

Léčba invazivních mykotických infekcí u imunoalterovaných nemocných – doporučení odborných společností

J. Haber¹, J. Mayer², L. Drgoňa³

¹ I. interní klinika – hematologická 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.

² Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

³ Národní onkologický ústav Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Ivan Koza, CSc.

Úvod

V souvislosti s narůstajícím problémem invazivních mykotických infekcí, spojených s vysokou morbiditou a mortalitou, iniciovala Česká hematologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně na podzim roku 2007 setkání týmu odborníků, reprezentujících odborné společnosti a významná pracoviště, a pověřila je úkolem vypracovat doporučené postupy v diagnostice a léčbě těchto závažných infekcí.

Ve dnech 19.–20. 10. 2007 proběhlo zasedání v Dolních Kounicích, kde pracovní skupiny prezentovaly analýzy dosavadních klinických studií v oblasti léčby invazivní kandidózy a kandidemie a invazivní aspergilózy. Následující text shrnuje závěry tohoto jednání a na jejich základě formuluje doporučené postupy v oblasti diagnostiky a léčby těchto mykóz u dospělých pacientů.

Ze zastoupení zúčastněných pracovišť je zřejmé, že invazivní mykózy přerostly původní rámec hematologických pacientů a staly se závažnou komplikací také u hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče všech druhů, dále u širokého spektra imunoalterovaných nemocných, včetně HIV pozitivních a v neposlední řadě i u nemocných po transplantaci solidních orgánů.

Jednotliví účastníci – vyjmenovaní dále – zastupovali následující odborné společnosti a pracovní skupiny: Česká

hematologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Pracovní skupina CELL (The Czech Leukemia Study Group for Life), Pracovní skupina Dětské hematologie, Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Česká společnost intenzivní medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Společnost infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně, Společnost pro lékařskou mikrobiologii České lékařské společnosti J. E. Purkyně, zástupci poradního sboru pro kategorizaci léčiv České lékařské společnosti J. E. Purkyně. Přípravy odborného zasedání i vlastního jednání se účastnili kolegové ze Slovenska a následný text lze považovat za výsledek mezinárodní spolupráce a za základ společných česko-slovenských doporučených postupů.

Metodika analýzy klinických studií z pohledu medicíny založené na důkazech

Při hodnocení klinických studií jsme vycházeli z celosvětově přijatého standardu [1] hodnocení síly a kvality klinických studií. Kritéria hodnocení byla zásadně formulována v roce 2001 [2,3] Americkou společností pro infekční nemoci (IDSA – Infectious Diseases Society of America) (tab. 1).

Definice infekce, terminologie

Definice kandidové infekce, terminologie

Při definici mykotické infekce a stupně diagnostické jistoty jsme vycházeli z konsenzuálních závěrů evropské (IFIG – EORTC Invasive Fungal Infection Group – European Organisation for Research in Treatment of Cancer) a americké (MSG – Mycoses Study Group) skupiny odborníků v oblasti invazivních mykóz [4], které byly v některých aspektech zcela recentně aktualizovány [5].

Komise odborníků navrhuje zaměnit dosud užívaný termín „fungemie“ termínem „hematogenní mykotická infekce“. Nový termín tak vylučuje možný nesprávný výklad, že při fungemii je infekce omezena pouze na krevní řečiště [4]. Termín „invazivní mykotická infekce“ („invasive fungal infection“ – IFI) navrhuje zaměnit za termín „invazivní mykotické onemocnění“ („invasive fungal disease“ – IFD), neboť mnohem lépe vystihuje fakt, že jde o systémové onemocnění způsobené mykotickou infekcí [5].

