



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA**

Aspergiloza pulmonară la copii

Protocol clinic național

PCN-392

Chișinău, 2021

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova din 24.03.2021, proces verbal nr. 1
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 364 din 26.04.2021 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Aspergiloza pulmonară la copii”

CUPRINS		pag
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT		4
PREFAȚĂ		5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ		5
A.1.	Diagnosticul.....	5
A.2.	Codul bolii (CIM 10)	5
A.3.	Utilizatorii.....	6
A.4.	Scopurile protocolului.....	6
A.5.	Data elaborării protocolului.....	6
A.6.	Data următoarei revizurii.....	6
A.7.	Lista și informațiile de contact ale autorilor care au participat la elaborare.....	6
A.8.	Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat.....	7
A.9.	Definițiile folosite în document.....	7
A.10.	Informația epidemiologică.....	8
B. PARTEA GENERALĂ		9
B.1.	Nivel de asistență medicală primară.....	9
B.2.	Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	10
B.3.	Nivel de asistență medicală spitalicească	11
C.1. ALGORITM DE CONDUITĂ		12
C.1.	Algoritmul general de conduită.....	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR		13
C.2.1	Clasificarea (caseta 1, 2)	13
C.2.2	Etiologia (caseta 3).....	13
C.2.3	Profilaxia (caseta 4,5)	14
C.2.4	Conduita pacientului cu AP	15
C.2.4.1	<i>Acuze (caseta 5)</i>	15
C.2.4.2	<i>Istoricul bolii (caseta 6)</i>	15
C.2.4.3	<i>Examenul obiectiv (caseta 7)</i>	15
C.2.4.4	<i>Investigațiile paraclinice în AP (caseta 8)</i>	15
C.2.4.5	<i>Teste diagnostice instrumentale (caseta 9-14)</i>	16
C.2.4.6.	<i>Consult multidisciplinar (caseta 15)</i>	19
C.2.4.7.	<i>Diagnosticul diferențial (caseta 16)</i>	19
C.2.4.8	<i>Criteriile de spitalizare (caseta 17, 18)</i>	19
C.2.4.9	<i>Tratamentul (caseta 19-42)</i>	19
C.2.4.10	<i>Sechelele și complicații (caseta 43)</i>	29
C.2.4.11	<i>Prognosticul (caseta 44)</i>	30
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI		31
D.1	Instituții de asistență medicală primară	31
D.2	Instituții de asistență medicală specializată de ambulator.....	31
D.3	Instituții de asistență medicală spitalicească	31
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI		32
ANEXE		33
1.	Criterii de calitate ale îngrijirii în AP.....	33
2.	Ghidul pacientului cu AP (ghid pentru pacienți, părinți).....	34
3.	Formular de consultație la medicul de familie pentru copilul cu AP.....	35
4.	Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru PCN AP la copii	36
BIBLIOGRAFIE		38

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AI	Aspergiloză invazivă
ABPA	Aspergiloza bronhopulmonară alergică
BMT	Transplant de măduvă osoasă
BPC	Boala pulmonară cronică
EcoCG	Ecocardiografia
AmB	Amfotericina B
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FR	frecvența respiratorie
GCSI	Glucocorticosteroizi inhalatorii
Hb	Hemoglobină
HSCT	Transplant de celule stem
HTA	hipertensiune arterială
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
IMSP IMșiC	Institutul Mamei și Copilului
IR	Insuficiență respiratorie
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
LBA	Lavaj bronho-alveolar
PaO ₂	presiune parțială a oxigenului
PCO ₂	presiune parțială a bicarbonatului în sânge
per os	Per os
RTI	secția reanimare și terapie intensivă
SOT	transplant de organe solide
SBO	Sindromul bronho-obstructiv
MSMPS RM	Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
SpO ₂	Saturația hemoglobinei cu oxigen în sânge periferic
TA	Tensiunea arterială
TC/HRCT	Tomografia computerizată/tomografie computerizată de rezonanță înaltă (<i>high-</i>
USG	ultrasonografie

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- *Aspergillus* reprezintă un fung care poate duce la o varietate de boli infecțioase, alergice, în funcție de statutul imun al gazdei sau de integritatea sistemului respirator.
- Populația din grupul de risc este constituită din pacienți cu neutropenie prelungită, transplant de celule stem (HSCT), transplant de organe solide (SOT), imunodeficiențe primare sau dobândite, administrare de corticosteroizi și altele.
- Speciile *Aspergillus* și alți fungi filamentoși sunt omniprezenți în mediu. Inhalarea sporilor fungici este cea mai frecventă poartă de intrare, afectarea sinopulmonară fiind cea mai frecventă manifestare clinică.
- Majoritatea cazurilor de infecții cu fungi sunt sporadice
- La nivel pulmonar *Aspergillus* determină 4 forme:
 - *Aspergiloza invazivă* (IA)
 - *Aspergiloza bronho-pulmonară alergică*
 - *Aspergiloza pulmonară cronică*
 - *Aspergilom*
- Zonele potrivite ale corpului pentru infecție cu *Aspergillus* sunt căile respiratorii sau sinusurile, țesutul pulmonar deteriorat de tuberculoză sau o infecție similară, dar de obicei nu se răspândește în alte părți ale corpului.

- Pacienții cu ABPA, oriunde este un nivel crescut de spori de mușci aerieni poate declanșa reacții astmatice severe - de ex. grămezi de compost, clădiri umede și chiar aerul exterior, în anumite locuri, în anumite perioade ale anului. Evitarea supraexpunerii - rămânerea în interior sau utilizarea unei măști N95/FFP2 poate fi recomandată.
- ABPA este estimat să apară la 2,5% dintre pacienții cu astm bronșic.
- Diagnosticul de aspergiloză pulmonară cavitărilor cronică (APCC) necesită: 3 luni de simptome pulmonare cronice sau boală cronică sau anomalii radiografice progresive, cu cavități, îngroșare pleurală, infiltrate pericavitare și uneori o bilă fungică; anticorp IgG anti-Aspergillus crescut sau alte date microbiologice; lipsa stării de imunosupresie sau imunosupresie minimă, de obicei una sau mai multe afecțiuni pulmonare subiacente.
- Determinarea anticorp IgG anti-Aspergillus este cel mai sensibil test microbiologic
- Pentru stabilirea diagnosticului aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA) la pacienții cu astm și fibroză chistică se recomandă determinare IgE crescută pentru Aspergillus și IgE totală crescute, acestea sunt utile și pentru screening.
- Se recomandă tratamentul pacienților astmatici simptomatici cu bronșiectazii sau dopuri de mucus, în ciuda terapiei cu corticosteroizi orali sau inhalatori, cu terapie orală cu itraconazol cu TDM
- Se recomandă de stabilit diagnosticul de rinozinuzită alergică fungică la pacienții cu polipoză nazală și mucus eozinofilic vâscos cu vizualizare de hife în mucus, care este susținut de un test pozitiv la anticorpi serici IgE anti-Aspergillus sau prick test (acolo unde este disponibil)
- Se recomandă polipectomia și lavajul sinusurilor ca mijloc optim de control al simptomelor și de inducere a remisiunii; cu toate acestea, recidiva este frecventă
- Tratamentul aspergilozei la copii folosește terapii antifungice: voriconazolul este principalul tratament al aspergilozei pediatrice la toate vârstele, datorită datelor și experienței farmacocinetice substanțiale, tratamentul cu glucocorticoizi este indicat în unele forme

Recomandările medicinei bazate pe dovezi: Grupul a urmat un proces de elaborare a ghidurilor care a fost adoptat de IDSA, care include utilizarea Clasificării Recomandărilor, a Evaluării, a Dezvoltării și a Evaluării (GRADE), o metodă sistematică de clasificare atât a puterii recomandării (slabă sau puternică) și calitatea dovezilor (foarte scăzută, scăzută, moderată și ridicată).

Calitatea dovezilor:

Foarte scăzută: Avem foarte puțină încredere în efectul estimat: efectul propriu-zis este probabil diferit substanțial de efectul estimat

Scăzută: Încrederea noastră în efectul estimat este limitată: efectul propriu-zis poate fi substanțial diferit de efectul estimat

Moderată: Suntem încrezuți moderat în estimarea efectului: efectul propriu-zis este probabilitatea să fie aproape de efectul estimat, dar există posibilitatea ca acesta să fie substanțial diferit

Înaltă: Suntem foarte încrezători că efectul propriu-zis este aproape de efectul estimat

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din specialiștii Clinicii Pneumologie, Departamentul Pediatrie Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Mamei și Copilului; Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind **Aspergiloza pulmonară la copii** și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale, pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Aspergiloza pulmonară la copii

Exemple de diagnostice clinice: Acest document trece în revistă căile pentru gestionarea celor 3 forme majore de aspergiloză: aspergiloza invazivă (IA); forme cronice (și saprofite) de aspergiloză; și forme alergice de aspergiloză.

1. Aspergiloză invazivă diseminată cu afectare pulmonară, renală. Pneumonie comunitară, etiologie *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ), complicată cu reacția pleurei pe dreapta. Leucemie limfoblastică.
2. Aspergiloza bronhopulmonară alergică. Fibroza chistica forma mixta evoluția severa. Insuficiența respiratorie cronică.

- ✓ La formularea unui diagnostic este necesar să se indice gravitatea, evoluția maladiei.

A.2 Codul bolii (CIM 10):

- B44.0 – Aspergiloza pulmonară invazivă
- B44.1 – Alte aspergiloze pulmonare
- B44.2 – Aspergiloza amigdaliană
- B44.7 – Aspergiloza diseminată
- B44.8 – Alte forme de aspergiloză (ABPA)
- B44.9 – Aspergiloză nespecificată

A.3. Utilizatorii:

- ✓ oficiile medicilor de familie (medicii de familie și asistentele medicilor de familie)
- ✓ centrele de sănătate (medici de familie);
- ✓ centrele medicilor de familie (medici de familie);
- ✓ instituțiile/secțiile consultative (medici pediatri, interniști, pneumologi, neonatologi, infecționiști, neurologi, hematologi, otolaringologi, oftalmologi);
- ✓ asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, interniști și pediatri, neonatologi);
- ✓ secțiile de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, regionale, municipale și republicane (medici pediatri, interniști, pneumologi, imunologi, infecționiști, neurologi, hematologi, otolaringologi, neonatologi, oftalmologi);
- ✓ secția de pneumologie și neonatologie a IMSP IMșiC (medici pneumologi, pediatri, neonatologi);

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita depistarea pacienților cu Aspergiloză pulmonară cât mai precoce posibil și spitalizarea lor;
2. Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacientului cu Aspergiloză pulmonară;
3. A spori calitatea examinării, tratamentului eficace și supravegherii pacienților cu Aspergiloză pulmonară;
4. Minimalizarea dezvoltării complicațiilor în Aspergiloza pulmonară;
5. Reducerea riscului de progresare a episoadelor în Aspergiloza pulmonară;
6. Reducerea riscului de deces prin complicațiile Aspergilozei pulmonare.

A.5. Data elaborării protocolului: 2021

A.6. Data reviziei următoare: 2026

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția deținută
Șciuca Svetlana	Șef Clinică Pneumologie, d.h.ș.m., profesor universitar, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Selevestru Rodica	Asistent universitar, d.ș.m., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Tomacinschii Cristina	Doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” IMSP Institutul Mamei și Copilului
Balanetchi Ludmila	Doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Rotaru-Cojocari Diana	Doctorand, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Cotoman Aliona	Doctorand, Departamentul Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu” Medic pediatru pulmonolog secția pneumologie IMSP IM și C

A.8. Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea	Numele și semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie	Ninel Revenco, d.h.ș.m., profesor universitar
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu, d.h.ș.m., profesor universitar
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Valentina Buliga, director general

A.9. Definițiile folosite în document

Aspergiloza - infecție cauzată de *Aspergillus*, un fung frecvent întâlnit în spațiile închise cât și în mediul ambient. Majoritatea oamenilor inspiră sporii de *Aspergillus* zilnic, fără a se îmbolnăvi, cu excepția persoanelor imunocompromise sau cu boli pulmonare.

