

Léčba invazivní aspergilózy – doporučení odborných společností

Z. Ráčil¹, J. Mayer¹, I. Kocmanová², J. Haber³, N. Mallátová⁴, M. Kouba⁵, P. Sedláček⁶, E. Faber⁷, I. Herold⁸, P. Múdry⁹, L. Drgoňa¹⁰, M. Karas¹¹, V. Buchta¹², J. Vydra¹³, M. Kolář¹⁴, J. Trupl¹⁵, V. Marešová¹⁶, H. Rozsypal¹⁶, O. Nýč¹⁷, K. Cwiertka¹⁸

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, zastupující přednosta prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

² Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno, prim. MUDr. Alena Ševčíková

³ I. interní klinika – hematologická 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.

⁴ Laboratoř lékařské parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře, Nemocnice České Budějovice a.s., České Budějovice, ředitel MUDr. Miroslav Verner

⁵ Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. Ing. Jan E. Dyr, DrSc.

⁶ Klinika dětské hematologie a onkologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Jan Stary, DrSc.

⁷ Hematoonkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.

⁸ Anesteziologicko-resuscitační oddělení Klaudiánovy nemocnice Mladá Boleslav, přednosta prim. MUDr. Ivan Herold, CSc.

⁹ Klinika dětské onkologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště FDN JGM, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Štěrbá, Ph.D.

¹⁰ Národní onkologický ústav Bratislava, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Ivan Koza, CSc.

¹¹ Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň, přednosta prim. MUDr. Vladimír Koza

¹² Ústav klinické mikrobiologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Vladimír Buchta, CSc.

¹³ Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha, přednosta doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D.

¹⁴ Klinika anesteziologie a resuscitace 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Jan Stříteský, CSc.

¹⁵ Klinika laboratorní medicíny SYNLAB s.r.o., Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. RNDr. Jan Trupl, Ph.D.

¹⁶ I. infekční klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Na Bulovce Praha, přednosta doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.

¹⁷ Ústav lékařské mikrobiologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta doc. MUDr. Otakar Nýč, Ph.D.

¹⁸ Onkologická klinika Lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Souhrn: V současné době jsme svědky narůstající incidence invazivních aspergilových infekcí u nejvíce imunosuprimovaných nemocných, zejména pak u pacientů s akutní leukemií a po transplantaci krvetvorné tkáně. Zásadní pro snížení mortality této život ohrožující infekce je včasné zvolená optimální antimykotická léčba. Cílem níže předkládaných doporučení je sumarizace dostupných objektivních informací o léčbě invazivní aspergilózy. Práce byla vytvořena panelem expertů na základě analýzy literárních dat a s přihlédnutím k existujícím doporučením European Conference in Infections in Leukemia a Infectious Diseases Society of America.

Klíčová slova: invazivní aspergilóza – léčba – doporučené postupy – antimykotika

Guidelines for the treatment of invasive aspergillosis

Summary: An increasing incidence of invasive aspergillosis is observed in most immunocompromised patients, and especially patients with acute leukemia and after hematopoietic stem cell transplantation. In order to decrease the mortality due to this infection, the clinicians need to optimise their treatment choice. The objective of these guidelines is to summarize the current evidence for treatment of invasive aspergillosis. The recommendations have been developed by an expert panel following an evidence-based search of literature with regard to current recommendation of European Conference in Infections in Leukemia and Infectious Diseases Society of America.

Key words: invasive aspergillosis – treatment – guidelines – antimycotics

Úvod

Invazivní aspergilóza (IA) je v současné době stále častější život ohrožující infekcí imunosuprimovaných nemocných. Z této skupiny jsou nejvíce ohroženi pacienti s akutní leukemií a po alogenní transplantaci krvetvorné tkáně. Rovněž se zvyšuje incidence IA u pacientů po transplantaci solidních orgánů (zejména plic), na jednotkách

intenzivní péče, nebo léčených novými léky, jakými jsou především monoklonální protilátky (např. alemtuzumab).

Podrobné informace o současné epidemiologické situaci a detailní popis možností diagnostiky IA byly v české literatuře recentně publikovány jako výsledek 1. workshopu CELL (The Czech leukemia study group for life), konaného v rámci projektu Opor-

tunní infekce u hematoonkologických nemocných v Brně v lednu roku 2007 [1].

