

A scanning electron micrograph (SEM) showing several spherical, textured spores of a fungus, likely Aspergillus, each attached to a long, thin, and slightly curved stalk. The spores have a distinct, bumpy surface. The background is dark and out of focus, highlighting the intricate details of the fungal structures.

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE GLIVNIH OKUŽB

Barbara Kokošar Ulčar, dr. med
Tečaj protimikrobnega zdravljenja
Domus Medica, 4.6.2025

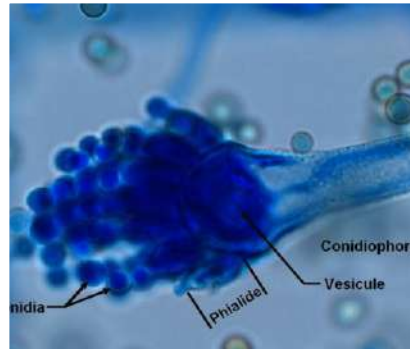
MIKROBIOLOŠKA RAZVRSTITEV PATOGENIH GLIV

KVASOVKE



- *Candida* spp.
- *Cryptococcus* spp

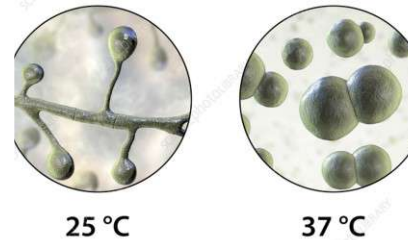
PLESNI



- *Aspergillus* spp.
- *Rhizopus* spp.
- *Trichophyton* spp.
- *Microsporum* spp.

DIMORFNE GLIVE

Blastomyces dermatitidis



- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides immitis*
- *Blastomyces dermatitidis*

OSTALE



- *Pneumocystis jirovecii*
- *Coccidioides* spp.
- *Rhinosporidium seeberi*

RAZDELITEV GLIVNIH OKUŽB GLEDE NA GLOBINO

POVRHNJE/KUTANE

- Dermatofitoze
- Povrhnja kandidiaza (npr. mukokutana, onihomikoza)
- otomikoze
- Pityriasis versicolor

SUBKUTANE (tropska področja)

- Micetom
- Kromoblastomikoze
- Sporotrihoze
- Subkutane zigomikoze
- Lobomikoze

SISTEMSKE/GLOBOKE/INVAZIVNE

- Sistemske oportunistične mikoze
- Endemske sistemske mikoze

POVRHNJE GLIVNE OKUŽBE



- **Dermatofiti**
- *Aspergillus spp.*
- *Fusarium spp.*
- *Candida spp.*
- *Acremonium spp.*
- *Alternaria spp.*
- *Cladosporium spp.*

INVAZIVNE GLIVNE OKUŽBE

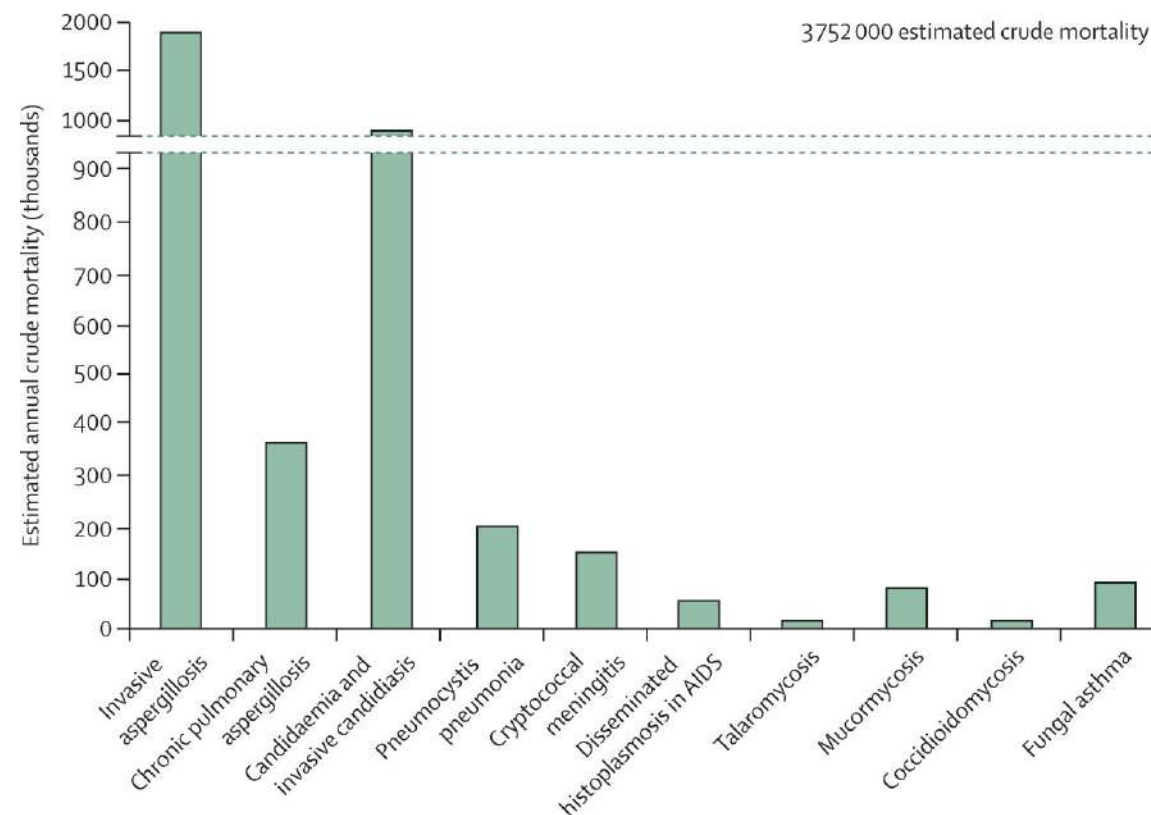
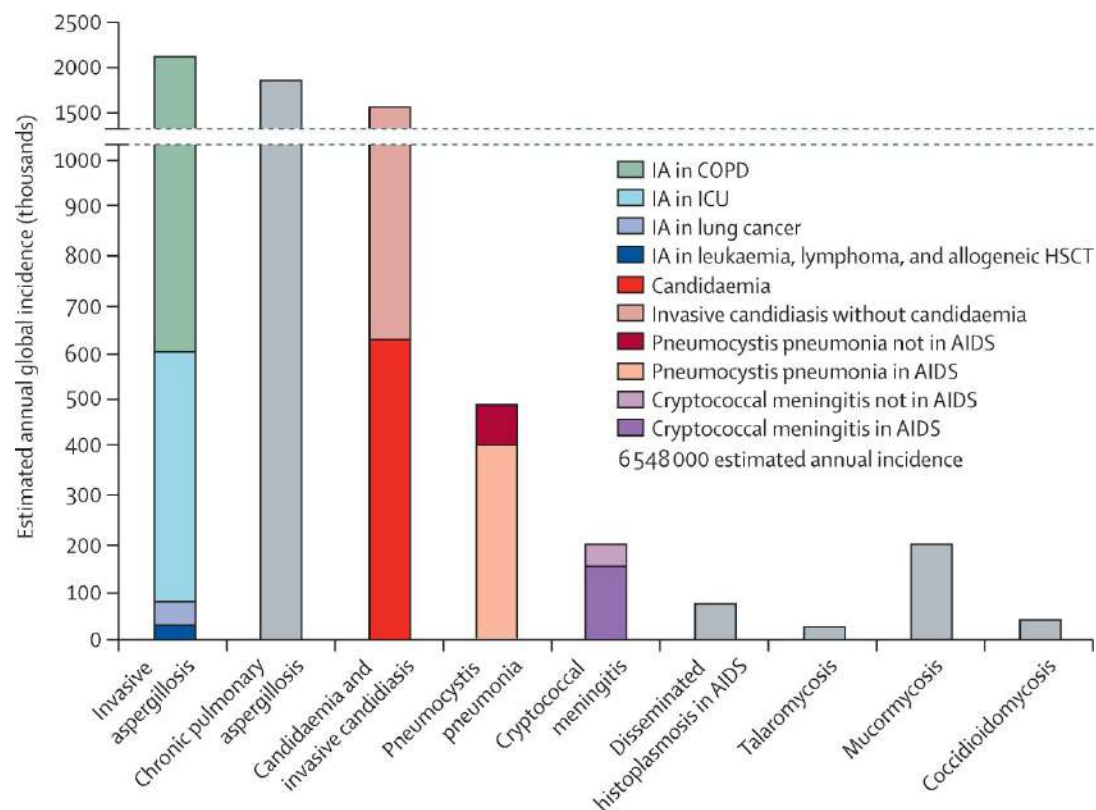
Koga ogrožajo?

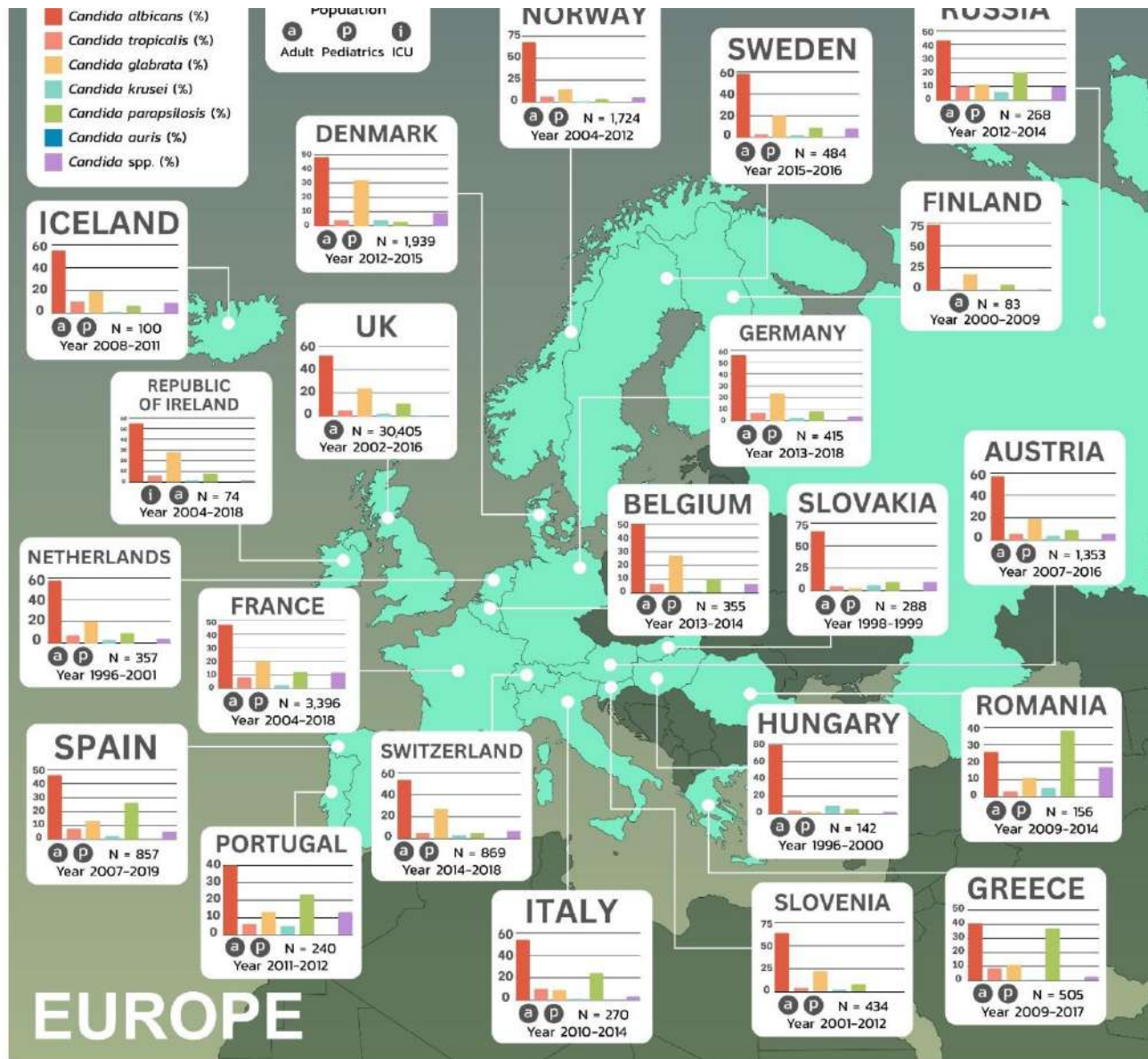
Kako, zakaj in kje vstopajo v telo?

Kako se lotiti diagnostike in kako jih dokažemo?

