

Invazivní aspergilóza: je čas na optimizmus?

– editorial

E. Faber

Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

Ráčil Z et al. Invazivní aspergilové infekce u hematoonkologických nemocných: význam jednotlivých diagnostických metod, léčebných postupů a nástin finanční náročnosti léčby. Vnitř Lék 2008; 54(2): 157–168.

Systémové mykózy představují jednu z nejzávažnějších infekčních komplikací u onkologicky nemocných. Pokud pomineme vzácnější patogeny, tak jsou dominantně reprezentovány 2 skupinami onemocnění – kandidemiemi a invazivními aspergilózami. Zejména po zavedení flukonazolu se popisuje, že výskyt kandidemií má klesající tendenci s trendem k poklesu záchytů *Candida albicans* [1]. Naopak v literatuře se pravidelně uvádí, že počet systémových infekcí zapříčiněných vláknitými houbami trvale narůstá. U nemocných s akutními leukemiemi a po alogenní transplantaci krvetvorných buněk se může invazivní aspergilóza rozvinout až u 30 % případů, ve značném riziku jsou však i nemocní po transplantacích solidních orgánů [2]. Obavu z těchto infekcí dobře ilustruje riziko mortality, které může v určitých situacích překročit riziko z úmrtí na primární malignitu. Udává se, že u rozvinutých plicních forem může invazivní aspergilóza usmrtit až 58 % nemocných a u rinocerebrální formy dosahuje úmrtnost 90 % [1].

Co je příčinou této maligní prognózy? Příčin je samozřejmě několik. Předně je to invazivita a rychlost růstu sa-

motného patogenu, který je angiotropní a problém mu nedělá ani průnik kostní tkáně. Důležitým faktorem je zvyšující se agresivita současných terapeutických postupů, při nichž jsou ve snaze o vyléčení nasazovány i u starších nemocných kombinace vysoce imunosupresivních léků. Konečně nejzásadnějším faktorem jsou ztížené diagnostické možnosti. Klinický obraz invazivní aspergilózy je nespecifický, v popředí často pouze s prolongovanou horečkou, která „jen“ nereaguje na antibiotika. Kultivace jsou negativní nebo jejich výsledek přijde pozdě a klasické diagnostické procedury včetně RTG a sonografie jsou nevytěžné.

Udává se, že na systémové mykotické infekce je potřeba myslet, jenže to samozřejmě nestačí k tomu, aby se s dostatečnou přesností stanovila diagnóza, která je v současnosti již exaktně definována [3]. Lékaři v poslední době získali 2 důležité nástroje, kterými lze diagnostické možnosti u invazivních aspergilóz podstatně zlepšit. Jsou jimi počítačová tomografie s vysokým rozlišením a test k průkazu galaktomananu v krvi nebo jiných tělních tekutinách [4–6].

Cenu obou těchto metod v tomto čísle Vnitřního lékařství velmi dobře dokumentuje příspěvek Ráčila et al z Interní hematoonkologické kliniky LF Masarykovy univerzity v Brně, který je nesmírně důležitý hned z několika hledisek [7]. Předně jde velmi pravděpodobně o první původní práci publikovanou in extenso na toto téma v českém odborném periodiku. Je to odrazem známé skutečnosti, že lékaři neradi mluví o svých neúspěších. A tak se spíše setkáme s přehlednými články nebo abstrakty z konferencí. Za druhé, studie jasně poukazuje na pravděpodobnou a v literatuře běžně udávanou příčinu zvýšeného výskytu nozokomiálních plicních aspergilóz (kontaminace ovzduší při stavební aktivitě v okolí nemocnice) a přesně demonstrovuje, jaké může mít finanční důsledky, když se „ušetří“ peníze a stavba se realizuje bez dostatečně efektivního zařízení na filtraci vzduchu. Snad nejdůležitější je, že autoři prokazují (byť retrospektivní analýzou) výjimečnou cenu pravidelného vyšetřování galaktomananu, které v kombinaci s CT vyšetřením plic významně urychlí diagnostiku a při užití moderních antimykotik dokáže smrtící

aspergilózu změnit na „jinou chorobu“ s podstatně lepší šancí nemocných na přežití. Autoři neváhali a agresivní infekci léčili odpovídajícím způsobem, a to nejen podle všech klasických doporučení, ale v nezbytných případech i progresivní kombinací vorikonazolu a echinokandinu, která se ukazuje velmi nadějnou i pro užití v první linii léčby [8].