Cílem těchto doporučení je tedy konsenzus odborných společností v pohledu na léčbu invazivních forem aspergilové infekce, a to zejména na podkladě aktuálních guidelines ECIL (European Conference on Infection in Leukemia: ECIL 1 a ECIL 2) a IDSA (In-

Tab. 1. Souhrn randomizovaných studií srovnávajících účinnost jednotlivých antimykotik v iniciální léčbě invazivní aspergilózy.

	Srovnávané léky	Počet nemocných	Léčebný úspěch (%)	Přežití (%)	Statisticky významný rozdíl
Herbrecht et al 2002 [5]	VORI	144	53	71	ano (p = 0,02)
	C-AMB	133	32	58	
Bowden et al 2002 [12]	ABCD	88	13	40	ne
	C-AMB	86	15	27	
Leenders et al 1998 [56]	L-AMB	26	69	81	ne
	C-AMB	29	59	62	
Ellis et al 1998 [8]	L-AMB 1 mg/kg	41	58	41	ne
	L-AMB 4 mg/kg	46	54	33	
Cornely et al 2007 [10]	L-AMB 3 mg/kg	107	50	72	ne
	L-AMB 10 mg/kg	94	46	59	

fectious Disease Society of America) [2,3].

Analýza současných informací o léčbě invazivní aspergilózy (IA) **Souhrn informací o použití jednotlivých antimykotik v iniciální léčbě IA**

Mezi léky s účinkem na kmeny aspergilů patří amfotericin B a jeho formy na lipidovém nosiči, itraconazol, vorikonazol, posakonazol a echinokandiny. V současné době je k dispozici pouze 5 randomizovaných studií sledujících tyto preparáty v primoléčbě IA (tab. 1).

Většina informací o iniciální terapii IA tedy pochází z různě velkých nerandomizovaných kohort nemocných a retrospektivních analýz.

Polyeny – amfotericin B deoxycholát a jeho formy na lipidovém nosiči

Amfotericin B deoxycholát (tzv. konvenční amfotericin B, C-AMB) byl donedávna zlatým standardem v léčbě IA s efektivitou maximálně kolem 30% [5]. Jeho použití je však limitováno nutností intravenózního podání a především jeho toxicitou – nefrotoxicitou (rozvíjející se až u 80% nemocných), s infuzí spojenou toxicitou (s incidencí 50–60%) a iontovými dysbalancemi [6].

Amfotericiny B na lipidovém nosiči jsou k dispozici v několika formách – lipozomální amfotericin B (L-AMB –

v ČR není registrován), amfotericin B lipidový komplex (ABLC) a amfotericin B koloidní disperze (ABCD) – a dosud neprokázaly superioritu v léčbě IA nad C-AMB [7]. Tyto preparáty ale mají několik nesporných výhod. Hlavním benefitem je významná redukce nefrotoxicity. I přes snížení rizika poškození ledvinných funkcí však není renální toxicita při jejich použití nulová a pohybuje se (v závislosti na definici nefrotoxicity) od 10 do 30%. Nežádoucí účinky spojené s infuzí (horečka, zimnice, třesavka a další) jsou méně časté u L-AMB a ABLC, ale naopak vyšší u ABCD. Další výhodou je lepší průnik do některých tkání. Prakticky všechny dosahují ve srovnání s C-AMB vyšší koncentrace v játrech a slezině, L-AMB pak navíc také v mozkové tkáni a ABLC v plicích.

Pro posouzení účinnosti L-AMB v primoléčbě IA je k dispozici poolovaná analýza 3 studií (včetně jedné randomizované[8]) doplněná analýzou pacientů léčených L-AMB v rámci „compassionate“ použití prezentované Cordonnier et al [9]. L-AMB vedl k léčebné odpovědi u 47% pravděpodobných/prokázaných případů IA. V recentně publikované rozsáhlé randomizované studii, která srovnávala efekt 2 různých dávek L-AMB v primoléčbě IA, bylo dosaženo léčebné odpovědi 50% ve větvi s dávkou 3 mg/kg/den a 46% ve skupině léčené vysokou dávkou 10 mg/kg/den. Účinnost obou

dávek byla tedy srovnatelná a velmi dobrá, ale standardní dávkování (3 mg/kg/den) bylo lépe tolerováno [10]. Také přežívání nemocných ve 12. týdnu nebylo mezi oběma skupinami odlišné – 72% vs 59%.

Rozsáhlejší data získaná z databáze CLEAR jsou k dispozici pro použití ABLC v iniciální terapii IA, kde byla efektivita ABLC v primoléčbě 139 případů IA 47% [11].