Zdravljenje

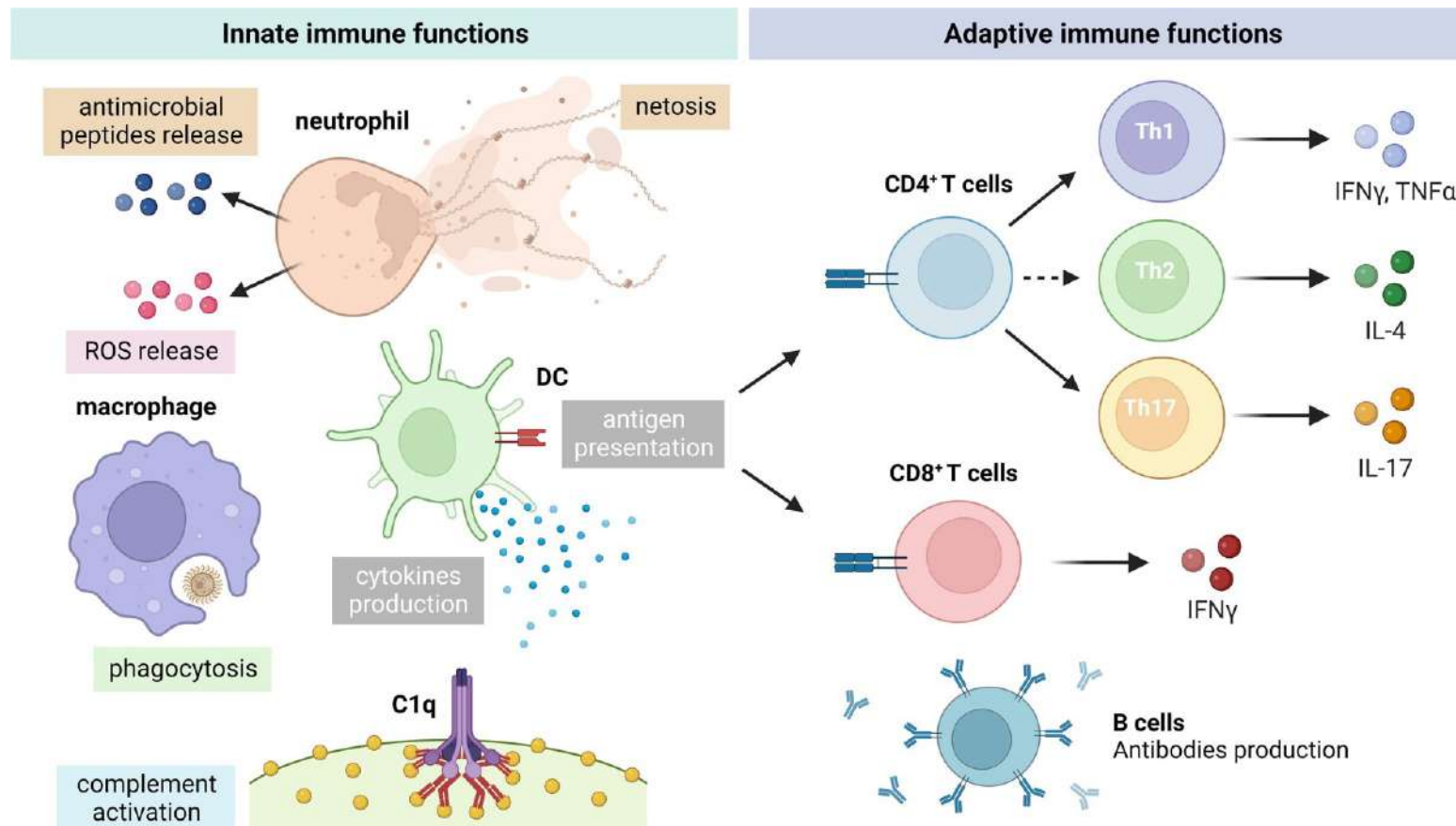
EPIDEMIOLOGIJA



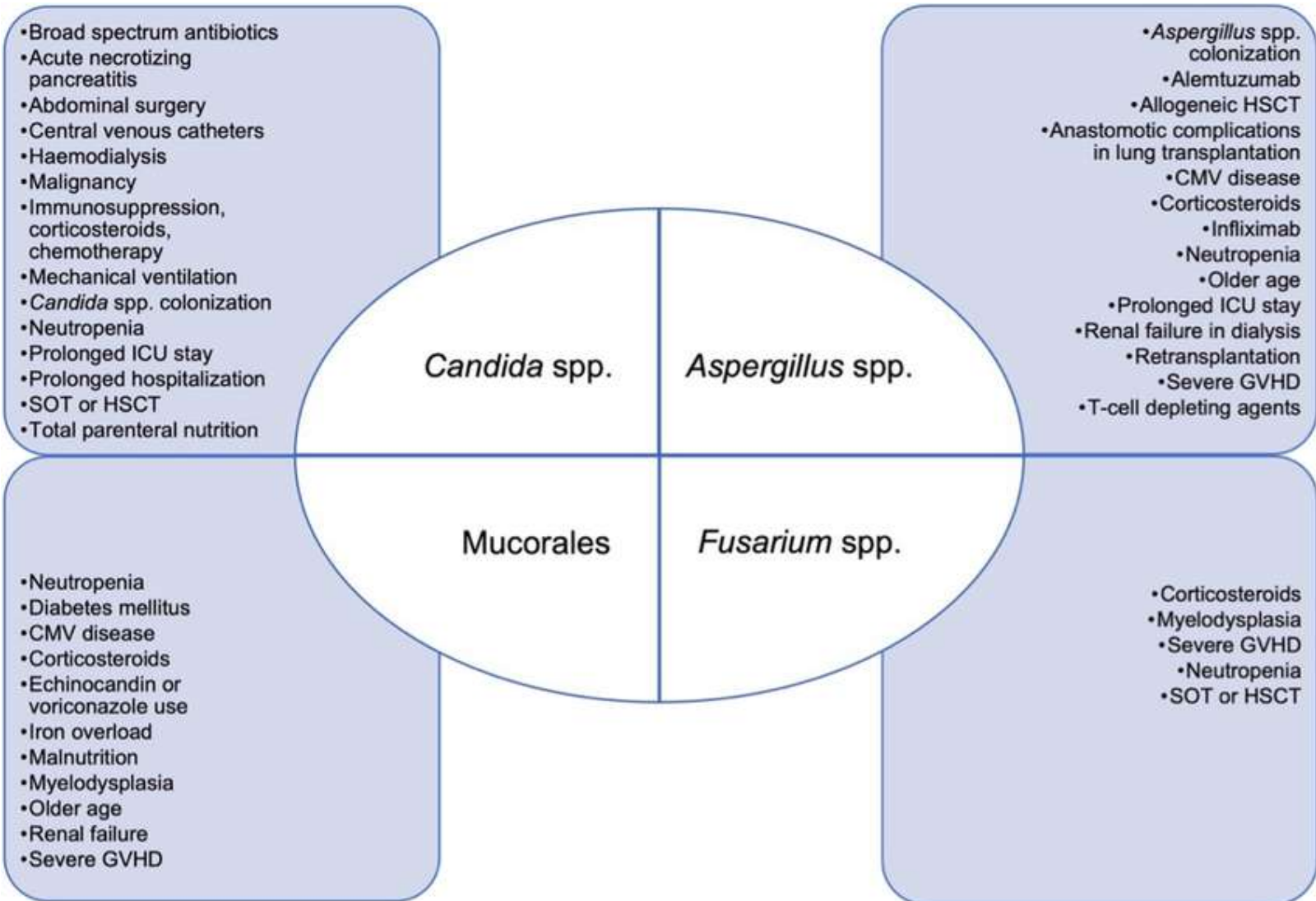


KANDIDEMIJA – POVZROČITELJ V EVROPI

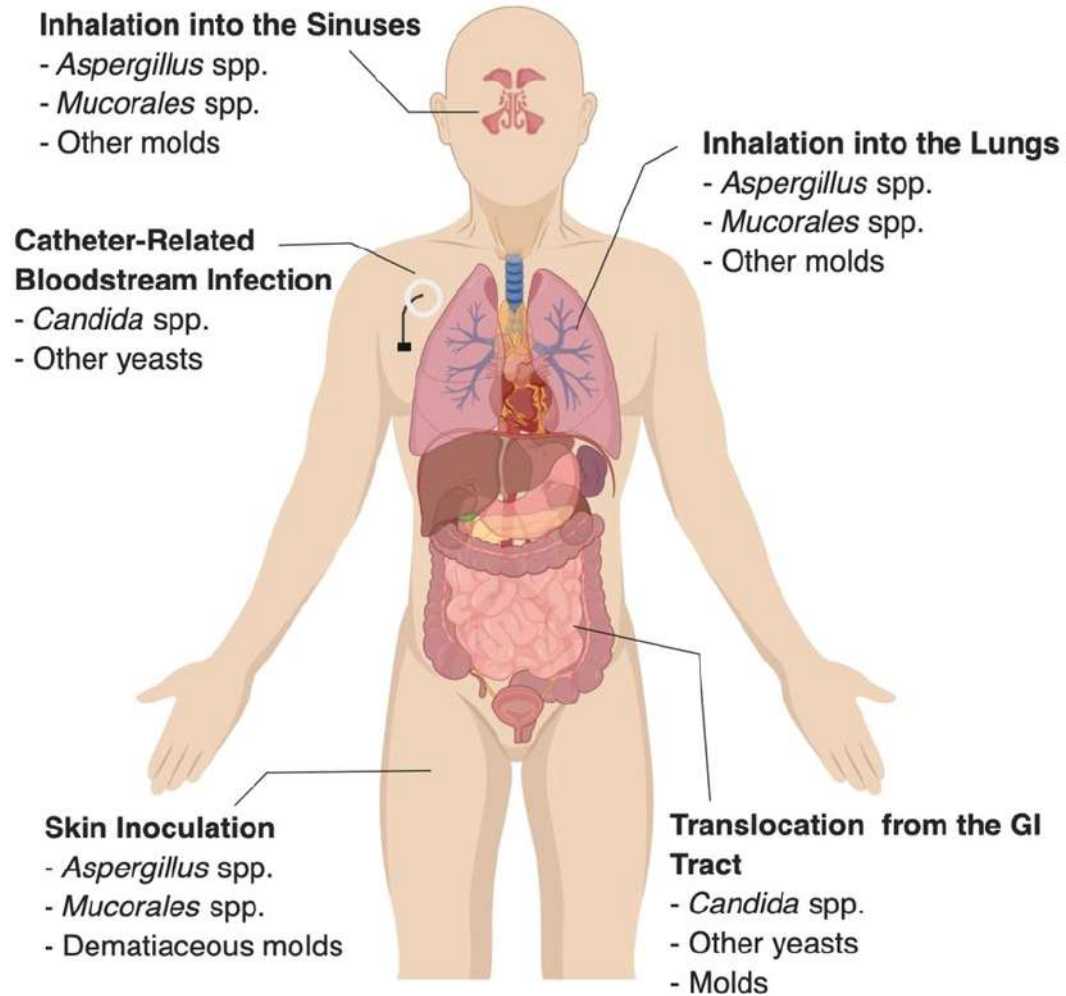
OBRAMBA PRED INVAZIVNIMI GLIVNIMI OKUŽBAMI



INVAZIVNE GLIVNE OKUŽBE – KDO JE OGROŽEN?

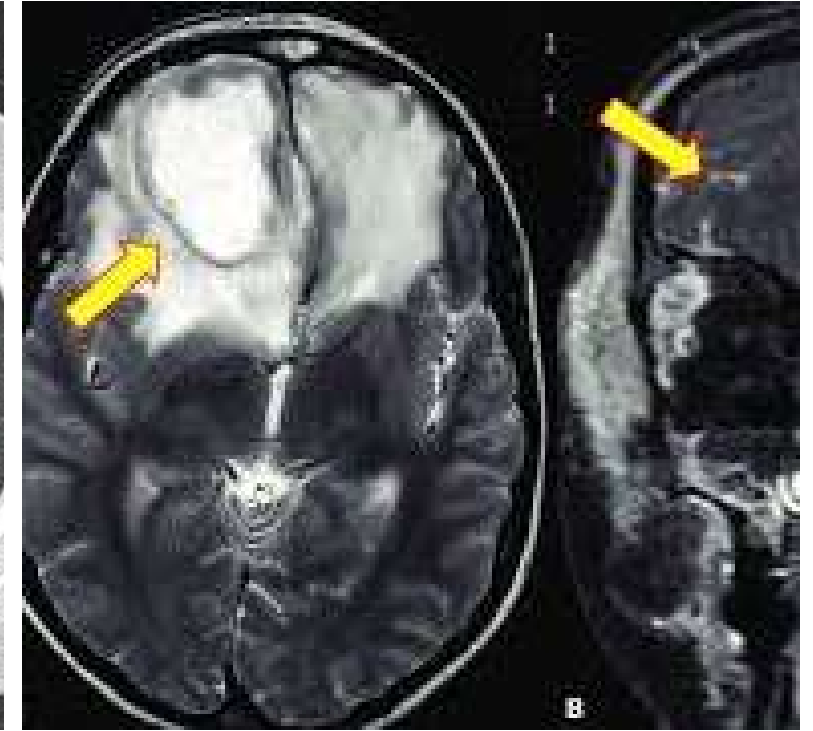
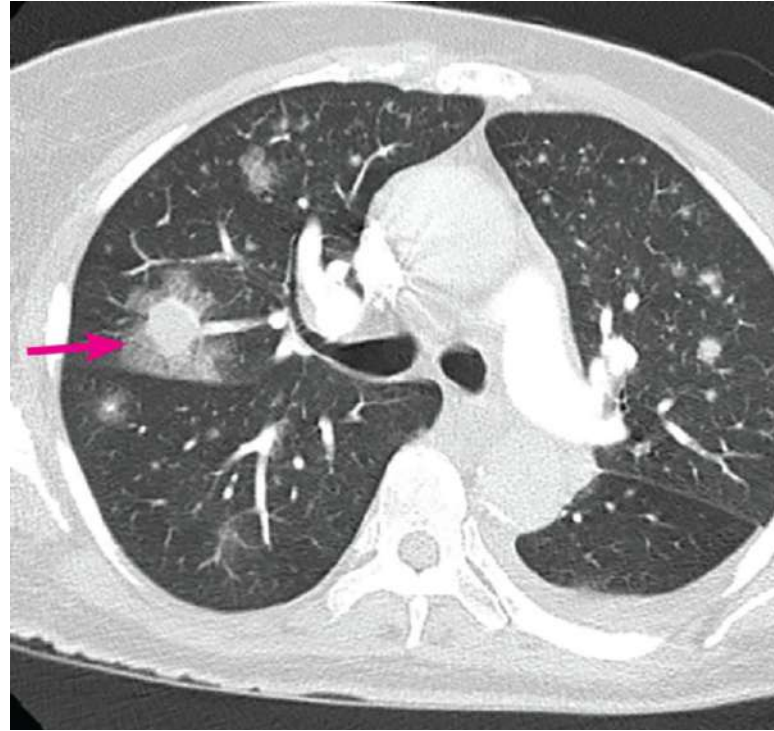


CMV, cytomegalovirus; GVHD, graft-versus-host disease; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IA, intraabdominal; ICU, intensive care unit; SOT, solid organ transplantation.



