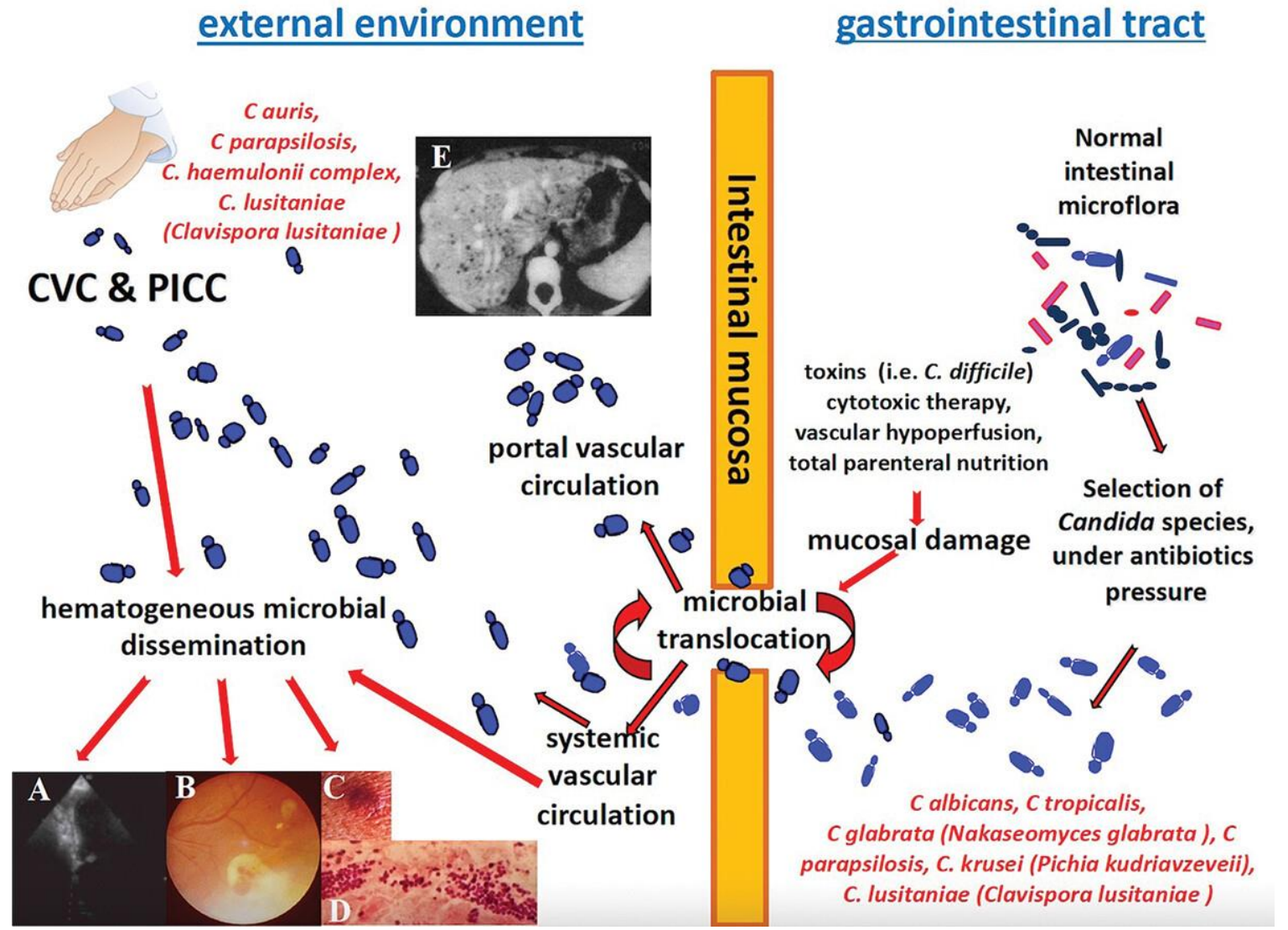
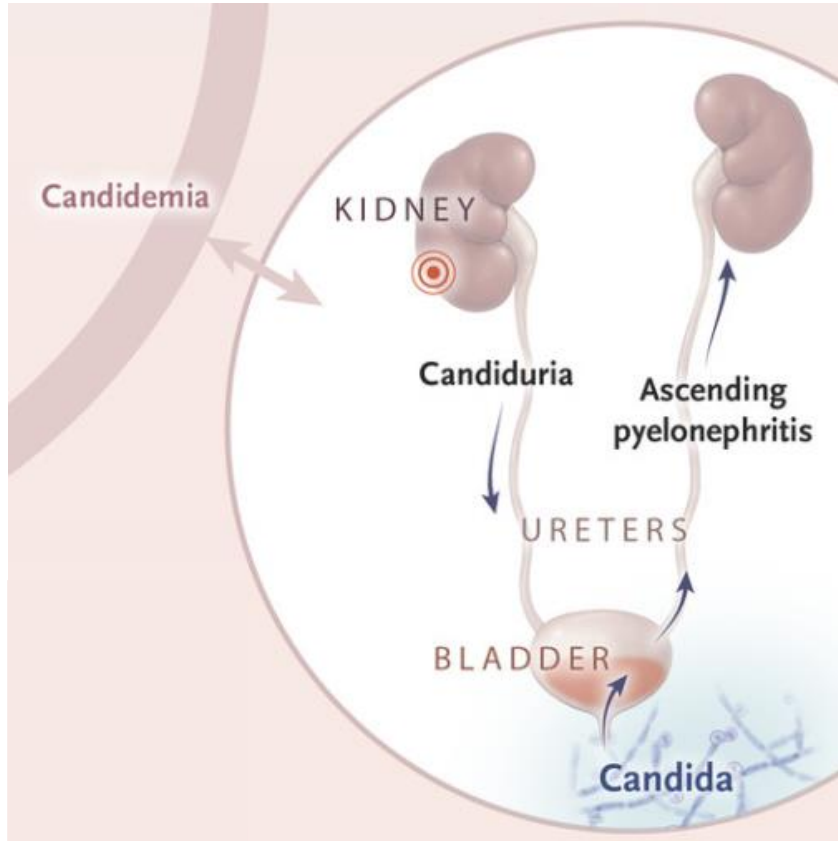
Kandydoza



Invasive Candidiasis, Bart Jan Kullberg, M.D., Ph.D., and Maiken C. Arendrup, M.D., Ph.D., N Engl J Med 2015;373:1445-1456

Oliva A, De Rosa FG, Mikulska M, Pea F, Sanguinetti M, Tascini C, Venditti M. Invasive Candida infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023 Jul-Dec;21(9):957-975.

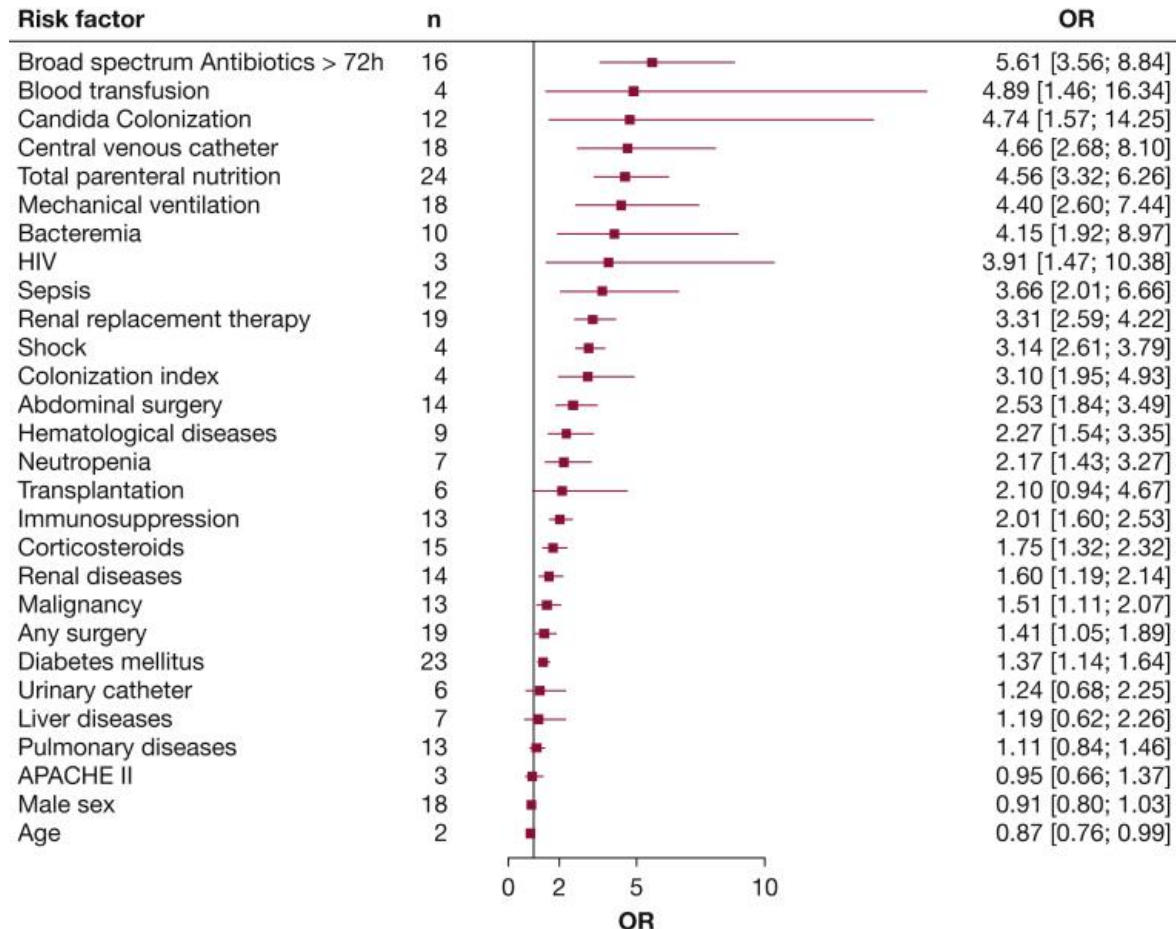
Kandydoza



Invasive Candidiasis, Bart Jan Kullberg, M.D., Ph.D., and Maiken C. Arendrup, M.D., Ph.D., N Engl J Med 2015;373:1445-1456

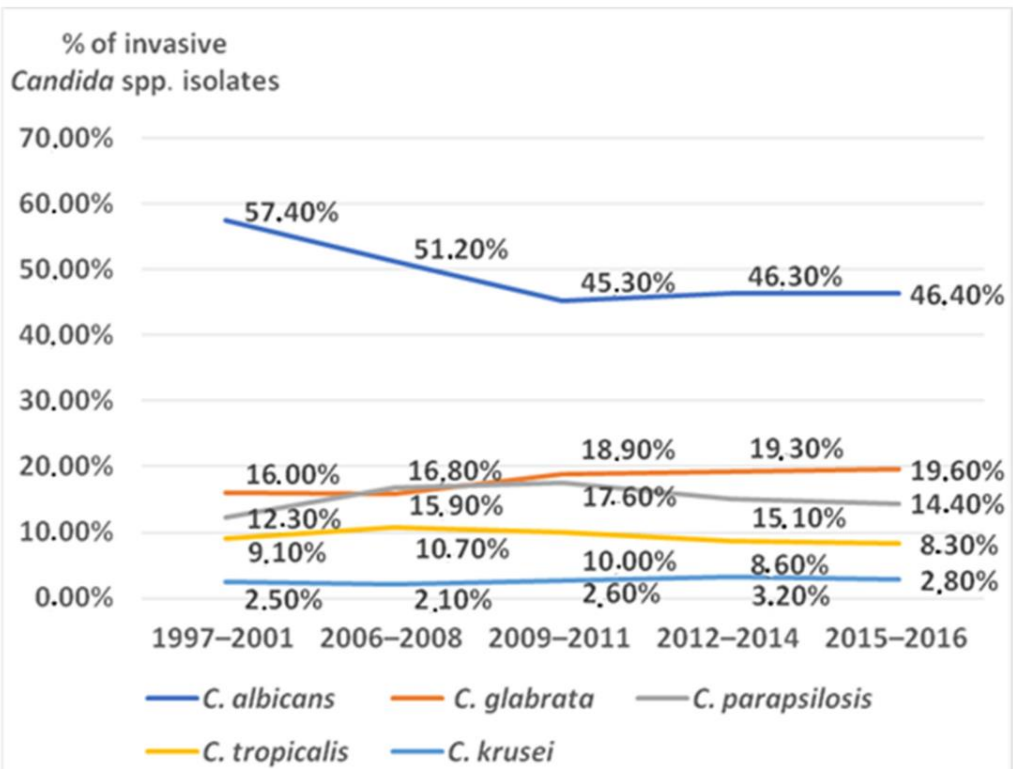
Oliva A, De Rosa FG, Mikulska M, Pea F, Sanguinetti M, Tascini C, Venditti M. Invasive Candida infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. Expert Rev Anti Infect Ther. 2023 Jul-Dec;21(9):957-975.

Kandydoza

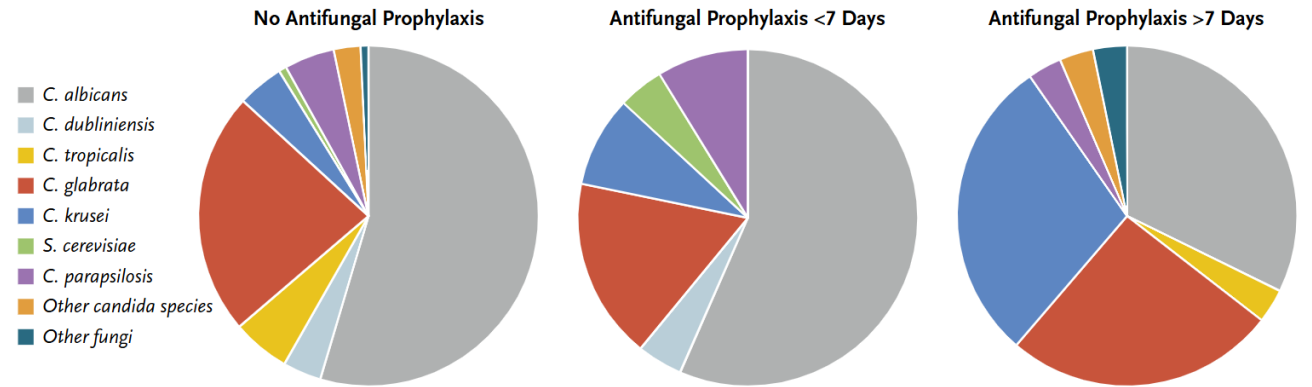


- Metaanaliza obejmująca 34 badania, oceniająca 29 czynników ryzyka
- Czynniki ryzyka związanymi z najwyższym ryzykiem inwazyjnego zakażenia *Candida* były:
 - antybiotyki o szerokim spektrum działania
 - transfuzja krwi
 - kolonizacja *Candida*
 - centralny cewnik żylny
 - całkowite żywienie pozajelitowe

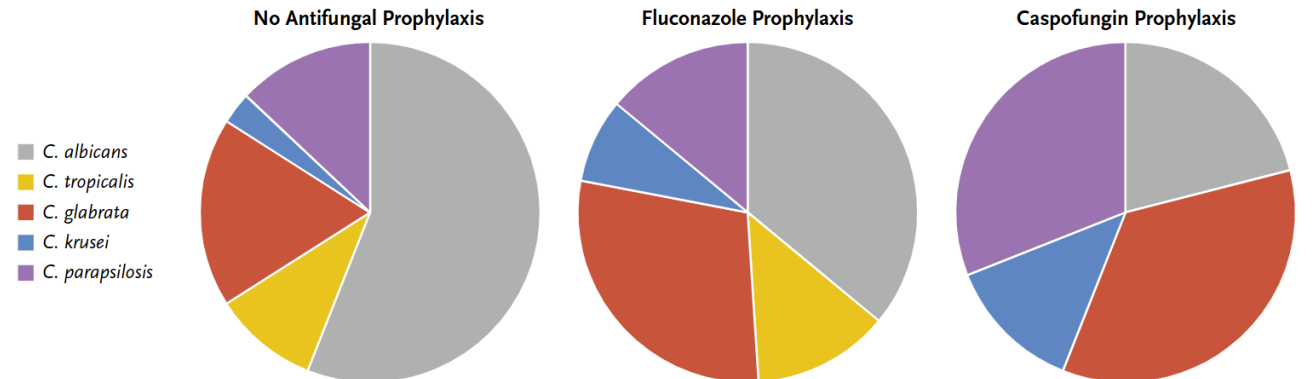
Figure 1. Candida species most frequently isolated in patients with invasive candidiasis during the SENTRY study.