Aspergilom: apare atunci când o bilă de *Aspergillus* crește la nivelul plămânilor sau în sinusuri, dar de obicei nu se răspândește în alte părți ale corpului. *Aspergilomul* mai este numit „fungus ball”.

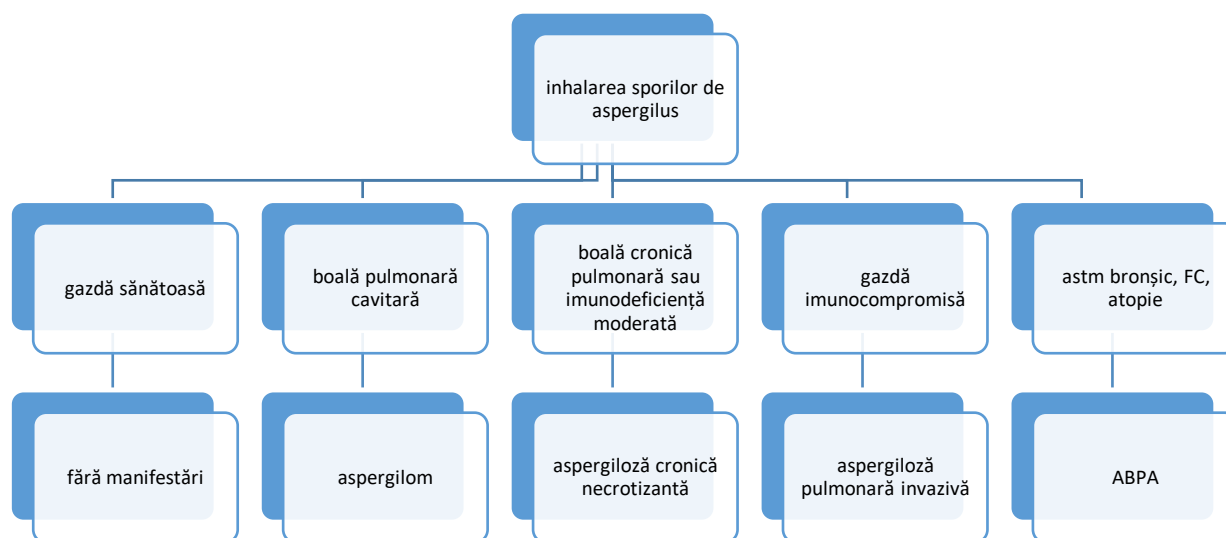
Aspergiloza invazivă: apare atunci când *Aspergillus* provoacă o infecție severă, afectând de obicei persoanele imunocompromise, persoanele posttransplant. *Aspergiloza invazivă* afectează cel mai frecvent plămânii, dar se poate răspândi și în alte organe și sisteme ale corpului. AI presupune invazia țesutului pulmonar de către hife. Prezentarea clinică este relativ rapidă, de la câteva zile la câteva săptămâni.

Aspergiloza pulmonară cronică: apare atunci când infecția cu *Aspergillus* provoacă cavități în plămâni și poate fi o afecțiune pe termen lung (3 luni sau mai mult). Una sau mai multe bile fungice (aspergiloame) pot fi de asemenea prezente în plămâni. În diagnosticul *Aspergilozei pulmonare cronice* (APC), este necesară o combinație a mai multor semne - modificări persistente imagistice radiologice sau, de preferință, CT a plămânilor, dovezi directe ale infecției cu *Aspergillus* sau un răspuns imunologic la *Aspergillus* antigens și excluderea unor boli alternative. În plus, boala trebuie să dureze ≥ 3 luni, chiar dacă această durată este asumată numai pe baza simptomelor sau a modificărilor radiologice progresive.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică: apare aproape exclusiv la pacienții cu astm sau fibroză chistică, unde sensibilizarea fungică produce un răspuns de hipersensibilitate caracterizat prin elevarea imunoglobulinei E serică totală și anticorpi IgE și IgG specifici pentru *Aspergillus*.

A.10. Informația epidemiologică

Aspergillus reprezintă un fung care poate duce la o varietate de boli infecțioase, alergice, în funcție de statutul imun al gazdei sau de integritatea sistemului respirator [7,10,11,29,38].



Speciile de *Aspergillus* continuă să fie o cauză importantă de pericol pentru viață la pacienții imunocompromiși. Populația din grupul de risc este constituită din pacienți cu neutropenie prelungită, transplant de celule stem (HSCT), transplant de organe solide (SOT), imunodeficiențe primare sau dobândite, administrare de corticosteroizi și altele [2,10-14,29,38-42].

Speciile *Aspergillus* și alți fungi filamentoși sunt omniprezenți în mediu. Riscurile expunerii variază atât temporal, cât și geografic și sunt dependente de precipitații, umiditate, temperatură și vântului [5]. Inhalarea sporilor fungici este cea mai frecventă poartă de intrare, afectarea sinopulmonară fiind cea mai frecventă manifestare clinică. Expunerea la mușcăi poate să apară și în urma consumului sau inhalării produselor contaminate cu sporii fungici [6,7]. Aspergiloza cutanată primară a fost raportată la pacienții cu afectarea funcției de barieră a pielii [8–11]. Poate fi considerată o sursă și contaminarea sistemelor de apă [12–17].

Deoarece există numeroase surse de mușcăi în mediul înconjurător, trebuie depuse eforturi rezonabile pentru a reduce expunerea la sporii fungici la pacienții cu imunocompromiși. Este recomandat un „mediu protejat”, care include filtrarea de aer (HEPA) de înaltă eficiență (și/sau fluxul de aer laminar), menținerea camerelor cu presiune pozitivă și un număr minim de schimburi de aer pe oră [7,10,11,29,38-42].

Eficiența măștilor (chirurgicală, N95) pentru protejarea împotriva infecțiilor fungice nu este cunoscută.

Majoritatea cazurilor de infecții cu fungi sunt sporadice [20–23]. Afectarea invazivă cu fungi cu debutul simptomelor ≥ 7 zile după internarea în spital sunt mai probabil să fie nosocomiale [24].

În anul 2000, incidența anuală a AI a fost de 437/100.000 (0,4%) în rândul copiilor imunosupresați spitalizați din Statele Unite, în timp ce aproape 75% dintre pacienți au avut o malignitate subiacentă [1,10,14,24,29,33,42].

Incidență AI în rândul copiilor imunocompromiși (incluzând cei cu afecțiuni maligne, afecțiuni hematologice sau imunologice non-maligne și pacienți transplantați) a fost de 0,4%, cu incidențe cuprinse între 0,1% și 30% [6]. AI neonatală este ocazională, cu un rezultat favorabil la 73% dintre pacienți [17]. Similar cu adulții, majoritatea copiilor cu AI prezintă afectare pulmonară cu diseminare în sistemul nervos central (SNC) până la 15% [18]. Excepție sunt nou-născuții, care prezintă mai des aspergiloză cutanată invazivă [17,19]. *Aspergillus fumigatus* și *A. flavus* sunt speciile cele mai frecvente care provoacă AI la nou-născuți și copii [14,15]. AI la copiii cu CGD este cauzată preponderent de *A. fumigatus* și *A. nidulans*, ultima specie întâlnindu-se doar sporadic în alte grupuri de pacienți [16,20-22].

ABPA este estimat să apară la 2,5% dintre pacienții cu astm bronșic.

A. PARTEA GENERALĂ

<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară</i>		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentația copilului cu AP • Profilaxia infecțiilor respiratorii acute • Profilaxia specifică • Imunostimulare 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Înlăturarea/cunoașterea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 2-4).
1.3. Screening-ul secundar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient din grupul de risc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea pacientului din grupul de risc (caseta 2-3).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de AP	<ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită la pacienții cu diagnosticul posibil de AP • Istoricul bolii • Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate AP • Explorări paraclinice 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită a AP la pacienții cu diagnosticul posibil de AP (C.1.2.) • Acuze (caseta 5) • Istoricul bolii (caseta 6) • Examenul obiectiv (caseta 7) • Investigațiile paraclinice AP (caseta 8-10)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> • Suspecție la AP 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultația medicului specialist (caseta 15). • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 17, 18).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (C.2.4.9)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> - înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamentul</i> în funcție de evoluția maladiei (caseta 19-42)
4. Supravegherea (C.2.4.10)	<ul style="list-style-type: none"> • AP 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea apariției complicațiilor (caseta 43).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxie primară la moment nu există. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară nu se întreprind
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentația copilului cu AP • Profilaxia infecțiilor respiratorii acute • Profilaxia specifică 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Înlăturarea factorilor ce pot condiționa acutizările (caseta 2-4).
1.4. Screening-ul secundar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacient din grupul de risc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea pacientului din grupul de risc (caseta 2-3).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de AP	<ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită la pacienții cu diagnosticul posibil de AP • Istoricul bolii • Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate AP • Explorări paraclinice orientative (<i>screening</i>) • Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algoritmul general de conduită a AP la pacienții cu diagnosticul posibil de AP (C.1.2.) • Acuze (caseta 5) • Istoricul bolii (caseta 6) • Examenul obiectiv (caseta 7) • Investigațiile paraclinice (<i>screening</i>) în AP (caseta 8-10) • Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) (caseta 11-14)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	<ul style="list-style-type: none"> • Suspecție la AP 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultația medicului specialist (caseta 15). • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 17, 18).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (C.2.4.9)	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> - înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tratamentul</i> în funcție de evoluția maladiei (caseta 19-42)
4. Supravegherea (C.2.4.10)	<ul style="list-style-type: none"> • AP 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea apariției complicațiilor (caseta 43).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Efectuarea intervențiilor și procedurilor diagnostice și terapeutice care nu pot fi executate în condiții de ambulator. 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 17, 18</i>)
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului AP (<i>C.1.3</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Algoritmul general de conduită a AP la pacienții cu diagnosticul posibil de AP Istoricul bolii Semne fizice: Criterii majore, Criterii moderate, Criterii care induc spre sindroame asociate AP Explorări paraclinice orientative (<i>screening</i>) Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Algoritmul general de conduită a AP la pacienții cu diagnosticul posibil de AP (<i>C.1.2.</i>) Acuze (<i>caseta 5</i>) Istoricul bolii (<i>caseta 6</i>) Examenul obiectiv (<i>caseta 7</i>) Investigațiile paraclinice (<i>screening</i>) în AP (<i>caseta 8-10</i>) Teste diagnostice paraclinice adiționale (suplimentare) (<i>caseta 11-14</i>)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul (<i>C.2.4.9</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Protocolul terapeutic necesită gestionare conform simptomatologiei fiind direcționat spre: <ul style="list-style-type: none"> înlăturarea sindromului infecțios, toxic. etc. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul în funcție de evoluția maladiei (<i>caseta 19-42</i>)
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> Evoluția maladiei, complicațiile și răspunsul la tratament vor determina durata aflării în staționar, care poate fi până la 7-14 zile. 	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> diagnosticul precizat desfășurat; rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supraveghere, în funcție de evoluția maladiei, complicații la medicul specialist (<i>caseta 43</i>). Oferirea informației pentru pacient (<i>Anexa 2</i>).

B. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1. Algoritm general de conduită în AP [7,10,11,29,38-42].

1. Factori de risc

Factori de risc clasici

- ✓ Neutropenie severă prelungită congenitală sau dobândită
- ✓ Doze mari de corticosteroizi
- ✓ Preparate imunosupresante
- ✓ Leucemia acută mieloidă
- ✓ Transplantul alogen de celule stem
- ✓ Transplantul de măduvă osoasă
- ✓ Boala recipient contra gazdă
- ✓ Transplantul pulmonar și alte organe solide
- ✓ HIV/SIDA în situațiile cu CD4<50
- ✓ Boala granulomatoasă cronică
- ✓ Sindromul hiper IgE
- ✓ Imunodeficiențe primare cu defect cantitativ/calitativ al fagocitelor sau imunității celulare

Factori de risc non-neutropenici

- ✓ Boala pulmonară obstructivă cronică
- ✓ Patologie hepatică acută sau cronică
- ✓ Patologii asociate cu hiperreactivitatea căilor respiratorii
- ✓ Aflarea în secții RTI

Alți factori de risc

- ✓ Diabetul zaharat
- ✓ Arsuri
- ✓ Astmul bronșic
- ✓ Fibroza chistică

2. Manifestări clinice

- ✓ Inițial, 25-33% dintre pacienții cu aspergiloză pulmonară acută invazivă nu prezintă semne clinice evidente. În unele cazuri, pacienții pot prezenta tuse productivă persistentă, dispnee, hemoptizie. Pacienții cu implicare extinsă pot fi hipoxemici.
- ✓ Pneumotoraxul poate fi o manifestare în unele cazuri de aspergiloză pulmonară invazivă.
- ✓ Pacienții cu boală granulomatoasă cronică pot avea extensie locală în peretele toracic, plexul brahial sau coloana vertebrală

3. Examenul imagistic

4. Examinări de laborator

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea [4,6,9,10,15,25,27,39].

Caseta 1. Clasificarea

Aspergiloza invazivă

- AI pulmonară acută
- AI pulmonară cronică
- Traheobronșită
- Sinusită
- Implicare primară a pielii
- AI cerebrală
- Endoftalmită

Aspergiloză noninvazivă

- Aspergiloza bronhopulmonară alergică
- Aspergilom

C 2.2. Etiologia [6-10,11,29,38,39].

Caseta 2. Factorii de risc clasici

Factori ce risc clasici

- ✓ Neutropenie severă prelungită congenitală sau dobândită
- ✓ Doze mari de corticosteroizi
- ✓ Preparate imunosupresante
- ✓ Leucemia acută mieloidă
- ✓ Transplantul alogen de celule stem
- ✓ Transplantul de măduvă osoasă
- ✓ Boala recipient contra gazdă
- ✓ Transplantul pulmonar și alte organe solide
- ✓ HIV/SIDA în situațiile cu CD4<50
- ✓ Boala granulomatoasă cronică
- ✓ Sindromul hiper IgE
- ✓ Imunodeficiențe primare cu defect cantitativ/calitativ al fagocitelor sau imunității celulare

Caseta 3. Factori de risc non-neutropenici

- ✓ Boala pulmonară obstructivă cronică
- ✓ Patologie hepatică acută sau cronică
- ✓ Patologii asociate cu hiperreactivitatea căilor respiratorii
- ✓ Aflarea în secții RTI

Alți factori de risc

- ✓ Diabetul zaharat
- ✓ Arsuri
- ✓ Astmul bronșic
- ✓ Fibroza chistică
- ✓ Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)

C.2.3. Profilaxia infecției cu *Aspergillus* [23,24].

Caseta 4. Cum putem diminua expunerea la *Aspergillus*?

1. Persoanele transplantate spitalizate trebuie plasate într-un mediu protejat pentru a reduce expunerea la mucegai (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută)
2. Aceste precauții pot fi aplicate în mod rezonabil și pentru pacienții imunocompromiși cu risc crescut de IA (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
3. Internarea pacienților din grupul de risc în salon separat, fără conexiuni cu șantiere, flori (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
4. Pacienții din grupul de risc trebuie să evite expunerea la mucegai, grădinăritului, contact cu compost, activități de construcție sau renovare inclusive și în condiții de ambulator (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
5. Secțiile oncohematologice, centrele de transplant ar trebui să supravegheze regulat cazurile de aspergiloză invazivă. Creșterea incidenței cazurilor ar necesita evaluarea condițiilor de spitalizare (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
6. Se recomandă profilaxia cu posaconazol (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate), voriconazol (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată) și/sau micafungină (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută) în timpul neutropeniei prelungite cu risc pentru AI (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate). Profilaxia cu caspofungina este, de asemenea, probabil eficientă (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută). Profilaxia cu itraconazolul este eficientă, dar terapia poate fi limitată prin absorbție și tolerabilitate (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Triazolii nu trebuie administrați în comun cu alți preparate trebuie administrate după excluderea interacțiunii acestora, pentru evitarea unui potențial toxic (de exemplu, alcaloizi vinca și alții) (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
7. Se recomandă profilaxia cu posaconazol pentru receptorii alogeni HSCT cu GVHD care prezintă un risc ridicat pentru AI (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate). Este eficientă și profilaxia cu alți azoli antifungici. Voriconazolul este utilizat în mod obișnuit pentru profilaxia împotriva AI la pacienții cu risc ridicat, dar nu a arătat careva rezultate superioare în studiile clinice (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Profilaxia cu itraconazol este limitată de tolerabilitate și absorbție (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
8. Recomandăm continuarea profilaxiei antifungice pe toată durata imunosupresiei la pacienții cu imunosupresie cronică asociate cu GVHD (echivalentul corticosteroidului >1 mg/kg/zi de prednison pentru >2 săptămâni și/sau utilizarea altor terapii anti-GVHD, cum ar fi agenții care scad limfocitele sau inhibarea factorului de necroză tumorală (TNF- α), pentru GVHD refractar) (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
9. Se recomandă profilaxia antifungică fie cu un triazol sistemic precum voriconazolul, fie itraconazolul, fie AmB inhalatorie timp de 3-4 luni după transplantul pulmonar (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
10. Voriconazolul sau itraconazolul sistemic sunt superiori față de AmB inhalatorie pentru recipientii de transplant pulmonar cu colonizare fungică pre-/posttransplant, infecții fungice ale sinusurilor (recomandare slabă; calitate scăzută probe).
11. Se recomandă reinițierea profilaxiei antifungice pentru beneficiarii de transplant pulmonar carora li se administrează imunosupresive, fie cu timoglobulină, alemtuzumab, sau corticosteroizi cu doze mari (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Care sunt recomandările pentru profilaxia antifungică la recipientii de organe solide (SOT) non-pulmonare?

12. Se recomandă strategii profilactice la beneficiarii SOT pe baza epidemiologiei instituționale a infecției și evaluarea factorilor de risc individuali (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută). Nu există studii potențiale care să abordeze necesitatea profilaxiei anti-*Aspergillus* de rutină, în afară de cei cu transplant. Factorii de risc individuali au fost identificați la pacienți cardiaci (colonizare pre-transplant, reoperație, infecție cu citomegalovirus [CMV], disfuncție renală, focar instituțional), hepatici (insuficiență hepatică fulminantă, reoperare, retransplantare sau insuficiență renală) și dozele mari de corticosteroizi. La astfel de pacienți, durata optimă a profilaxiei nu este

cunoscută.

C2.4 Conduita pacientului cu AP

C.2.4.1. Acuze [1-4,8,20,21,19]

Caseta 5. Acuzele

- Sindrom febril persistent
- Tuse productivă persistentă
- Dispnee
- Hemoptizie
- Discomfort toracic
- Anorexie
- Transpirații
- Pierdere ponderală

C.2.4.2. Istoricul bolii [7,10,11,23,24,29,38]

Caseta 6. Direcțiile principale în colectarea datelor anamnestice de Aspergiloză pulmonară

- Prezența sau absența factorilor de risc
- Prezența sau absența expunerii la mușci, grădinițelor, contact cu compost, activități de construcție sau renovare.
- Exacerbare inexplicabilă a astmului bronșic sau al fibrozei chistice

C.2.4.3 Examenul obiectiv [7,10,11,29,38].

Caseta 7. Examenul fizic la pacientul

- Starea generală este gravă
- Cianoză periorală
- Tiraj al cutiei toracice
- Percutor: timpanism (în cazul asocierii pneumotoraxului); matitate (AI, aspergilom)
- Auscultativ: frecătură pleurală, atenuare

C.2.4.4. Investigațiile paraclinice în AP [10,11,21-23,25,41-42]

Caseta 8. De laborator

-hemoleucograma: neutropenie, eozinofilie

-examinarea microscopică a LBA

-serologic

-antigenul circulant în lichidele biologice (galactomananul)

-IgE total

-precipitine anti *A. fumigatus*

Dignosticul de laborator pentru ABPA

Teste cutanate: Testul intradermic este mai sensibil decât „prick” test, dar se remarcă rezultate fals pozitive mai frecvente. În prezent, „prick” testul este tehnica favorizată, servind ca un instrument de screening simplu pentru ABPA. Dacă acesta este negativ, atunci testele intradermice pot fi efectuate pentru a exclude sensibilizarea cu *Aspergillus*.

Numărul de eozinofile în sângele periferic: >1000 celule mL^{-1}), unul dintre criteriile diagnostice majore, este adesea indicatorul de diagnostic inițial la un pacient cu astm și infiltrate pulmonare tranzitorii.

Evaluarea IgE serice (>1000 UI/mL)

Determinarea Ig E, G pentru *Aspergillus fumigatus*

Precipitarea Ac anti *Aspergillus fumigatus* (prin imunodifuzie dublă) Titruți înalte la pacienții cu ABPA ar putea indica unele complicații cum ar fi fibroză și cavități.

Examinarea sputei (la pacienții cu tuse productivă pot fi prezente eozinofilie, hife) este importantă pentru monitorizarea evoluției.

Teste funcționale pulmonare (cel mai des normă, dar poate fi observată restricție, împreună cu reducerea capacității pulmonare totale și a capacității de difuzie a pulmonului pentru monoxid de

carbon).

Diagnosticul de laborator pentru AI

- Metodele moleculare de diagnostic sunt preponderent utilizate în laboratoarele clinice, recomandăm speci­menele de țesut și fluid să fie prezentate în cantități adecvate pentru examinare simultană histopatologică/citologică și culturi (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
- Nu există date privind necesitatea utilizării tehnicii PCR din proba de sânge pentru diagnosticul aspergilozei invazive
- Atunci când se utilizează PCR, rezultatele trebuie luate în considerare împreună cu alte teste de diagnostic și contextul clinic (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Galactomannanul (GM) seric și din lavajul bronho-alveolar (LAB) este recomandat ca un marker precis pentru diagnosticul de AI la pacienții pediatri­ci, atunci când este utilizat în anumite subpopulații (malignitate hematologică, HSCT) (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
- GM seric nu este recomandat pentru screeningul de rutină la pacienții care primesc terapie antifungică sau profilaxie, dar poate fi aplicat cel din LAB la acești pacienți (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
- GM nu este recomandat pentru screening la cei care au suportat transplant de organe solide sau la pacienții cu boală granulomatoasă cronică (CGD) (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
- Testele serice pentru (1 → 3) -β-D-glucan sunt recomandate pentru diagnosticarea AI la pacienții cu risc înalt (malignitate hematologică, HSCT alogen­ic), dar nu sunt specifice pentru Aspergillus (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

C.2.4.5. Teste diagnostice instrumentale în aspergiloza pulmonară [23,24,29,38-42]

Caseta 9. Radiologice

Se recomandă să se efectueze o tomografie computerizată (CT) ori de câte ori există suspiciune clinică pentru AIP, indiferent de concluzia radiografiei toracice (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).