Za vším je vidět dlouhodobé úsilí vedení kliniky, která má u nás pravděpodobně největší zkušenosti s diagnostikou plicních infekcí hematologických pacientů s pomocí bronchoalveolární laváže a má nepochybně největší zkušenosti v Česku i co se týče dalších diagnostických postupů u invazivních mykóz, včetně vyšetření galaktomannu. Tyto zkušenosti se logicky odrážejí nejen v publikovaných přehledných článcích, které kolegové z Brna (někdy ve spolupráci s dalšími autory) za poslední dobu připravili, ale i původních publikacích v zahraničí [9–13].

Závěrem si dovoluji dotknout se tématu, o které v současnosti jde vždy v první řadě – financí. Ekonomům se to může zdát jako začarovaný kruh: lékaři do nemocného „investují“ několik set tisíc k dosažení kompletní remise akutní leukemie, „minou“ dalších několik set tisíc až milionů na nalezení dárce krvetvorných buněk, jejich dovezení do České republiky a provedení transplantace, a pak si ještě dovolí požadovat po pojišťovně, aby „utrátily“ další statisíce, ne-li miliony, za antimykotika k léčbě komplikace, která po transplantaci vznikla. A přitom je výsledek do poslední chvíle nejistý. Z čistě ekonomického hlediska by bylo jistě neefektivnější zavřít pracoviště. V současné hematologii asi neexistuje levná kurativní léčba. Ať je to terapie hemofilika s inhibitory, cílená léčba chronické myeloidní leukemie inhibitory tyrozinových kináz,

aplikace bortezomibu u relabujícího myelomu, podávání monoklonálních protilátek nebo terapie moderními antimykotiky. Zajištění této péče bez dostatečné koordinace sil a prostředků není myslitelné. Proto je nezbytné, aby výbor Hematologické společnosti ČLS JEP nadále pokračoval v započatém trendu koncentrace kritických pacientů do transplantčních center se zajištěnou zvláštní úhradou superspecializované péče a současně koordinoval přípravu a vydávání doporučení pro tyto speciální a velmi nákladné léčebné postupy [14]. Před několika týdny proto v Dolních Kounicích jednali odborníci z řad hematologů, intensivistů, mikrobiologů, pediatrů a infekčních lékařů s cílem připravit novou verzi doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu invazivních mykóz. Výsledek jejich práce budete moci, doufám, v blízké budoucnosti posoudit i na stránkách Vnitřního lékařství.

Literatura

1. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005; 366: 1013–1025.
2. Chamilos G, Luna M, Lewis RE et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006; 91: 986–989.
3. Haber J. Mezinárodní konsensus k definici invazivních mykotických infekcí u nemocných s maligním onemocněním a po transplantaci hemopoetických buněk. *Transfuz Hemat* 2002; 2: 72–76.
4. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1242–1250.
5. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: Clinical signifi-

cance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373–379.

6. Aquino VR, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia* 2007; 163: 191–202.

7. Ráčil Z, Mayer J, Kocmanová I. et al. Invazivní aspergilové infekce u hematologických nemocných: význam jednotlivých diagnostických metod, léčebných postupů a nástin finanční náročnosti léčby. *Vnitř Lék* 2008; 54: 157–168.

8. Singh N, Limaye AP, Forrest G et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81: 320–326.

9. Mayer J, Skříčková, Vorlíček J et al. Použití bronchopulmonální laváže v diagnostice plicních komplikací imunokompromitovaných pacientů. *Vnitř Lék* 1994; 40: 179–183.

10. Mayer J, Skříčková, Vorlíček J et al. Plicní infekce způsobené *Pneumocystis carinii* u nemocných s maligním onemocněním krvetvorby. *Vnitř Lék* 1994; 40: 591–594.

11. Ráčil Z, Kocmanová I, Wagnerová B et al. Časná diagnostika invazivních u hematologických pacientů sérologickými metodami. *Vnitř Lék* 2007; 53: 990–999.

12. Bartáková H, Cetkovský, Drgoňa L et al. Invazivní aspergilóza: současné možnosti diagnostiky. *Vnitř Lék* 2007; 53(Suppl): S1–S34.

13. Ráčil Z, Kocmanová I, Lengerová M 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.

14. Haber J, Čermák J, Indrák K et al. Stanovisko odborných společností k indikaci a použití antimykotik se systémovým účinkem. *Klin Onkol* 2003; 16: 234–238.

doc. MUDr. Edgar Faber, CSc.

www.fnol.cz

e-mail: edgar.faber@fnol.cz

Doručeno do redakce: 5. 12. 2007