A Distribution Based on Duration of Prophylaxis



B Distribution Based on Antifungal Agent Used for Prophylaxis



Kandydoza

ADD FUNGUS/DRUG	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isav-sulf	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Rezafungin	Amphotericin B
SANFORD GUIDE 熱病 SEE LEGEND										
<i>Candida albicans</i>	++	+	+	+	+	++	++	++	++	+
<i>Candida auris</i>	0	±	±	±	±	++	++	++	+	±
<i>Candida dubliniensis</i>	++	+	+	+	+	++	++	++	+	++
<i>Candida glabrata</i>	±	±	±	±	±	++	++	++	++	++
<i>C. guilliermondii</i>	++	++	++	++	+	++	++	++	+	++
<i>Candida krusei</i>	0	0	+	+	+	++	++	++	+	++
<i>Candida lusitanae</i>	++	+	+	+	+	++	++	++	+	0
<i>Candida parapsilosis</i>	++	+	+	+	+	+	+	+	++	++
<i>Candida tropicalis</i>	++	+	+	+	+	++	++	++	++	++

- czas trwania ogólnoustrojowej terapii to co najmniej **14 dni** po eradykacji *Candida* spp. z krwi oraz ustąpienie wszystkich objawów podmiotowych i przedmiotowych
- CVC ex.
- Badanie dna oka
- w przypadku inwazyjnej kandydozy głęboko umiejscowionej, np. przewlekłej kandydozy wątrobowo-śledzionowej lub kandydozy wewnątrzbrzuszej, czas leczenia zwykle waha się od kilku tygodni do 6 - 12 miesięcy i jest ustalany indywidualnie

Kandydemia - leczenie

➤ **Kandydemia u pacjenta bez neutropenii:**

echinokandyna

kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg/dobę

anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg/dobę

mykafungina: 100 mg/dobę

lub

flukonazol: dawka nasycająca 800 mg (12 mg/kg), następnie 400 mg (6 mg/kg) /dobę,

z wyjątkiem: – pacjentów krytycznie chorych

– chorych podejrzanych o zakażenie szczepem *Candida* spp. opornym na flukonazol

➤ **Kandydemia u pacjenta z neutropenią:**

echinokandyna

kaspofungina: dawka nasycająca 70 mg, następnie 50 mg/dobę

anidulafungina: dawka nasycająca 200 mg, następnie 100 mg/dobę

mykafungina: 100 mg/dobę

lub

formy lipidowe amfoterycyny B, 3-5 mg/kg/dobę (preferowana postać liposomalna)

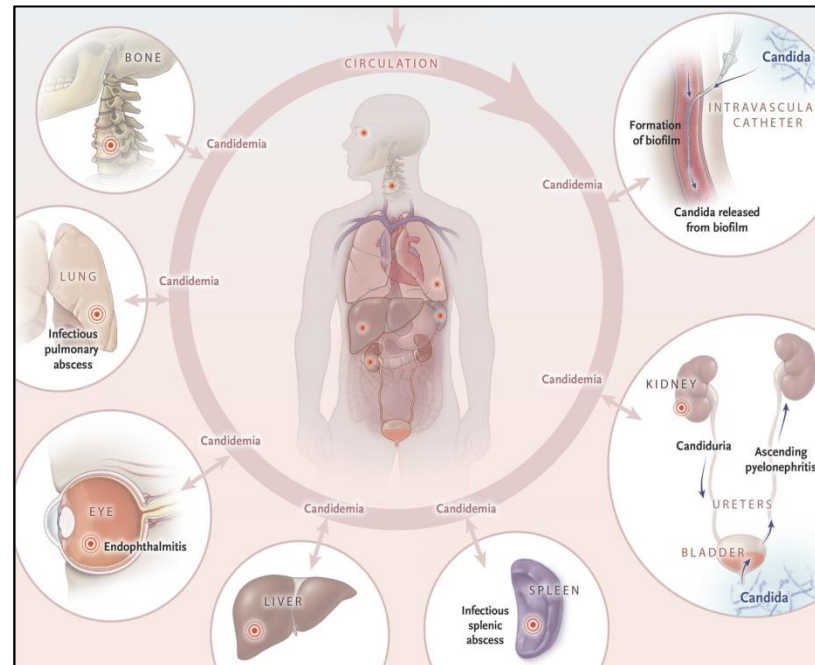
- kolonizacja **dróg oddechowych** szczepami *Candida* spp. występuje bardzo często (zwłaszcza u zaintubowanych pacjentów) natomiast zajęcie tkanki płucnej przez *Candida* spp. jest zjawiskiem niezwykle rzadkim, dlatego też izolacja *Candida* spp. z dróg oddechowych nie powinna być traktowana jako wskazanie do włączenia terapii przeciwgrzybiczej
- inwazyjna kandydoza płucna dotyczy najczęściej pacjentów hematoonkologicznych, głównie po przeszczepie szpiku
- są 2 postaci kliniczne inwazyjnej kandydozy płucnej: ropień oraz zapalenie płuc – obie postaci są najczęściej pochodzenia krwio pochodnego
- rozpoznawanie kandydozy płucnej powinno odbywać się na podstawie badań obrazowych (TK) i wymaga potwierdzenia hist-pat

Ośrodkowy układ nerwowy

- forma liposomalna amfoterycyny B, 3-5 mg/kg/dobę z dodatkiem lub bez flucytozyny
- zamiana amfoterycyny B na flukonazol 400-800 mg/dobę (6-12 mg/kg/dobę) jest możliwa jeżeli pacjent odpowiedział na leczenie wstępne
- czas terapii: do wycofania się zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym, ustąpienia objawów klinicznych i wycofania zmian radiologicznych
- zalecane jest usunięcie lub wymiana drenażu, shunt-u, stymulatora i innych obcych materiałów; jeżeli usunięcie jest niemożliwe deoksyholan amfoterycyny B podawany przez drenaż jest zalecany (0,01-0,5 mg amfoterycyny B rozpuszczone w 2 ml 5% - dekstrozy)

Osteomyelitis:

- flukonazol 400 mg/dobę (6 mg/kg /dobę) lub
- formy lipidowe amfoterycyny B przez 2-6 tygodni, następnie flukonazol przez 5-11 miesięcy lub
- echinokandyna przez co najmniej 2-3 tyg. następnie flukonazol



Zakażenia wewnętrzbrzuszne

- zaopatrzenie źródła, drenaż, opracowanie chirurgiczne
- echinokandyna – u pacjentów krytycznie chorych lub
- flukonazol: z wyjątkiem pacjentów krytycznie chorych i chorych podejrzanych o zakażenie szczepem *Candida* spp. opornym na flukonazol lub
- worikonazol
- długość terapii p/grzybiczej zależy od zaopatrzenia chirurgicznego oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie

IZW

- leczenie operacyjne oraz długotrwała terapia przeciwgrzybicza – dożylna terapia początkowa oraz doustna terapia supresyjna
- terapia początkowa:
 - – forma liposomalna amfoterycyny B - 3-5 mg/kg/dobę z dodatkiem lub bez flucytozyny lub
 - – echinokandyna (kaspofungina 150 mg/dobę lub anidulafungina 200 mg/dobę lub mykafungina 150 mg/dobę)
- zamiana na flukonazol (400-800 mg/dobę, 6-12 mg/kg/dobę) jest możliwa u pacjentów stabilnych klinicznie, u których wyhodowano szczepy *Candida* spp. wrażliwe na flukonazol oraz uzyskano ujemne kontrolne posiewy krwi
- terapia supresyjna:
 - – flukonazol lub worikonazol/posakonazol (dla szczepów niewrażliwych na flukonazol) u pacjentów z powikłaniami, sztuczną zastawką lub u tych, u których nie można było usunąć zastawki

Układ moczowy

- azole: jedynie flukonazol uzyskuje stężenie terapeutyczne;
- amfoterycyna B: jedynie klasyczna postać (deoksyholan) osiąga stężenia terapeutyczne
- flucytozyna: może być stosowana w leczeniu w wyjątkowych sytuacjach (gdy szczep *Candida* jest oporny na flukonazol, lub w przypadku nietolerancji flukonazolu), skuteczność to około 70%, w trakcie terapii łatwo dochodzi do powstania oporności

Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*



- ok. 5000 przypadków
- 91% oporności na flukonazol, 12% oporności na amfoterycynę B, 12% oporności na kaspofunginę i wyższa wrażliwość na mykafunginę i anidulafunginę
- śmiertelność BSI łącznie - 45%, w Europie 38%
- kład I i kład VI *C. auris* wykazuje wysoki wskaźnik BSI w porównaniu z innymi kladami

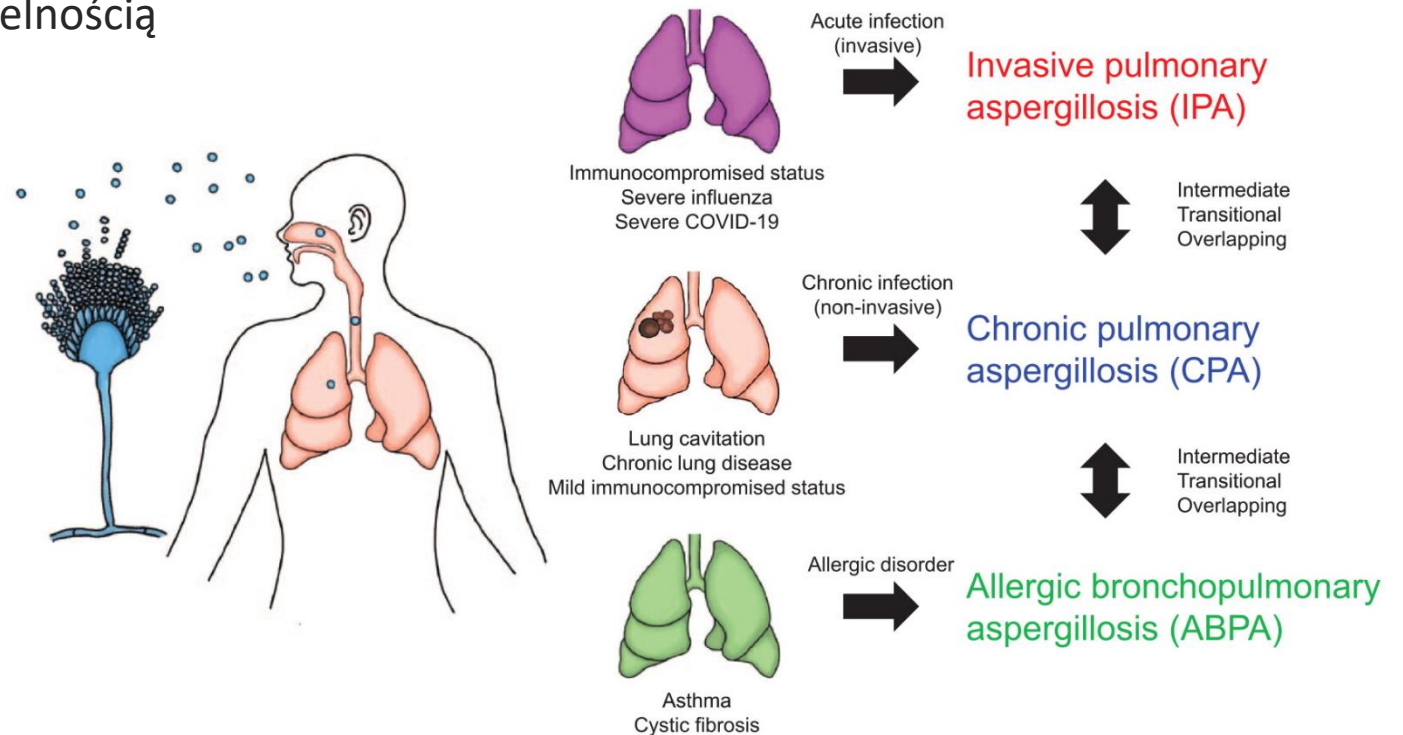
Tabela 1. Charakterystyka echinokandyn – właściwości farmakokinetyczne, reakcje niepożądane, interakcje z lekami [1–3].

	Kaspofungina	Mykafungina	Anidulafungina	Rezafungina
Sposób podania	Dożylny	Dożylny	Dożylny	Dożylny: 400LD/200 OW
Degradacja	W wątrobie (hydroliza, N-acetylacja, nieznacznie CYP3A)	W wątrobie (z udziałem arylosulfatazy, metyltransferazy, nieznacznie CYP3A)	W osoczu	
Wydalenie	Kał Mocz	Kał	Kał	Kał
Maksymalne stężenie w osoczu*	9,9	10,1	7,2	22,7
Okres półtrwania w osoczu (godziny)	9–11	15–17	26,5	129-133
Wiązanie z białkami osocza	97%	99%	99%	99%
Stężenie w organach wewnętrznych	Najwyższe w wątrobie i nerkach	2–3 razy wyższe niż w osoczu w wątrobie, nerkach, śledzionie, płucach	9–12 razy wyższe niż w osoczu, jednakowo w wątrobie, nerkach, śledzionie, płucach	
Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym, moczu, gałce ocznej	Poniżej terapeutycznego	Poniżej terapeutycznego	Poniżej terapeutycznego	
Najczęstsze działania niepożądane (2–5% leczonych)	Gorączka Zapalenie żył Wymioty	Gorączka Nudności Wymioty	Zaburzenia krzepnięcia Biegunka	gorączka, hipokaliemia, biegunka
Istotne interakcje z lekami	Takrolimus Cyklosporyna A Rifampicyna	Sirolimus Cyklosporyna A Nifedipina	Brak	Bardzo mało prawdopodobne

* – stężenia osiągnięte przy standardowym dawkowaniu.

Inwazyjna aspergilloza

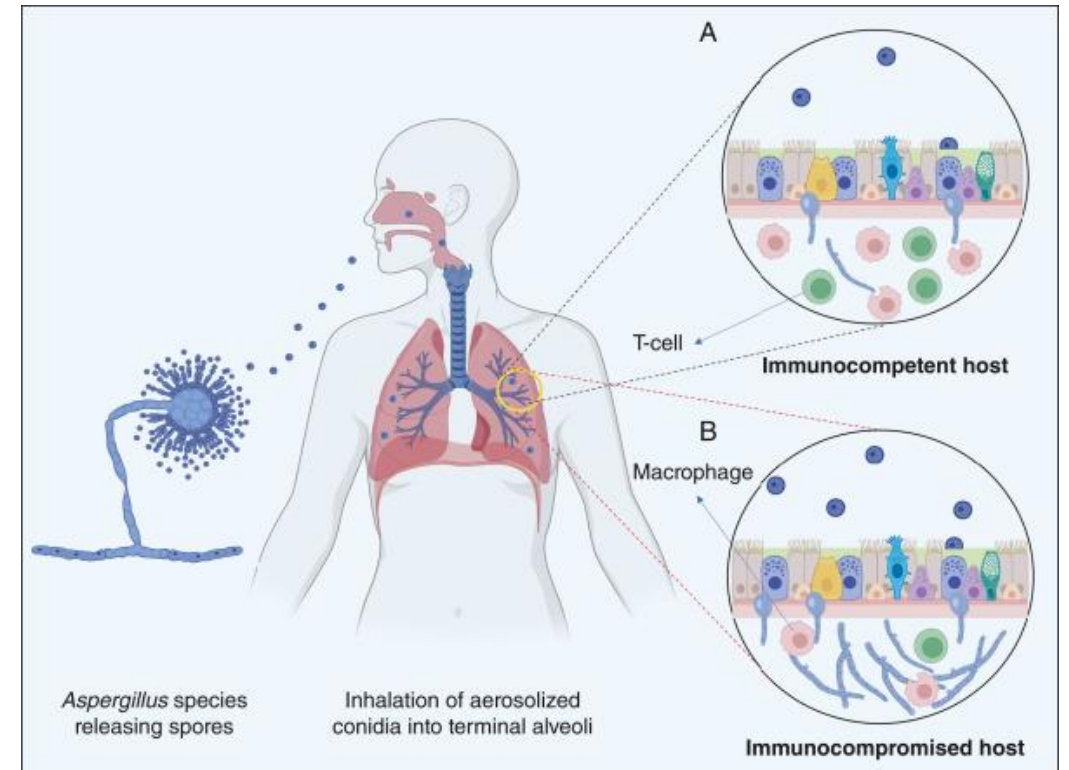
- jedna z najpoważniejszych inwazyjnych infekcji grzybiczych, z wysoką zachorowalnością, śmiertelnością i kosztami opieki
- *Aspergillus fumigatus* - najczęściej spotykany
- *Aspergillus flavus*,
- *Aspergillus niger*,
- *Aspergillus terreus*,
- *Aspergillus versicolor*
- *Aspergillus nidulans*
- wysoka śmiertelność – ok 60-70% związana z opóźnionym rozpoznaniem