Nu este recomandată utilizarea de rutină a contrastului în timpul unei tomografii toracice pentru o suspiciune de AIP (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Contrastul este recomandat atunci când este vizualizat un nodul în apropierea unui vas mare (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Se recomandă evaluarea prin CT toracic în dinamică pentru a urmări răspunsul AIP la tratament după cel puțin 2 săptămâni de tratament; Evaluarea mai precoce este indicată dacă pacientul se deteriorează clinic (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută). Atunci când un nodul este aproape de un vas mare, poate fi necesară o monitorizare mai frecventă (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 10. Modificări imagistice în ABPA

Radiografia cutiei toracice în ABPA

- Modificări tranzitorii
 - Infiltrat perihilar asemănător cu o adenopatie (40-77%)
 - Nivel de aer-lichid în bronhiile centrale dilatate (umplute cu lichid și detrit)
 - Sindrom de condensare masiv: unilateral sau bilateral
 - Infiltrate radiologice
 - Aspect de „pastă de dinți” din cauza mucusului din bronhiile deteriorate
 - Opacități de tip „deget în mână” din bronhiile distale umplute cu secreții
 - Opacități de tip „linii de tramvai” care reprezintă edemul pereților bronșici
 - Colaps: lobar sau segmentar
- Modificări permanente
 - Bronșiectazii centrale cu bronhiile periferice normale
 - Opacități lineare paralele care reprezintă lărgirea bronhiilor (65-70%)
 - Opacități inelare de 1–2 cm în diametru, reprezentând bronhiile dilatate *en face*
 - Fibroză pulmonară
- Modificări tardive: cavități, lobi superiori cu fibroatelectazie și emfizem localizat

Se recomandă efectuarea unei bronhoscopii cu lavaj bronhoalveolar (LBA) la pacienții cu suspiciune de AIP (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Comorbiditățile semnificative, cum ar fi hipoxemia severă, sângerarea și trombocitopenia refractară, pot împiedica LBA. Randamentul LBA este scăzut în cazul leziunilor nodulare periferice, deci trebuie luată în considerare biopsia pulmonară percutanată sau endobronchială. Recomandăm utilizarea unei proceduri LBA standardizate și trimiterea eșantionului LAB pentru cultura de rutină și citologie, precum și pentru determinarea GM (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Caseta 11. Tomografia computerizată pulmonară

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) este considerată a fi cea mai bună metodă pentru evaluarea pulmonară detaliată.

- Anomalii bronșice
 - Bronșiectazii, de obicei centrale, tip „inel cu pecete” și „șirag de mărgelă” (45-68%)
 - Bronhii dilatate cu sau fără nivel de lichid
 - Bronhii total ocluzate
 - Îngroșarea peretelui bronșic
 - Opacități liniare paralele care se extind până la periferie (21-30%)
 - Dopuri de mucus (28%)
- Modificări parenchimotoase
 - Condensare
 - Opacități neomoge (91%)
 - Cicatrici parenchimotoase
 - Colaps segmentar sau lobar
 - Cavități
 - Bulele emfizematoase
- Modificări pleurale (43%)
 - Revărsat pleural
 - Pneumotorax spontan
 - Fistulă bronhopleurală
 - Fibroză pleurală

- Îngroșare pleurală

Caseta 12. Diagnosticul aspergilozei pulmonare cavitare cronice (APCC) SINDROME CRONICE ȘI SAPROFITICE ALE ASPERGILLUS [7,10,11,23,24,29,38-42].

Recomandări.

Diagnosticul de aspergiloză pulmonară cavitară cronică (APCC) necesită:

- 3 luni de simptome pulmonare cronice sau boală cronică sau anomalii radiografice progresive, cu cavități, îngroșare pleurală, infiltrate pericavitare și uneori o bilă fungică;
- anticorp IgG anti-Aspergillus crescut sau alte date microbiologice;
- lipsa stării de imunopresie sau imunopresie minimă, de obicei una sau mai multe afecțiuni pulmonare subiacente.

Determinarea anticorp IgG anti-Aspergillus este cel mai sensibil test microbiologic (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Testarea PCR a sputei la Aspergillus este mai sensibilă decât cultura (recomandare slabă; dovezi de calitate moderată).

Caseta 13. Identificarea aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA) la pacienții cu astm și fibroză chistică [6,14,19,28,38].

Recomandări.

- Pentru stabilirea diagnosticului se recomandă determinare IgE crescută pentru Aspergillus și IgE totală crescute, acestea sunt utile și pentru screening (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
- Se recomandă tratamentul pacienților astmatici simptomatici cu bronșiectazii sau dopuri de mucus, în ciuda terapiei cu corticosteroizi orali sau inhalatori, cu terapie orală cu itraconazol cu TDM (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 14. Diagnostic și managementul rinosinusitei fungice alergice cauzate de specii de Aspergillus SINDROAME ALERGICE ALE ASPERGILLUS [23,24,29,38-42].

Recomandări.

- Se recomandă de stabilit diagnosticul de rinozinuzită alergică fungică la pacienții cu polipoză nazală și mucus eozinofilic vâscos cu vizualizare de hife în mucus, care este susținut de un test pozitiv la anticorpi serici IgE anti-Aspergillus sau prick test (acolo unde este disponibil) (puternic recomandare; dovezi de calitate moderată).
- Se recomandă polipectomia și lavajul sinusurilor ca mijloc optim de control al simptomelor și de inducere a remisiunii; cu toate acestea, recidiva este frecventă (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

C.2.4.6. Consult multidisciplinar în aspergiloză pulmonară [1-3,16-18,23,24,29].

Caseta 15. Abordare multidisciplinară în AP

- Pneumolog
- Infecționistul,
- Alergolog
- Neurolog

- ORL
- Kinetoterapeutul
- oftalmolog

C.2.4.7. Diagnosticul diferențial în AP [2,6,9,12,15,7,10,11,17,27,30].

Caseta 16. Diagnosticul diferențial

Astm bronșic Blastomicoze Coccidiomicoze Febra de origine necunoscută	Histoplasmoza Asocieri de infecții după BMT Mucoromicoza pediatrică
--	---

C.2.4.8. Criteriile de spitalizare

Caseta 17. Criteriile generale de spitalizare a copilului cu AP

- Semne generale de pericol
- Complicații toxice (encefalopatie toxico-infecțioasă, sindrom convulsiv, insuficiență respiratorie și cardiovasculară) malnutriție severă, semne de deshidratare
- Diagnosticul inițial în prezența simptomelor caracteristice

Caseta 18. Criteriile de spitalizarea în secțiile ATI

- SpO₂ nu se controlează, <92%
- Insuficiența respiratorie gradul II, III
- Creșterea frecvenței respiratorii și a contracțiilor cardiace, cu tabloul clinic evident al distress sindromului cu/sau fără creșterea PaCO₂
- Cianoză periferică și menținerea acesteia la respirația cu O₂ 40%
- PaO₂<60 mmHg și/sau PaCO₂>55 mmHg
- Reducerea pragului algic
- Dereglări de conștiință
- Toți copiii cu **AP** cu infecții care nu se supun tratamentului inițiat ambulatoriu
- Insuficiență cardiovasculară acută
- Insuficiență respiratorie acută,

C.2.4.9. Tratamentul [23,24,16,32,37,39].

Caseta 19. Recomandări pentru tratamentul AP

	De primă intenție	Alternativ	Comentarii
Aspergiloza invazivă pulmonară			
AIP	Voriconazol* (6 mg/kg IV la fiecare 12 ore timp de 1 zi, urmat de 4 mg/kg IV la fiecare 12 ore; terapia orală poate fi utilizată 200–300 mg la 12 ore sau în doză pe bază de greutate în mg/kg); vezi textul pentru dozarea pediatriei	<u>Primar:</u> AmB liposomal* (3-5 mg/kg/zi IV), isavuconazol 200 mg la fiecare 8 ore pentru 6 doze, apoi 200 mg pe zi <u>Salvare:</u> AmB* formulă lipidică (5 mg/kg/zi IV), caspofungină (70 mg/zi IV × 1, apoi 50 mg zi IV după aceea), micafungină* (100-150 mg/zi IV), posaconazol (suspensie orală: 200 mg de 3 ori/zi; comprimat: 300 mg de 2 ori/zi în ziua 1, apoi 300 mg pe zi, IV: 300 mg de 2 ori/zi în ziua 1, apoi 300 mg pe zi,	Terapia combinată primară nu este recomandată de rutină; adăugarea unui alt agent sau trecerea la o altă clasă de medicamente pentru terapia de salvare poate fi luată în considerare la pacienții individual; doza la voriconazol și caspofungină la copii este diferită de cea a adulților; Experiența clinică limitată este raportată cu anidulafungină; doza de posaconazol la pacienții pediatri nu a fost definită

		suspensie de itraconazol (200 mg PO la fiecare 12 ore)	
Sinuzită invazivă cu <i>Aspergillus</i>	Similar AIP	Similar AIP	Debridarea chirurgicală e necesară suplimentar tratamentului medicamentos
Aspergiloză traheobronșică	Similar AIP	AmB inhalatorie ar putea fi utilizată	Similar AIP
Terapie antifungică empirică și preventivă	Pentru terapia antifungică empirică, AmB* liposomală (3 mg/kg/zi IV), caspofungină* (70 mg ziua 1 IV și 50 mg/zi IV după aceea), micafungină* (100 mg/zi), voriconazol* (6 mg/kg IV la fiecare 12 h timp de 1 zi, urmată de 4 mg/kg IV la fiecare 12 ore; terapia orală poate fi utilizată la 200–300 mg la 12ore sau 3–4mg/kg la 12h		Terapia preventivă este o extensie a terapiei antifungice empirice în populații cu risc ridicat, cu dovezi de infecție fungică invazivă (de exemplu, infiltrat pulmonar sau rezultat pozitiv al GM)
Profilaxia AI	Posaconazol*: Suspensie orală: 200 mg de 3 ori/zi Tablet: 300 mg de 2 ori/zi în ziua 1, apoi 300 mg pe zi IV: 300 mg de 2 ori/zi în ziua 1, apoi 300 mg pe zi	Voriconazol* (200 mg PO de 2 ori/zi), suspensie de itraconazol (200 mg PO la fiecare 12 ore); micafungină (50–100 mg/zi), caspofungină* (50 mg/zi)	Eficacitatea profilaxiei cu posaconazol a fost demonstrată la pacienții cu risc înalt (pacienți cu GVHD și pacienți neutropenici cu AML sau MDS)
Sindroame saprofite sau de colonizare cu <i>Aspergillus</i>			
Aspergilom	Fără terapie sau rezecție chirurgicală	Itraconazol sau voriconazol*, similar cu AIP	Rolul terapiei medicale în tratamentul aspergilomului este incert; penetrarea în cavitățile preexistente poate fi minimă pentru AmB
Aspergiloza pulmonară cronică cavitară	Similar AIP	Similar AIP	Defecte imune primare au fost demonstrate la majoritatea acestor pacienți; poate fi nevoie de terapie pe termen lung; rezecția chirurgicală poate duce la complicații semnificative; răspuns anecdotic la IFN- γ . Acidul tranexamic

			poate fi de ajutor în gestionarea hemoptizei
Sindroame alergice ale Aspergilozei			
ABPA	Itraconazol	Voriconazol* oral (200 mg PO la fiecare 12 ore) sau posaconazol* (doza depinde de formulă)	Corticosteroizii sunt o piatră de temelie a terapiei pentru exacerbări; itraconazol 1 are un efect demonstrat de economisire a corticosteroizilor
Rinosinusitaergică	Polipectomie și lavaj sinusal cu corticosteroizi	Terapia antifungică este rezervată pentru cazurile refractare sau recidive	

*preparate care nu sunt înregistrate în Republica Moldova

Caseta 20. Tratamentul AP la copii

Tratamentul aspergilozei la copii folosește aceleași terapii recomandate ca și la pacienții adulți; cu toate acestea, dozarea este diferită, iar unele preparate nu sunt studiate în populația pediatrică (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate). [23,24,29,39].