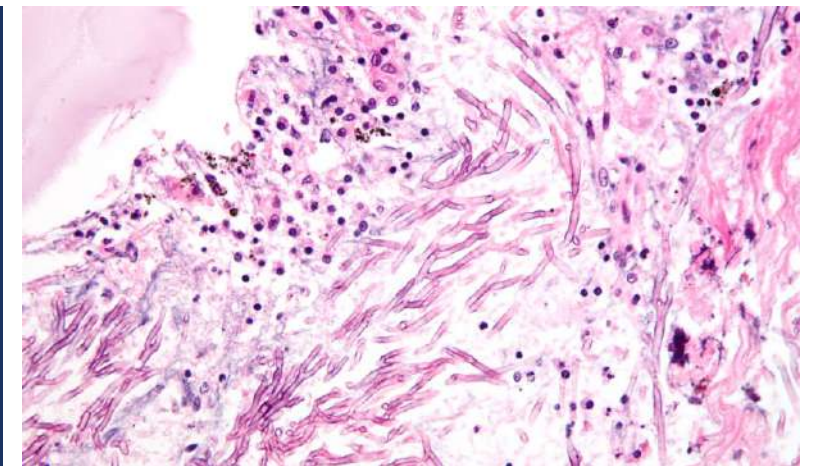
INVAZIVNE GLIVNE OKUŽBE – VSTOPNA MESTA

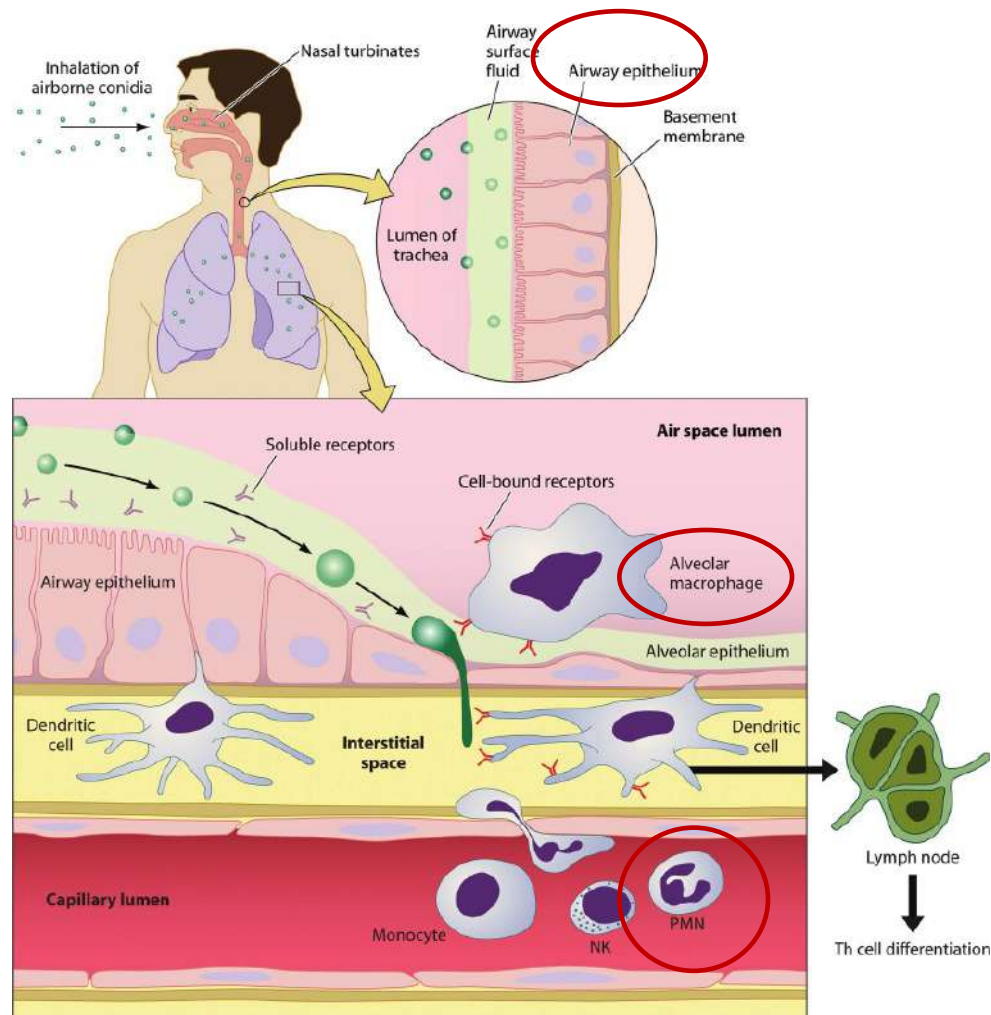
- endogeno
- eksogeno



INVAZIVNE GLIVNE OKUŽBE

– KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

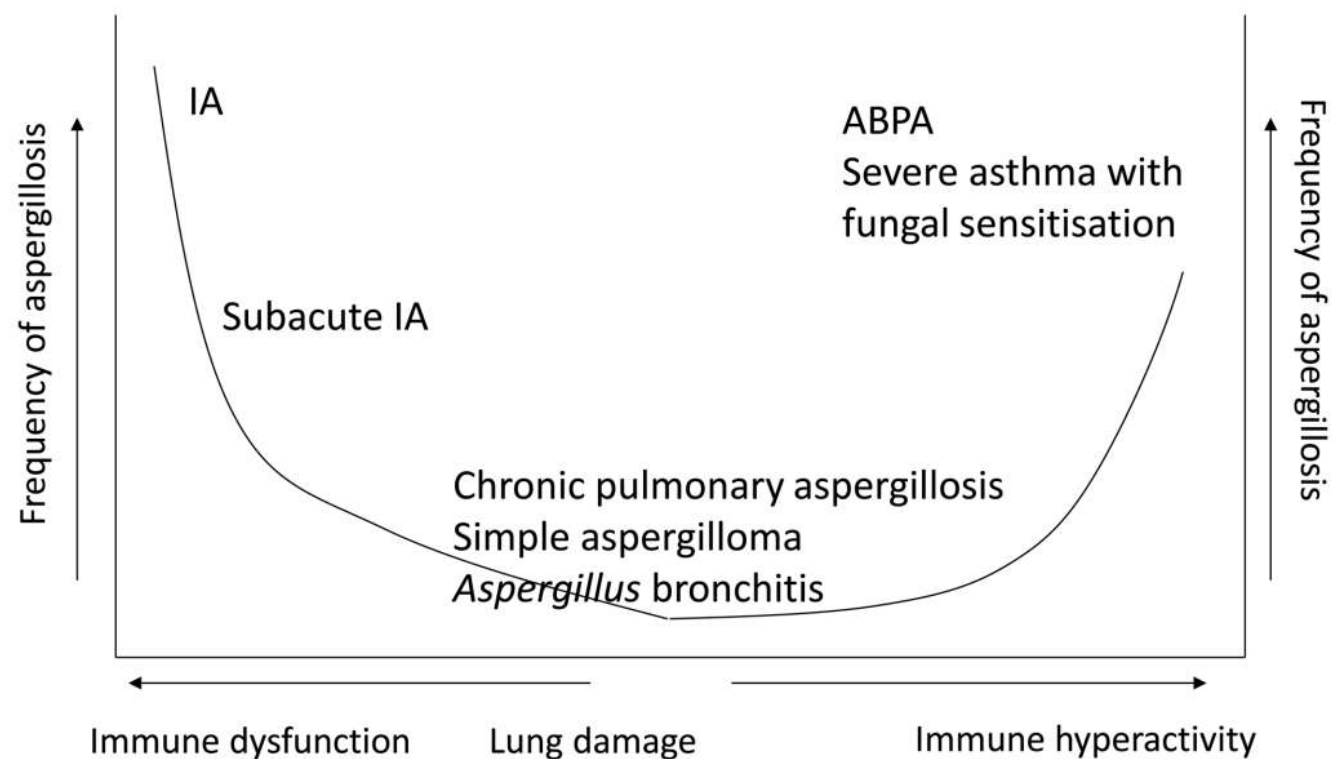




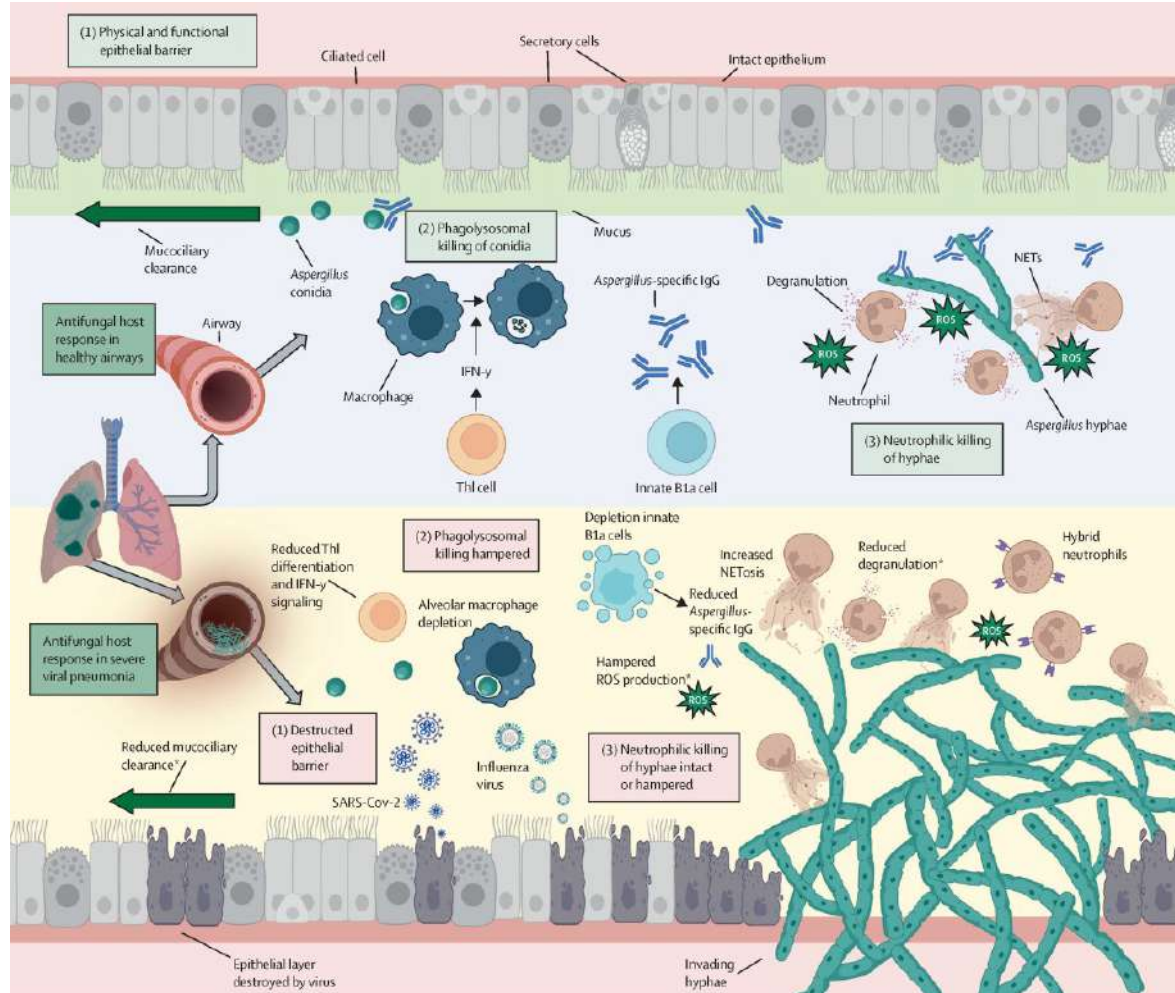
ASPERGILOZA – OBRAMBNI MEHANIZMI

- Migetalčni epitelij
- Pljučni makrofagi
- Polimorfonuklearni levkociti
- Celice ubijalke
- Aktivirane celice T-pomagalke

VLOGA IMUNSKEGA SISTEMA PRI ASPERGILOZI



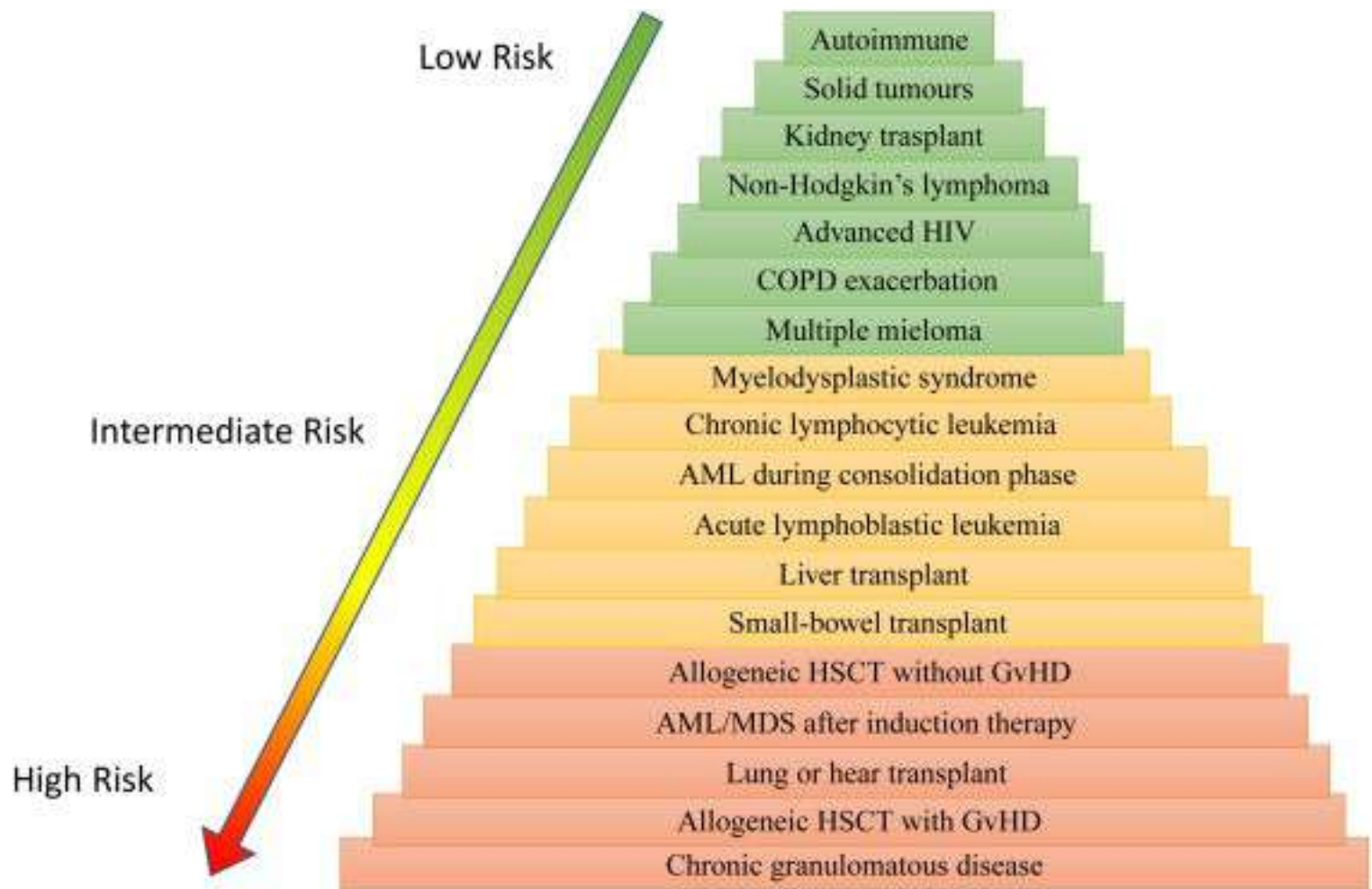
NEVTROPENIJA!
GLUKOKORTIKOIDI



IAPA IN CAPA

COVID-19-associated
Pulmonary Aspergillosis
(CAPA)

Influenza associated
aspergillosis (IAPA)



INVAZIVNA PLJUČNA ASPERGILOZA – DEJAVNIKI TVEGANJA

INVAZIVNA PLJUČNA ASPERGILOZA

Sequential high-resolution CTs in 25 patients with neutropenia and IPA at diagnosis: median number of lesions=2, bilateral in 48%