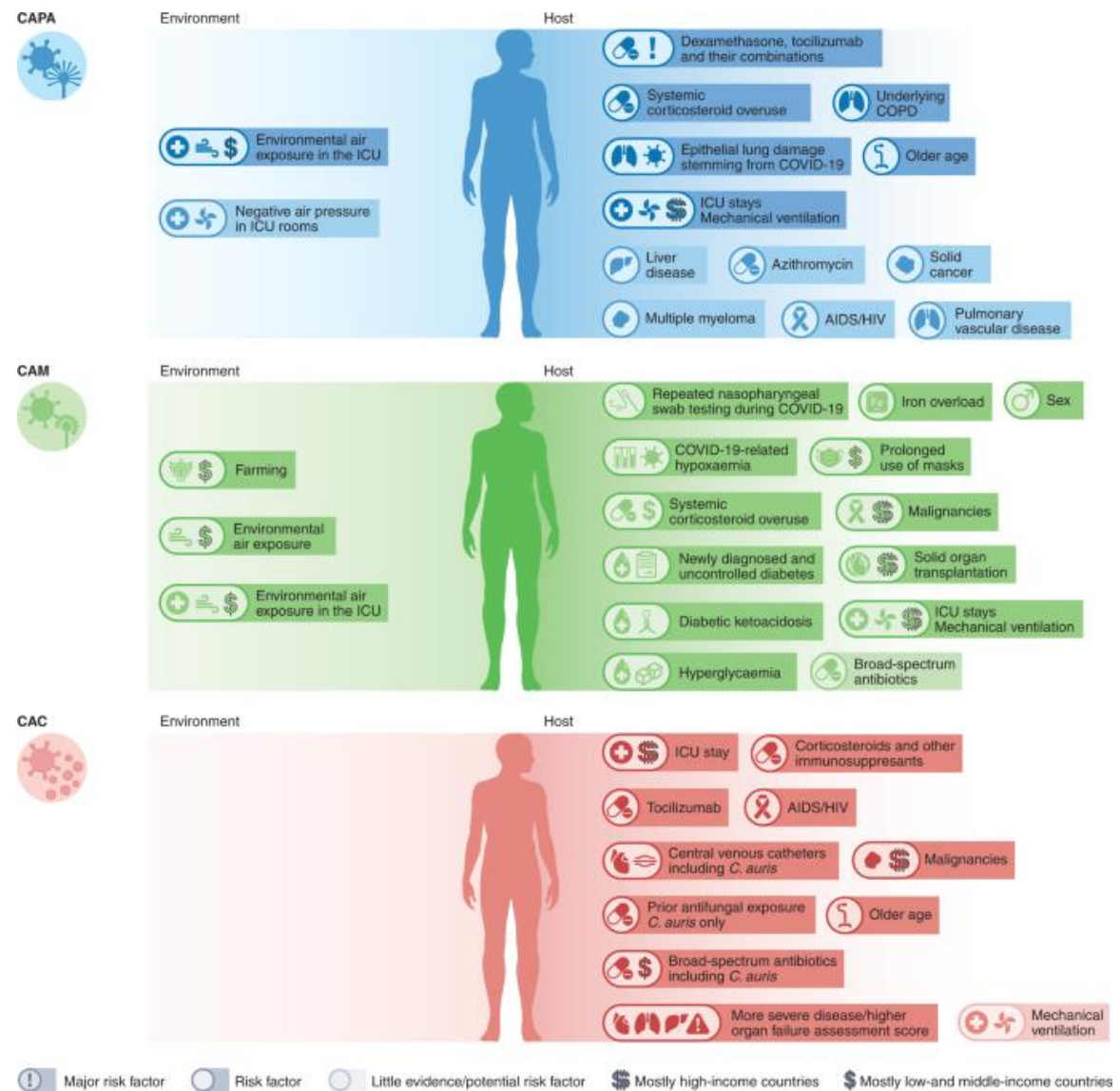
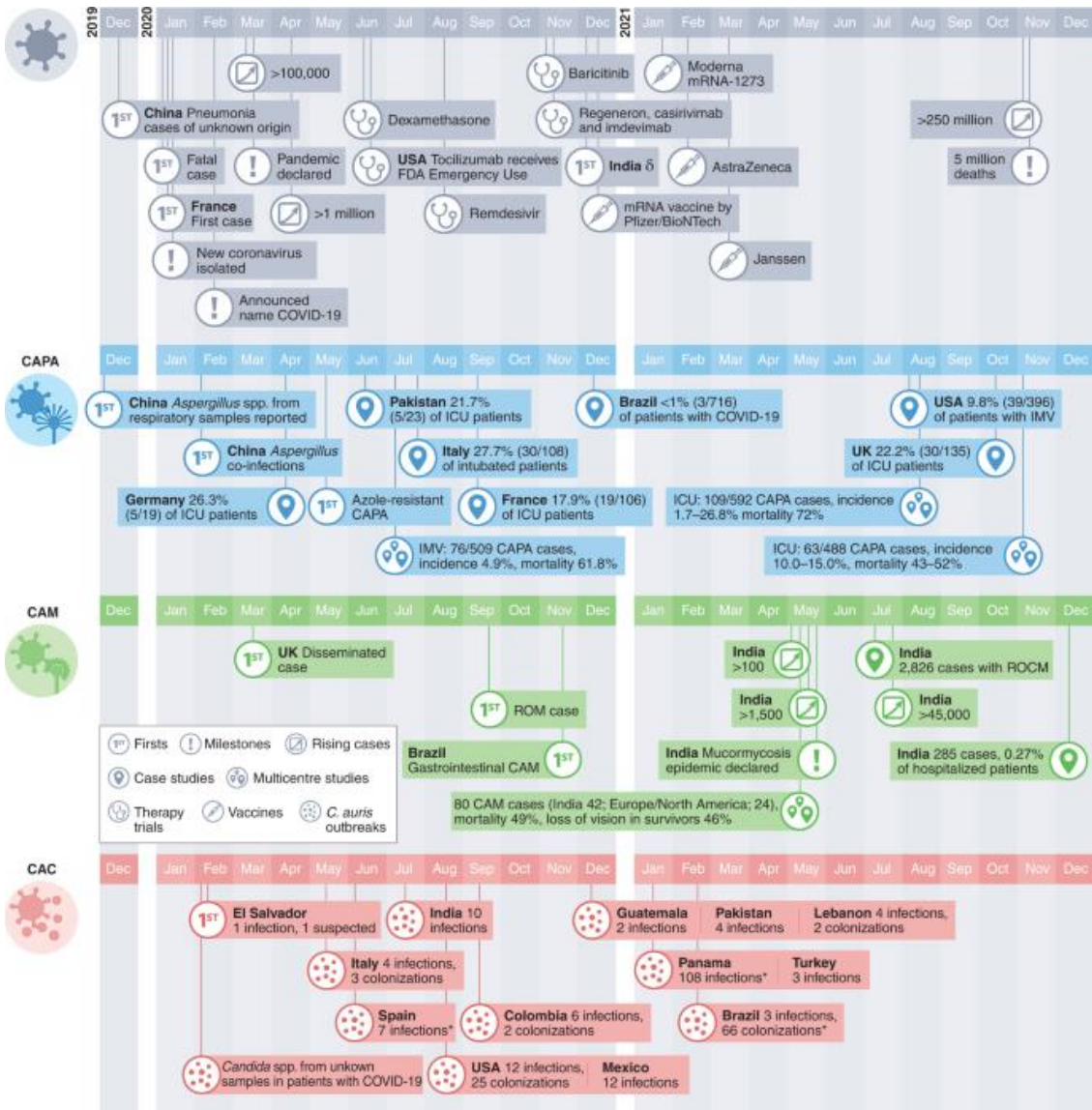


Inwazyjna aspergilloza

Czynniki ryzyka:

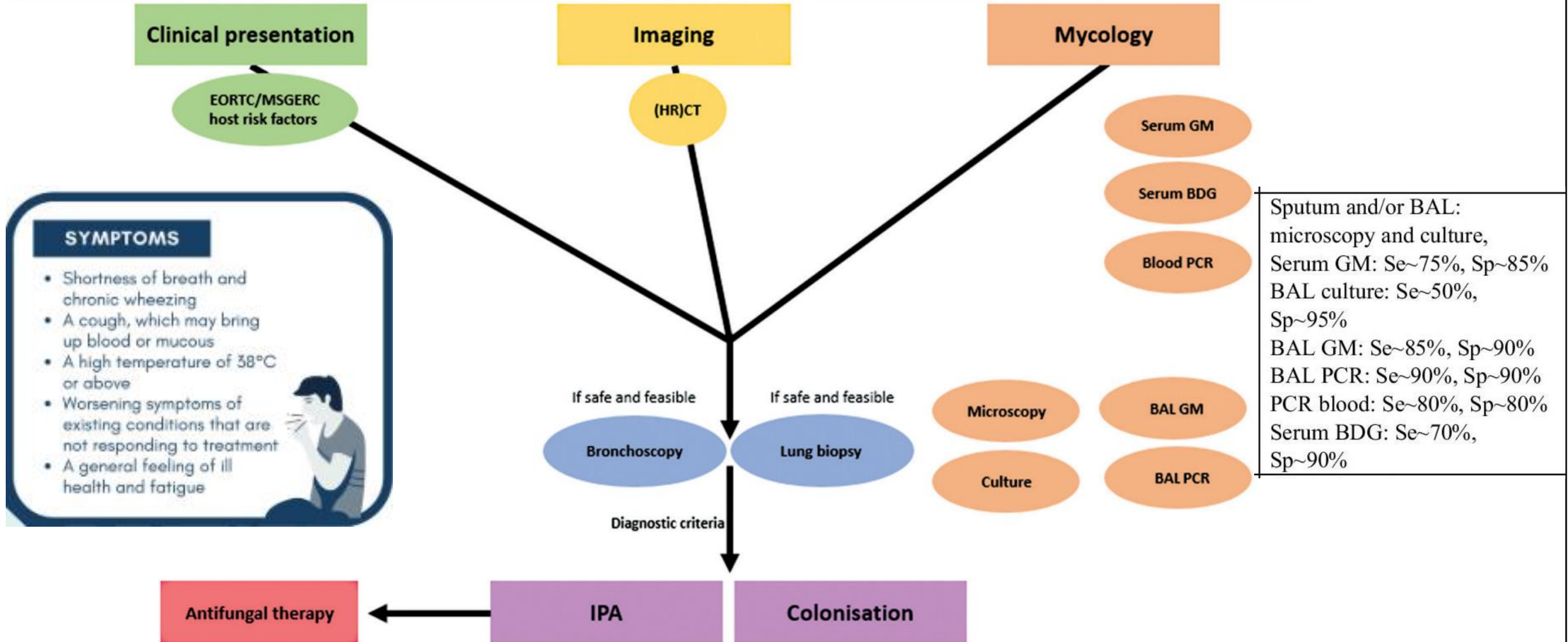
- choroby hematologiczne lub stany związane z ciężką immunosupresją
- przedłużająca się neutropenia
- przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego lub narządów mięszowych
- dziedziczny lub nabyty niedobór odporności
- podawanie steroidów lub innych środków immunosupresyjnych, w tym przeciwciał monoklonalnych i nowych małych cząsteczek stosowanych w terapii nowotworowej
- przewlekłe schorzenia (takie jak obturacyjna choroba płuc, marskość wątroby, przewlekła choroba nerek i cukrzyca)
- zakażenie grypą i SARS-CoV2
- hospitalizacja w OIT





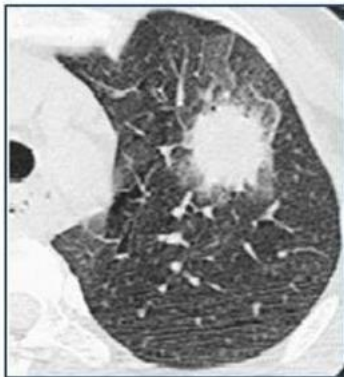
Hoeningl, M., Seidel, D., Sprute, R. et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol* 7, 1127–1140 (2022).

Diagnostic work-up for Invasive Pulmonary Aspergillosis – non ICU setting

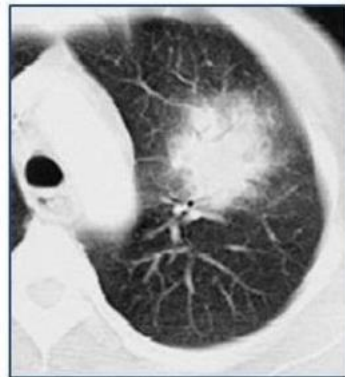


Inwazyjna aspergilloza

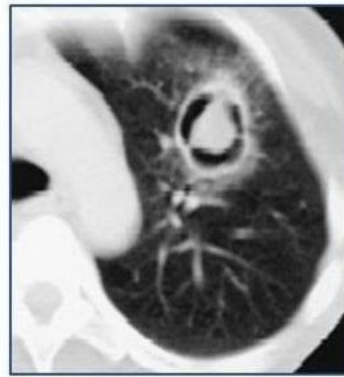
U pacjentów z ryzykiem wystąpienia IA, z gorączką nieznanego pochodzenia lub objawami klinicznymi zakażenia dolnych dróg oddechowych, u których utrzymuje się gorączka pomimo szerokospektralnej antybiotykoterapii należy wykonać tomografię komputerową



