

V diagnostice i terapii houbových infekcí nastal v posledních letech velký pokrok, stále však nedostačující – editorial

P. Cetkovský

Klinický úsek, vedoucí doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

Ráčil Z et al. Využití detekce galaktomananu pro diagnostiku invazivní aspergilózy u hematoonkologických nemocných. Vnitř Lék 2008; 54(1): 45–52.

Změny v profylaxi i terapii vedou ke změnám ve spektru vyvolávajících agens

Invazivní infekce vyvolané houbami (invasive fungal infections – IFI) jsou významnou příčinou morbidit a mortality hematologických nemocných, především těch s granulocytopenií či jinou komplikací suprimujících imunitní systém (především jsou ohroženi pacienti s nemocí z reakce štěpu proti hostiteli, graft-versus-host disease – GvHD). Pro profylaxi a léčbu IFI bylo do praxe zavedeno více nových, lépe tolerovaných a méně toxických antimykotik, ať již lipozomální či lipidové formy amfotericinu B (amfo B), azoly s rozšířeným spektrem (vorikonazol, posakonazol) či echokandiny (caspofungin, mycafungin, anidulafungin).

Počet oportunních IFI v průběhu let stoupá, mění se rovněž vyvolávající agens a stoupá jejich rezistence k antimykotikům. Mortalita nemocných po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT) na aspergilózu (ASP), infekční komplikaci způsobenou *Aspergillus species* (spp), je obvykle vyšší než 80%, mortalita zy-

gomykóz (ZYG) je ještě vyšší. ZYG představovaly doposud málo častou, ale obvykle fatální infekční komplikaci, způsobenou především houbami z rodu *Mucorales*, zahrnující především *Absidia corymbifera*, *Apophysomyces elegans*, *Cunninghamella bertholletiae*, *Mucor spp*, *Rhizopus spp*, *Rhizomucor pusillus* a *Saksenaia vasiformis*. Avšak vzhledem k tomu, že profylaxe u hematologických nemocných je cílena především proti *Candida spp* a *Aspergillus spp*, tak v posledních několika letech, především v souvislosti s podáváním vorikonazolu (moderního azolu s rozšířeným spektrem), se objevil vzestup ZYG [1–4], které se staly 3. nejčastější IFI (po kandidiáze a ASP). ZYG představují 8,3–13 % IFI diagnostikovaných u zemřelých hematologických pacientů [5], u nemocných po HSCT je incidence ZYG 3,2–8,9 %, mortalita byla obvykle 100% [6]. ZYG nelze zatím diagnostikovat jinak než provedením histologického či kulturačního vyšetření (avšak získat materiál k těmto vyšetřením se u hematologických nemocných nedaří); neexistuje doposud žádný diagnostický marker, jako např. galaktomanan u ASP. Klinické

i ostatní nálezy diferenciální diagnostice nepomáhají, neboť jsou podobné příznakům pacientů s ASP (např. kašel, pleurální bolest, nález na RTG, CT či MRI).

Obnovení obranyschopnosti organismu je nutným předpokladem léčebného úspěchu

Samotná antimykotika v léčbě refrakterní IFI s rozsáhlým postižením (vysokou náloží houbového agens) mohou být úspěšná jen ojediněle bez alespoň částečného obnovení poškozeného obranyschopnosti organismu nemocného (dlouhodobá a těžká granulocytopenie, přetrvávající defekty celulární imunity vyvolané aplikací monoklonálních či polyklonálních protilátek, důsledek zesílené imunosuprese po proběhlé GvHD atd). K úspěchu antimykotické terapie vede, vedle rychlé a přesné diagnostiky, zhodnocení stavu imunity a aktivní snaha napomoci rychlému zlepšení činnosti imunitního systému, např. snížením intenzity imunosuprese u nemocných po HSCT (ev. provést aplikaci imunoglobulinů). U nemocných s granulocytopenií je vhodná aplikace

granulocytární kolony stimulujících faktorů (G-CSF). Každý defekt je nutno pečlivě individuálně posuzovat u jednotlivého nemocného, neboť každá změna nemusí být stejně významná. Ale je nutno též vědět, že snaha o „vylepšení“ stavu hostitelské imunity aplikací imunomodulátorů, např. rekombinantního G-CSF, může vést k riziku vzniku tzv. immune reconstitution inflammatory syndrome s klinickými projevy, které by mohly být mylně považovány za známky selhání antimykotické terapie [7].

Změny v terapii: nejen nové léky, ale i kombinovaná a sekvenční terapie

U refrakterních IFI se léčebně někdy používá kombinace antimykotik. V současné době nelze žádnou kombinaci preferovat, protože doposud nebyla uzavřena seriózní studie. Nicméně v případě rezistence na monoterapii jsou antimykotika někdy kombinována. Při hledání originálních kombinací je nutno se mít na pozoru před možným antagonismem zvažovaným antimykotik: prokázán byl překvapivě mezi ravuconazolem a lipozomálním amfo B in vitro i na zvířecím modelu [8].