Baseline: halo

Day 4: ↑size, ↓halo

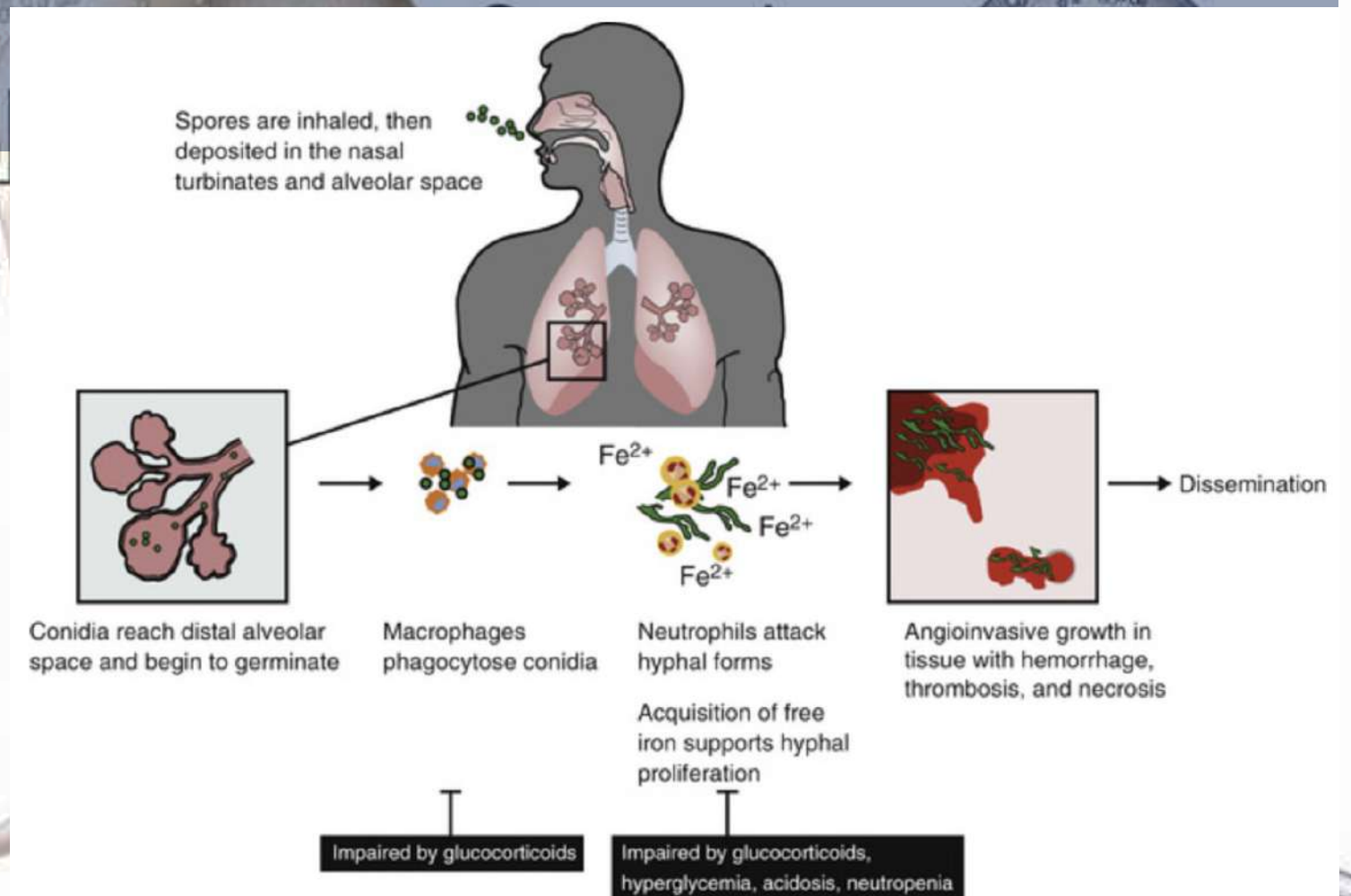
Day 7: air crescent

Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol. 2001

- Nevarnostna dejavnika: predvsem NEVTROPENIJA, zdravljenje z visokimi odmerki GK
- Klinična slika: neznačilna (suh kašelj, dispneja, plevritična bolečina, vztrajajoča vročina; lahko hemoptize, plevralni izliv)
 - Pazi DD pljučni infarkt/embolija (plevritična bolečina, hemoptize, hipoksija)
- CT pljuč:
 - a. Nodularni infiltrat (z ali brez halo znaka)
 - b. Zračni polmesec
 - c. Kavitacija
 - d. Klinasta/segmentna ali lobarna konsolidacija

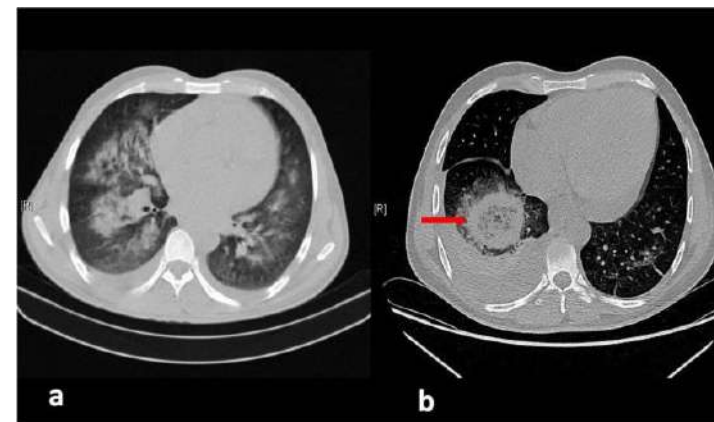
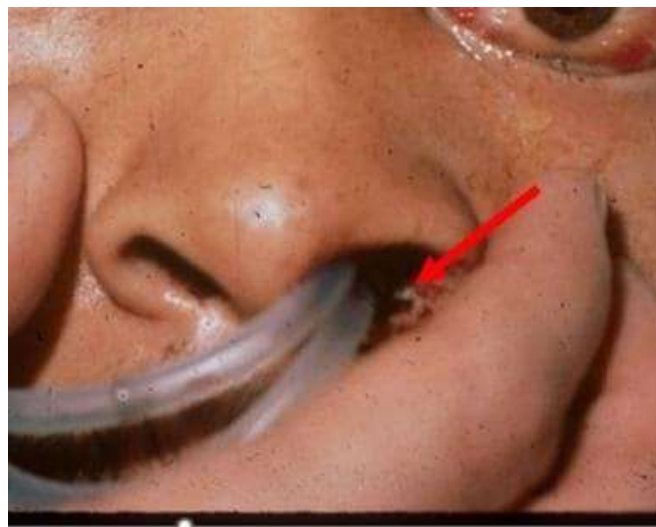
MUKORMIKOZA - PATOGENEZA

- Dejavniki tveganja:
 - Dolgotrajna nevtropenija
 - Zdravljenje z GK
 - Hematološke maligne bolezni
 - SB (ketoacidoza, hiperglikemija!)
 - Preobremenjenost z železom
 - Rane, opekline
- Vstopno mesto: dihala, koža, prebavila



OBLIKE MUKORMIKOZE

- Rinoorbitocerebralna
 - SB, ketoacidoza
- Pljučna
 - hematološki bolniki, huda nevtropenija
- Kožna
 - Rane, opekline
- Črevesna
 - Redka, nedonošenčki
- Diseminirana
 - razsoj invazivne pljučne bolezni



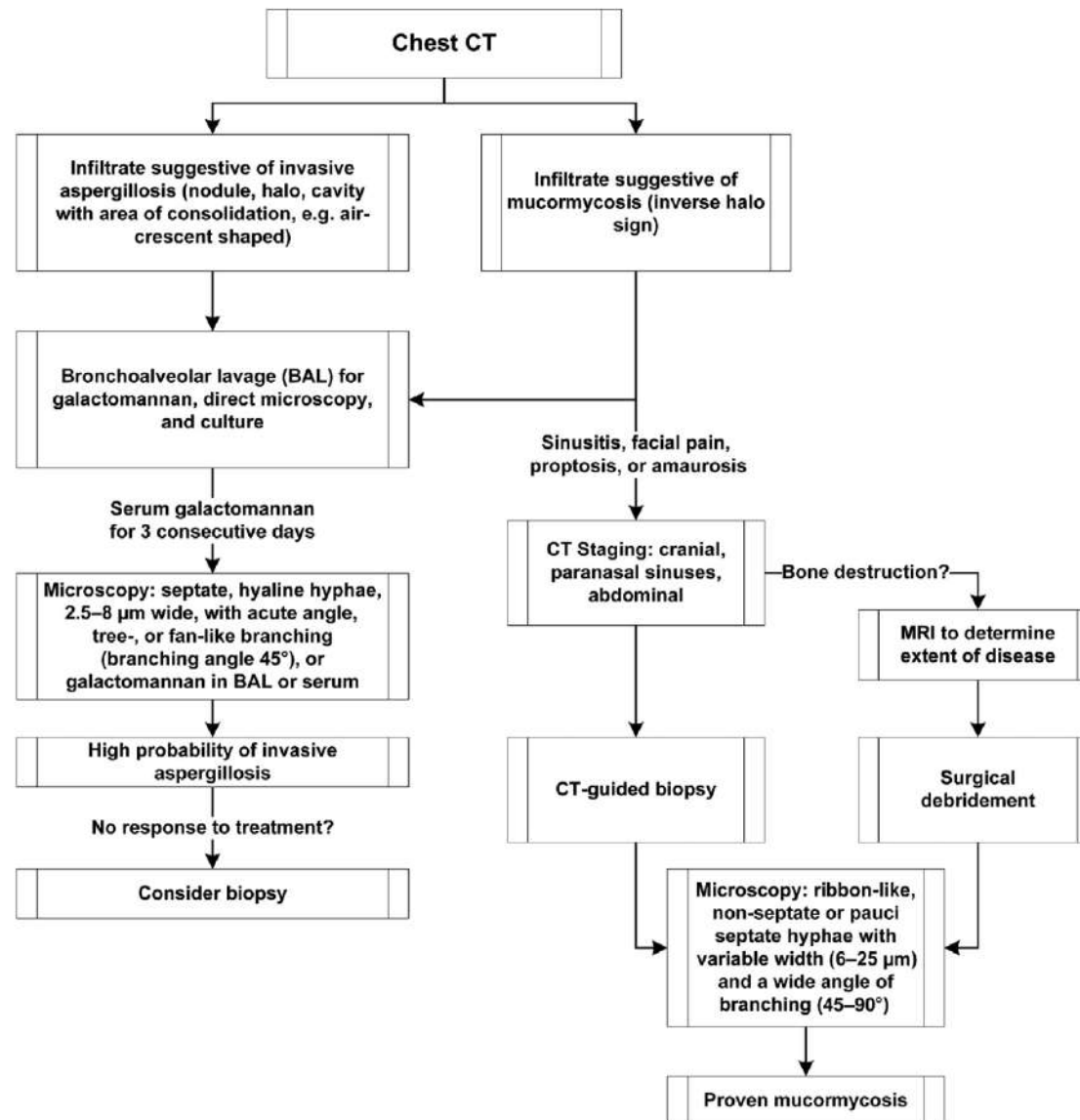


Fig. 2. Diagnostic algorithm for suspected invasive aspergillosis or mucormycosis. CT,

SUM NA INVAZIVNO ASPERGILOZO ALI MUKORMIKOZO

DOKAZANA INVAZIVNA OKUŽBA S PLESNIMI

Neposredni mikroskopski dokaz hif v **sterilno odvzetih tkivnih vzorcih** (+ histološko prisotna poškodba tkiva)

Osamitev iz **krvi ali drugih sterilnih kužnin**
(izključeni: BAL, urin, obnosni sinusi, mastoidna votlina)

Dokaz plesni z **metodo PCR iz histološkega preparata**, kjer so vidne glivne strukture (formalin, parafin)

DOKAZANA INVAZIVNA OKUŽBA S PLESNIMI

Dosežen eden od kriterijev

DIAGNOSTIČNA MERILA ZA VERJETNO INVAZIVNO OKUŽBO S PLESNIMI

Bolnikovi dejavniki tveganja

- Nevtropenija (nevtrofilci $<0.5 \times 10^9/L$ > 10 dni)
- Alogena PKMC
- Prolongirano prejetanje KS (≥ 0.3 mg/kg ≥ 3 tedne v zadnjih 60 dneh)
- Prejetanje zdravljenja, ki zavira B-celično linijo (npr. inbrutinib)
- Akutni GVHD gradus III ali IV (zajema črevo, pljuča, jetra), ki je odporen na I. linijo KS

Klinični znaki

- Pljučna aspergiloza
 - Prisotnost 1 od 4 sprememb na CT:
 - Nodularni infiltrat (z ali brez halo znaka)
 - Zračni polmesec
 - Kavitacija
 - Klinasta/segmentna ali lobarna konsolidacija
- Prizadetost pljuč – ostale plesni
 - Enako kot pri pljučni aspergilozi, dodatno še inverzni halo znak
- Traheobronhitis
 - Traheobronhialne ulceracije, noduli, psevdomembrane, plaki, nekroze (bronhoskopija)
- Prizadetost obnosnih votlin
 - Akutna lokalizirana bolečina
 - Nosna razjeda s črno nekrozo (esharo)
 - Širjenje preko kostnih pregrad (v orbito)
- Prizadetost centralnega živčevja
 - Prisotnost 1 od 2 slikovnih znakov: fokalne lezije ali prizadetost mening

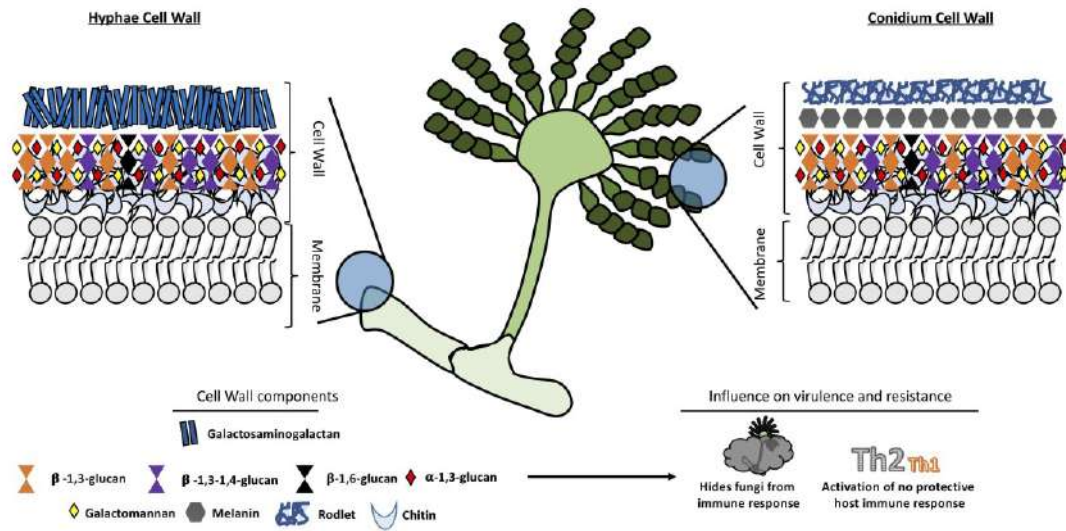
Mikrobiološki kriteriji

- Aspergiloza
 - Poz. **galaktomanan** (serum ≥ 1 , BAL ≥ 1 , serum $\geq 0,7$ + BAL $\geq 0,8$, CSF ≥ 1)
 - Poz. **PCR Aspergillus** (2 zaporedna poz. vzorca iz plazme/seruma/ krvi, 2 poz. BAL vzorca ali 1 poz. vzorec iz plazme/seruma/ krvi + 1 poz. BAL vzorec)
 - Osamitev Aspergillus spp.** iz sputuma/BAL/bronh. krtačenja/aspirata