Baseline: halo





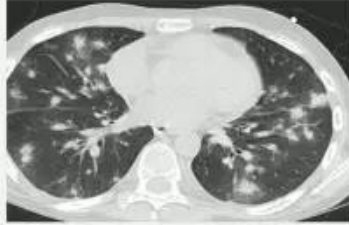


Day 4: ↑size, ↓halo

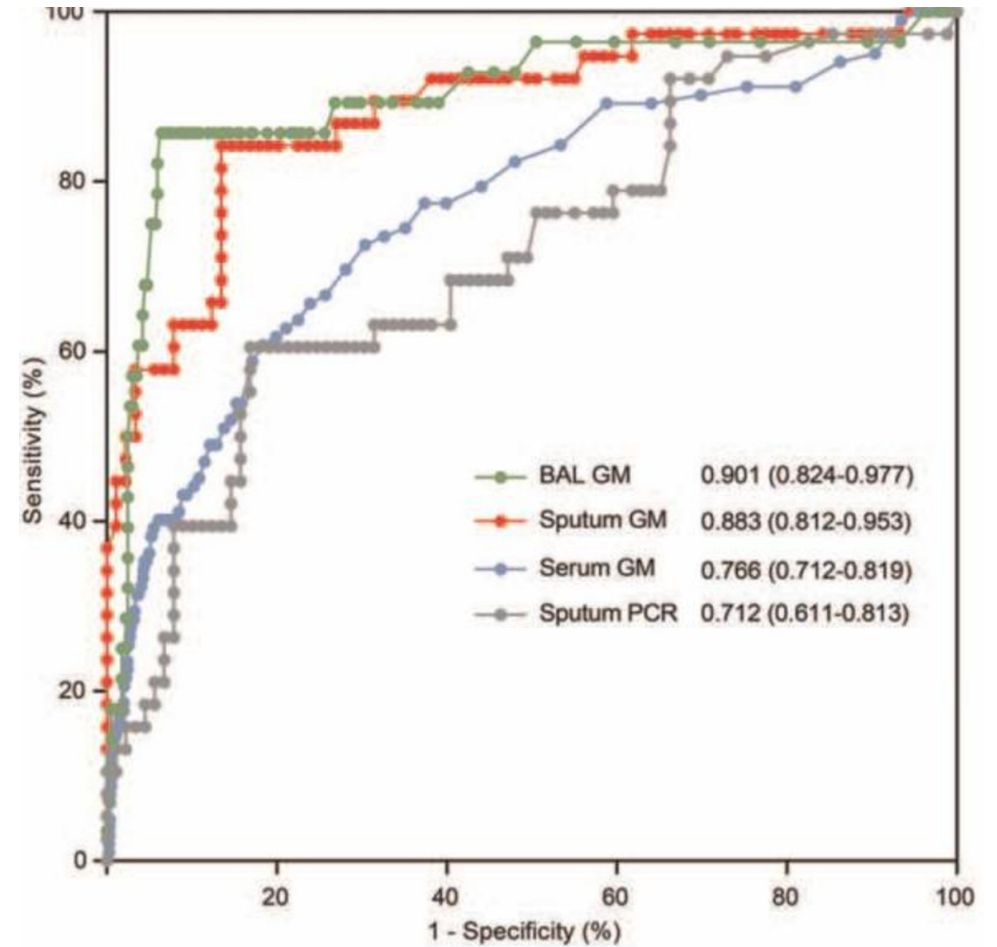
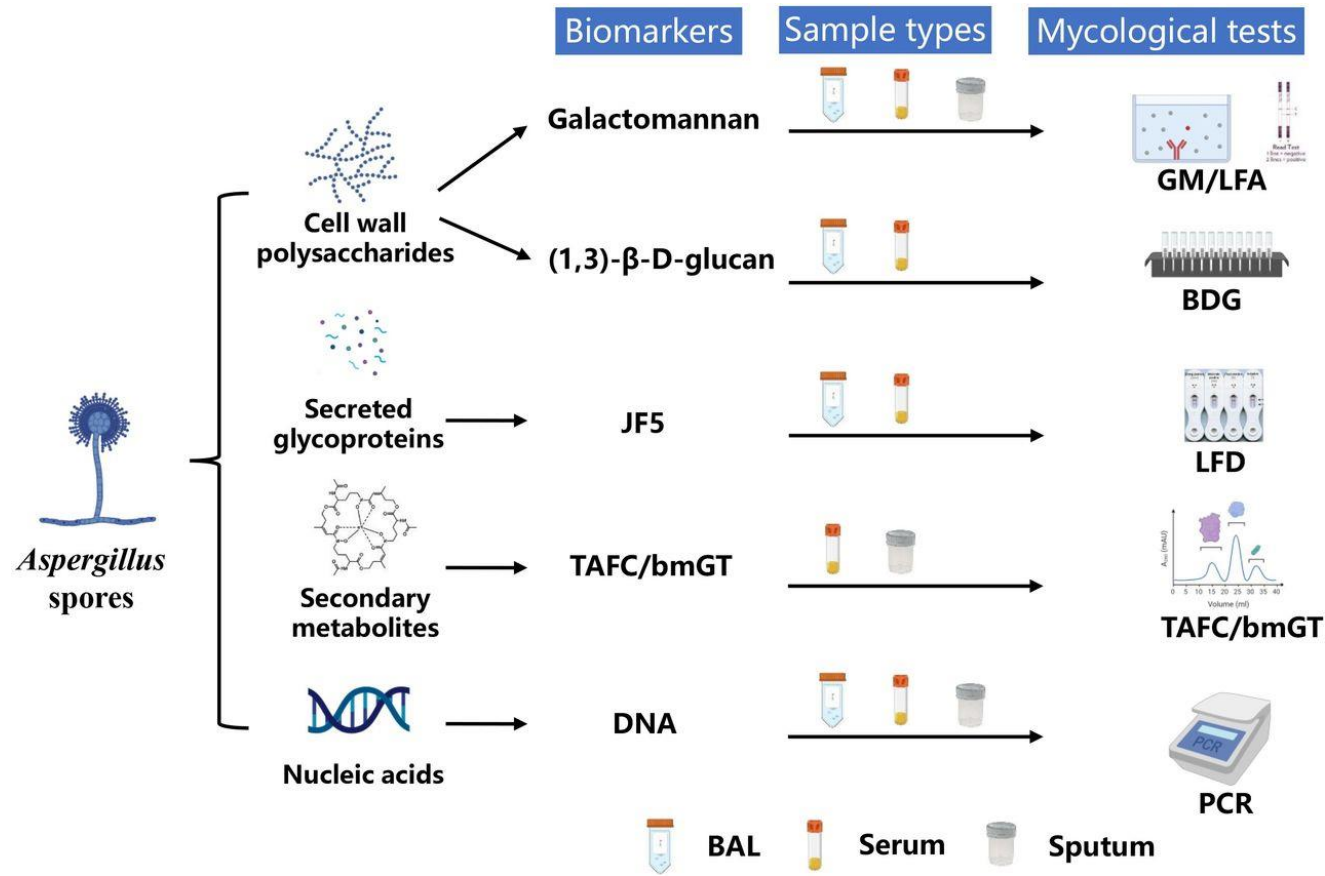


Day 7: air crescent

Halo transitory: <5 days; increased volume for 1 week → stabilization → air crescent
IPA=invasive pulmonary aspergillosis.

Slide courtesy of Kieren A. Marr, MD.
Caillot et al. *J Clin Oncol.* 2001;19:253-259.

Disease manifestation	Photo	Presentation
Aspergilloma		A 59-year-old male (ex-smoker) with a background of obstructive pulmonary disease presented with a six-month history of worsening productive cough. CT image shows an aspergilloma (arrow) — a cavity containing a fungal ball. The aspergilloma has remained stable over several years without antifungal therapy.
Chronic cavitary pulmonary aspergillosis		A 44-year-old male previously diagnosed with pulmonary sarcoidosis treated with steroids. He developed haemoptysis, with CT imaging demonstrating bilateral cavitating disease consistent with chronic pulmonary aspergillosis. His serum <i>Aspergillus</i> immunoglobulin G was elevated and sputum culture grew <i>Aspergillus fumigatus</i> . Haemoptysis resolved following commencement of long-term itraconazole.
Invasive pulmonary aspergillosis		A 15-year-old male with a history of acute lymphoblastic leukemia. He developed chest pain and shortness of breath two months into chemotherapy. A subsequent CT scan showed bilateral lung nodules. He was initially treated with voriconazole that led to hallucinations and was therefore switched to isavuconazole. Invasive pulmonary aspergillosis treated successfully with two years of antifungal therapy.
Allergic bronchopulmonary aspergillosis		A 49-year-old female with a background of asthma presented with a 12-month history of worsening asthma control, requiring several courses of steroids. A CT scan showed central bronchiectasis (arrow). She developed leg swelling with oral itraconazole and was therefore treated with long-term amphotericin B nebulisers.
Aspergillus nodules		A 66-year-old female smoker presented with four months of worsening cough. CT scans showed pulmonary nodules (arrows) without cavitation. Subsequent biopsy of one of the lesions demonstrated fungal hyphae on histology. The patient was started on itraconazole, with a reduction in size of the nodules seen on repeat imaging six months later.

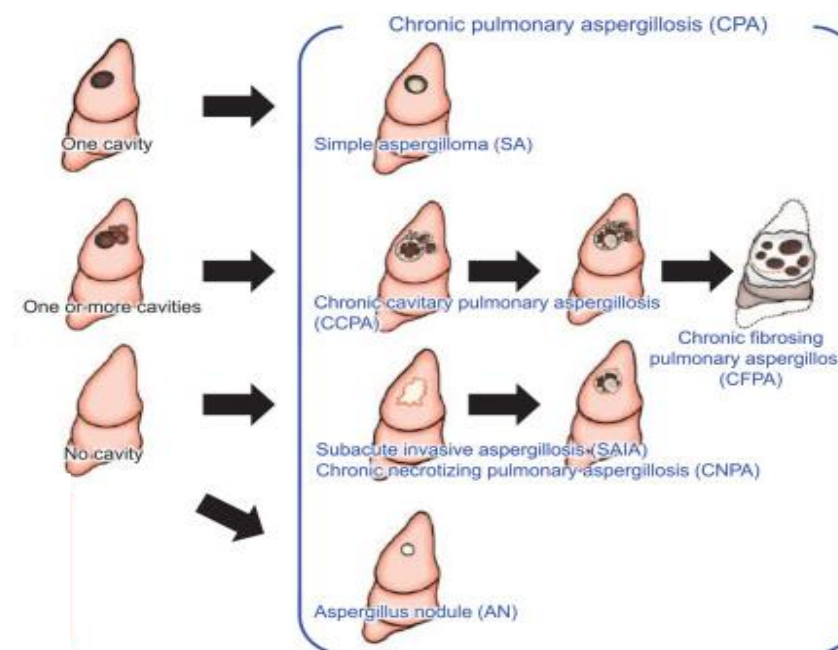
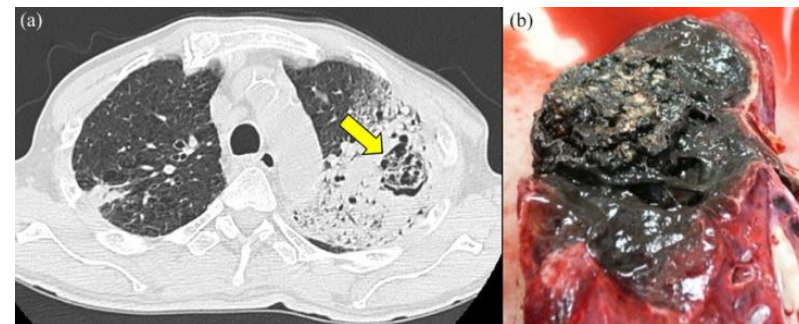


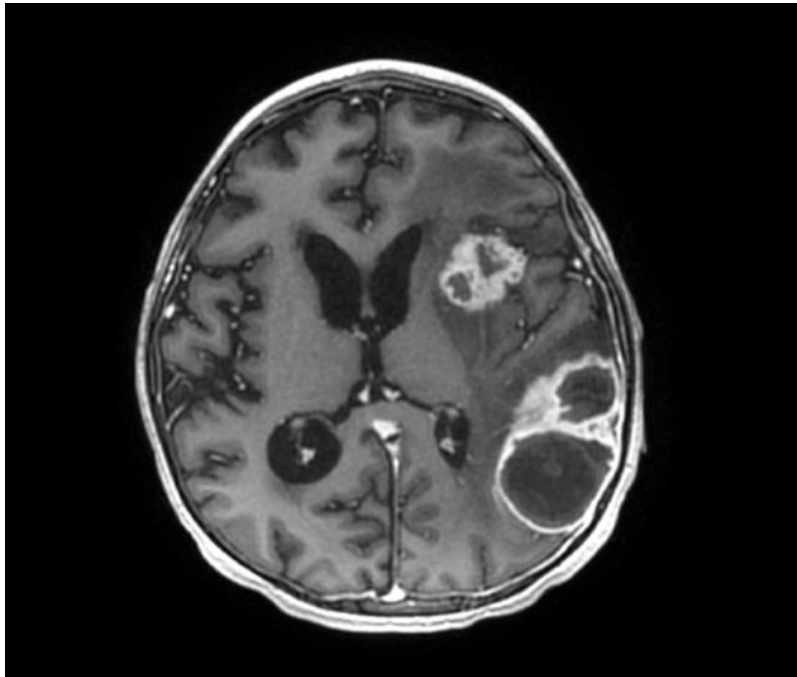
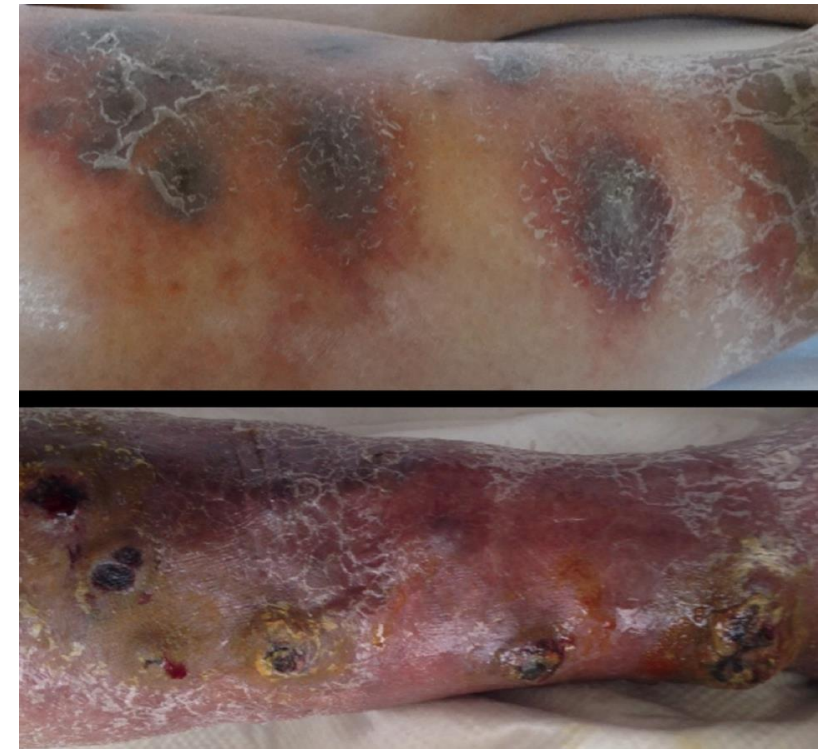
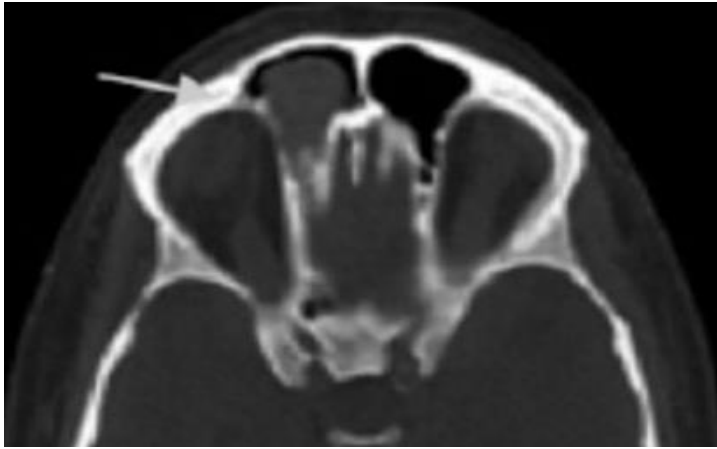
Liu M, Cheng G, Xiong C, Xiao W, Du LY, Mao B, Li Y, Miao TW, Fu JJ. Diagnostic performance of mycological tests for invasive pulmonary aspergillosis in non-haematological patients: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Aug 29;12(8):e057746.

Xiao W, Du L, Cai L, Miao T, Mao B, Wen F, Gibson PG, Gong D, Zeng Y, Kang M, Du X, Qu J, Wang Y, Liu X, Feng R, Fu J. Existing tests vs. novel non-invasive assays for detection of invasive aspergillosis in patients with respiratory diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Jul 25;135(13):1545–54.

Przewlekła aspergilloza płucna

- jest trudną infekcją dróg oddechowych występującą głównie u chorych z przewlekłymi chorobami płuc lub powstają w jamach pogrążliczych
- ma złe rokowanie, roczne wskaźniki śmiertelności w zakresie od 7% do 32% i 5-letnimi wskaźnikami śmiertelności w zakresie od 38% do 52%
- nie wykazuje inwazji tkanek
- u 50% pacjentów – krwioplucie
- Leczenie: chirurgia, leczenie krwiopłucia, terapia p/grzybicza – wielomiesięczna
- Skuteczność terapii przeciwgrzybiczej
 - itrakonazol 43–76%,
 - worykonazol 32–80%,
 - posakonazol 44–61%,
 - izawukonazol 82,7%,
 - echinokandyny 42–77%
 - liposomalna amfoterycyna B 52–73%.