Rezumatul probelor. Tratamentul la copii urmează recomandările utilizate la adulți, dar totuși dozarea antifungică la copii este adesea semnificativ diferită. Subdozarea la copii este o explicație a eșecurilor clinice.

Voriconazolul*, deși FDA l-a aprobat pentru copii cu vârsta de 12 ani și peste, este principalul tratament al aspergilozei pediatrice la toate vârstele, datorită datelor și experienței farmacocinetice substanțiale. Farmacocinetica fundamentală a voriconazolului este diferită la copii (liniară) decât la adulți (neliniare). În timp ce voriconazolul la adulți este dozat la 6 mg/kg/doză de două ori pe zi, urmat de 4 mg/kg/doză de două ori pe zi, dozarea pediatrică preferată este substanțial mai mare. **Analizele farmacocinetice ale voriconazolului arată că la copii trebuie să li se administreze o doză de 9 mg/kg pe cale intravenoasă de două ori pe zi, pentru a fi comparabile cu o doză de 6 mg/kg la adulți.** Doza intravenoasă de întreținere la copii de 8 mg/kg/ doză a fost comparabilă cu o doză de 4 mg/kg la adulți, iar **doza orală de 9 mg/kg/doză a fost similară la adulții care au primit 200 mg voriconazol oral de două ori pe zi.** Majoritatea adolescenților pot fi dozați ca adulți, dar la adolescenții mai tineri (între 12 și 14 ani), greutatea corporală este mai importantă decât vârsta în predicția farmacocineticii voriconazolului. **Prin urmare, adolescenții mai tineri trebuie dozați ca copii dacă greutatea lor este <50 kg și ca adulți dacă greutatea lor este ≥50 kg.** În plus, biodisponibilitatea orală a voriconazolului, considerată a fi mai mare de 95% la adulți, este mai scăzută la copii la aproximativ 50-65%. Ca și la pacienții adulți, există încă sugestii privind necesitatea unor doze mai mari de voriconazol, iar monitorizarea medicamentului este primordială.

Posaconazolul* este aprobat de FDA pentru copiii de 13 ani și mai mari atât pentru suspensia orală și pentru comprimate, și pentru 18 ani și mai mari pentru forma intravenoasă. Ca atare, dozarea pediatrică nu a fost încă complet definită.

Caspofungina* este aprobată de FDA pentru copii cu vârsta de 3 luni și mai mari, iar dozarea se bazează pe suprafața corpului, cu o doză de încărcare de 70 mg/m², urmată de o doză zilnică de întreținere de 50 mg/m², care să nu depășească 70 mg.

Micafungin* este aprobat de FDA pentru copiii de 4 luni și mai mari. Dozele la copii sunt de 2-3 mg/kg/zi, cu doze mai mari pentru copiii mai mici, iar pacienții > 40 kg utilizează doza adultă (100 mg).

Anidulafungina* nu este aprobată de FDA pentru copii și un singur studiu farmacocinetic la copii a sugerat o doză de încărcare de 1,5-3 mg / kg și o doză de întreținere de 0,75-1,5 mg/kg.

Dozarea formulelor lipidice de **AmB** nu diferă la copii.

*preparate care nu sunt înregistrate în Republica Moldova

Caseta 21. Preparate antifungice pentru tratament AIP

Amfotericina B*

Recomandări.

- Amfotericina B* (AmB) deoxicolat și derivații săi lipidici sunt opțiuni adecvate pentru terapia inițială și salvarea de infecții cu *Aspergillus* când voriconazolul nu poate fi administrat. Trebuie luate în considerare că formula lipidică a AmB este utilizată în cazurile când grupa azoli este contraindicată sau nu este tolerată (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- AmB aerosol poate fi considerată ca profilaxie la pacienții cu neutropenie prelungită (tratament oncohematologic, transplant de celule stem, tratamentul bolii grefă contra gazdă [GVHD]) și în transplantul pulmonar (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

Echinocandine

Recomandare.

- Echinocandinele sunt eficiente în terapia (fie singure, fie în combinație) împotriva AI, dar nu se recomandă utilizarea lor de rutină ca monoterapie pentru tratamentul primar al AI (recomandare puternică; dovezi de egalitate moderată).

Triazoli

Recomandări.

- Triazolii sunt preparatele de primă intenție pentru tratamentul și prevenirea AI la majoritatea pacienților (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
- Pentru pacienții care primesc terapie pe bază de triazol pentru AI, sau profilaxie prelungită se recomandă monitorizarea terapeutică a medicamentului (TDM). O cantitate moderată de date pentru itraconazol, voriconazol și suspensie de posaconazol sugerează că această abordare poate fi valoroasă în îmbunătățirea eficacității terapeutice, în evaluarea eșecurilor terapeutice atribuite expunerilor suboptimale la medicamente și pentru a minimiza toxicitățile potențial atribuite azolilor (recomandare puternică; calitate moderată probe). Sunt necesare studii suplimentare pentru a aborda necesitatea TDM pentru preparatele cu eliberare prelungită sau cu administrare intravenoasă (posaconazol, isavuconazol).

Evaluarea preclinică și de laborator a antifungicelor combinate

Terapie

- Combinațiile de poliene sau azoli cu echinocandine sugerează efecte aditive sau sinergice în unele studii preclinice. Cu toate acestea, proiectele variabile ale testelor și rezultatele contradictorii ale testărilor preclinice și in vitro au dus la incertitudine cu privire la modul de interpretare a rezultatelor (recomandare slabă; dovezi de joasă calitate).

Caseta 22. Susceptibilitatea antifungică [12,15-18,23,24,29,38-42].

Recomandare.

- Nu se recomandă testarea de rutină a sensibilității antifungice (AFST). AFST este rezervat pacienților suspecți de rezistență la azoli sau care nu răspund la agenții antifungici sau în scopuri epidemiologice (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Caseta 23. Programe de tratament esențial în infecția pulmonară cu *Aspergillus* SINDROAME INVAZIVE ALE ASPERGILLUS

Recomandări.

- Se recomandă tratament primar cu voriconazol (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
- Inițierea timpurie a terapiei antifungice la pacienții cu AIP suspectat este justificată în timp ce se efectuează o evaluare diagnostică (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).

- Terapiile alternative includ AmB liposomală (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată), isavuconazol (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată) sau alte forme lipidice ale AmB (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).
- Terapia antifungică combinată cu voriconazol și o echinocandină poate fi luată în considerare la unii pacienții cu AIP documentată (recomandare slabă; dovezi de calitate moderată).
- Nu este recomandată terapia primară cu echinocandină (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Echinocandinele (micafungina sau caspofungina) pot fi utilizate dacă sunt contraindicați azolii și polienele antifungice (recomandare slabă; dovezi de calitate moderată).
- Se recomandă ca tratamentul AIP să fie continuat timp de cel puțin 6-12 săptămâni, în mare parte depind de gradul și durata imunosupresiei, localizarea și dovezile de ameliorare a bolii (recomandare puternică; dovezi de joasă calitate).
- Pentru pacienții cu AIP tratată cu succes, care necesită imunosupresie ulterioară, profilaxia secundară trebuie să fie inițiată pentru a preveni reapariția AIP (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Caseta 24. Programe de tratament adițional în infecția pulmonară cu *Aspergillus* SINDROAME INVAZIVE ALE ASPERGILLUS [7,10,11,23,24,29,38-42].

Măsuri adăugătoare și imunomodulare: Când ar trebui să fie luate în considerare retragerea agenților imunosupresoari sau adăugarea de factori de creștere granulocitară sau transfuzii de granulocite în tratamentul aspergilozei invazive?

Recomandări.

- Reducerea dozelor de agenți imunosupresivi sau excluderea acestora, atunci când este posibil, este recomandată ca o componentă a terapiei anti-*Aspergillus* (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
- Factorii de stimulare granulocitară pot fi luați în considerare la pacienții neutropenici cu AI diagnosticată sau suspectată (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută). Nu există dovezi suficiente în ceea ce privește valoarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare față de factorul de stimulare a coloniilor de macrofagal-granulocitare (GM-CSF).
- Transfuziile de granulocite pot fi luate în considerare pentru pacienții neutropenici cu AI care este refractară sau este puțin probabil să răspundă la terapia standard și pentru o durată anticipată de mai mult de o săptămână (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).
- Interferonul-gama recombinant este recomandat ca profilaxie la pacienții cu CGD (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate). Beneficiile sale ca terapie adjuvantă pentru AI nu sunt cunoscute.
- Tratamentul chirurgical trebuie luat în considerare în cazuri de boala localizată care este ușor accesibilă pentru debridare (de exemplu, sinuzită fungică invazivă sau boală cutanată localizată) (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută). Beneficiul pentru AI cu alte localizări, cum ar fi în tratamentul endocarditei, osteomielitei sau afectării sistemului nervos central (SNC) apare rațional. Alte indicații sunt mai puțin clare și necesită luarea în considerare a stării imune a pacientului, a comorbidităților, confirmarea unui singur focar și a riscurilor intervenției chirurgicale.

Caseta 25. Abordări terapeutice pentru aspergiloza refractară sau progresivă (terapia de salvare) SINDROAME INVAZIVE ALE ASPERGILLUS [23,24,29,39].

Recomandări.

- Se recomandă o abordare individualizată care să ia în considerare rapiditatea, severitatea și distribuția infecției, comorbiditățile pacientului și excluderea unui nou agent patogen implicat (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută). Strategiile generale pentru terapia de salvare includ, de obicei, (i) schimbarea clasei de antifungice, (ii) reducerea dozelor imunosupresiei subiacente atunci când este posibil și (iii) rezecția chirurgicală a leziunilor

necrotice în cazuri selectate.

- În contextul terapiei de salvare, la terapia actuală se poate adăuga un agent antifungic suplimentar sau se pot utiliza medicamente antifungice combinate din diferite clase, altele decât cele din regimul inițial (recomandare slabă; dovezi de calitate moderată).
- La pacienții care administrează antifungic și care prezintă un eveniment advers atribuibil acestui agent, se recomandă trecerea la o clasă alternativă de antifungice sau utilizarea unui agent alternativ (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
- Pentru terapia de salvare, se utilizează forme lipidice de AmB, micafungină, caspofungină, posaconazol sau itraconazol. Utilizarea unui triazol ca terapie de salvare ar trebui să țină seama de terapia antifungică anterioară, factorii gazdă, considerațiile farmacocinetice și posibila rezistență antifungică (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Caseta 26. Semnificația clinică a biomarkerilor pentru evaluarea eficacității terapeutice SINDROAME INVAZIVE ALE ASPERGILLUS [7,10,11,23,24,29,38-42].

Recomandări.

- Monitorizarea a GM-ului seric poate fi utilizată în subpopulațiile corespunzătoare (malignitate hematologică, HSCT) care au un GM crescut inițial, pentru a monitoriza evoluția bolii și răspunsul terapeutic (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată)
- β -D-glucan nu a fost studiat în AI (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 27. Principii de tratament pentru aspergiloza căilor respiratorii inferioare, aspergiloza pulmonară invazivă SINDROAME INVAZIVE ALE ASPERGILLUS [1,11,13,24,29,38].

Recomandări.

- Formele saprofite ale aspergilozei traheobronșiale (TBA) nu necesită tratament antifungic, cu excepția pacienților simptomatici sau imunosupresați. Tratamentul include îndepărtarea bronhoscopică a dopurilor de mucus. Agenții triazolici activi sunt recomandați pacienților imunocompromisi la care nu poate fi negată posibilitatea unei boli invazive (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Granulomatoza bronhocentrică este tratată în același mod ca aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
- Formele invazive de TBA sunt tratate cu azoli sau AmB formă lipidică intravenoasă (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). De asemenea, recomandăm reducerea imunosupresantelor subiacente atunci când este posibil, și debridarea bronhoscopică a leziunilor căilor respiratorii în unele cazuri (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
- La beneficiarii de transplant pulmonar, se recomandă tratamentul cu un antifungic sistemic pentru TBA, inclusiv forme saprofite. De asemenea, recomandăm AmB inhalator ca adjuvant în stabilirea TBA asociate cu ischemie endobronșică anastomotică sau leziune de reperfuție ischemică datorată ischemiei căilor respiratorii asociate cu transplantul pulmonar (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Durata terapiei antifungice este de cel puțin 3 luni sau până la rezolvarea completă a TBA

Caseta 28. Principii de tratament în aspergiloza sinusurilor paranasale? SINDROAME INVAZIVE ALE ASPERGILLUS [7,10,11,23,24,29,38-42].

Recomandare.

- Se recomandă tratamentul chirurgical cât și voriconazolul sistemic sau o formulă lipidică a AmB să fie utilizate în sinuzita fungică Aspergillus invazivă. Lărgirea osteotomiei sinusului poate fi necesară pentru a îmbunătăți drenajul și a preveni reparația (recomandare puternică; dovezi de

calitate moderată).

Caseta 29. Principii de tratament pentru infecția asociată a urechii cu *Aspergillus* SINDROAME INVAZIVE ALE ASPERGILLUS [7,10,11,23,24,29,38-42].

Recomandări.

- Otita externă *Aspergillus* noninvasivă, numită și otomicoză, este tratată prin curățarea mecanică minuțioasă a canalului auditiv extern urmată de antifungice topice sau acid boric (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Se recomandă clinicienilor să trateze AI a urechii cu un curs prelungit de voriconazol sistemic, de obicei combinat cu o intervenție chirurgicală (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 30. Principii diagnostice și terapeutice în bronșita cu *Aspergillus* în cadrul SINDROAMELOR INVAZIVE ALE ASPERGILLUS [5,17,19,21,24,28].

Recomandări.

- Diagnosticul de bronșită cu *Aspergillus* la pacienții non-transplant se confirmă prin detectarea *Aspergillus* spp în secrețiile respiratorii, de obicei spută, prin PCR și GM din probele respiratorii, fiind mult mai sensibile decât cultura (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).
- Se recomandă tratament cu itraconazol oral sau voriconazol cu TDM (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 31. Regimurile profilactice antifungice pentru gestionarea infecției cu *Aspergillus* în Aspergiloza invazivă [7,10,11,23,24,29,38-42].

Recomandare.

- Se recomandă profilaxia cu posaconazol (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate), voriconazol (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată) și/sau micafungină (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută) în timpul neutropeniei prelungite cu risc pentru AI (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).
- Profilaxia cu caspofungina este, de asemenea, probabil eficientă (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).
- Profilaxia cu itraconazolul este eficientă, dar terapia poate fi limitată prin absorbție și tolerabilitate (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Triazololinu trebuie administrați în comun cu alți preparate trebuie administrate după excluderea interacțiunii acestora, pentru evitarea unui potențial toxic (de exemplu, alcaloizi vinca și alții) (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Caseta 32. Regimurile profilactice antifungice pentru pacienții cu boală țesut contra-gazdă (GVHD) ASPERGILOZEI INVASIVE [7,10,11,23,24,29,38-42].

Recomandări.

- Se recomandă profilaxia cu posaconazol pentru receptorii alogeni HSCT cu GVHD care prezintă un risc ridicat pentru AI (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate). Este eficientă și profilaxia cu alți azoli antifungici. Voriconazolul este utilizat în mod obișnuit pentru

profilaxia împotriva AI la pacienții cu risc ridicat, dar nu a arătat careva rezultate superioare în studiile clinice (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Profilaxia cu itraconazol este limitată de tolerabilitate și absorbție (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).

- Recomandăm continuarea profilaxiei antifungice pe toată durata imunosupresiei la pacienții cu imunosupresie cronică asociate cu GVHD (echivalentul corticosteroidului >1 mg/kg/zi de prednison pentru >2 săptămâni și/sau utilizarea altor terapii anti-GVHD, cum ar fi agenții care scad limfocitele sau inhibarea factorului de necroză tumorală (TNF- α), pentru GVHD refractar) (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate).

Caseta 33. Profilaxia antifungică la pacienții cu transplant pulmonar ASPERGILOZEI INVASIVE [17,27,36].

Recomandări.

- Se recomandă profilaxia antifungică fie cu un triazol sistemic precum voriconazolul, fie itraconazolul, fie AmB inhalatorie timp de 3-4 luni după transplantul pulmonar (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Voriconazolul sau itraconazolul sistemic sunt superiori față de AmB inhalatorie pentru recipientii de transplant pulmonar cu colonizare fungică pre-/posttransplant, infecții fungice ale sinusurilor (recomandare slabă; calitate scăzută probe).
- Se recomandă reinițierea profilaxiei antifungice pentru beneficiarii de transplant pulmonar carora li se administrează imunosupresive, fie cu timoglobulină, alemtuzumab, sau corticosteroizi cu doze mari (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).

Caseta 34. Profilaxia antifungică la recipientii de organe solide (SOT) non-pulmonare ASPERGILOZEI INVASIVE [23,24,36].

Recomandare.

- Recomandăm strategii profilactice la beneficiarii SOT pe baza epidemiologiei instituționale a infecției și evaluarea factorilor de risc individuali (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută). Nu există studii potențiale care să abordeze necesitatea profilaxiei anti-Aspergillus de rutină, în afară de cei cu transplant.
- Factorii de risc individuali au fost identificați la pacienți cardiaci (colonizare pre-transplant, reoperație, infecție cu citomegalovirus [CMV], disfuncție renală, focar instituțional), hepatici (insuficiență hepatică fulminantă, reoperare, retransplantare sau insuficiență renală) și dozele mari de corticosteroizi. La astfel de pacienți, durata optimă a profilaxiei nu este cunoscută.

Caseta 35. Considerente terapeutice în aspergiloza avansată ASPERGILOZEI INVASIVE [23,24].

Recomandare.

- Se sugerează o abordare individualizată care ia în considerare rapiditatea și severitatea infecției și epidemiologia locală. Ca principii, se recomandă o încercare agresivă și promptă de a stabili un diagnostic specific prin bronhoscopie și/sau biopsie ghidată CT pentru leziunile pulmonare periferice. Documentarea nivelurilor serice de azoli trebuie verificată dacă TDM este disponibil.
- Terapia antifungică trebuie schimbată empiric într-o clasă alternativă de antifungice cu activitate anti-Aspergillus. Alte considerente includ reducerea imunosupresiei subiacente, dacă

este posibil, și testarea sensibilității (recomandare slabă; dovezi de calitate moderată).

Caseta 36. Tratamentul empiric în Aspergiloza invazivă ASPERGILOZEI INVASIVE

Ce strategii sunt recomandate pentru pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice alogene și la pacienții tratați pentru leucemia mieloidă acută?

Recomandări.

- Terapia antifungică empirică este recomandată pacienților cu risc ridicat cu neutropenie prelungită cu sindrom febril în ciuda terapiei cu antibiotice cu spectru larg. Opțiunile antifungice includ o formulă lipidică de AmB (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate), echinocandine (caspofungină sau micafungină) (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate) sau voriconazol (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Terapia antifungică empirică nu este recomandată pacienților cu durată scurtă de neutropenie (durata neutropeniei <10 zile), cu excepția cazurilor de suspiciune a unei infecții fungice invazive (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Utilizarea biomarkerilor fungici serici sau LAB, cum ar fi GM sau (1 → 3) -β-D-glucan pentru a ghida terapia antifungică la pacienții cu risc asimptomatici sau febrili (adesea denumită terapie antifungică bazată pe biomarker) poate reduce terapia antifungică inutilă. Abordarea preventivă poate duce la cazuri mai documentate de AI fără compromisuri în supraviețuire și poate fi utilizată ca o alternativă la terapia antifungică empirică (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Începerea timpurie a terapiei antifungice la pacienții cu AIP suspectată este justificată în timp ce se efectuează o evaluare diagnostică (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Gestionarea unei AIP suspectate sau documentate în cursul profilaxiei cu azoli sau al terapiei empirice, nu este definită prin datele studiilor clinice, dar este sugerată trecerea la o altă clasă de medicamente (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 37. Recipientii de transplant pulmonar pentru tratamentul aspergilozei pulmonare invazive (AIP) suspectate ASPERGILOZEI INVASIVE [7,10,11,23,24,29,38-42].

Recomandări.

- În cazul recipientilor de transplant pulmonar care nu administrează profilaxie antifungică, se recomandă terapia preventivă cu un antifungic pentru pacienții asimptomatici cu colonizare Aspergillus a căilor respiratorii în termen de 6 luni de la transplantul pulmonar sau în termen de 3 luni de la primirea imunosupresantelor anti-rejet (recomandare slabă; dovezi de moderație)
- La 6 luni de la transplantul pulmonar și în absența creșterii dozelor terapiei anti-rejet, poate fi prudent întreruptă terapia antifungică (adică, culturi respiratorii Aspergillus în absența caracteristicilor clinice care sugerează boala, cum ar fi simptomele caracteristice sau descoperiri bronhoscopice, histopatologice și/sau radiografice) (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 38. Tratamentul aspergilozei pulmonare cavitare cronice (APCC) SINDROME CRONICE ȘI SAPROFITICE ALE ASPERGILLUS [7,10,11,23,24,29,38,42].

Recomandări.

- Pacienții cu APCC fără simptome pulmonare, pierdere în greutate sau slăbiciune generală și cei fără afectare majoră a funcției pulmonare sau pierdere treptată a funcției pulmonare pot fi evaluați în dinamică fără terapie antifungică cu reevaluare la fiecare 3-6 luni (recomandare slabă; calitate scăzută probe).

- Pacienții cu APCC și simptome pulmonare și/sau generale sau pierdere progresivă a funcției pulmonare sau progresie radiografică trebuie tratați cu minimum 6 luni de terapie antifungică (recomandare puternică; dovezi de joasă calitate).
- Itraconazolul oral și voriconazolul sunt agenții antifungici orali preferați (recomandare puternică; dovezi de înaltă calitate); posaconazolul este un agent de linia a treia util pentru cei cu evenimente adverse sau cu insuficiență clinică (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Hemoptiza poate fi manageriată cu acid tranexamic oral (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută), embolizare a arterei bronșice (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată) sau terapie antifungică pentru a preveni reapariția acesteia (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută). Pacienții care nu reușesc aceste măsuri pot necesita rezecție chirurgicală (recomandare slabă; dovezi de calitate moderată).
- La cei la care eșuează terapia, dezvoltă rezistență la triazol și/sau au evenimente adverse, micafungină intravenoasă (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută), caspofungină (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută) sau AmB (recomandare slabă; dovezi de calitate) dau unele răspunsuri. Tratamentul poate fi necesar să fie prelungit.
- Rezecția chirurgicală este o opțiune pentru unii pacienți cu boală localizată, care nu răspunde terapiei medicale, incluzând cei cu infecție cu *Aspergillus fumigatus* rezistent la toți azolii sau hemoptizie persistentă, în ciuda embolizării arterei bronșice (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată). Rezultatele intervenției chirurgicale sunt mai puțin favorabile decât cele cu aspergillom unic și este necesară o evaluare atentă a riscului înainte de intervenția chirurgicală.
- La cei cu boală progresivă, terapia antifungică de lungă durată, chiar și pe tot parcursul vieții, poate fi necesară pentru a controla boala (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută), cu monitorizare continuă a toxicității și a rezistenței.