Posledním z amfotericinů B na lipidovém nosiči je ABCD. ABCD byl srovnáván s C-AMB v relativně velké randomizované studii Bowdena et al [12]. V obou větvích bylo dosaženo podobné, a to velmi nízké terapeutické odpovědi – 13% (ABCD) a 15% (C-AMB). Přežití pacientů bylo vyšší (ne však statisticky významně) ve skupině léčené ABCD. Na základě této práce nelze doporučit ABCD pro primoléčbu IA, neboť jeho účinnost je významně nižší ve srovnání s ostatními lipidovými formami amfotericinu B, ale také některými triazoly.

Azoly

I přes dlouhodobou komerční dostupnost itraconazolu je k dispozici jen minimum informací o jeho použití v iniciální terapii IA. Denning et al sledovali v otevřené nekomparativní studii účinnost perorální formy itraconazolu v dávce 600 mg/den (4 dny) následované 400 mg/den, k léčebné odpovědi došlo u 39% nemocných [13].

Ještě méně informací máme o využitelnosti intravenózní formy itraconazolu. V malé otevřené nekomparativní studii Caillot et al prokázali účinnost intravenózní formy itraconazolu v této indikaci 48 %, a to v dávce 200 mg/den (následované po 14 dnech perorální formou v množství 400 mg/den) [14].

Použití itraconazolu v léčbě tak závažné infekce, jakou je IA, má několik limitací: aplikace perorálních forem je spojena s omezenou resorpcí ze zažívacího traktu; naopak intravenózní forma je vzhledem k riziku kumulace vehikula SBECD (sulfo-butyl-ether-cyclodextrin) kontraindikována při zhoršení renálních funkcí; konečně je pak podávání itraconazolu spojeno s vysokou frekvencí lékových interakcí a výraznými intra- a interpacientskými variabilitami plazmatických koncentrací léku díky jeho metabolismu cestou cytochromu P450 [15].

Dosud nejobsáhlejší data o primoléčbě IA přinesla studie Herbrechta et al srovnávající vorikonazol (6 mg/kg i.v. 2krát denně 1. den, následované 4 mg/kg i.v. 2krát denně minimálně 7 dní poté s možností přechodu na p.o. léčbu v dávce 200 mg 2krát denně) s C-AMB [5]. Vorikonazol prokázal superioritu nad C-AMB v procentu léčebných odpovědí (52 % vs 32 %), celkovém přežití (71 % vs 58 %) a bezpečnosti podání, a to nezávisle na charakteru nemocných, místě postižení nebo přítomnosti/nepřítomnosti neutropenie.

Podobně jako u itraconazolu se také u tohoto triazolu 2. generace setkáváme s určitými omezeními: přestože je resorpce vorikonazolu z gastrointestinálního traktu velmi dobrá, při různých abnormalitách může dojít k jejímu zhoršení; navíc podobně jako u itraconazolu je intenzita metabolismu antimykotika ovlivněna indukci cytochromu P450, což je příčinou různých lékových interakcí a relativně velké intra- a interpacientské variability plazmatických koncentrací léku; konečně použití intravenózní formy vorikonazolu je limitováno u renálního selhání kvůli kumulaci nosiče SBECD.

Data o podávání nejnovějšího z triazolů – posakonazolu – v iniciační léčbě IA zatím nejsou k dispozici.

Echinokandiny

Přestože jsou dnes dostupné 3 zástupci této nové lékové skupiny – kaspofungin, mikafungin a anidulafungin – informace o jejich použití v první linii léčby IA jsou velmi omezené nebo zcela chybí.

Nově byly prezentovány výsledky otevřené multicentrické studie analyzující účinnost kaspofunginu v této indikaci u hematologických nemocných (mimo pacienty po transplantaci krvetvorné tkáně) [16]. K léčebné odpovědi došlo u 33 % z 61 sledovaných jedinců a byla lepší u nemocných bez neutropenie ve srovnání s pacienty s neutropenií (56 % vs 29 %). Celkové přežití pak bylo 54 %. Dle Viscoliho et al je tedy podávání kaspofunginu v primoléčbě IA poněkud limitované. Nutno ovšem upozornit, že ve studii byla na rozdíl od jiných analýz striktně dodržena EORTC/MSG kritéria pro definici prokázané a pravděpodobné IA, a tak byla vstupní prognóza nemocných poněkud horší. Aplikace kaspofunginu však byla spojena s minimálním výskytem vedlejších účinků a právě vysoká bezpečnost je hlavní výhodou celé této lékové skupiny.