Cutaneous aspergillosis disseminated from invasive pulmonary aspergillosis, Sato, Shuku et al. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 87, 13 - 14
Al-Mendalawi MD, Houssen AA, Algreeshah F. Aspergillus sinusitis complicated with meningitis and multiple cerebral infarctions in immunocompetent patient. Neurosciences (Riyadh). 2018 Oct;23(4):354.
Zhou YB, Li DM, Houbraken J, Sun TT, de Hoog GS. Fatal Rhinofacial Mycosis Due to Aspergillus nomiae: Case Report and Review of Published Literature. Front Microbiol. 2020 Dec 22;11:595375.
Necrotizing cellulitis secondary to Aspergillus in a patient with metastatic breast cancer treated with systemic steroids and trastuzumab Grandière Pérez, Lucia et al. International Journal of Infectious Diseases, Volume 107, 170 - 171

Aspergilloza

Intervention	Adults	Children
First-line treatment		
Voriconazole	AI	AI
Liposomal amphotericin B	AI	BI
Isavuconazole	AI	No grading
ABLC	BII	BII
D-AmB	DII	DII
Combination therapy		
LAmB + Voriconazole	CII	CII
LAmB + Caspofungin	CII	CII

LAmB – liposomal amphotericin-B; ABLC – amphotericin B lipid complex; D-AmB – amphotericin B deoxycholate

ADD FUNGUS/DRUG	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isav-sulf	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Rezafungin	Amphotericin B
PIVOT AXES										
SEE LEGEND										
Fungi										
Aspergillus fumigatus	0	±	++	++	++	±	±	±	0	+
Aspergillus niger	0	±	++	++	++	±	±	±	0	+
Aspergillus terreus	0	±	++	++	++	±	±	±	0	0
Aspergillus flavus	0	±	++	++	++	±	±	±	0	+

Leczenie chirurgiczne: zmiany przyległe do dużego naczynia, u chorych z krwiopluciem, zlokalizowana zmiana pozapłucna

Czas trwania terapii: nie krócej niż 6-12 tyg. (IDSA, ESCMID)

Chorzy po przechorowaniu IA powinni otrzymywać wtórną profilaktykę podczas kolejnej chemioterapii

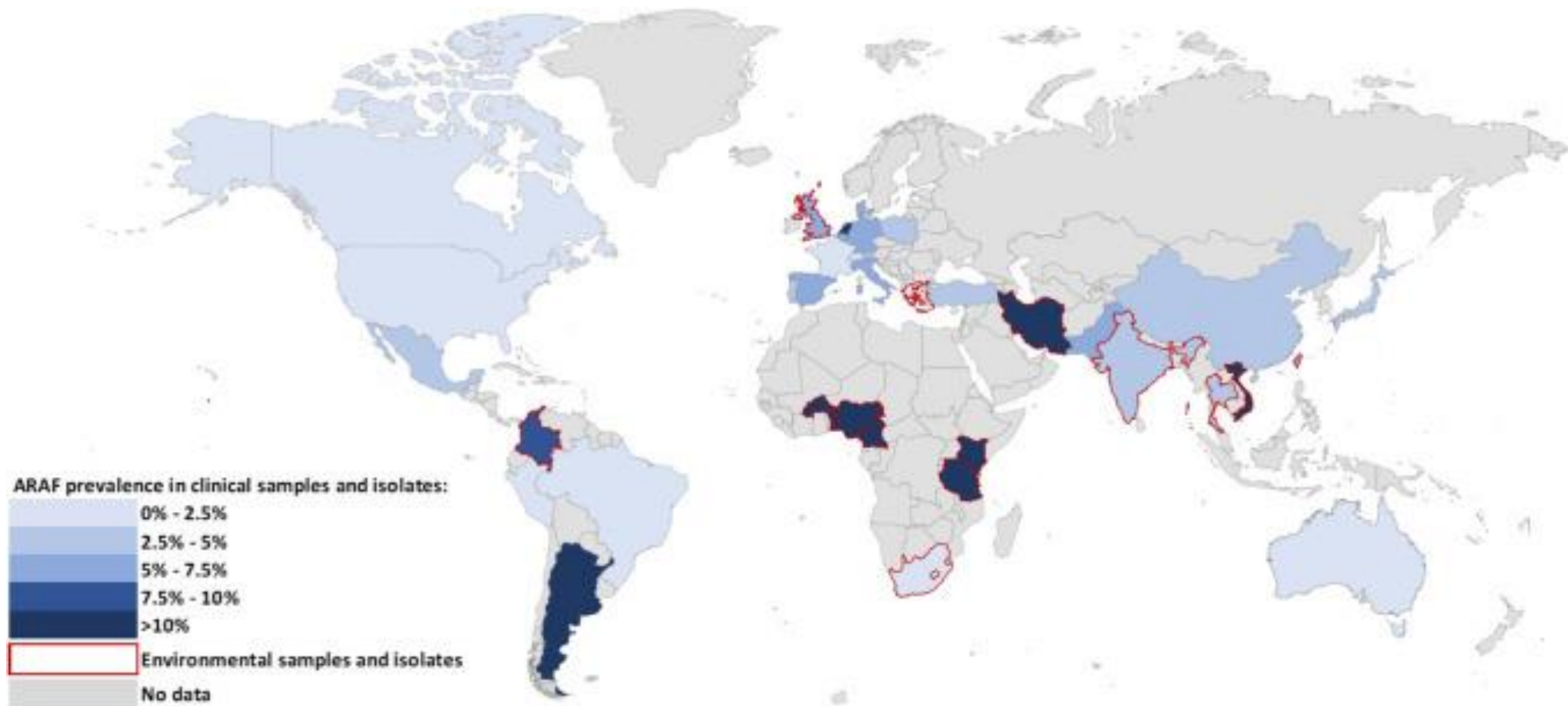
Parameter	Fluconazole ⁴⁸	Voriconazole ^{49,50}	Posaconazole ^{50,51}	Isavuconazole ^{12,50}
Available Formulations	Oral tablets Oral suspension Intravenous	Oral tablets Oral suspension Intravenous	Oral suspension Oral tablets Intravenous	Oral capsules Intravenous
Oral bioavailability, %	>90	>90 ^a	Range 8–47 ^b	98
Volume of distribution, (L/kg)	0.6	4.6	Range 5–25	Range 4.4–7.7
Protein binding, %	Range 11–12	58	>99	99
CSF penetration (relative)	Good	Good	Poor	Poor
Urine concentration - active drug	Good	Poor	Poor	Poor
Metabolism (primary route)	Minor hepatic (predominately renally eliminated)	Hepatic	Hepatic	Hepatic
Elimination (primary route)	Renal	Renal	Fecal	Fecal
Half-life, hours	31	6	Range 25–35	Range 56–104

Notes: ^aDecreased when administered with food; ^boral tablets have higher bioavailability than oral suspension.

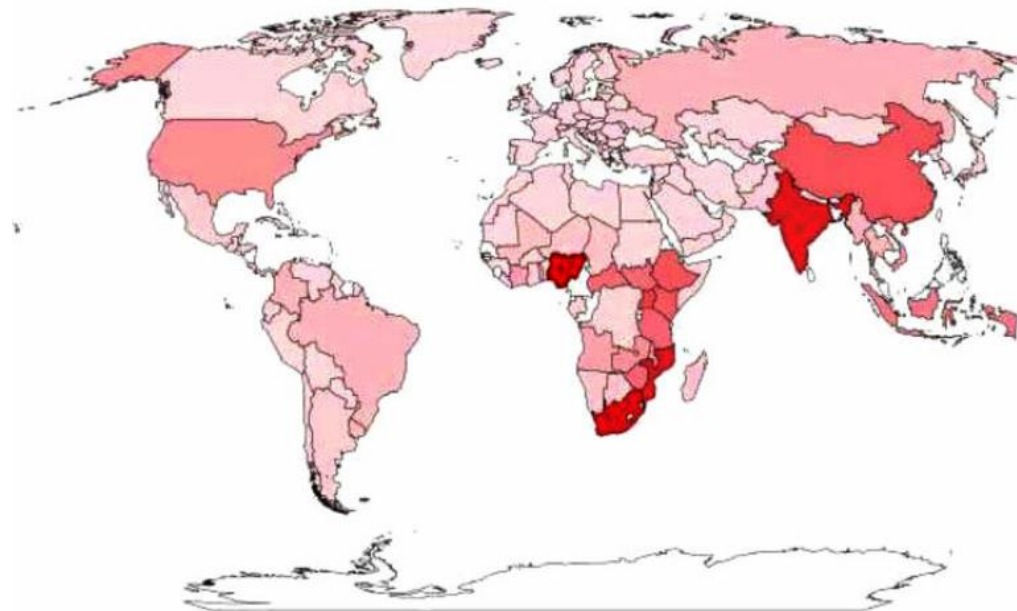
Abbreviation: CSF, cerebrospinal fluid.

Azole	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Fluconazole	++	++	+	++
Itraconazole	+	+	–	+++
Voriconazole	++	++	+++	++
Posaconazole	–	–	–	+++
Isavuconazole	–	–	–	+ / ++

Notes: –, no inhibition; +, mild inhibition; ++, moderate inhibition; +++, strong inhibition. Data from references.^{12,52,53}

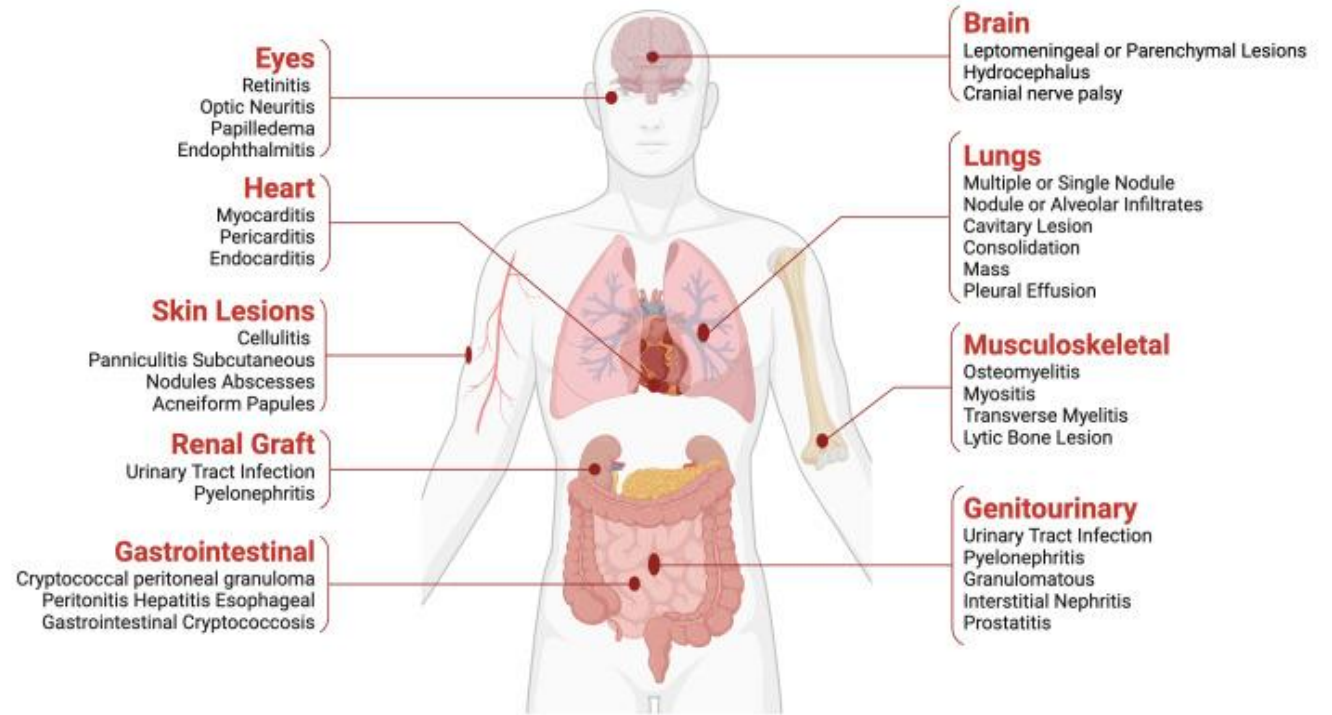
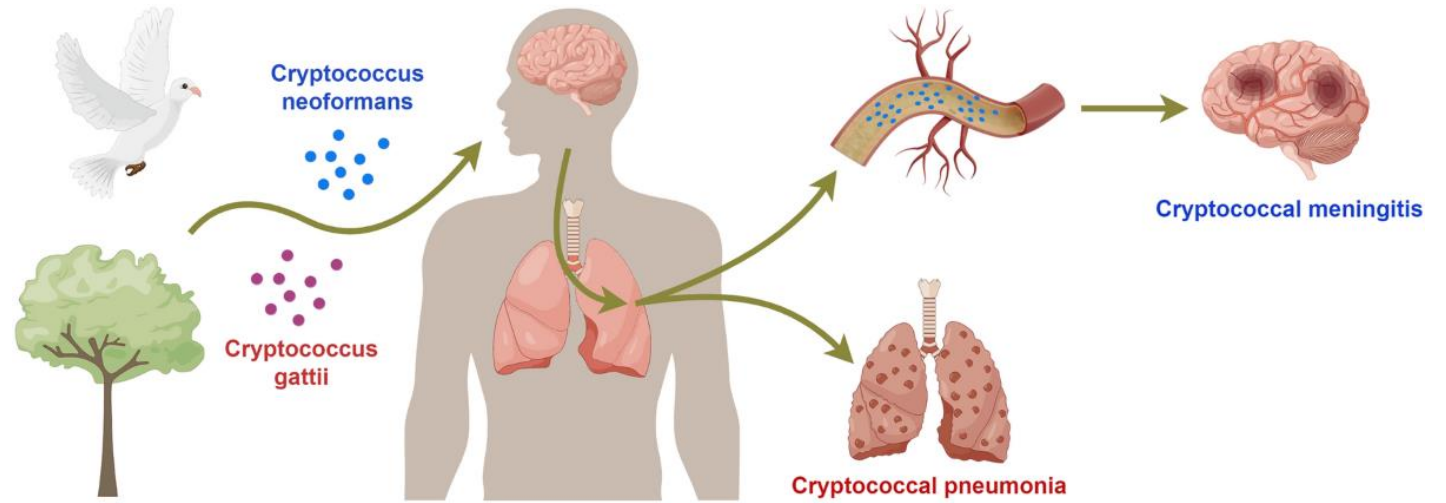
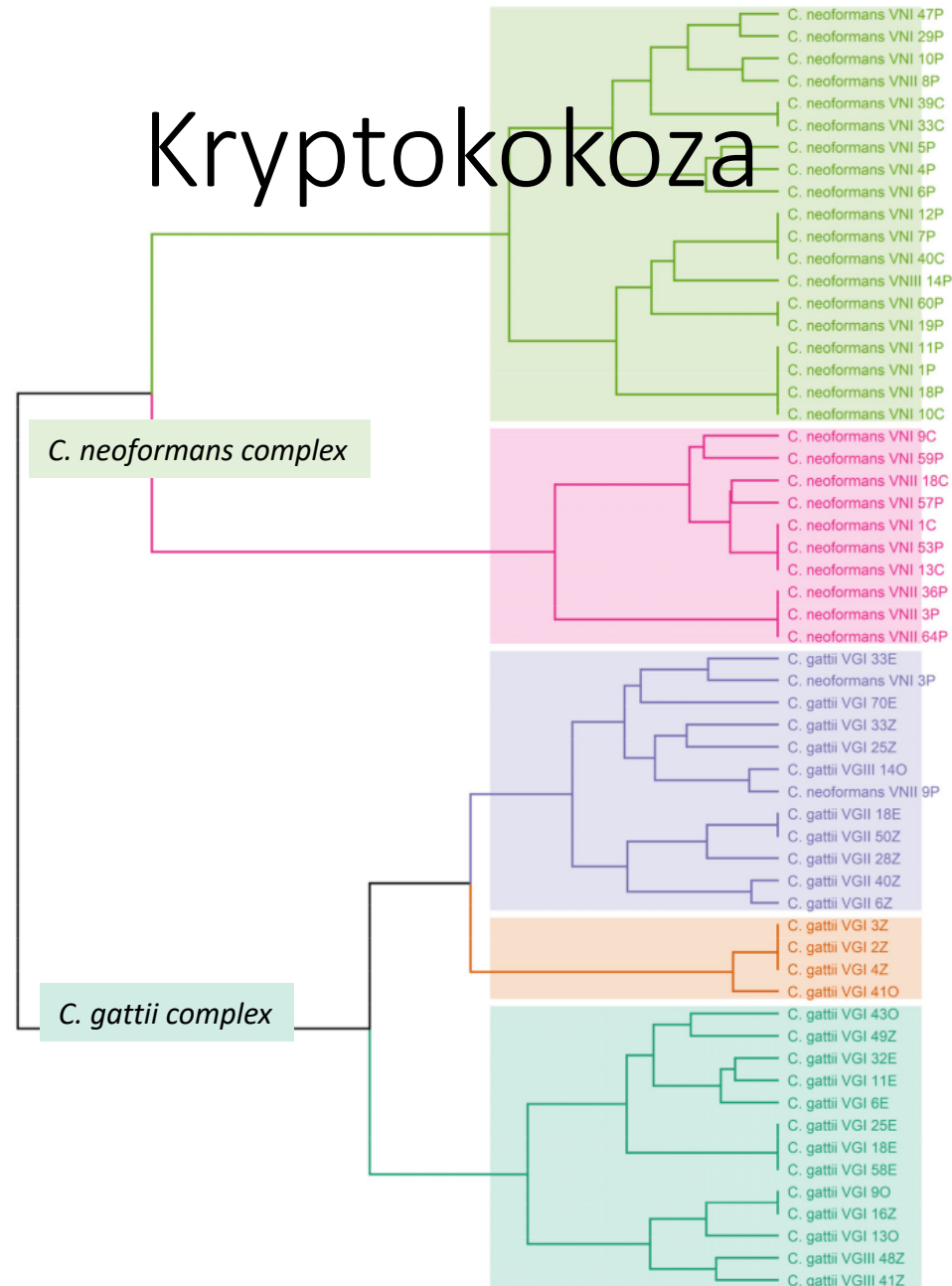