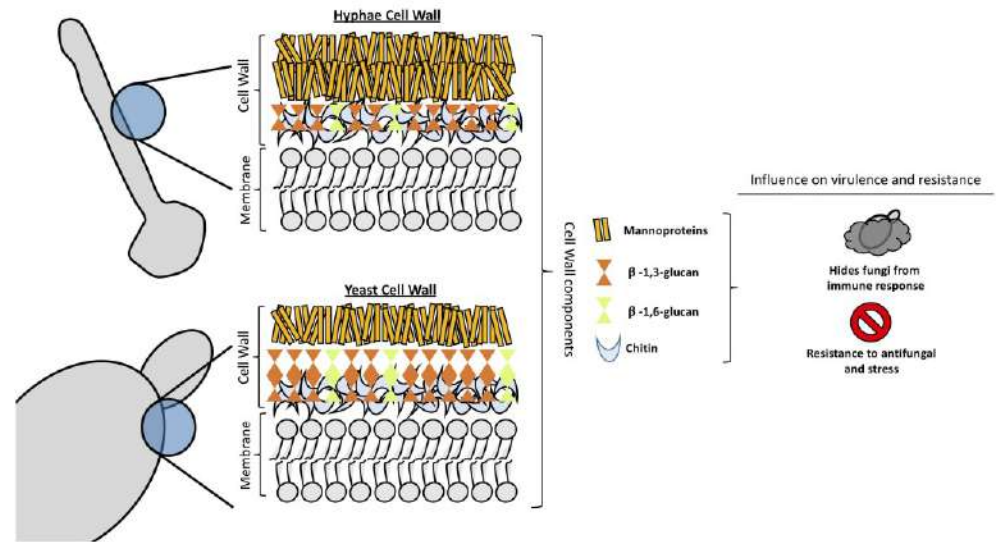
DIAGNOSTIKA INVAZIVNE OKUŽBE S PLESNIMI – VERJETNA IN MOŽNA

- VERJETNA:
- 1 dejavnik tveganja + 1 klinični znak + 1 mikrobiološki kriterij (velja le za imunsko oslabele)
- MOŽNA: 1 dejavnik tveganja + 1 klinični znak (ob negativnih mikrobioloških kriterijih)

The *Aspergillus fumigatus* cell wall



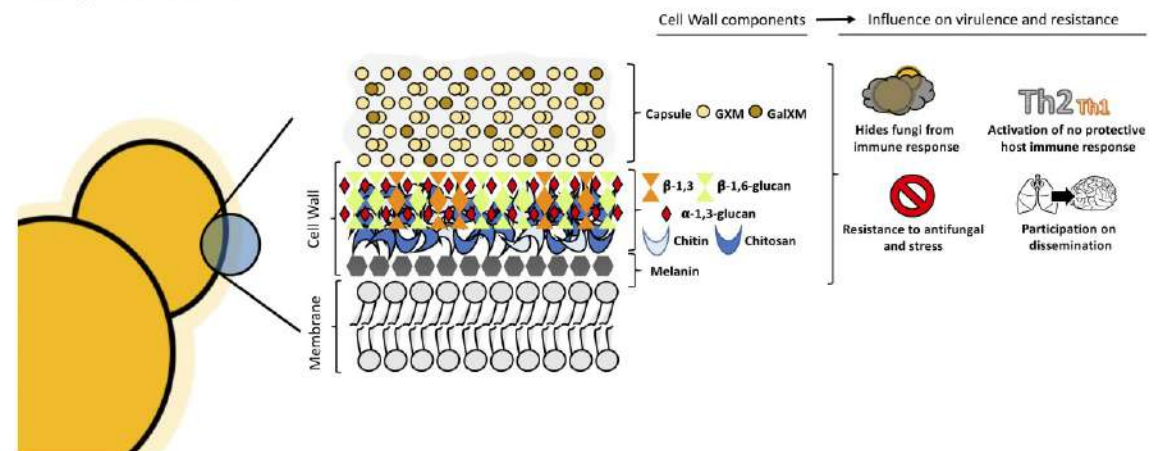
The *Candida* cell wall



STRUKTURA GLIV

- Glivni označevalci

The *Cryptococcus* cell wall



Glivni marker		Beta-D-glukan	Galaktomanan
		Sestavina polisaharidne celične stene mnogih gliv	Glavna sestavina aspergilusne celične stene
Vrsta gliv			
	rutinsko	<i>Candida, Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>
	poz	<i>PJP, Histoplasma, Fusarium, Acremonium, Scedosporium, dermatofiti, Coccidioides</i>	<i>Fusarium, Penicillium, Histoplasma, Blastomyces, Paecilomyces, Cryptococcus</i>
	neg	<i>Cryptococcus, Mucorales, Blastomyces dermatidis</i>	<i>Mucorales</i>
Občutljivost in specifičnost		- Serum: senz. 55-96%, spec. 77-96% - Višja specifičnost za invazivne glivne okužbe pri hematoloških bolnikih (cut-off)	- Serum: senz/spec. cca 80% za invazivno aspergilozo - Uporaben: hemato, aloPKMC + BAL GM ne loči med kolonizacijo/invazivno boleznijo - Zmanjšana senz., če: prejetje protiglivične TH (proti plesnim), ne-nevtropenični pacienti, PČO, CGD
Lažna pozitivnost		- IVlg, albumini, krvni preparati - Parenteralni penicilinski preparati (pip/tazo, amox/klav) - HD s celulozno membrano - Obvezilni material - Okužba z drugimi patogeni (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Nocardia</i>, mikobakterije)	- IVlg, krvni preparati - Pip/tazo, amox/clav (novejši ne) - Uporaba plasmalyte za BAL tekočine (lažno poz.) - Pogosto v prvih 100d po aloPKMC (GIT mukozitis, GVHD) - Kontaminacija hrane z aspergili

GLIVNI OZNAČEVALCI

KANDIDOZA

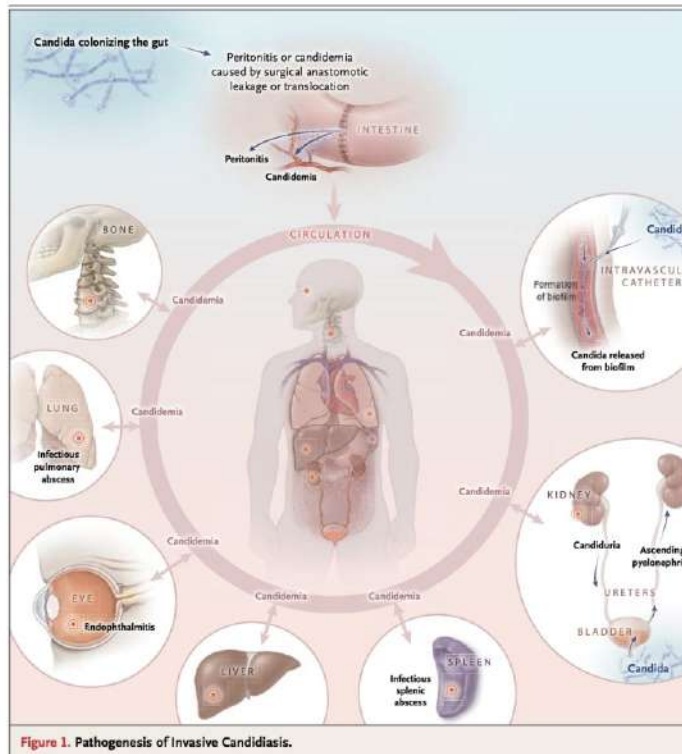


Figure 1. Pathogenesis of Invasive Candidiasis.

- *Candida spp*: komenzal (koža, prebavila, urogenitalne poti)
- **Omejene okužbe sluznic urogenitalnih in prebavnih poti**
 - Orofaringealna kandidoza – soor
 - Ezofagitis
 - Vulvovaginitis, balanitis
 - Glivični cistitis (SUK, SB)
 - Paronihija, onihomikoza
 - Intertriginozni dermatitis
 - Kronična mukokutana kandidoza (poliglandularni avtoimuni sindrom tipa I)

- **Invazivna okužba – kandidemija in tkivno-invazivna okužba**

(peritonitis, znotrajtrebušni absces, endoftalmitis, infekcijski endocarditis, osteomyelitis, artritis, meningitis, hepatosplenična kandidoza...)

KANDIDEMIJA – DEJAVNIKI TVEGANJA

Bolniki, zdravljeni v EIT:

- z intestinalno perforacijo; po operaciji, če pušča anastomoza
- z akutnim nekrozantnim pankreatitisom
- po presaditvi jeter ali pankreasa
- nedonošenčki z nizko porodno težo

> 7 dni EIT + :

- antibiotiki širokega spektra
- kolonizacija s *Candida* spp na več mestih
- parenteralna prehrana HD
- prejemanje imunosupresivnih zdravil

Drugo

- HIV/AIDS
- Operacija sečnih poti ob kandiduriji
- Nevtropenija
- Opekline
- Imunsko oslabei bolniki

Temeljne kronične bolezni

- SB,
- KLB
- jetrna bolezen

KANDIDEMIJA IN TKIVNO INVAZIVNA OKUŽBA - DIAGNOSTIKA

Zgodnje diagnosticiranje –
zgodnje zdravljenje –
manjša smrtnost!
(smrtnost po 30 dneh 52-75%!)

HEMOKULTURE

- Poz. pri 2/3 bolnikov s kandidemijo in 1/3 bolnikov s tkivno-invazivno obliko
- HK 3x! (3 različna mesta, inkubacija 5 dni)

TKIVNI VZOREC (sum na tkivno-invazivno obliko)

- Histopatološki pregled
- Direktna mikroskopija in osamitev povzročitelja

GLIVNI OZNAČEVALCI

- Beta-D-glukan (visoka – 97% negativna napovedna vrednost ; 77% občutljivost, 86% specifičnost)
- Manan/antimanin
- PCR?

DOKAZANA, VERJETNA ALI MOŽNA KANDIDIAZA?

DOKAZANA INVAZIVNA KANDIDIAZA

Neposredni mikroskopski dokaz glivnih elementov v **sterilno odvzetih tkivnih vzorcih** za histološko/citopatološko preiskavo

Osamitev kandidate iz **krvi/ drugih sterilnih tekočin/sterilnih kužnin, odvzetih med opeprativnim posegom**

Dokaz kandidate z **metodo PCR iz histološkega preparata**, kjer so vidne glivne strukture (formalin, parafin)

DIAGNOSTIČNA MERILA ZA VERJETNO KANDIDIAZO

Bolnikovi dejavniki tveganja (vsaj 1)

- Nevtropenija (nevtrofili $<0.5 \times 10^9/L$ > 10 dni)
- Hematološko obolenje
- Po aloPKMC
- PČO
- Prolongirano prejetanje KS (≥ 0.3 mg/kg ≥ 3 tedne v zadnjih 60 dneh)
- Prejetanje zdravljenja, ki zavira T-celično linijo v zadnjih 90 dneh (npr. kalcinevrinski inhibitorji, antiTNF-alfa)
- Primarna huda imunska motnja (npr. KGB, SCID...)
- Akutni GVHD gradus III ali IV (zajema črevo, pljuča, jetra), ki je odporen na I. linijo KS

Klinični znaki (vsaj 1)

Prisotnost 1 od 2 sprememb po epizodi kandidemije v zadnjih 2 tednih:

- Majhni, tarčni abscesi v jetrih, vranici ali v možganih (oz. slikovni znaki meningitisa)
- Progresivni eksudati mrežnice ali motnjave steklovine

Mikrobiološki kriteriji (vsaj 1)

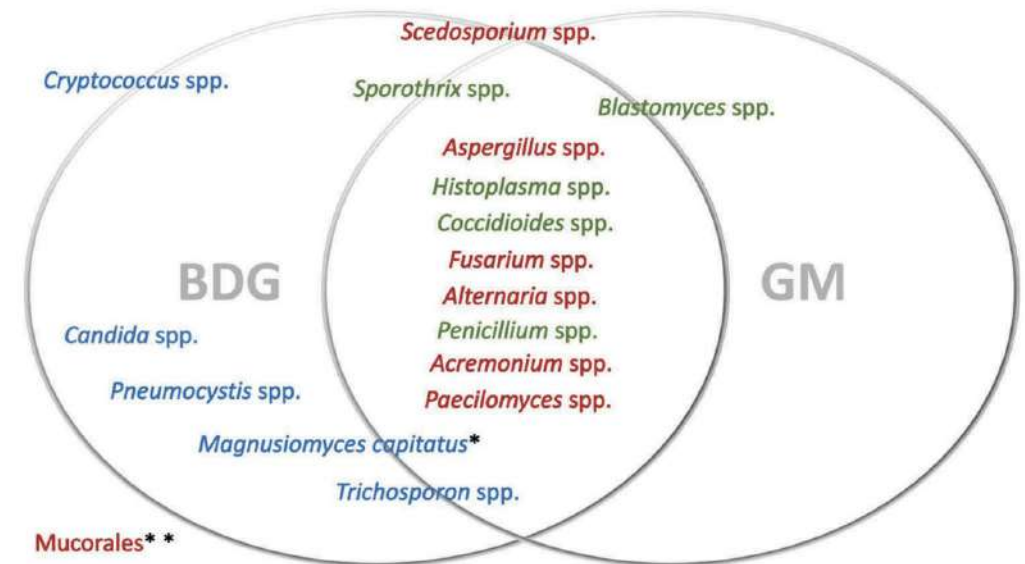
- Pozitiven beta-D-glucan $>80\text{ng/L}$ v vsaj dveh zaporedno odvzetih serumskih vzorcih, ob predpostavki, da je drug vzrok izključen
- Pozitiven T2Candida*

Verjetna: vsi 3 kriteriji;

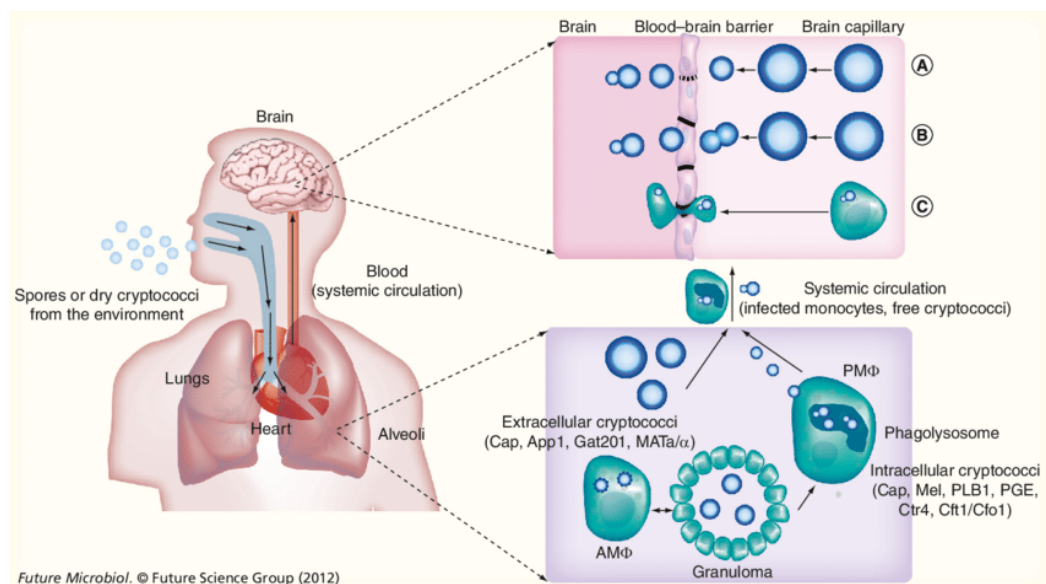
Možna: brez zadoščenega mikrobiološkega kriterija

GLIVNI OZNAČEVALCI – KAJ PA OSTALI?