O léčbě IA v první linii dalším z echinokandinů – mikafunginem – jsou minimální informace. V otevřených multicentrických studiích Denninga et al a Kohna et al byl mikafungin účinný u 6/12 (50 %), resp. u 6/10 (60 %) nemocných s IA [17,18].

Data o použití anidulafunginu v této indikaci zcela chybí.

Kombinovaná antimykotická léčba

Vzhledem k vysoké mortalitě a morbiditě invazivních mykotických infekcí (IFI) je často diskutována možnost kombinované antimykotické léčby. Hlavním důvodem je synergie v efektu na mykotickou buňku při rozdílném mechanismu působení, rozšíření spektra účinku a ev. vzájemné doplnění se ve farmakokinetických a farmakodyna-

mických vlastnostech léků [19]. V případě IA se obvykle jedná o kombinaci triazolů 2. generace nebo amfotericinů B na lipidových nosičích s echinokandiny. Dosud však není k dispozici žádná randomizovaná studie ukazující na benefit kombinované antimykotické léčby v první linii terapie IA.

Kontoyiannis et al v malé retrospektivní studii prokázali léčebnou odpověď u 53 % ze 17 pacientů s IA léčenou v první linii kombinací L-AMB s kaspofunginem [20].

Dosud největší publikovanou kohortu nemocných představuje prospektivní multicentrická studie Singhové et al, srovnávající účinnost kombinace vorikonazolu s kaspofunginem v iniciační terapii IA s historickými kontrolami léčenými amfotericiny B na tukovém nosiči [21]. Přestože nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl v léčebné odpovědi, bylo přežívání při použití kombinované léčby vyšší – 70 % vs 51 %, resp. 68 % vs 51 %. Navíc ve skupině pacientů s renálním selháním byla kombinovaná léčba spojena se statisticky významným zlepšením přežití. Je tedy pravděpodobné, že u vysoce selektované skupiny nejvíce rizikových nemocných bude mít kombinovaná antimykotická terapie své opodstatnění již v iniciační léčbě. Pro všeobecné doporučení je však nutno vyčkat obsáhlejších studií.

Souhrn informací o použití jednotlivých antimykotik v záchranné léčbě IA

Téměř u 1/2 nemocných léčených pro IA terapii selhává nebo není tolerována. Literární informace o záchranné léčbě jsou značně limitované, chybí data z randomizovaných studií. Navíc až na výjimky [22] není znám výsledek léčby po selhání nebo intoleranci vorikonazolu. Absolutní většina níže uvedených informací se týká tedy záchranné léčby po selhání itraconazolu nebo polyenů. Souhrnně lze říci, že na záchrannou léčbu odpovídá přibližně 30–50 % nemocných, u kterých primární léčba selhala nebo nebyla tolerována.

Amfotericiny B na lipidovém nosiči
Nejobsáhlejší data pro tuto situaci jsou k dispozici u ABLC. V otevřené multicentrické studii Walshe et al došlo k léčebné odpovědi u 42 % ze 130 nemocných, kterým byl podáván ABLC v záchranné léčbě IA. Velmi podobné výsledky pak byly získány při analýze nemocných z registru CLEAR – záchranná terapie IA pomocí ABLC byla úspěšná u 44 % z 216 pacientů [11].

V poolované analýze 3 studií sledujících účinnost L-AMB došlo k léčebné odpovědi u 32 % z 50 pacientů léčených takto pro selhání nebo netoleranci iniciační terapie IA [23].

Podobné výsledky v záchranné léčbě IA má také ABCD. Podle otevřené multicentrické studie Oppenheima et al bylo pomocí ABCD úspěšně léčeno 34 % z 32 nemocných [24].

Azoly

Data o použití itraconazolu v iniciační léčbě jsou minimální a v záchranné léčbě zcela chybí.

Vorikonazol prokázal svou účinnost v terapii IA rezistentní nebo refrakterní na primární léčbu ve 2 studiích – v práci Denninga et al (k odpovědi došlo u 45 % z 51 nemocných) a Perfecta et al (úspěšná terapie v 38 % z 56 případů IA) [25,26]. Vorikonazol byl také účinný u 8 z 12 nemocných léčených v primoléčbě kaspofunginem [27].

Perorální forma posakonazolu v dávce 800 mg/den (rozděleně) byla použita v záchranné léčbě IA u 107 nemocných [28]. Efektivita posakonazolu byla 42 % a ve srovnání s kontrolní skupinou pacientů došlo při jeho použití k signifikantnímu zlepšení přežívání.