Kryptokokoza

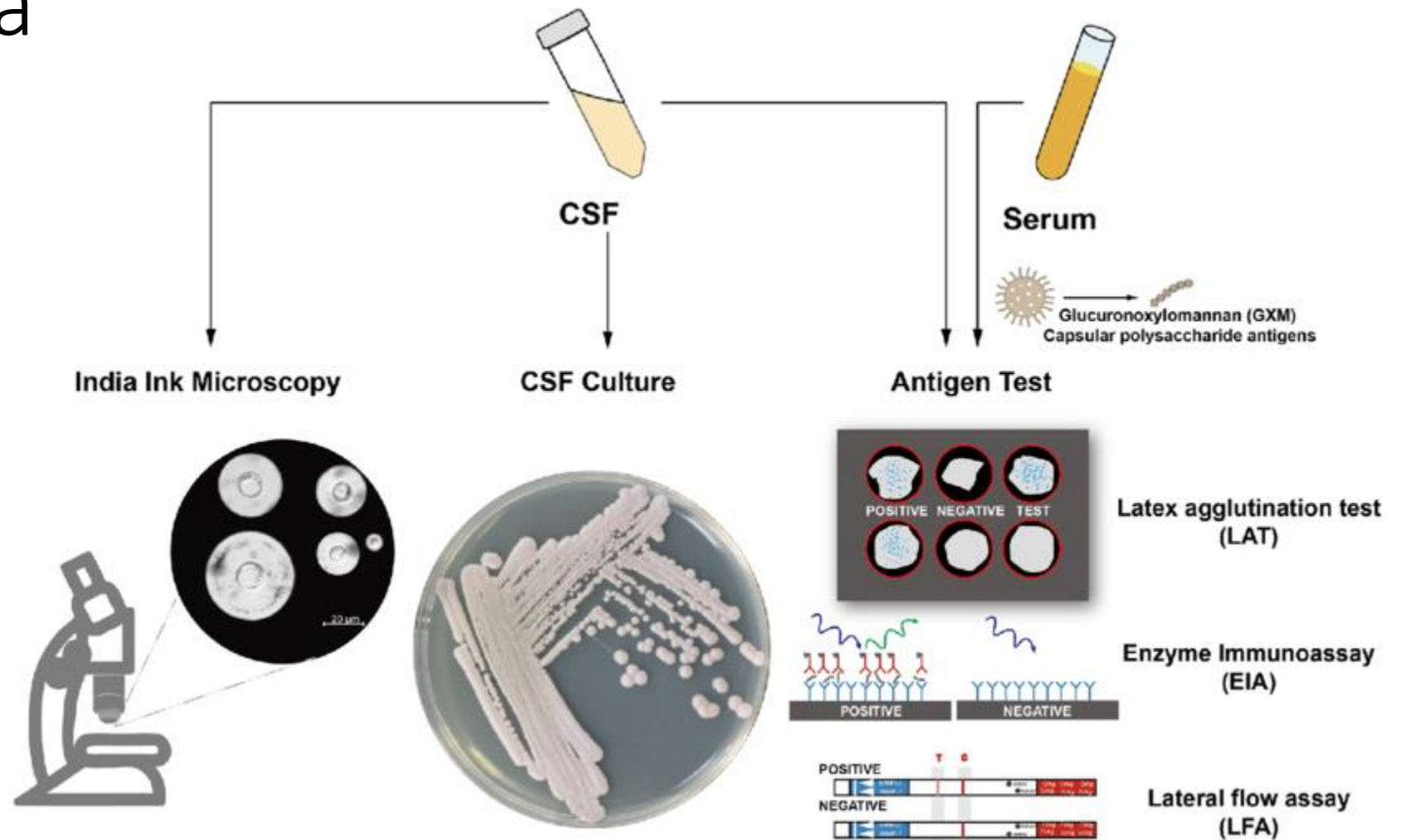
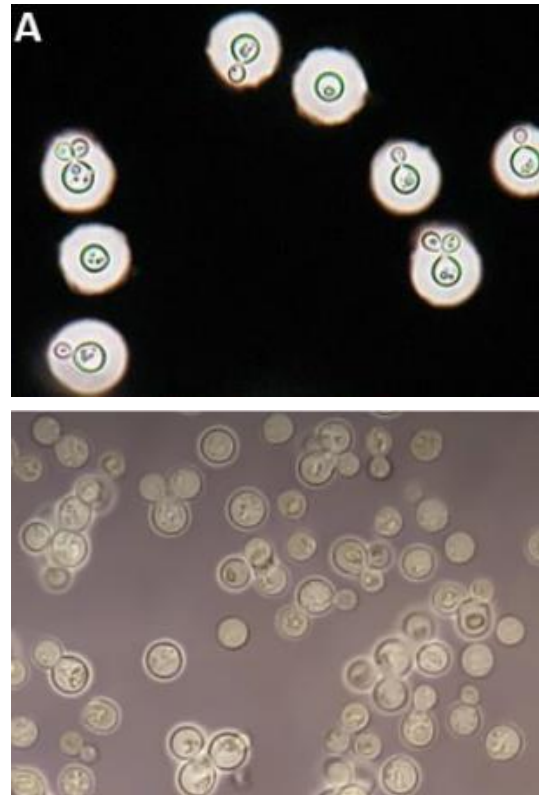


- na świecie ok. 1 miliona przypadków kryptokokozy († 62%)
- najczęstszy czynnik etiologiczny grzybiczych infekcji OUN
- największa zapadalność występuje w krajach o niskich i średnich dochodach
- czynniki ryzyka:
 - HIV
 - przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego
 - przeszczepienie narządu miąższowego
 - nowotwory hematologiczne
 - niewydolność narządów
 - sarkoidoza
 - pierwotne niedobory odporności wpływające na odporność limfocytów T
 - autoprzeciwciała przeciwko czynnikowi stymulującemu kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF)
 - jatrogena immunosupresja

Kryptokokoza



Kryptokokoza



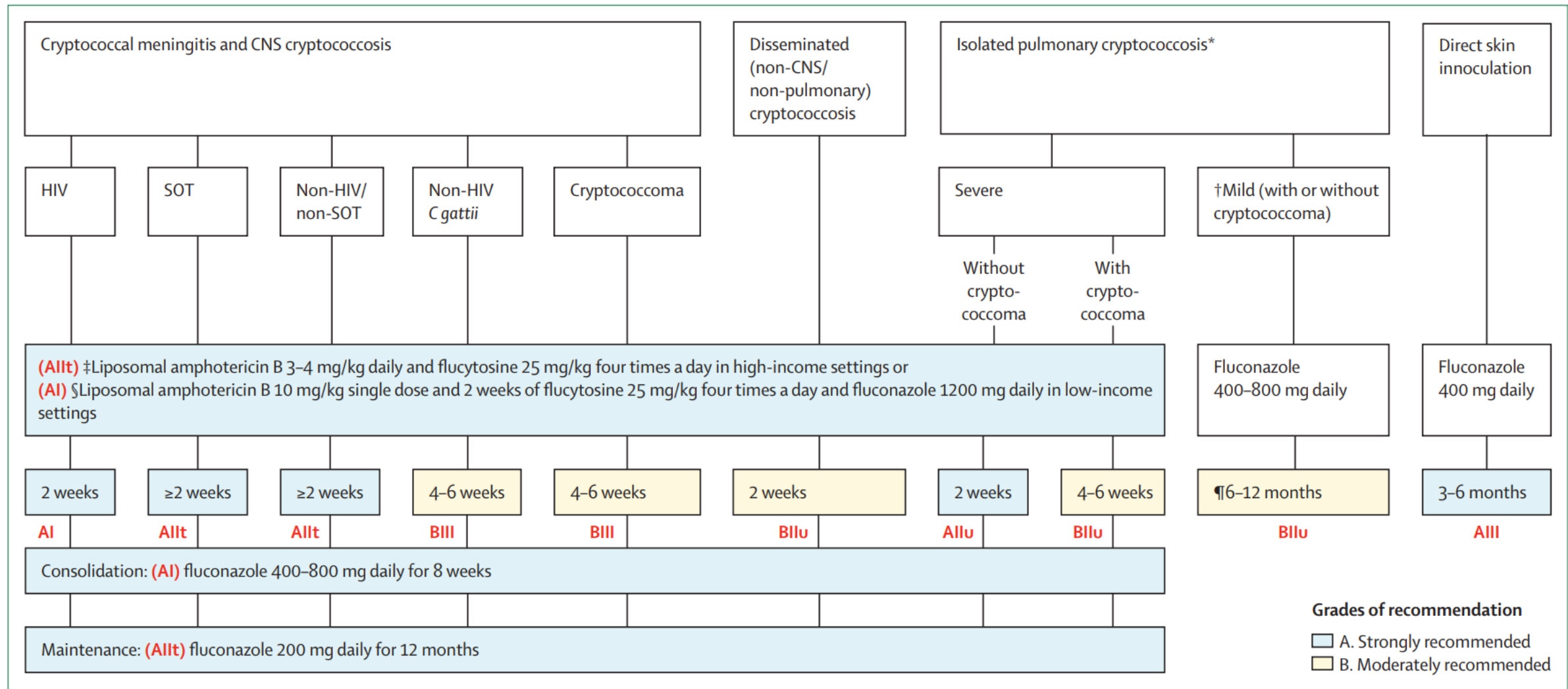
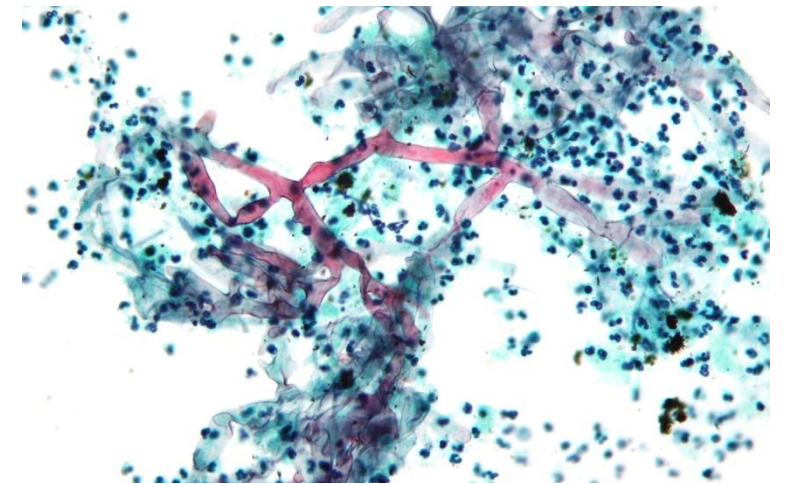
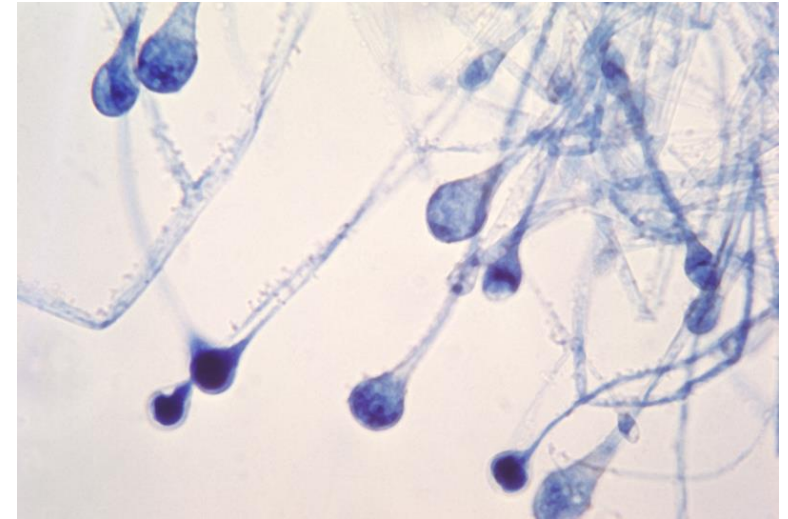


Figure 1: Recommended first-line antifungal therapy by cryptococcosis syndrome

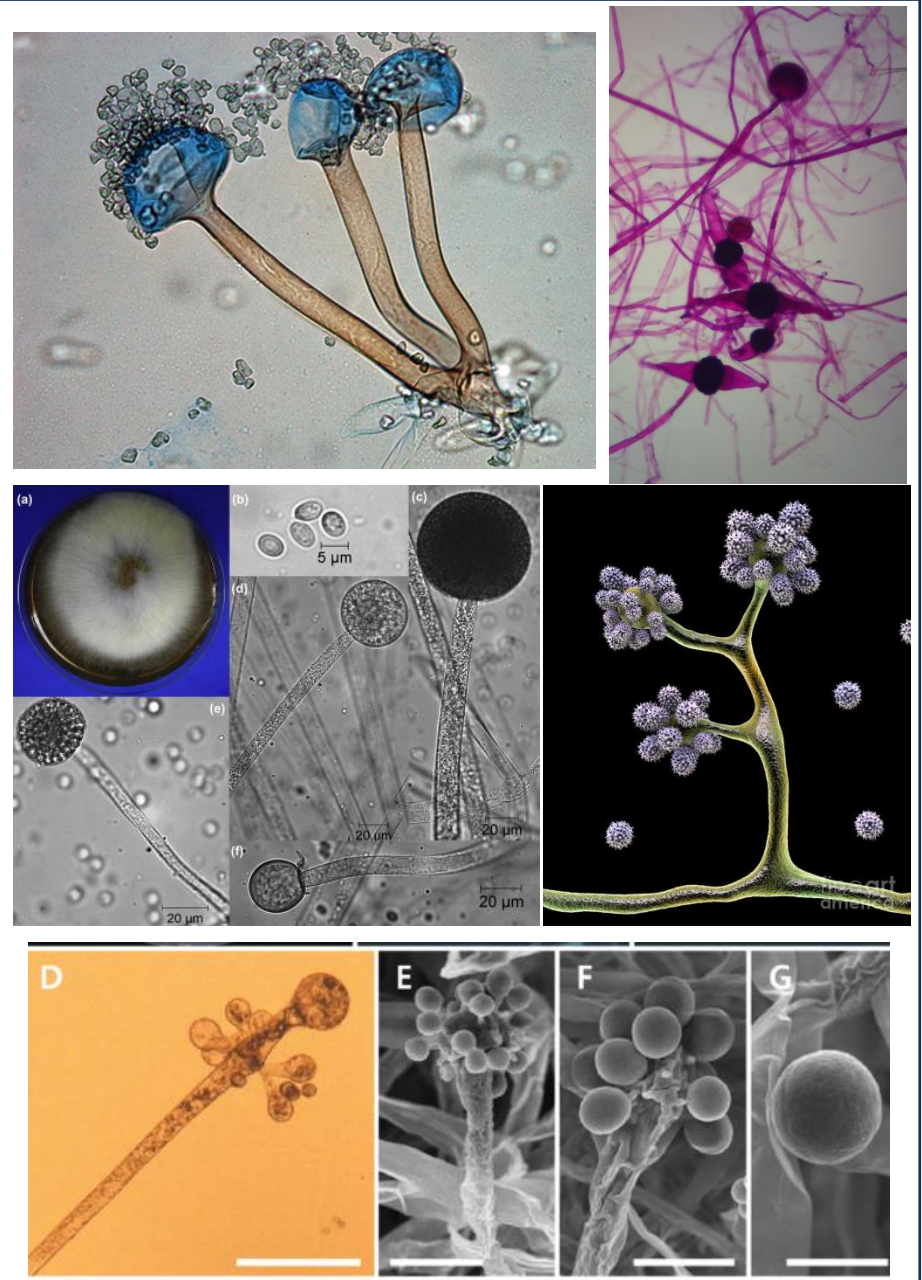
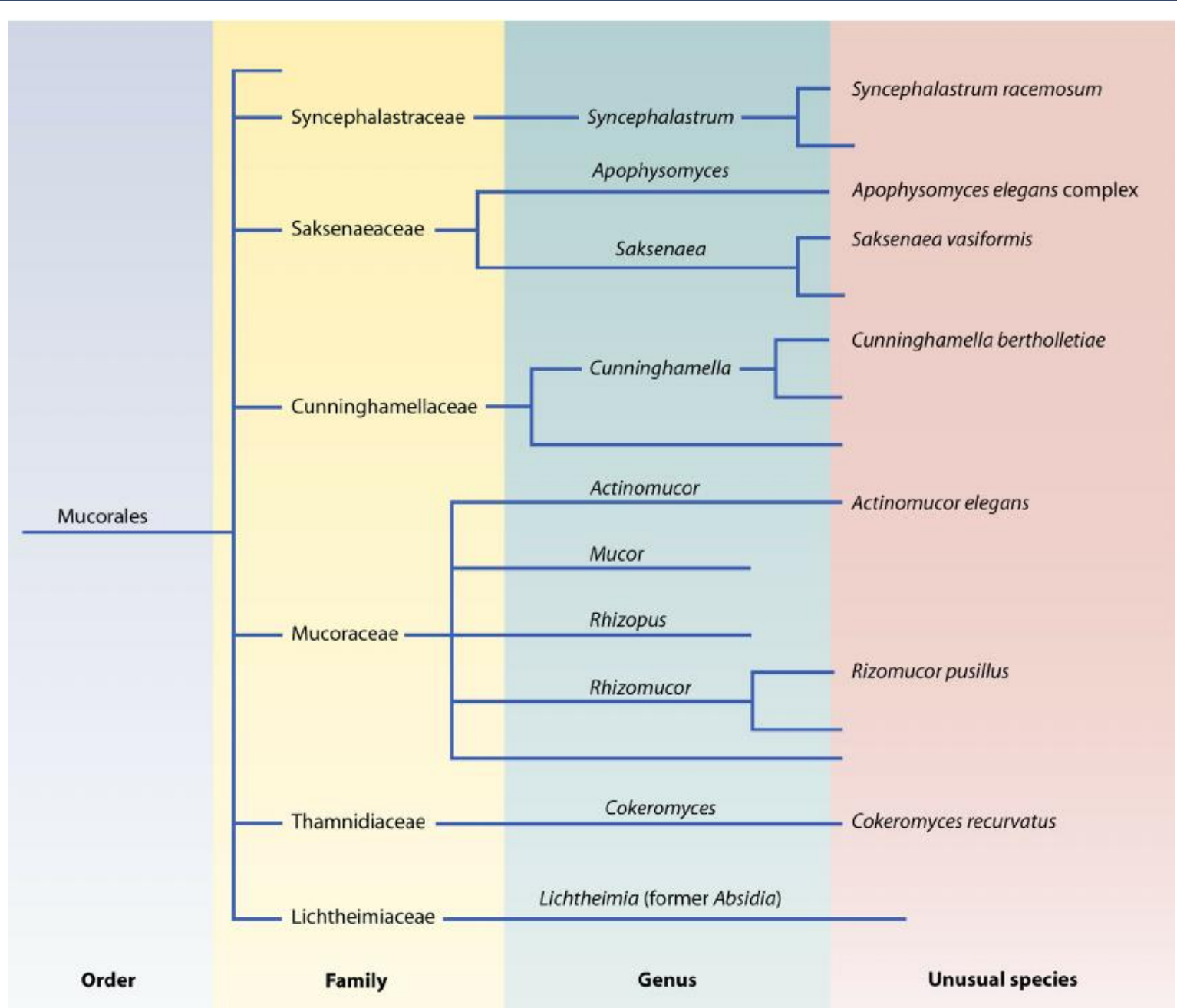
Grading of recommendation and level of evidence in bolded red letters. Recommendation grading by shading: blue (strongly recommended; A) and yellow (moderately recommend; B). SOT=solid organ transplantation. *C gattii*=*Cryptococcal gattii*. w=weeks. *Isolated *Cryptococcal neoformans* or *Cryptococcal gattii* pulmonary cryptococcosis, mild is defined as asymptomatic or mildly symptomatic patients or with a solitary small nodule (<2 cm); whereas severe is defined as multiple lesions, large lesions (≥2 cm), lobar consolidation, cavitation, multi-lobar involvement, or hypoxaemic. †If the presence of *Cryptococcus* spp in respiratory specimens is deemed to be airway colonisation after careful evaluation and no treatment is elected, regular follow-up is recommended, especially in the setting of future immunosuppression. ‡Strongly preferred in cryptococcal meningitis and CNS cryptococcosis in SOT and non-HIV non-SOT patient populations, disseminated cryptococcosis, and severe pulmonary cryptococcosis. †Has not been directly compared against §. §Has only been trialled in people with cryptococcal meningitis and there are no supporting data of its use in SOT or non-HIV non-SOT patients or in other cryptococcosis syndromes. ¶Can consider a shorter duration (eg, 3 months) in immunocompetent individuals with mild isolated pulmonary cryptococcosis.