Podle stupně diagnostické jistoty se rozlišují 3 stupně:

1. diagnóza prokázaná
2. diagnóza pravděpodobná
3. diagnóza možná

ad 1. Prokázané invazivní kandidové onemocnění

Průkaz je založen na:

1. histo/cytopatologickém průkazu kvasinek (u *Candida* spp. i hyf nebo

Tab. 1. Síla doporučení k léčebným postupům na základě kvality klinických studií – podle CDC (Center for Disease Control) (upraveno podle [2,3]).**Síla důkazu doporučení**

- A zásadní důkaz pro doporučení léčby jak z hlediska účinnosti, tak dobrého klinického efektu
zásadně doporučeno
- B silný nebo středně silný důkaz pro doporučení z hlediska účinnosti, ale jen s mírným klinickým efektem
všeobecně doporučeno
- C nedostatečná síla důkazu pro doporučení či proti němu nebo klinický efekt nepřeváží nežádoucí účinky (např. toxicita léku, lékové interakce, ...) nebo alternativní postup
možnost volby
- D středně silný důkaz proti použití kvůli neúčinnosti nebo možnosti nežádoucího klinického výsledku léčby
všeobecně nedoporučeno
- E silné důkazy pro nedostatečnou účinnost nebo nepříznivý klinický efekt
zásadně nedoporučeno

Kvalita důkazu doporučení

- I důkaz alespoň z jedné řádně randomizované kontrolované studie
- II důkaz alespoň z jedné nerandomizované dobře připravené (study design) klinické studie; kohorty nebo case-control analytické studie (zejména multicentrické); zásadní výsledky z experimentálních studií bez kontrolního souboru
- III stanovisko respektovaných autorit na základě klinické zkušenosti nebo deskriptivních studií

pseudohyfy) ze vzorku tkáně (s výjimkou sliznic) získaného aspirací tenkou jehlou nebo biopsií

2. pozitivní kultivaci ze vzorku získaného sterilním odběrem z normálně sterilního místa (s výjimkou moči, dutin a sliznic), které klinicky nebo radiologicky odpovídá místu infekce
3. nálezu v hemokultuře *Candida* spp. a jiných kvasinek, současně s klinickými projevy, které odpovídají infekci prokázané mikroskopickou houbou

ad 2. Pravděpodobné invazivní kandidové onemocnění

Pravděpodobná diagnóza je definovaná přítomností alespoň jednoho z faktorů charakterizujících stav hostitele (např. febrilní neutropenie), jednoho mikrobiologického kritéria (např. přímý mikroskopický průkaz nebo nepřímý průkaz – pozitivita sérologických testů – mannan antigen), jednoho velkého (nebo 2 malých) klinických kritérií (např. mikroabscesy v játrech a ve

slezině nebo endoftalmitida) s klinickými projevy odpovídajícími infekci postiženého místa (orgánu).

ad 3. Možné invazivní kandidové onemocnění

V případě, že je přítomen alespoň 1 faktor hostitele a 1 klinický faktor, avšak bez mikrobiologického faktoru, lze uvažovat o možném invazivním kandidovém onemocnění. Proti dřívějším kritériím [4] stanoveným pro „možnou“ diagnózu je v aktualizované verzi [5] tento pojem vymezen striktněji.

Definice aspergilové infekce

Pro definici stupně diagnostické jistoty v případě invazivní aspergilózy (IA) jsme respektovali stejná kritéria použitá u infekce kandidami [5]. I v případě aspergilové infekce se také rozlišují 3 úrovně jistoty infekce: prokázaná, pravděpodobná a možná IA. Přestože tato kritéria mají své limity pro použití v rutinní praxi a byla vytvořena hlavně pro optimalizaci klinických

studií, představují všeobecně akceptovaný standard, vhodný pro vytváření léčebných doporučení.

Prokázaná IA

V tomto případě je nezbytný histopatologický a/nebo kultivační průkaz *Aspergillus* spp. v primárně sterilním materiálu (tkáň, mozkomíšní mok apod.).