Nejen zavedení nových antimykotik, ale i zkušenosti získané z léčebné strategie u hematologických nemocných či pacientů s HIV vedly ke změnám v léčebné strategii IFI. Stejně jako aplikace cytostatik, tak i antimykotická terapie může mít indukční fázi, dalšími obdobími jsou: fáze clearance a fáze suprese. Během těchto fází lze používat rozdílná antimykotika, obvykle sekvenčně. Tato sekvenční strategie kombinace či střídání antimykotik je používána jak v léčbě kandidemie (iniciálně echokandin a později pokračuje léčebný cyklus aplikací flukonazolu) či kryptokokové meningitidy (indukční terapie s amfo B a flucytosinem a následná clearance a supresní terapie s flukonazolem) a částečně je navrhován i v léčbě ZYG (úvodní aplikace vysokých dávek lipozomálního či lipidových forem amfo B a dokon-

čení léčebného cyklu aplikací posakonazolu) [9,10].

Precizní diagnostika je nutná

V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství publikuje Ráčil s kolektivem autorů z Fakultní nemocnice Brno svoje zkušenosti s detekcí galaktomananu. Popisují vyšetření obrovského souboru vzorků, jedinečného nejen v České republice; doložili tak úspěšné zavedení nové metody do rutinní praxe při klinickém rozhodování o dalším postupu u jednotlivých nemocných. Autoři se této problematice věnují již mnoho let, jejich velkým úspěchem, kromě jiných, je zjištění, že falešnou pozitivitu Platelia Aspergillus testu vyvolává též intravenózní aplikace infuzního roztoku Plasma-Lyte [11].

Právě podobně prováděná precizní diagnostika (nejen stanovení galaktomananu, ale i jiné metody) může umožnit včasnou reakci na pokles či vzestup nálože vyvolávajícího agens, a tím umožnit racionální antimykotickou terapii: provést změnu či zintenzivnění, nebo naopak ukončení léčby. Přesné určení typu IFI je důležité i proto, že při obvykle panující diagnostické nejistotě je v poslední době možno pozorovat následující trend: velkých rozměrů nabývá hojně používání (až nadužívání) nových antimykotik. Jejich profylaktické i léčebné podávání (často i v kombinaci) bez jasného racionálního podkladu je umožněno především jejich nízkou toxicitou a dobrou snášenlivostí. Tyto praktiky však vedou nejen ke vzniku rezistencí, ale též k významnému zvýšení finančních nákladů; proto se počínají objevovat snahy o snížení nákladů dodržováním racionálních guidelines, dle nichž jsou potřebné léky v náležité dávce podávány pouze indikovaným pacientům [12].

Jak dál?

Snaha o co nejpřesnější diagnostiku houbových infekcí je nutná. Je ale třeba počítat s tím, že to je nikdy nekončící boj, neboť vznikem rezistencí a se-

lekčním tlakem antimykotik se situace v budoucnosti určitě bude výrazně měnit. Vzhledem k tomu, že v současnosti pro diagnostiku ZYG neexistuje žádný marker (jako je např. zmiňovaný galaktomanan u ASP), tak výzkum rychlé, neinvazivní, dostatečně specifické i senzitivní diagnostiky ZYG se jeví jako velmi důležitý a prioritní. Doufejme, že se dočkáme období, kdy bude minimalizována léčba profylaktická či empirická a bude nahrazena sofistikovanější terapií preemptivní (jako je tomu např. u herpetických virů atd). V budoucnosti lze určitě očekávat nová antimykotika se spolehlivým a rychlým efektem v léčbě ZYG i dalších agens, která se při selekčním tlaku zřejmě objeví.

Tato nebezpečí si mnoho expertů u nás uvědomuje: v lednu roku 2007 byla iniciována při setkání na platformě České leukemické skupiny CELL mezioborová spolupráce (více na adrese www.leukemia-cell.org), týkající se všech možných aspektů diagnostiky IFI. Její výsledek ve formě ojedinělého rozsáhlého přehledu byl zveřejněn v supplementu časopisu Vnitřní lékařství [13].

Literatura

1. Kauffman CA. Zygomycosis: reemergence of an old pathogen. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 588–590.
2. Siwek GT et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 584–587.
3. Marty FM et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350: 950–952.
4. Imhof A et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 743–746.
5. Nosari A et al. Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection. *Haematologica* 2000; 85: 1068–1071.
6. Fujara H, Matsuda T. Pulmonary mucormycosis in a hematology ward. *Intern Med* 1996; 35: 540–544.
7. Zork J et al. Raised intracranial pressure complicating cryptococcal meningitis:

immune reconstitution inflammatory syndrome or recurrent cryptococcal disease? *J Infect* 2005; 51: 165–171.

8. Meletiadiis J et al. Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlation. *J Infect Dis* 2006; 194: 1008–1018.

9. Lewis RE. Decision making in antifungal monotherapy versus combination therapy. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 61S–67S.

10. Johnson MD, Perfect JR. Combination antifungal therapy: what can and should we expect? *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 297–306.

11. Račil Z et al. Intravenous PLASMA-LYTE as a major cause of false-positive results of Platelia aspergillus test for galactomannan detection in serum. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3141–3142.

12. Cherif H, Kalin M, Bjorkholm M. Antifungal therapy in patients with hematological malignancies: how to avoid

overtreatment? *Eur J Haematol* 2006; 77: 288–292.

13. Ráčil Z, Mayer J (eds). Invazivní aspergilóza: současné možnosti diagnostiky. *Vnitř Lék* 2007; 53(Suppl) – viz i www.vnitrnilekarstvi.cz

doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D.

www.uhkt.cz

e-mail: Petr.Cetkovsky@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 18. 9. 2007

www.kardiologickarevue.cz