Mucormycoza

- stanowi ok. 7% inwazyjnych zakażeń grzybiczych
- śmiertelność 50 - 80%
- często współistnieje z aspergillozą
- grzyby należące do Mucormycetes są wszechobecne
- zarodniki występują w ziemi, psującej się materii organicznej, tkankach martwiczych, a także w środowisku szpitalnym
- do zakażenia najczęściej dochodzi drogą inhalacyjną lub poprzez bezpośrednią inokulację skóry



Strzępki o różnej grubości, rozgałęziające się pod kątem prostym.

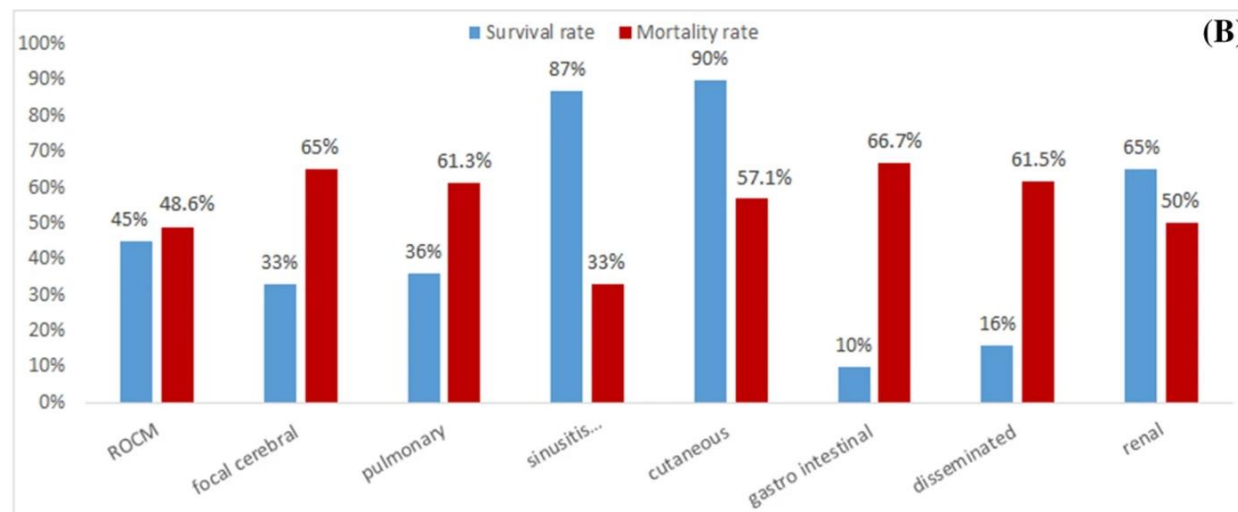
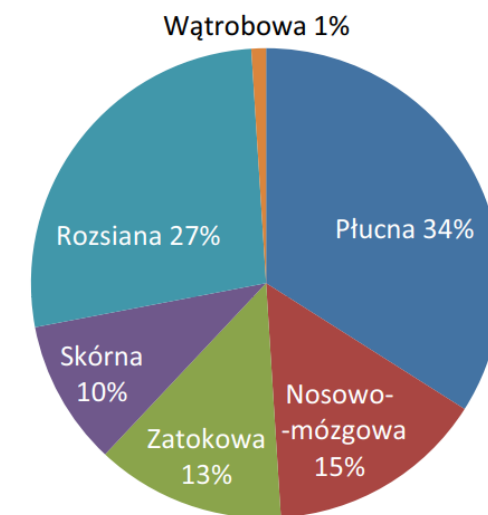
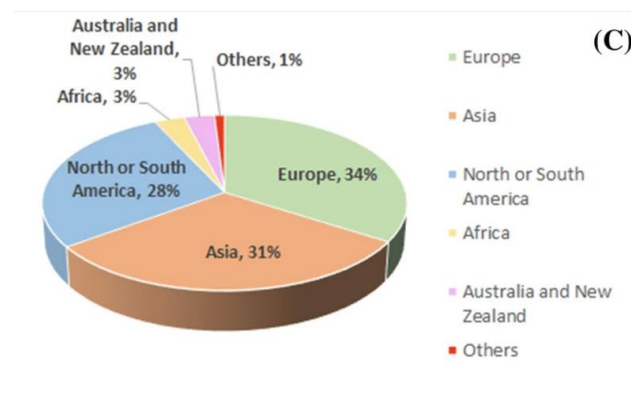


Gomes MZ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Mucormycosis caused by unusual mucormycetes, non-Rhizopus, -Mucor, and -Lichtheimia species. Clin Microbiol Rev. 2011 Apr;24(2):411-45.

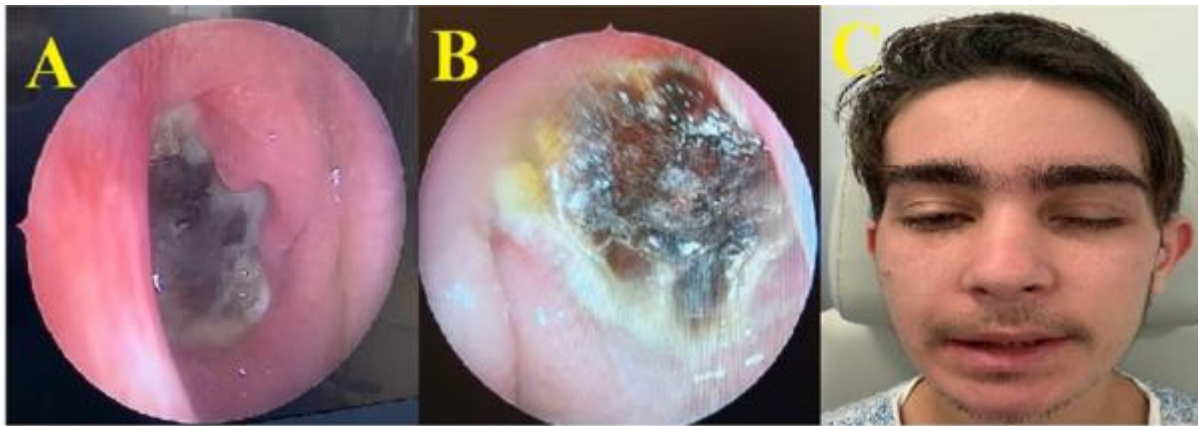
Mucormycoza

Główne czynniki sprzyjające rozwojowi mukormykozy to:

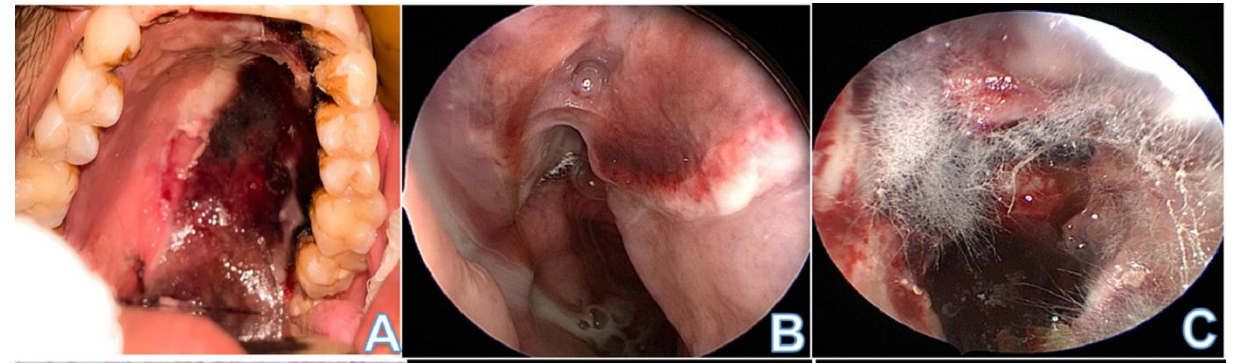
- immunosupresja
- nowotwory hematologiczne i guzy lite
- stan po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT)
- choroba przeszczep-przeciwko gospodarzowi (GVHD)
- cukrzyca, a zwłaszcza kwasica ketonowa
- steroidoterapia
- zakażenie HIV
- niedożywienie (zwłaszcza dzieci)
- stany przeładowania żelazem
- terapia deferoksaminą
- oparzenia skóry
- narkomania
- Ważnymi czynnikami sprzyjającymi są też kolonizacja Mucormycetes, nasilona ekspozycja środowiskowa oraz uprzednia ekspozycja na leki aktywne wobec *Aspergillus*.



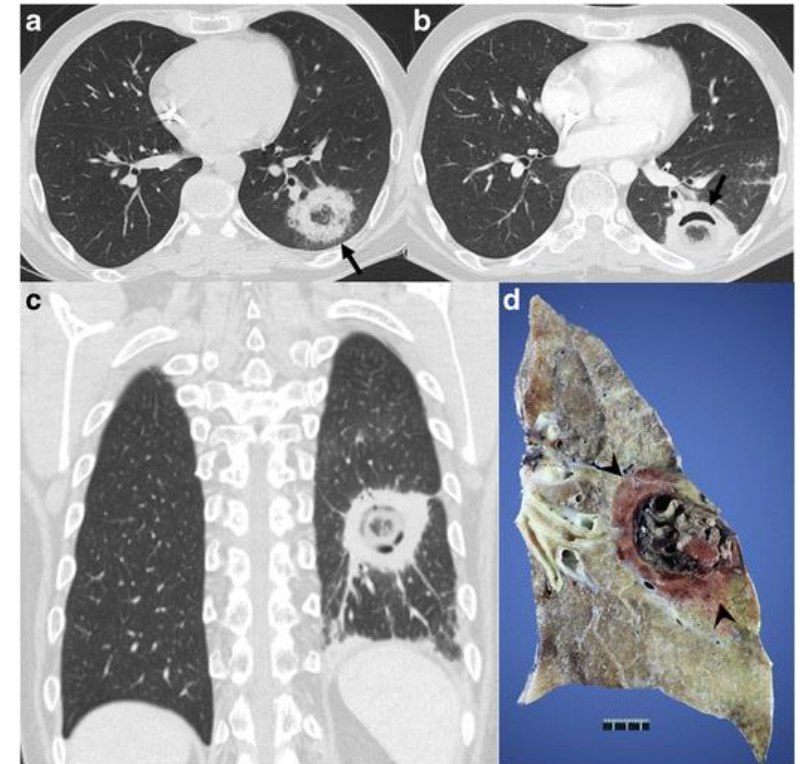
Postać	Charakterystyka
Płucna	<p>Czynniki sprzyjające: neutropenia, białaczki, chemioterapia</p> <p>Objawy: duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej, gorączka</p> <p>RTG: ogniska konsolidacji, izolowane zagęszczenia, jamy, ogniska zawału</p> <p>KT: najlepszą metodą oceniającą zasięg zmian</p> <p>Śmiertelność: 80%</p>
Nosowo-mózgowa	<p>Objawy: początek – uczucie zatkania nosa, krwawienia z nosa, ból twarzy, a następnie двоjenie, wytrzeszcz, obrzęk spojówki, opadanie powiek; gorączka i zamroczenie</p> <p>Badanie fizykalne: czarna wydzielina z nosa; czarne masy martwicze w przewodach nosowych i na podniebieniu; czarna wydzielina z martwiczych zmian</p> <p>Powikłania: zakrzepica zatoki jamistej; porażenia nerwów czaszkowych; utrata wzroku; ropień płata czołowego; zakrzepica tętnicy szyjnej wewnętrznej lub żyły szyjnej, <i>hemiparesis</i></p> <p>Czynniki ryzyka: cukrzyca, powikłania metaboliczne, nowotwory</p> <p>Śmiertelność: 40–50%</p>
Skórna	<p>Objawy: często początkowo jako cellulitis, potem martwica skóry i tworzenie czarnego strupa</p> <p>Czynniki ryzyka: uraz czynnikiem sprzyjającym</p> <p>Powikłania: lokalnie inwazyjna (do mięśni, do kości); może doprowadzić do martwicy powięzi. Konieczne opracowanie chirurgiczne.</p> <p>Śmiertelność do 80%</p>
Żołądkowo-jelitowa	<p>Czynniki ryzyka: zazwyczaj u niedożywionych dzieci (również u wcześniaków). Lokalizacja: zazwyczaj zajęte: żołądek, jelito cienkie i jelito grube</p> <p>Objawy: ból jamy brzusznej, nudności, wymioty, często objawy ropnia w jamie otrzewnowej</p> <p>Powikłania: ropień w jamie otrzewnowej, perforacja jelit</p> <p>Rokowanie: bardzo złe, rozpoznanie zazwyczaj autopsyjne</p>
Rozsiana	<p>Rozsiew drogą naczyń krwionośnych</p> <p>Najczęściej do rozsiewu dochodzi w postaci płucnej</p> <p>Narządy, w których najczęściej dochodzi do rozsiewu: mózg, wątroba, śledziona, serce, skóra.</p> <p>Śmiertelność: w zajęciu mózgu – 100%, pozostałych – 90%.</p>