Caseta 39. Conduita medicală pentru fungus ball al plămânului (*Aspergillom*) SINDROME CRONICE ȘI SAPROFITICE ALE ASPERGILLUS [7,10,11,23,24,29,38,42].

Recomandări.

- Pacienții asimptomatici cu un singur aspergillom și fără progresie a dimensiunii cavității pe parcursul a 6–24 luni trebuie să fie în continuare evaluați (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Pacienții cu simptome, în special hemoptizie semnificativă, cu un singur aspergillom, ar trebui să fie rezecțat, dacă că nu există contraindicații (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Terapia antifungică peri-/postoperatorie nu este necesară de rutină, dar dacă riscul deversare chirurgicală a aspergillomului este moderat (legat de localizarea și morfologia cavității), terapia antifungică cu voriconazol (sau un alt azol activ în mușchii) sau echinocandina este recomandată pentru a preveni empiemul cu *Aspergillus* (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 40. Tratamentul aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) la pacienții cu astm și fibroză chistică SINDROAME ALERGICE ALE ASPERGILLUS [4,19,28,38].

Recomandări.

- La pacienții cu FC cu exacerbări frecvente și/sau cu scăderea FEV1, se recomandă tratamentul cu itraconazol oral pentru a minimiza utilizarea corticosteroizilor cu TDM și luarea în considerare a altor terapii cu azoli, dacă nivelurile terapeutice nu pot fi atinse (slab recomandare; dovezi de calitate scăzută).

Caseta 41. Glucocorticoizii în ABPA [5,6,19,23].

La pacienții cu stadiul 1 (acut) și 3 (exacerbarea), cel mai recomandat protocol steroidic este prednisolon (0,5 mg/Kg/zi pentru primele 2 săptămâni, urmată de 0,5 mg/kg/zi în zile alternante pentru următoarele 2 luni). Odată ce scade IgE seric cu >35%, doza poate fi scăzută cu 2,5 mg la fiecare 2 săptămâni.

Notă. Stadializare post-tratament a ABPA 5 stadii [5,6,19,23].

- 0) Clinic stabil, diagnostic ABPA de rutină
 - 1) acută, (a-cu mucoid; b-fără mucoid)
 - 2) răspuns, (îmbunătățire clinico-radiologică și cel puțin o scădere de 25% a nivelului IgE seric la 8 săptămâni de terapie.)
 - 3) exacerbare, (agravarea clinică și/sau radiologică asociată cu o creșterea nivelului IgE cu 50% din valoarea inițială)
 - 4) remisie (îmbunătățire clinico-radiologică împreună cu valorile inițiale ale IgE (sau, cu <50% creștere) pentru o durată >6 luni fără corticosteroizi sistemici.)
 - 5) a-tratament dependent (antifungice); b-astm corticosteroid dependent
 - 6) boală pulmonară fibrotică.

Caseta 42. Tratamentul rinosinusitei fungice alergice cauzate de specii de Aspergillus? SINDROAME ALERGICE ALE ASPERGILLUS [7,10,11,23,24,29,38-42].

Recomandări.

- Se recomandă utilizarea de steroizi nazali topici pentru a reduce simptomele și a crește durata remisiei, mai ales dacă este administrat după o intervenție chirurgicală (recomandare puternică; dovezi de calitate moderată).
- Este sugerată administrarea terapiei antifungice orale folosind triazoli pentru infecția refractară și/sau recidivă rapidă, deși această abordare este doar parțial eficientă (recomandare slabă; dovezi de calitate scăzută).

C.2.4.10 Complicații ale AP

Caseta 43. Complicațiile AP

- Atelectazii
- Exacerbări frecvente ale astmului bronșic
- Bronșiectazii
- Fibroză
- Hemoptizie (preponderent în aspergilom, AI)
- Insuficiență respiratorie (preponderent în AI)
- Diseminarea în alte organe cu insuficiență poliorganică (AI)

C.2.4.11 Prognosticul pacienților cu AP

Caseta 44. Prognostic

- În cazul pacienților cu ABPA prognosticul este destul de bun în cazul afectării ușoare a funcției pulmonare. Cu toate acestea, pacienții pot rămâne dependenți de steroizi. Dacă ABPA este detectat tardiv, după stabilirea fibrozei, răspunsul la steroizi este frecvent slab.
- Pentru AI prognosticul este slab, 25-60% din pacienți pot răspunde la terapia antifungică, dar mortalitatea rămâne ridicată din cauza severității patologiei de bază și a necesității continuării terapiei imunosupresive și steroizilor în multe cazuri. În prezența unui răspuns pozitiv, cel puțin 50% din cazuri recidivează la repetarea imunosupresiei. Boala diseminată în sistemul nervos central și endocardita fungică fără intervenție chirurgicală au o mortalitate de 100%.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1 Instituțiile de asistență medicală primară	D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de pediatrie, terapie ale spitalelor raionale, municipale, secții de terapie, pneumologie ale spitalelor republicane pentru copii și adulți
<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. medic de familie 2. asistenta medicului de familie 3. laborant 	<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. medic de familie 2. pediatru 3. internist 4. neonatolog 5. medic imagist 6. medic funcționalist 7. asistente medicale 	<p>Personal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pneumolog, medic pediatru, internist 2. medic imagist, laborant, funcționalist 3. medici consultanți: neurolog, gastrolog, hematolog, alergolog, imunolog, ftiziopneumolog, fizioterapeut, kinetoterapeut 4. asistente medicale
<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. pulsoximetru 4. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 5. electrocardiograf 	<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stetoscop 2. tonometru pentru diferite vârste 3. pulsoximetru 4. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, urograma, analiza biochimică la indicații 5. spirometru, ECGraf 6. USgraf 7. secția imagistică 8. cabinet de fizioterapie 	<p>Aparate, utilaj</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stetoscop, puls-oximetru 2. tonometru pentru diferite vârste 3. pulsoximetru 4. laborator clinic standard pentru investigațiile: hemograma, imunograma, urograma, analiza biochimică la indicații, bacteriologia sputei secția imagistică 5. secția imagistică, de recuperare 6. secția de diagnostic funcțional (ECGraf, electrocardiograf)
<p>Medicamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. antibiotice beta-lactamice (amoxicilina) 2. Macrolide (azitromicină, claritromicină) 3. cefalosporine (cefuroxim, cefixim, cefprozil) 4. fluorchinolone (ciprofloxacina) 4. bronhodilatatoare (salbutamol) 5. Expectorante (ambroxol) 6. Antipiretice (ibuprofen, paracetamol) 	<p>Medicamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. antibiotice beta-lactamice (amoxicilina) 2. macrolide (azitromicina) 3. cefalosporine (cefuroxim, cefixim, cefprozil) 4. fluorchinolone (ciprofloxacina) 5. aminoglicozide (gentamicina, ampicacina) 6. glicopeptide (vancomicina) 7. bronhodilatatoare (salbutamol), expectorante (ambroxol) 8. antipiretice (ibuprofen, paracetamol). 9. glucocorticoizi (dexametazonă) 10. Antifungice (itraconazol) 	<p>Medicamente</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. cefalosporine (cefuroxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefprozil, cefixim) 2. fluorchinolone (ciprofloxacina) 3. amnoglicozide (gentamicina, ampicacina) 4. glicopeptide (vancomicina) 5. bronhodilatatoare (salbutamol), expectorante (ambroxol) 6. antipiretice (ibuprofen, paracetamol), oxigenoterapie 7. glucocorticoizi (dexametzonă) 8. antifungice (itraconazol)

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Ameliorarea calității serviciilor medicale la toate nivelele de acordare a asistenței medicale pacienților cu AP	Ponderea pacienților cu diagnosticul de AP, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național AP	Numărul de copii cu diagnosticul de AP, cărora li s-a efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu, conform recomandărilor protocolului clinic național AP în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de AP, bronșiolita acută de pe lista medicului de familie, în ultimele 6 luni
2.	Minimalizarea dezvoltării complicațiilor din diagnosticul tardiv al AP la pacienți	2.1. Ponderea pacienților cu AP, care au beneficiat de tratament medicamentos optim la domiciliu și tratament de recuperare de către medicul de familie și/sau de către pediatru, conform recomandărilor protocolului clinic național AP la copil pe parcursul a 6 luni	Numărul pacienților cu AP, cărora li s-a administrat tratament medicamentos la domiciliu și de recuperare (balneo-sanatorial) de către medicul de familie și/sau de către pediatru, conform recomandărilor protocolului clinic național AP în ultimele 6 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de AP tratați la domiciliu în ultimele 6 luni
3.	Reducerea riscului de deces prin complicațiile AP la pacienți	4.1. Proporția pacienților decedați prin AP	Numărul de pacienți decedați prin AP în ultimele 12 luni x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de AP de pe lista MF, în ultimele 12 luni
		4.2. Proporția pacienților decedați prin al AP la domiciliu	Numărul de pacienți decedați prin al AP la domiciliu în ultimele 12 luni x 100	Numărul total pacienți decedați prin al AP în ultimele 12 luni x 100

ANEXE

Anexa 1. Criterii de calitate ale îngrijirii în AP

Cum putem diminua expunerea la Aspergillus?

1. Persoanele transplantate spitalizate trebuie plasate într-un mediu protejat pentru a reduce expunerea la mucegai (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută)
2. Aceste precauții pot fi aplicate în mod rezonabil și pentru pacienții imunocompromiși cu risc crescut de IA (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
3. Internarea pacienților din grupul de risc în salon separat, fără conexiuni cu șantier, flori (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
4. Pacienții din grupul de risc trebuie să evite expunerea la mucegai, grădăritului, contact cu compost, activități de construcție sau renovare inclusive și în condiții de ambulator (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).
5. Secțiile oncohematologice, centrele de transplant ar trebui să supravegheze regulat cazurile de aspergiloză invazivă. Creșterea incidenței cazurilor ar necesita evaluarea condițiilor de spitalizare (recomandare puternică; dovezi de calitate scăzută).

Anexa 2. Ghidul pacientului Aspergiloza pulmonară la copii (ghid pentru pacienți, părinți)

Aspergillus este un grup de fungi care se găsesc în mediul extern cât și în spațiile închise. Doar câțiva dintre acești fungi pot provoca boli la oameni și animale. Majoritatea oamenilor sunt în mod natural imuni și nu dezvoltă boli cauzate de Aspergillus. Cu toate acestea, atunci apar dereglări ale sistemului imun sau persoana prezintă careva boli cu afectare pulmonară pot dezvolta aspergiloză, aceasta ia mai multe forme.

Tipurile de boli cauzate de Aspergillus sunt variate, de la o boală de tip alergic la infecții generalizate care pun în pericol viața. Bolile cauzate de Aspergillus se numesc aspergiloză. Severitatea aspergilozei este determinată de diverși factori, dar unul dintre cei mai importanți este starea sistemului imunitar al persoanei.

La nivel pulmonar Aspergillus determină 4 forme:

1. **Aspergiloza invazivă (IA)** este o infecție fungică cu pericol pentru viața, care apare de obicei la pacienții foarte bolnavi. Marea majoritate a cazurilor de IA se datorează sistemului imun slab. Există mai multe motive pentru care un pacient poate fi imunocompromis; acestea sunt ordonate mai jos după severitatea imunocompromisării.

- Chimioterapie și radioterapie pentru tratamentul unor tipuri de cancer
- Transplant de măduvă osoasă pentru tratamentul unor tipuri de cancer, de ex. leucemie
- Utilizarea medicamentelor imunosupresive după un transplant
- Defecte genetice. Boala cronică granulomatoasă
- Utilizarea excesivă a unor steroizi

2. **Aspergiloza bronho-pulmonară alergică** este o afecțiune care determină pacientul să dezvolte un răspuns alergic la sporii fungului Aspergillus. ABPA se găsește predominant la pacienții cu astm, deși acest lucru nu este întotdeauna cazul. Cu toate acestea, afecțiunea poate afecta și pe cei cu fibroză chistică și bronșiectazii.

Încă nu există un tratament complet pentru ABPA, astfel încât se administrează folosind steroizi și antifungice, pentru a evita orice afectare pulmonară. Aspergillus nu invadează însuși țesutul pulmonar (este neinvazivă), ci stabilește o sursă permanentă de iritare și reacție alergică.

Pacienții cu ABPA, oriunde este un nivel crescut de spori de mucegai aerian poate declanșa reacții astmatice severe - de ex. grămezi de compost, clădiri umede și chiar aerul exterior, în anumite locuri, în anumite perioade ale anului. Evitarea supraexpunerii - rămânerea în interior sau utilizarea unei măști N95/FFP2 poate fi recomandată.

3. **Aspergiloza pulmonară cronică** este o infecție pulmonară cu Aspergillus pe termen lung; Aspergillus fumigatus este aproape întotdeauna specia responsabilă. Suferinții de CPA au sisteme imunitare sănătoase care, în circumstanțe obișnuite, ar eradica complet o infecție. În consecință, fungul nu poate invada rapid pacientul, dar reușește să se instaleze în zone ale corpului. Zonele potrivite ale corpului pentru infecție sunt căile respiratorii sau sinusurile, țesutul pulmonar deteriorat de tuberculoză sau o infecție similară.

Anexa 3. Formular de consultație la medicul de familie pentru pacientul cu Aspergiloza pulmonară la copii

Pacient _____ m ; f . Anul nașterii _____

No	Indici	Data	Data
1.	Debut precoce de afecțiuni infecțioase cu ev. trenantă		
2.	Infecții (bacteriene, virale, micotice și parazitare)		
3.	Infecții cu durată crescută, evoluție severă, complicații		
4.	Administrare îndelungată de corticoizi, imunosupresante		
5.	În anamneză astm bronșic, fibroza chistică, leucemie, transplant, HIV/SIDA (da/nu, precizat)		
6.	Factori profesionali (mucegai, lucru pe șantier, grădinarit, lucru cu compost)		
7.	Erupții cutanate (eczeme, candidoză)		
8.	Deficitul de creștere		
9.	Diaree cronică		
10.	Manifestări autoimune		
11.	Absența ganglionilor și a amigdalelor		
12.	Proteina totală și fracțiile (electroforeza)		
13.	Analiza generală a sângelui		
14.	Numărul absolut de neutrofile		
15.	Teste imunologice umorale (IgG, IgA, IgM, IgE)		
16.	Evidențierea unor infecții posibile (culturi).		
17.	Sputa la BAAR		
18.	Ac specifici la vaccinare		
19.	EKG		
20.	Radiografia sinusurilor paranazale		
21.	Radiografia toracică		
22.	Complicații bronhopulmonare la examenul radiologic (da/nu)		

Anexa 4. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național Infecția fungică cu Aspergillus la copii

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul de înregistrare a pacientului din “Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	IDP = 0; IDP umorală = 1; Agamaglobulinemia X-linkată = 3; IDP neidentificată = 4
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil terapeutic = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea pneumoniei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL	
Evaluarea semnelor critice clinice	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pulsoximetria	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Analiza bacteriologică a sputei	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	În cazul răspunsului afirmativ indicați rezultatul obținut: sputocultura negativă = 0; sputocultura pozitivă = 1; rezultatul nu se cunoaște = 9
Examinarea imunologică umorală	A fost prelevată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Examenul radiologic al cutiei toracice	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Locul de efectuare a primului examen radiologic al cutiei toracice	Ambulator = 0; la spital = 1; nu se cunoaște = 9

ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la CMF	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Tratament antibacterian până la internare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament antibacterian inițiat după estimarea factorilor de risc și conform debutului pneumoniei	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
	În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea antibioticelor la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului cu antibiotice: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de pneumonie = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența pneumoniei = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive aspergillosis in children: update on current guidelines. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2018;10(1).
2. Avcu G, Karapinar DY, Akinci AB, Sivis ZO, Sahin A, Bal ZS, Polat SH, Metin DY, Vardar F, Aydinok Y. Utility of the serum galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017 Jan 1;54:8-12.
3. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics*. 2007 Apr 1;119(4):772-84.
4. Castagnola E, Furfaro E, Caviglia I, Licciardello M, Faraci M, Fioredda F, Tomà P, Bandettini R, Machetti M, Viscoli C. Performance of the galactomannan antigen detection test in the diagnosis of invasive aspergillosis in children with cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *Clinical microbiology and infection*. 2010 Aug 1;16(8):1197-203.
5. Chhabra SK, Sahay S, Ramaraju K. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating childhood asthma. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2009 Mar 1;76(3):331-2.
6. de Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatric respiratory reviews*. 2006 Mar 1;7(1):67-72.
7. de Mol M, de Jongste JC, van Westreenen M, Merkus PJ, de Vries AH, Hop WC, Warris A, Janssens HM. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatric pulmonology*. 2013 Aug;48(8):789-96.
8. Emiroglu M. Micafungin use in children. *Expert review of anti-infective therapy*. 2011 Sep 1;9(9):821-34.
9. Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F, Neven B, Moshous D, Angebault C, Lortholary O, Blanche S. An update on pediatric invasive aspergillosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2015 Jun 1;45(6):189-98.
10. Gefen A, Zaidman I, Shachor-Meyouhas Y, Avidor I, Hakim F, Weyl Ben-Arush M, Kassis I. Serum galactomannan screening for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children after stem cell transplantation or with high-risk leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2015 Feb 17;32(2):146-52.
11. Groll AH, Schrey D, Tragiannidis A, Bochennek K, Lehrnbecher T. Invasive aspergillosis in children and adolescents. *Current pharmaceutical design*. 2013 Jun 1;19(20):3545-68.
12. Gulen H, Erbay A, Gulen F, Kazanci E, Vergin C, Demir E, Tanac R. Sinopulmonary aspergillosis in children with hematological malignancy. *Minerva pediatrica*. 2006 Jun 1;58(3):319-24.
13. Hasan RA, Abuhammour W. Invasive aspergillosis in children with hematologic malignancies. *Pediatric Drugs*. 2006 Jan 1;8(1):15-24.
14. Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, Francis J, Rosenthal M, Balfour-Lynn I, Bush A, Davies J. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2005 Dec 1;4(4):215-20.
15. Hoffman JA, Walsh TJ. Echinocandins in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011 Jun 1;30(6):508-9.
16. Huurneman LJ, Neely M, Veringa A, Pérez FD, Ramos-Martin V, Tissing WJ, Alffenaar JW, Hope W. Pharmacodynamics of voriconazole in children: further steps along the path to true individualized therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016 Apr 1;60(4):2336-42.
17. İkinçioğulları A, Doğu F, Solaz N, Reisli İ, Kemahlı S, Cin Ş, Babacan E. Granulocyte transfusions in children with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2005 Apr;9(2):137-41.
18. Jain S, Kapoor G. Invasive aspergillosis in children with acute leukemia at a resource-limited oncology center. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2015 Jan 1;37(1):e1-5.
19. Jubin V, Ranque S, Stremmler Le bel N, Sarles J, Dubus JC. Risk factors for *Aspergillus* colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2010 Aug;45(8):764-71.

20. Khattab T, Felimban S, Baker D, Abbas A, Yousef A, Osoba A, Fryer C. Combined pulmonary aspergillosis and tuberculosis in two children with acute leukaemia. *Haematologica*. 2005;8:121-4.
21. King J, Henriët SS, Warris A. Aspergillosis in chronic granulomatous disease. *Journal of Fungi*. 2016 Jun;2(2):15.
22. Kumar Garg M, Sharma M, Agarwal R, N Aggarwal A, Gupta P, Singh Sodhi K, Chakrabarty A, Khandelwal N. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: All radiologist needs to know. *Current Pediatric Reviews*. 2016 Aug 1;12(3):179-89.
23. Patterson K, Streck ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010 May 15;7(3):237-44.
24. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
25. Roilides E, Pana ZD. Application of diagnostic markers to invasive aspergillosis in children. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012 Dec;1272(1):1-8.
26. Roilides E. Early diagnosis of invasive aspergillosis in infants and children. *Medical Mycology*. 2006 Sep 1;44(Supplement_1):S199-205.
27. Shah A, Kunal S. A review of 42 asthmatic children with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Asia Pacific Allergy*. 2017 Jul 1;7(3):148-55.
28. Sharma VK, Raj D, Xess I, Lodha R, Kabra SK. Prevalence and risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis in Indian children with cystic fibrosis. *Indian pediatrics*. 2014 Apr 1;51(4):295-7.
29. Sherif R, Segal BH. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnostic tests, management and complications. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010 May;16(3):242.
30. Singh M, Das S, Chauhan A, Paul N, Sodhi KS, Mathew J, Chakrabarti A. The diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with poorly controlled asthma need to be re-evaluated. *Acta Paediatrica*. 2015 May;104(5):e206-9.
31. Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clinical microbiology and infection*. 2010 Sep 1;16(9):1321-7.
32. Steinbach WJ. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Current medical research and opinion*. 2010 Jul 1;26(7):1779-87.
33. Steinbach WJ. New findings and unique aspects in pediatric aspergillosis. *Medical mycology*. 2005 Jan 1;43(Supplement_1):S261-5.
34. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005 Apr 1;24(4):358-64.
35. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. *Pediatric radiology*. 2003 Jul 1;33(7):453-60.
36. Thomas L, Baggen L, Chisholm J, Sharland M. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. *Expert review of anti-infective therapy*. 2009 May 1;7(4):461-72.
37. Tragiannidis A, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive aspergillosis in children with acquired immunodeficiencies. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Jan 15;54(2):258-67.
38. Walicka-Serzysko K, Sands D. The clinical presentations of pulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis—preliminary report. *Developmental Period Medicine*. 2015;1:66-79.
39. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJ, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019 Sep 1;25(9):1096-113.
40. Warris A, Lehrnbecher T. Progress in the diagnosis of invasive fungal disease in children. *Current Fungal Infection Reports*. 2017 Jun 1;11(2):35-44.
41. Wattier RL, Ramirez-Avila L. Pediatric invasive aspergillosis. *Journal of Fungi*. 2016 Jun;2(2):19.
42. Zhou Y, Xu D, Zhang Y, Sheng Y, Chen X, Chen Z. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in children. *Pediatrics International*. 2015 Apr;57(2):e73-6.