- *Candida spp.*
 - molekularni dokaz (PCR)
 - Histološki preparat (identifikacija!)
 - Kri – lahko, relativno slaba občutljivost
 - Mananski antigen
 - slaba občutljivost (58%)
 - Protitelesa proti mananskemu antigenu
 - Slaba specifičnost (83%)
 - Kombinacija manan/anti-manan
 - Občutljivost 83%, specifičnost 86%
- Mucorales
 - Molekularni dokaz (PCR) (iz histološkega preparata!)
- *Aspergillus spp*
 - Molekularni dokaz (PCR)
- *Cryptococcus spp.*
 - Kriptokokni antigen

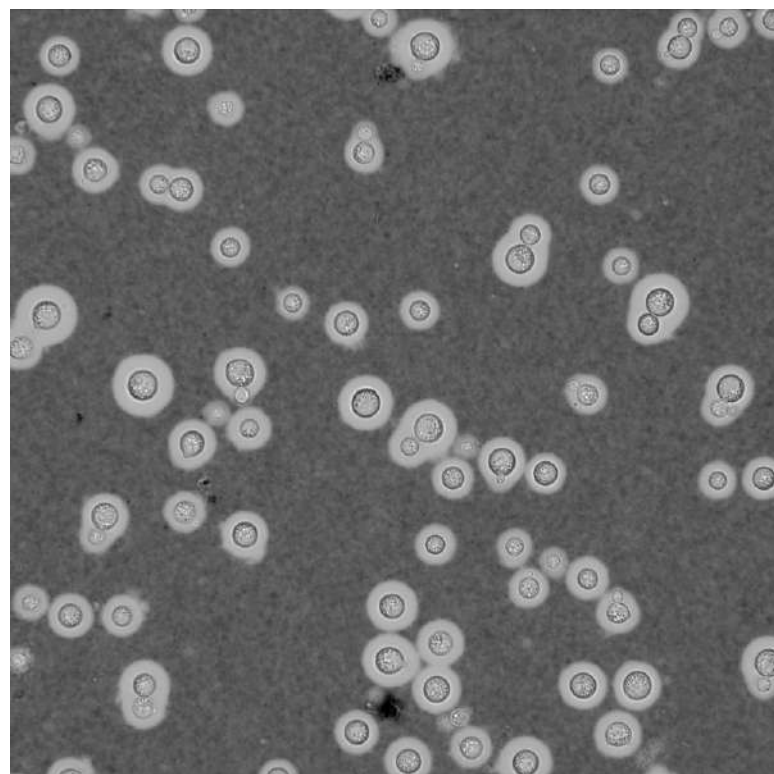


KRIPTOKOKOZA



- Kvasovke iz rodu *Cryptococcus* spp.
 - *C. neoformans* in *C. gattii* – zadnji v tropskem in subtropskem pasu
- Zemlja, onesnažena z golobjimi iztrebki (v obliki spor tudi 2 leti) – vdihovanje aerosola, onesnaženega s spori, lahko okužba rane
- Bolniki z okvaro celične imunosti (AIDS, dolgotrajno prejetje GK, PČO, rakava obolenja)
- Oblike:
 - PLJUČNA
 - KRIPTOKOKOZA OŽ
 - RAZSEJANA

DIAGNOSTIKA KRIPTOKOKOZE



- **Osamitev (kri, likvor, sterilni vzorci)**
- **Neposredni dokaz – India Ink** (razmaz vzorca likvorja)
 - Občutljivost: 80% pri AIDS, 50% pri ostalih
- **Antigenski testi (kri, likvor)**
 - > 95% občutljivost v likvorju, serumu, plazmi
 - HIV bolniki: >99,9% občutljivost antigena v krvi pri kriptokoknem meningitisu!
 - Lažno negativno: redko; pazi: prozonski učinek pri titrih > 1:1 milijon
 - Ni za spremljanje dinamike tekom zdravljenja

PLJUČNICA, KI JO POVZROČA P. JIROVECII (PJP)

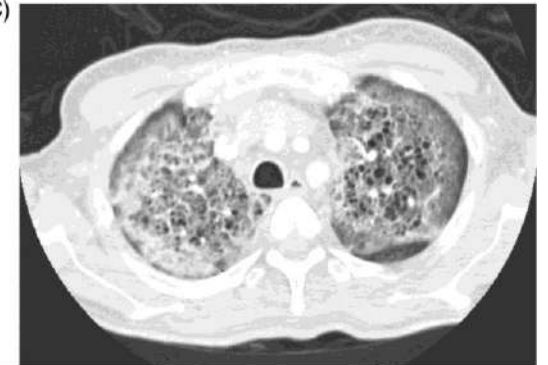
- Ubikvitarna gliva
- Možna reaktivacija pri imunsko oslabljenih ($CD4 < 200$ celic/mm)
- Kapljični prenos:
 - Prehodno nosilstvo/blaga okužba imunokompetentnih
 - Okužba pri imunokompromitiranih
- Klinična slika = subakutna (dnevi/tedni)
 - Dispneja, vročina, suh kašelj
 - ARI
- ↑ LDH (ob hujši prizadetosti)
- ↑ β -D-glukan
- Molekularno dokazovanje – PCR: visoka občutljivost in specifičnost; ločevanje od kolonizacije (vloga kvantitativne preiskave)
- Direktna imunofluorescenca:
 - Slaba občutljivost sputuma (>50 do 90%), BAL 90 – 99%, transbronhialna in odprta pljučna biopsija 95 – 100%.



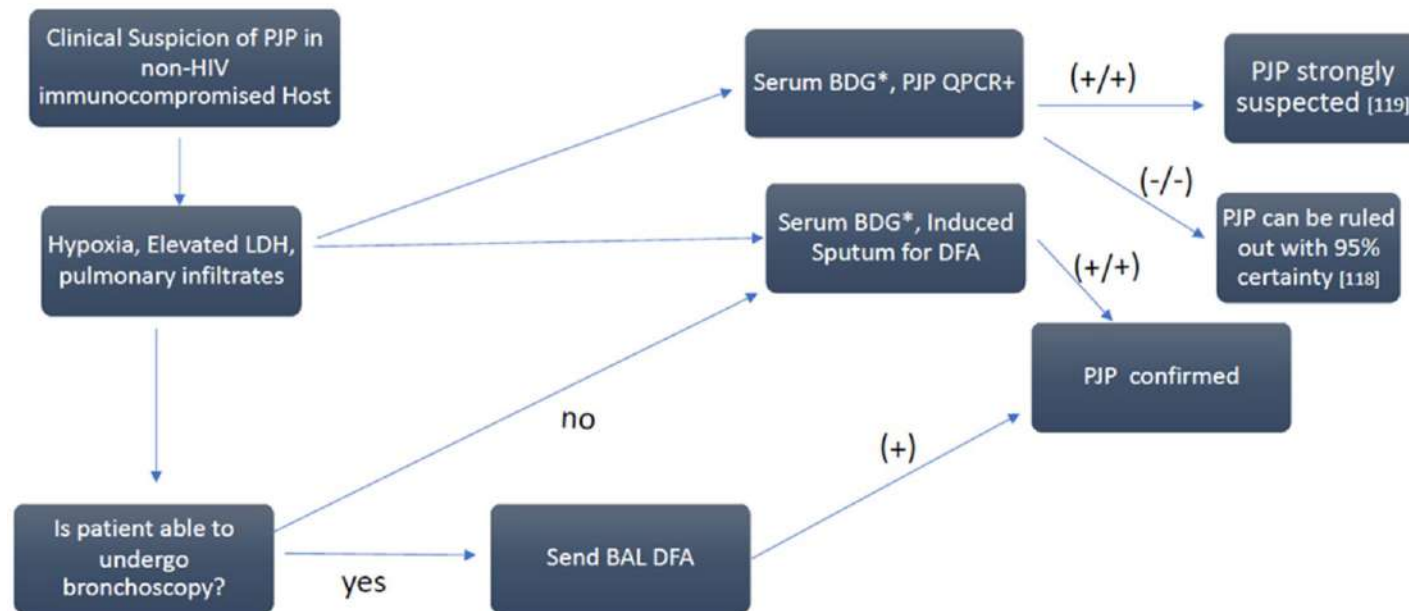
(B)



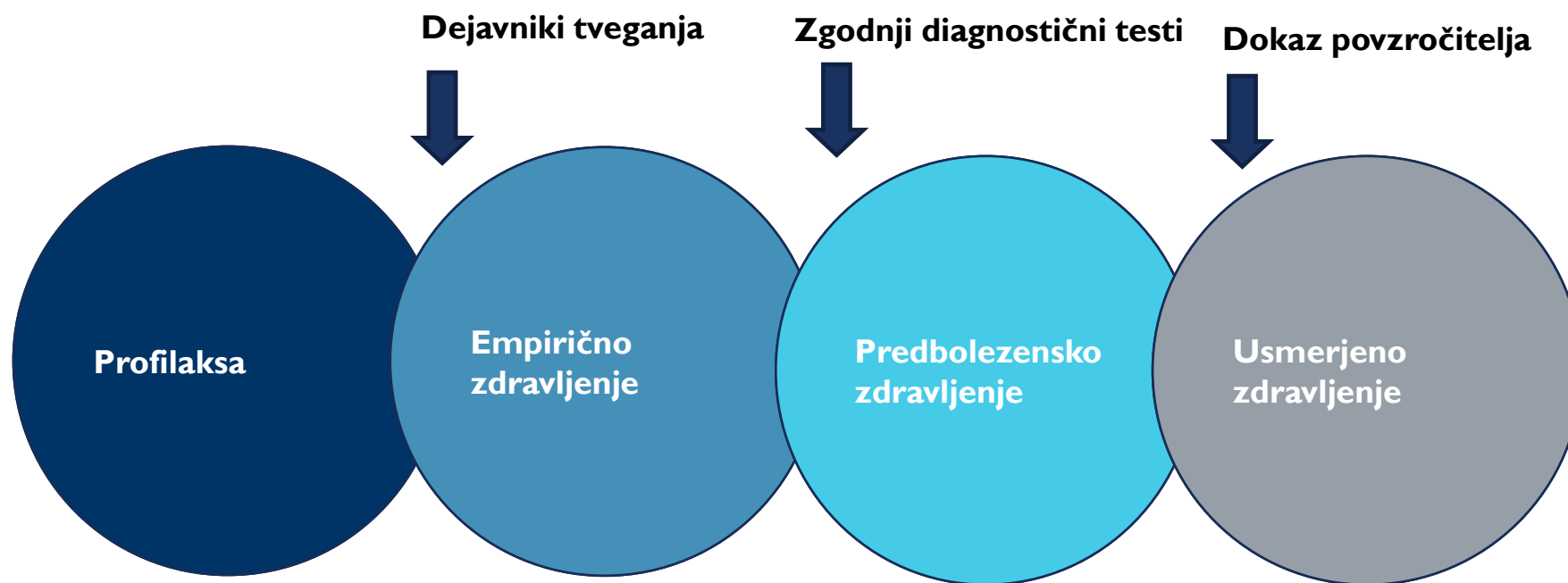
(C)



DIAGNOSTIKA OKUŽBE S PJP



*BDG: Beta-D-glucan assay (positive for >200 pg/ml; negative <80 pg/ml)
+QPCR: Quantitative BAL polymerase chain reaction assay for PJP (False + and False – occur)



ZDRAVLJENJE INVAZIVNIH GLIVNIH OKUŽB

SMERNICE

GUIDELINE ARTICLE

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients

Frederic Tissot,¹ Samir Agrawal,² Livio Pagano,³ Georgios Petrikos,⁴ Andreas H. Groll,⁵ Anna Skiada,⁶ Cornelia Lass-Flörl,⁷ Thierry Calandra,⁸ Claudio Viscoli⁹ and Raoul Herbrecht¹



Clinical Infectious Diseases

IDS A GUIDELINE



Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieron A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annetto C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Casper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harvard University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

Clinical Infectious Diseases

IDS A GUIDELINE



Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Thomas F. Patterson,^{1,2} George R. Thompson III,³ David W. Denning,⁴ Jay A. Fishman,⁵ Susan Hadley,⁶ Raoul Herbrecht,⁷ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁸ Kieron A. Marr,⁹ Vicki A. Morrison,¹⁰ M. Hong Nguyen,¹¹ Brian H. Segal,¹² William J. Steinbach,¹³ David A. Stevens,¹⁴ Thomas J. Walsh,¹⁵ John R. Wingard,¹⁶ Jo-Anne H. Young,¹⁷ and John E. Bennett^{17,2}



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline

A.J. Ullmann^{1, 62, 63}, J.M. Aguado^{2, 62, 63}, S. Arikan-Akdagli^{3, 62, 63}, D.W. Denning^{4, 5, 6, 63}, A.H. Groll^{7, 62, 63}, K. Lagrou^{8, 62, 63}, C. Lass-Flörl^{9, 62, 63}, R.E. Lewis^{10, 62}, P. Munoz^{11, 12, 13, 62, 63}, P.E. Verweij^{14, 62, 63}, A. Warris^{15, 62, 63}, F. Ader^{16, 17, 65}, M. Akova^{18, 62, 63}, M.C. Arendrup^{19, 62, 63}, R.A. Barnes^{20, 63}, C. Beigelman-Aubry^{21, 65}, S. Blot^{22, 23, 65}, E. Bouza^{11, 12, 13, 62, 63}, R.J.M. Brüggemann^{24, 62}, D. Buchheidt^{25, 62, 63}, J. Cadranet^{26, 65}, E. Castagnola^{27, 62}, A. Chakrabarti^{28, 63}, M. Cuenca-Estrella^{29, 62, 63}, G. Dimopoulos^{30, 65}, J. Fortun^{31, 62, 63}, J.-P. Gangneux^{32, 62, 63}, J. Garbino^{33, 62, 63}, W.J. Heinz^{1, 62, 63}, R. Herbrecht^{34, 62}, C.P. Heussel^{35, 63}, C.C. Kibbler^{36, 63}, N. Klimko^{37, 63}, B.J. Kullberg^{24, 62, 63}, C. Lange^{38, 39, 40, 65}, T. Lehrnbecher^{41, 63}, J. Löffler^{1, 62, 63}, O. Lortholary^{42, 62, 63}, J. Maertens^{43, 62, 63}, O. Marchetti^{44, 45, 62, 63}, J.F. Meis^{46, 62, 63}, L. Pagano^{47, 63}, P. Ribaud⁴⁸, M. Richardson^{4, 5, 6, 62, 63}, E. Roilides^{49, 50, 62, 63}, M. Ruhnke^{51, 62, 63}, M. Sanguinetti^{52, 62, 63}, D.C. Sheppard^{53, 62, 63}, J. Sinko^{54, 62}, A. Skiada^{55, 62, 63}, M.J.G.T. Vehreschild^{56, 57, 58, 63}, C. Viscoli^{59, 62, 63}, O.A. Cornely^{56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, *}

Leukemia

www.nature.com/leu

REVIEW ARTICLE OPEN

Check for updates

Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)

Livio Pagano^{1,2,3}, Georg Maschmeyer⁴, Frederic Lamoth^{5,6}, Ola Blennow^{7,8}, Alienor Xhaard⁹, Manuela Spadea¹⁰, Alessandro Busca¹¹, Catherine Cordonnier¹², Johan Maertens¹³ on behalf of ECIL*

© The Author(s) 2025

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Treatment of Invasive Pulmonary Aspergillosis and Preventive and Empirical Therapy for Invasive Candidiasis in Adult Pulmonary and Critical Care Patients