Yağmur et al. *The Egyptian Journal of Otolaryngology* (2023) 39:189



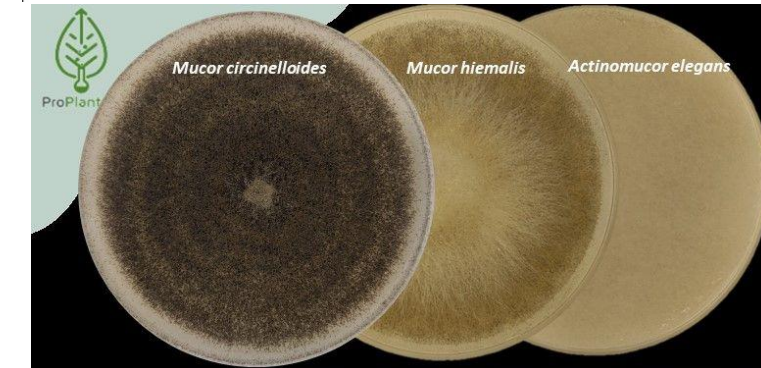
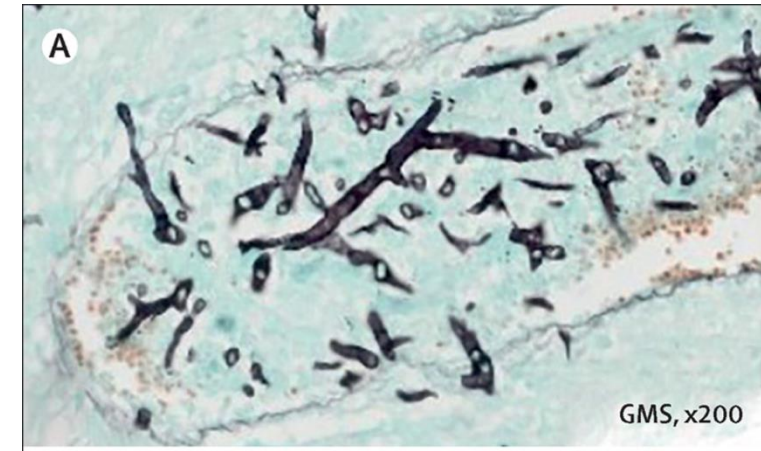
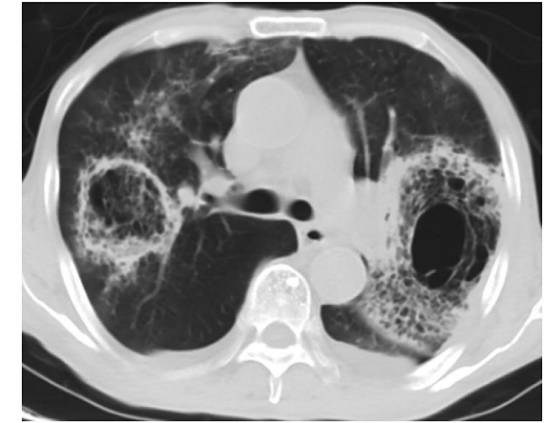
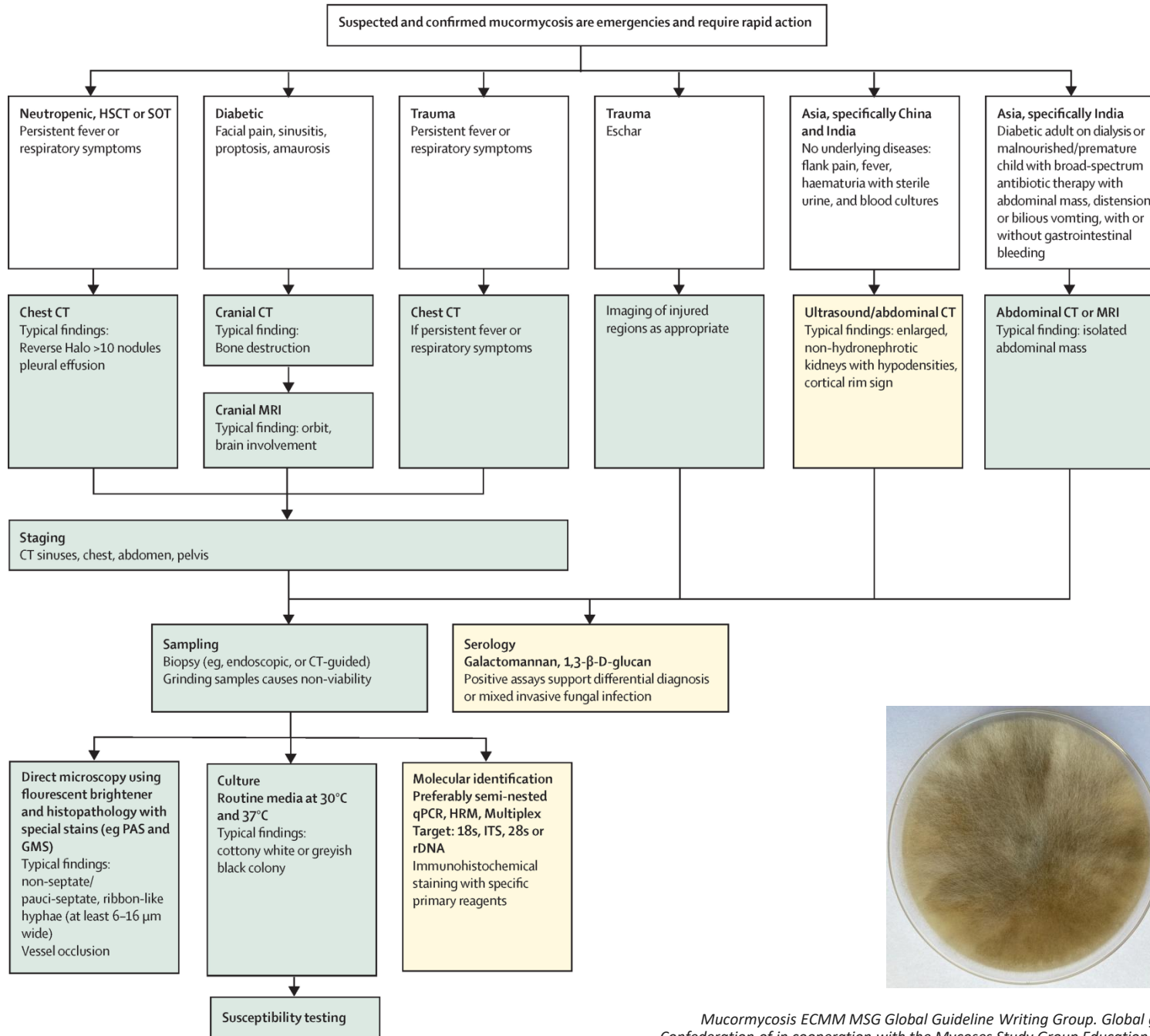
COVID-19-Associated Mucormycosis: An Opportunistic Fungal Infection. A Case Series and Review
Balushi, Asma Al et al. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 121, 203 - 210



Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. *Medical Mycology*

Nam BD, Kim TJ, Lee KS, Kim TS, Han J, Chung MJ. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur Radiol*. 2018 Feb;28(2):788-795.

Strongly recommended Moderately recommended

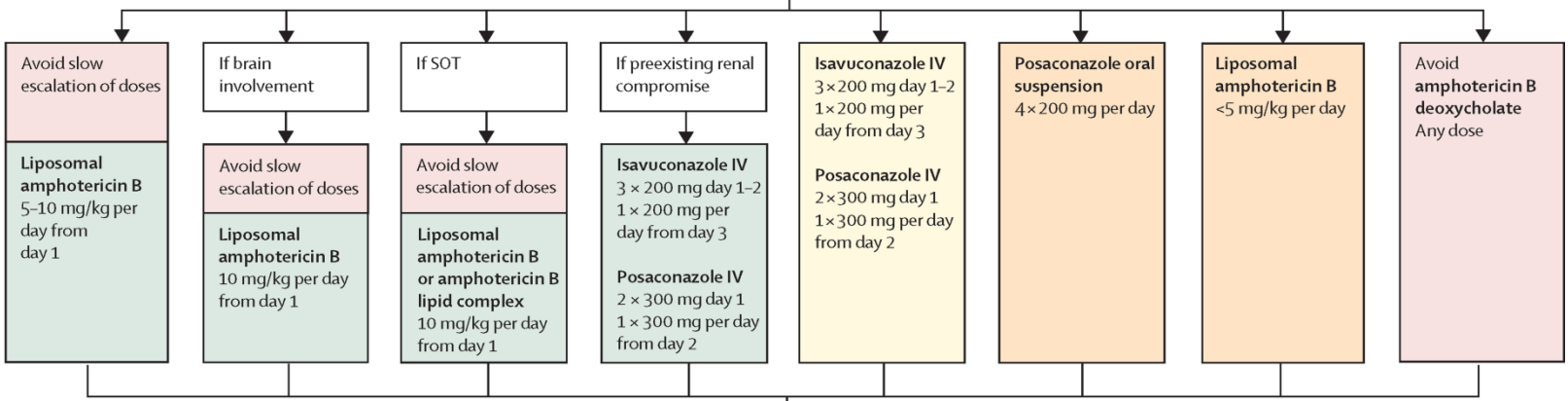


Strongly recommended
 Moderately recommended
 Marginally recommended
 Recommended against

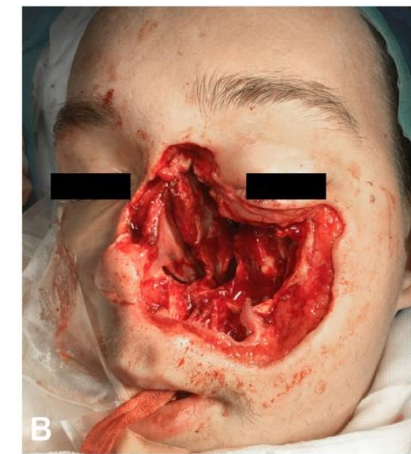
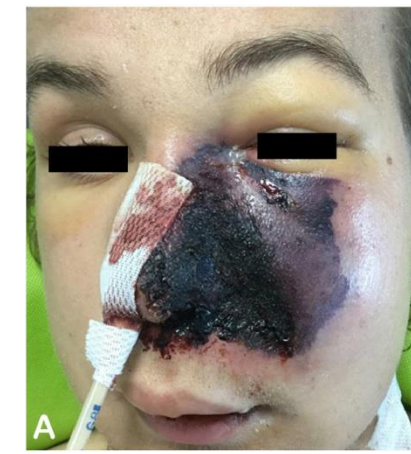
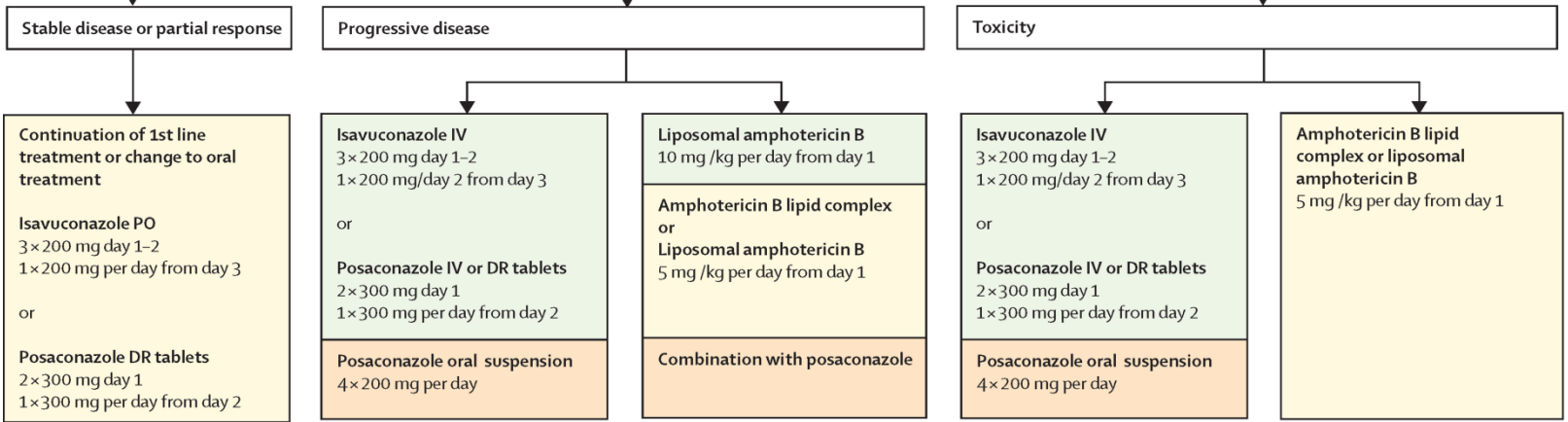
A

Suspected and confirmed mucormycosis are emergencies and require rapid action

Surgical debridement with clean margins
 for 3 purposes: (1) disease control, (2) histopathology, (3) microbiological diagnostics
Plus
Immediate treatment initiation








Response assesment
 (eg weekly imaging)

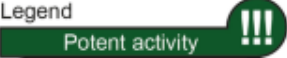
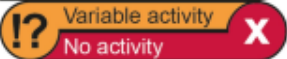
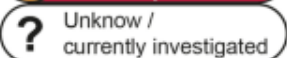








Wolthers MS, Schmidt G, Gjørup CA, Helweg-Larsen J, Rubek N, Jensen LT. Surgical management of rhinocerebral mucormycosis: A case series. JPRAS Open. 2021 Jul 5;30:33-37.

Agent	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Types of Fungal Infections for Enrollment in Clinical Trials
Olorofim (F901318)		NCT05101187		Invasive aspergillosis
		NCT03583164		Invasive infections due to <i>Lomentospora prolificans</i> , <i>Scedosporium</i> spp., <i>Aspergillus</i> , and other resistant fungi
Rezafungin (CD101)		NCT03667690		Candidemia and/or invasive candidiasis (Completed)
		NCT04368559 (ReSPECT)		Antifungal prophylaxis in adults with allogeneic blood or bone marrow transplant
Oteseconazole (VT-1161)		NCT03562156 & NCT03561701 (VIOLET)		Recurrent vulvovaginal candidiasis (Completed)
Fosmanogepix (APX001)		NCT05421858		Candidemia and/or invasive candidiasis
		NCT04240886		Invasive infections due to <i>Aspergillus</i> or rare molds
Opelconazole (PC945)		NCT05037851		Antifungal prophylaxis or pre-emptive therapy against pulmonary aspergillosis in lung transplant
Enochleate Amphotericin B (MAT2203 or CAMB)		NCT02971007		Moderate to severe vulvovaginal candidiasis (Completed)
		NCT04031833 (EnACT)		Cryptococcal meningitis in HIV+ patients
		NCT02629419		Mucocutaneous candidiasis in patients who are refractory or intolerant to standard non-intravenous therapies
Ibrexafungerp (SCY-078) *approved for vulvovaginal candidiasis in U.S.		NCT05399641		Complicated vulvovaginal candidiasis
		NCT03672292 (SCYNERGIA)		Invasive pulmonary aspergillosis combined with voriconazole
		NCT03363841 (CARES)		Candidiasis caused by <i>Candida auris</i>
		NCT03059992 (FURI)		Invasive fungal infections in patients who are refractory or intolerant to standard therapies

Antifungal agents	Fosmanogepix	Ibrexafungerp	Olorofim	Opelconazole
Pathogens				
 <i>Aspergillus calidoustus</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Green	Green	Green	Green
Azole-resistant <i>A. fumigatus</i>	Green	Green	Green	Red
<i>Aspergillus flavus</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus lentulus</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus nidulans</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus niger</i>	Green	Green	Green	Red
<i>Aspergillus terreus</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus tubingensis</i>	Green	Green	Green	Green
 <i>Cunninghamella</i>	Orange	Red	Red	Green
<i>Lichtheimia</i>	Orange	Red	Red	Green
<i>Mucor</i>	Orange	Red	Red	Green
<i>Rhizopus</i>	Orange	Red	Red	Green
 <i>Fusarium spp.</i>	Green	Red	Orange	Green
 <i>Alternaria alternata</i>	Orange	Green	Red	Green
<i>Cladosporium spp.</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Paecilomyces variotii</i>	Green	Orange	Green	Green
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	Green	Red	Orange	Green
<i>Scopulariopsis spp.</i>	Green	Red	Green	Green
<i>Rasamsonia spp.</i>	Green	Green	Green	Green
 <i>Scedosporium spp.</i>	Green	Orange	Green	Green
<i>Lomentospora prolificans</i>	Green	Orange	Green	Green

Legend

-  Potent activity
-  Variable activity
-  No activity
-  Unknow / currently investigated

Antifungal agents	Fosmanogepix	Ibrexafungerp	Olorofim	Opelconazole
Pathogens				
 <i>Candida albicans</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Candida auris</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Candida dubliniensis</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Candida glabrata</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Candida krusei</i>	Red	Green	Red	Green
<i>Candida lusitanae</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Candida parapsilosis</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Candida tropicalis</i>	Green	Green	Red	Green
 <i>Cryptococcus gattii</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Green	Green	Red	Green
 <i>Trichosporon asahii</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Exophiala dermatitidis</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Malassezia furfur</i>	Green	Green	Red	Green
 <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Green	Green	Red	Green
 <i>Blastomyces dermatitidis</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Coccidioides immitis</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	Green	Green	Red	Green
<i>Madurella mycetomatis</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Talaromyces marneffeii</i>	Green	Green	Green	Green
<i>Phialophora verrucosa</i>	Green	Green	Green	Green



Dziękuję za uwagę