Pravděpodobná IA

Definice pravděpodobné IA vyžaduje přítomnost alespoň jednoho z kritérií z každé ze 3 kategorií: rizikových faktorů, klinických příznaků (včetně nálezu při použití zobrazovacích metod, zejména vysoce rozlišovacího CT plic – HRCT plic) a mikrobiologického průkazu (kultivační průkaz *Aspergillus* spp. v materiálu z dýchacích cest nebo pozitivní záchyt galaktomananu v krvi, tekutině získané bronchoalveolární laváží nebo z mozkomíšního moku pomocí testu Platelia® *Aspergillus*, Bio-Rad, Francie a konečně vyšetření 1,3-β-D glukanu ze séra pomocí testu FungitellTM, Associates of Cape Cod, USA).

Možná IA

O možné IA lze hovořit u pacienta s rizikovými faktory, u kterého jsou současně přítomny klinické příznaky vysoce pravděpodobně zapříčiněné IA (včetně nálezu při použití zobrazovacích metod, zejména vysoce rozlišovacího CT plic – HRCT plic), ale mikrobiologický průkaz IA chybí.

Kategorie „jisté“ IA může být použita pro jakéhokoliv pacienta (tj. bez ohledu na imunokompetenci), zatímco kategorie „pravděpodobné“ a „možné“ IA jsou navrženy pouze pro imunokompromitované pacienty. Infekce definované jako pravděpodobné a prokázané jsou většinou autorů považovány za „invazivní aspergilózu“. Je to hlavně z toho důvodu, že splněná kritéria „pravděpodobné IA“ u imunokompromitovaného nemocného představují již velmi vysokou pravděpodobnost,

že jeho stav je vyvolán IA. Odpověď na antimykotickou léčbu je také pro skupinu prokázané a pravděpodobné IA srovnatelná [5].

Následující doporučené postupy léčby invazivních mykotických infekcí – kandidózy a aspergilózy – jsou založeny na výsledcích kvalitních randomizovaných studií. Splňují tak kritéria „medicíny založené na důkazech“. Je však zřejmé, že pro některá doporučení nebyly randomizované klinické studie provedeny (např. vynětí katétru) a hlavní váha doporučení vychází z klinické zkušenosti. Tento příklad odpovídá našemu názoru, že doporučené postupy je nutno brát jen jako hrubou osnovu zásadních postupů, avšak v pří-

padě konkrétního pacienta, při rozhodování u lůžka, je potřeba komplexní posouzení stavu nemocného zkušeným klinikem s reflexí mnoha faktorů, které do textu doporučených postupů nelze vměstnat.

Literatura

1. Cordonnier C, Calandra T. The first European conference on infections in leukaemia: Why and how? *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5: 2–4.
2. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851–854.
3. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.

4. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7–14.

5. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–1821.

MUDr. Jan Haber, CSc.

www.vfn.cz

e-mail: haberjan@email.cz

Doručeno do redakce: 12. 8. 2008

Účastníci:

Jan Haber, I. interní klinika – hematologické 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Jiří Mayer, Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Zdeněk Ráčil, Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Nadja Mallátová, Laboratoř lékařské parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře, Nemocnice České Budějovice, a.s., České Budějovice

Michal Kouba, Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Petr Sedláček, Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

Edgar Faber, Hematoonkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

Ivan Herold, Anesteziologicko-resuscitační oddělení Klaudiánovy nemocnice Mladá Boleslav

Peter Múdry, Klinika dětské onkologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště FDN JGM

Luboš Dragoňa, Národní onkologický ústav Bratislava, Slovenská republika

Iva Kocmanová, Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno, pracoviště Bohunice

Michal Karas, Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

Vladimír Buchta, Ústav klinické mikrobiologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové

Jan Vydra, Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha

Michal Kolář, Klinika anesteziologie a resuscitace 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha

Jan Trupl, Klinika laboratorní medicíny SYNLAB, s r.o., Bratislava, Slovenská republika

Vilma Marešová, I. infekční klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Na Bulovce, Praha

Hanuš Rozsypal, I. infekční klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Na Bulovce, Praha

Otakar Nýč, Ústav lékařské mikrobiologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha

Karel Cwiertka, Onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc