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Oleg Epsteinbaum, Tina Marinelli, Qusay Haydour, Kelly M. Pennington, Scott E. Evans, Eva M. Carmona, Shahid Husain, Kenneth S. Knox, Benjamin J. Jarrett, Ellie Azoulay, William W. Hope, Ashley Meyer-Zilla, M. Hassan Murad, Andrew H. Limper, and Chadi A. Hage; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pulmonary Infections and Tuberculosis

This Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society was approved September 2024

Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM

Oliver A. Cornely, Rosanne Spruts, Matteo Bassotti, Sharon C.-A. Chen, Andreas H. Groll, Oliver Kurzai, Cornelia Lass-Flörl, Luis Ostrosky-Zeichner, Rina Rauteamaa-Richardson, Guntur Raveti, Maria E. Sarsolaya, P. Louis White, Ana Alastruey-Izquierdo, Melken C. Arendrup, John Baddley, Aleksandra Barac, Ramon Barri-Ami, Adrian J. Birk, Jan H. Grothe, Jesus Guinao, Fanny Hagen, Bruno Hochhegger, Martin Hoenig, Shahid Husain, Kaiser Jabari, Henrik J. Jensen, Souha S. Kari, Philipp Koeller, Thomas Lehrnbecher, Russell F. Lewis, Jacques F. Meis, M. Hong Nguyen, Zoi D. Pons, Peter-Michael Roth, Rana Kanihail, Daniela Seifert, Takehiro Takezawa, Donald C. Velez, Sean X. Zheng, Javier Albaladejo, Abdullah M. Al-Hazmi, Amir Arashfar, Suvrat Adicon-Akdoglu, Felix Bommert, Fabienne Carlesse, Mithun Chakrabarti, Louis Y. A. Choi, Leif Chantani-Tobias, Tom Chiles, Anuradha Choudhary, Cornelius J. Clancy, Amalida L. Colombo, Andrea Cortegiani, Dora E. Cozza-Leon, Lúcia Dignea, Anna Dudakova, Jovana Ferejic, Sara Gago, Anshu Hira, Jeffrey D. Jenks, Nikolaus Klimko, Robert Knaake, Arif Kumar, Karim Lagrou, Michael S. Leonakis, Baze E. Limamouri, Michael V. Mamour, Joseph M. Meradakis, Sibylla C. Mellinger, Mervyn M. Mer, Melpazatos Mikellides, Philippe Montoyes, Chris Fan Nach, Volkan Ozcelik, Livio Pagano, Peter Pappas, Thomas F. Patterson, Pedro Puerto-Alcalde, Lamen Rahimi, Sebastian Ruhnke, Emmanouel Roilides, Coleman Rossstein, Tamara Rueggemann, Raquel Sabido, Jon Salazar-Gonzalez, Ilan S. Schwartz, Esther Segal, Neeraj Sidharthan, Tono Singh, Janus Sinko, Rajeev Sonnon, Andrey Spets, Joerg Steinmann, Joram Stemmer, Saad J. Taj-Aldeen, Alkida Fe Teles, George R. Thompson III, Christina Toebben, Hiram Villanueva-Lopez, Retna Walgynsing, Barbara Weinberg, Nathan Winterhock, Rüdiger Witzinger, Patrick C. Woo, Li-Ping Zhu

PROFILAKSA

■ PROFILAKSA KANDIDEMIJE

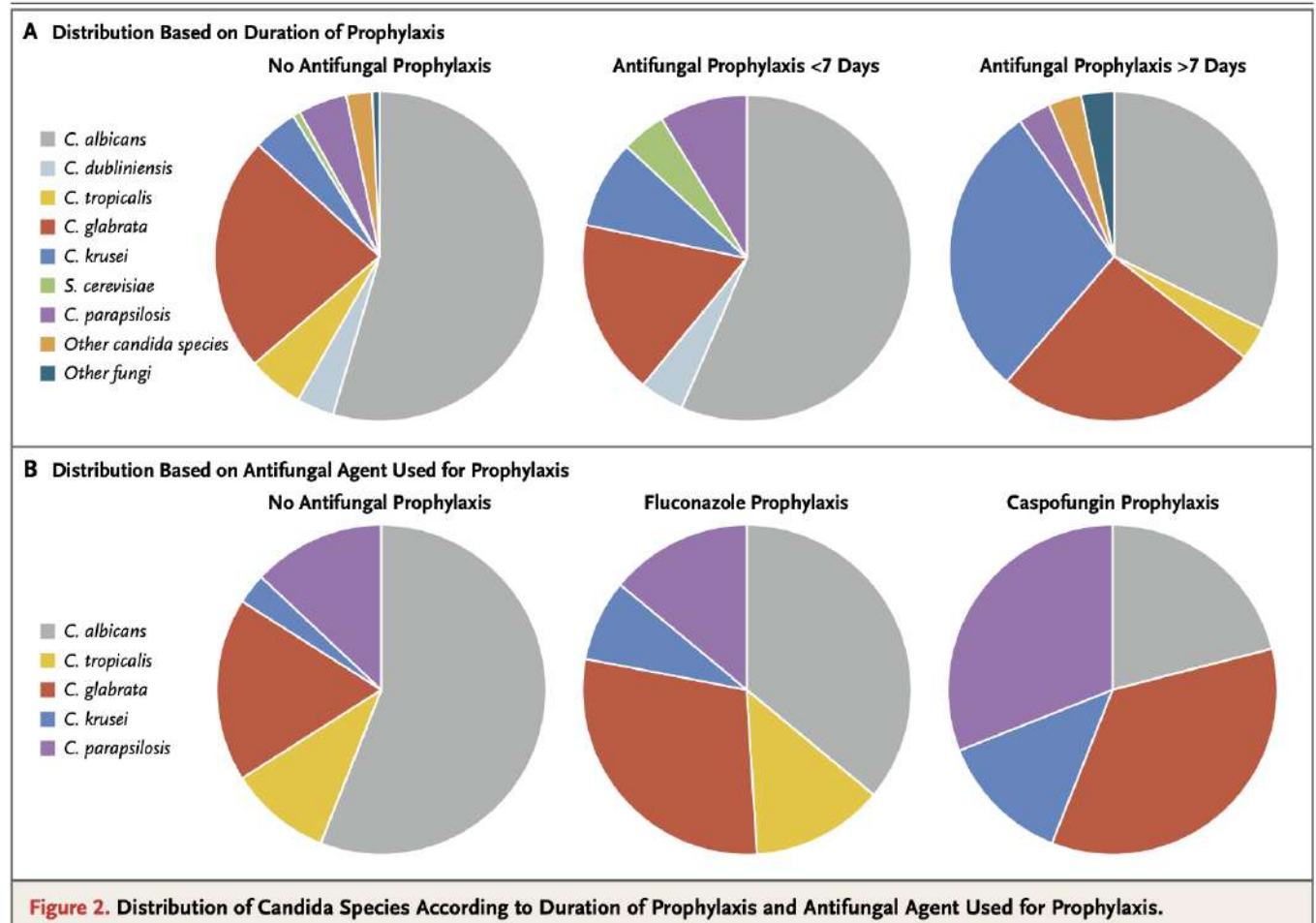
- Bolniki po **nedavni abdominalni operaciji s ponavljajočimi težavami (perforacijo GIT ali puščanjem anastomoze)**: flukonazol – 1. dan 12mg/kg, potem 6mg/kg/dan
- Bolniki, ki prejemajo intenzivno KT zaradi AML/MDS (pričakujemo **daljše obdobje nevtropenije (≥ 7 dni)**) - posakonazol
- Bolniki **po aloPKMC** - flukonazol (75 dni po PKMC)
- Bolniki v EIT – študije zaenkrat NE podpirajo
- Bolniki po presaditvi srca ali pljuč - vorikonazol /izavukonazol (primarno profilaksa plesni)
- Bolniki po presaditvi jeter, če retransplantacija, potreba po HD, živi darovalec, visok MELD score, biliarni “leak” - flukonazol/anidulafungin/mikafungin

■ PROFILAKSA INVAZIVNE ASPERGILOZE (in drugih invazivnih okužb s plesnimi)

- Prolongirana huda nevtropenija - AML, high-risk MDS (posakonazol)
- Aktivna GVHD (posakonazol)
- Visokorizični prejemniki CAR-T (nevtropenija, predhodnja invazivna glivna okužba, predhodnja aloPKMC)

- L. Pagano et al. Primary antifungal prophylaxis in haematological malignancies (ECIL). Leukemia 2025.
- Patterson F.T. et al. Practice guidelines for Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by IDSA. CID 2016.
- Cornely OA et al. Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. Lancet 2025.

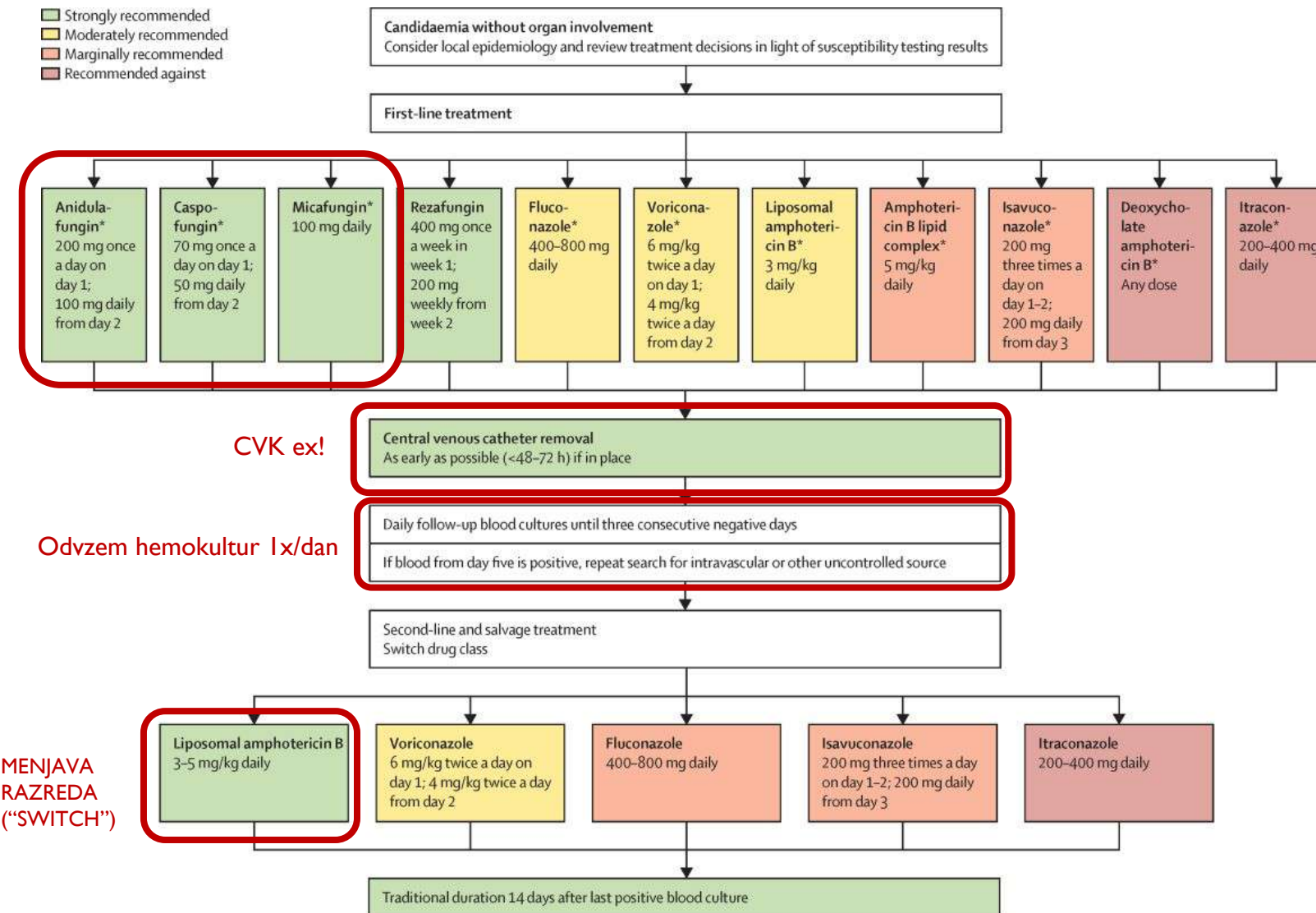
SELEKCIJSKI PRITISK ALI ZAKAJ PROFILAKSA NI VEDNO NA MESTU



PREDBOLEZENSKO ZDRAVLJENJE IN EMPIRIČNO ZDRAVLJENJE

- **Predbolezensko zdravljenje** (“pre-emptive treatment”)
 - Glivni označevalci + slikovno spremljanje
 - Hemato-onkološki bolniki z nevtropenijo (invazivna aspergiloza) – poz. galaktoman + npr. halo znak na CT PK
 - Invazivna kandidoza: zaenkrat se ne priporoča uvedbe antimikotika ob sepsi le na podlagi poz. beta-d-glukana (CandiSep trial, 28-dnevna smrtnost enaka)
- **Empirično zdravljenje** (“fever-driven treatment”)
 - Kritično bolni z dejavniki tveganja za invazivno kandidiazo, brez drugega znanega za vzroka vročine,
 - Odločitev na oceni tveganja, markerjev za invazivno kandidiazo in kolonizacije s *Candida* spp
 - Ehinokandin (lahko tudi azol, če prej niso prejeli azolov oz. brez kolonizacije z na azole retistentno kandido)
 - Če po 4-5 dneh ni kliničnega odgovora in dokaza invazivne kandidoze – ukiniti!

- Strongly recommended
- Moderately recommended
- Marginally recommended
- Recommended against



Zdravljenje 14 dni po dokumentirani negativni HK!

ZDRAVLJENJE INVAZIVNE KANDIDEMIJE BREZ PRIZADETOSTI NOTRANJNH ORGANOV

Vsi bolniki:

- Pregled očesnega ozadja v I. tednu (pri nevtropeničnih v I. tednu po popravi nevtropenije!)

ZAKAJ ZAČNEMO Z EHINOKANDINI IN KDAJ PREIDEMO NA AZOLE?

Zakaj ehinokandini kot prva izbira za zdravljenje kandidemije?

- varnostni profil
- širok spekter
- ni veliko interakcij z drugimi zdravili (v primerjavi z azoli!)

Prehod na azole po ≥ 5 dneh, če so zadoščeni naslednji kriteriji:

- **HD stabilen bolnik**
- **Negativne kontrolne hemokulture**
- **Bolnik ni nevtropeničen**
- **Origo okužbe (“source control”) odstranjen (npr. CVK)**
- **Bolnik prenaša azole (interakcije!)**
- **Vrsta kandidate je občutljiva na azole**

TKIVNO- INVAZIVNA OBLIKA

- Zdravljenje nekaterih oblik

- **ENDOFTALMITIS** (zdravljenje 4 - 6t)
 - Flukonazol 200-400mg/dan ali vorikonazol (1. dan 6mg/kg/12h, potem 4mg/kg/12h)
 - Alternativa liposomalni amfotericin B (LAmB) 3mg/kg/dan
 - Praviloma ne ehinokandini (ne prehajajo dobro)
- **OKUŽBA CŽS**
 - LAmB 3-5mg/kg/dan +/- flucitozin 150mg/kg/dan
 - Kasneje prehod na flukonazol 400-800mg/dan +/- flucitozin 150mg/kg/dan do izzvenetja simptomov/znakov, normalizacije likvorja in izboljšanja na slikovni diagnostiki
- **ENDOKARDITIS** (zdravljenje vsaj 6 tednov od menjave zaklopke)
 - LAmB 3-5mg/kg/dan +/- flucitozin 25mg/kg 4x/dan ali ehinokandin.
 - Možni tudi kombinaciji ehinokandin+azol ali LAmB+ehinokandin
 - Operacija zaklopke v 1 tednu od diagnoze

TKIVNO- INVAZIVNA OBLIKA

- Zdravljenje nekaterih oblik

- **INTRAABDOMINALNA KANDIDIAZA**
 - “source control”, drenaža, debridement
 - Zdravljenj enako kot pri kandidemiji
- **OSTEOARTIKULARNE OKUŽBE**
 - Osteomielitis: flukonazol 6-12m ali ehinokandin 2t, potem flukonazol 6-12m
 - Artritis: flukonazol 6t ali ehinokandin 2t, potem flukonazol 4tM spiranje, odstranitev umetnega materiala

OBČUTLJIVOST GLIV ZA ANTIMIKOTIKE

ADD FUNGUS/DRUG VIEW SG SPECTRA MORE ACTIONS SEE LEGEND	Fungi																				DF				
	Aspergillus fumigatus	Aspergillus niger	Aspergillus terreus	Aspergillus flavus	Candida albicans	Candida auris	Candida dubliniensis	Candida glabrata	C. guilliermondii	Candida krusei	Candida lusitanae	Candida parapsilosis	Candida tropicalis	Cryptococcus sp.	Dematiaceous molds	Fusarium sp.	Mucormycosis	Scedo apiospermum	L. prolificans	T. marneffei	Trichosporon spp.	Blastomyces	Coccidioides	Histoplasma	Sporothrix
Fluconazole	0	0	0	0	++	0	++	+	++	0	++	++	++	++	0	0	0	0	0	+	+	++	+	+	
Itraconazole	+	+	+	+	+	+	+	+	++	0	+	+	+	+	++	+	0	0	0	++	+	++	++	++	++
Voriconazole	++	++	++	++	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	++	+	0	+	0	++	+	+	+	+	
Posaconazole	++	++	++	++	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	
Isav-sulf	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	
Anidulafungin	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++	+	++	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Caspofungin	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++	+	++	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Micafungin	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++	+	++	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Rezafungin	0	0	0	0	++	+	+	++	+	+	+	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Amphotericin B	+	+	0	+	+	+	++	++	++	++	0	++	++	++	+	+	++	0	0	++	+	++	++	++	

REZISTENTNI IN NOVI SEVI

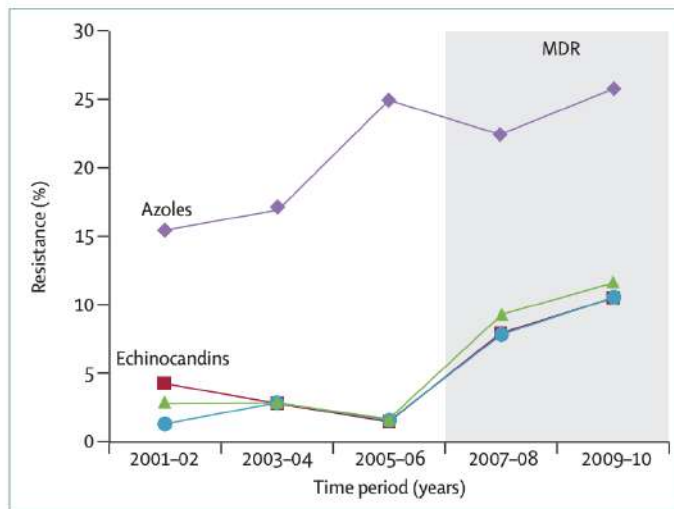
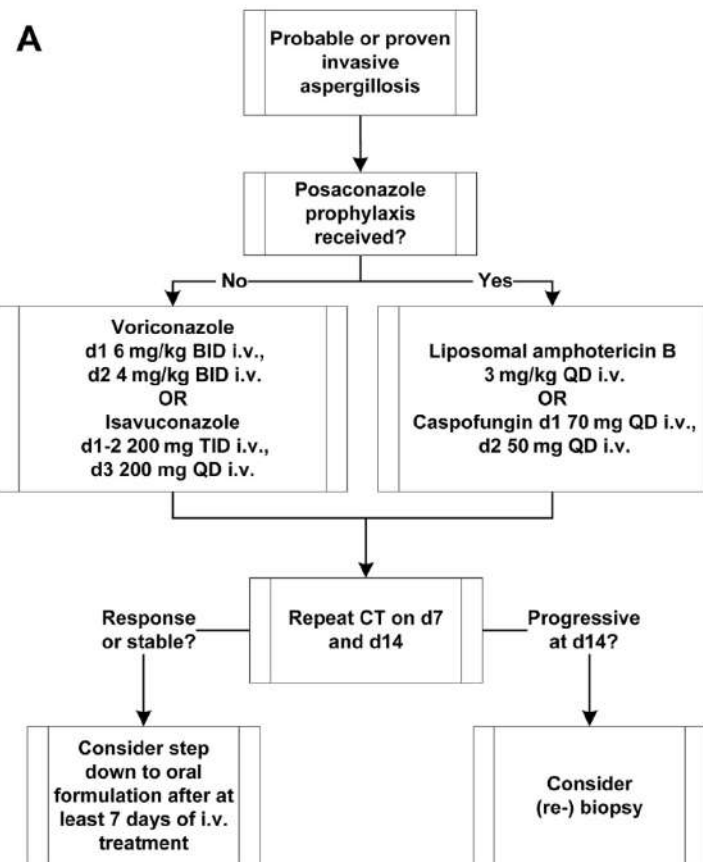


Figure 3: Parallel rise in azole and echinocandin resistance in *Candida glabrata* bloodstream isolates over a 10-year period, showing emergence of multidrug-resistant strains

The grey-shaded box shows the time of emergence of substantial multidrug resistance. The three echinocandin-class drugs are shown: red, anidulafungin; green, caspofungin; blue, micafungin (adapted from Alexander et al¹³). MDR=multidrug resistance.



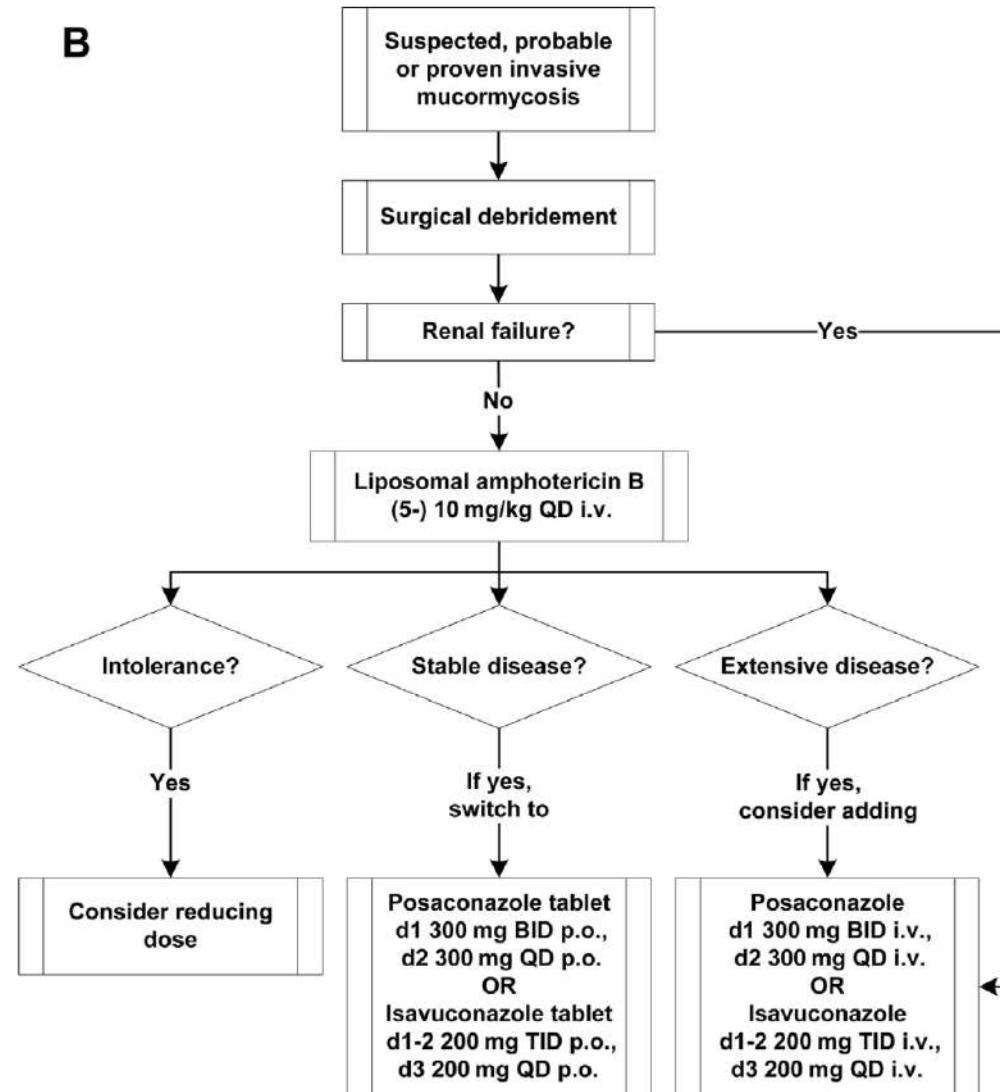
ZDRAVLJENJE PLJUČNE INVAZIVNE ASPERGILOZE



- Zdravilo izbire: VORIKONAZOL
- Alternativa: LAmB, izavukonazol
- ČIM ZGODNEJŠA UVEDBA!
- TDM
- Možna kombinacija vorikonazola + ehinokandina (pri izbranih bolnikih)
- Trajanje zdravljenja: minimalno 6-12 tednov
- Po zaključenem zdravljenju: sekundarna profilaksa pred imunosupresivnim zdravljenjem

ZDRAVLJENJE MUKORMIKOZE

B



ZDRAVLJENJE KRIPTOKOKOZE

Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM



Christina C Chang, Thomas S Harrison, Tihana A Bicanic, Methee Chayakulkeeree, Tania C Sorrell, Adilia Warris, Ferry Hagen, Andrej Spec, Rita Oladele, Nelesh P Govender, Sharon C Chen, Christopher H Mody, Andreas H Groll, Yee-Chun Chen, Michail S Lionakis, Alexandre Alanio, Elizabeth Castañeda, Jairo Lizarazo, José E Vidal, Takahiro Takazono, Martin Hoenigl, Jan-Willem Alffenaar, Jean-Pierre Gangneux, Rajeev Soman, Li-Ping Zhu, Alexandro Bonifaz, Joseph N Jarvis, Jeremy N Day, Nikolai Klimko, Jon Salmanton-García, Grégory Jouvion, David B Meya, David Lawrence, Sebastian Rahn, Felix Bongomin, Brendan J McMullan, Rosanne Sprute, Tinashe K Nyazika, Justin Beardsley, Fabianne Carlesse, Christopher H Heath, Olusola O Ayanlowo, Olga M Mashedi, Flavio Queiroz-Telles Filho, Mina C Hosseinipour, Atul K Patel, Elvis Temfack, Nina Singh, Oliver A Cornely, David R Boulware, Olivier Lortholary, Peter G Pappas, John R Perfect

ZDRAVLJENJE KRIPTOKOKOZE

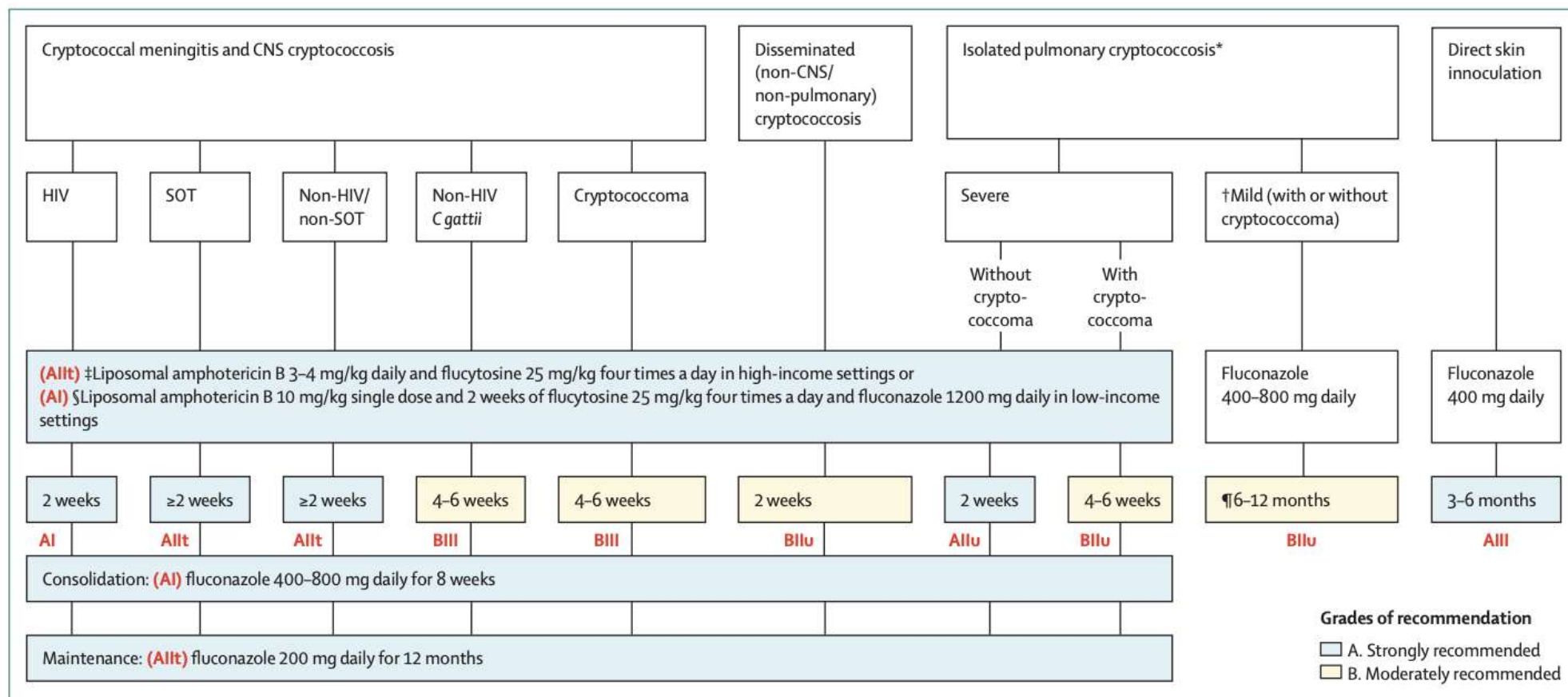


Figure 1: Recommended first-line antifungal therapy by cryptococcosis syndrome

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

Table 3. WHO fungal priority pathogens list

Critical group	High group	Medium group
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffei</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

WHO FUNGAL PRIORITY LIST