Echinokandiny

Anidulafungin v záchranné léčbě IA dosud studován nebyl. U mikafunginu jsou pak velmi limitované informace z práce Denninga et al, kde k léčebné odpovědi IA došlo u 41 % z 22 nemocných [17].

Podobně jako v primární léčbě je i zde nejvíce dostupných dat pro kaspofungin.

V otevřené nekomparativní studii Maertense et al došlo k léčebné odpovědi u 45 % z 83 nemocných [29]. Také analýza informací od 48 nemocných léčených kaspofunginem v rámci „compassionate“ podávání prokázala jeho velmi dobrou účinnost v záchranné léčbě IA (44 %) [30].

Kombinovaná léčba

V záchranné terapii je kombinace antimykotik používána mnohem častěji než v primoléčbě – proto je pro posouzení jejího benefitu k dispozici více literárních informací. Podobně jako v primární léčbě jsou v kombinacích obvykle zastoupeny echinokandiny a z nich pak vzhledem k nejdelší době dostupnosti na trhu kaspofungin.

Kombinace kaspofunginu s C-AMB, ABLC nebo L-AMB v této indikaci vedla k léčebné odpovědi u 35 % z 30 [31], 35 % z 31 [20], resp. 50 % z 16 pacientů [32].

V otevřené multicentrické studii Maertense et al byla záchranná terapie kombinací kaspofunginu s vorikonazolem úspěšná u 60 % ze 30 nemocných [32]. Stejně tak Maarová et al prokázala u 16 pacientů po alogenní transplantaci krvetvorné tkáně při této kombinaci zlepšení přežití ve 3 měsících ve srovnání s historickými kontrolami léčenými pouze monoterapií vorikonazolem [33].

Raad et al nově provedl srovnání vlivu dvou různých kombinací s kaspofunginem na mortalitu nemocných s IA [34]. Přežití 33 nemocných léčených kombinací kaspofunginu s vorikonazolem bylo ve 12. týdnu signifikantně lepší, než tomu bylo u 59 pacientů, u kterých byla použita kombinace kaspofunginu s amfotericiny B na lipidovém nosiči – 48 % vs 25 %, $p = 0,025$. Jednou z pravděpodobných příčin byla nižší toxicita první z kombinací.

Indikace kombinované terapie v rámci záchranné léčby IA byla studována také u dalšího z echinokandinů – mikafunginu [17]. 174 nemocných bylo léčeno různými kombinacemi s mikafunginem (nejčastěji však spolu s po-

lyeny) a léčebného úspěchu bylo dosaženo u 35 % pacientů.

Z uvedeného vyplývá, že v záchranné terapii IA je důkazů o možných výhodách kombinované antimykotické terapie mnohem více a jako nejvýhodnější se jeví kombinace echinokandinů s vorikonazolem. Data o kombinaci echinokandinů s dalším triazolem 2. generace – posakonazolem – dosud chybí.

Souhrn informací o léčbě extrapulmonálních forem IA

Invazivní sinonazální aspergilóza
Invazivní infekce paranazálních dutin spojená s destrukcí a invazí do skeletu, resp. měkkých tkání v okolí, může být na jedné straně spojena s IA plic, na druhé straně může být následně komplikována progresí a vznikem invazivní aspergilové infekce CNS. Zatím není k dispozici randomizovaná studie sledující význam systémové antimykotické léčby a většina informací pochází z malých sérií. Nicméně základem je kombinace adekvátní chirurgické léčby (vždy zvažující možná rizika krvácení a mutujícího výkonu pro nemocného) spolu se systémovými antimykotiky [35]. Význam lokální aplikace C-AMB je nejistý.

Úspěšně lze sinonazální aspergilózu léčit podáním polyenů, itraconazolu a vorikonazolu. Pro volbu antimykotika má zásadní význam jednoznačný průkaz etiologického agens (histologický a/nebo kulturační z materiálu z místa postižení). Pokud je infekce vyvolána rodem *Aspergillus* spp., je lékem volby vorikonazol. Jestliže však informace o původci chybí a není možná histopatologická diference mezi invazivní aspergilózou a zygomykózou, je doporučeno volit léčbu polyeny, ev. posakonazolem [3].

Invazivní aspergilóza centrálního nervového systému (CNS)

Centrální nervová soustava může být postižena aspergilovou infekcí při hematogenní diseminaci z plic a onemocnění je spojeno s mortalitou přesahující 90 % [36].

Informace o použití amfotericinů B na lipidovém nosiči, itraconazolu, posakonazolu, echinokandinů nebo kombinované antimykotické léčby jsou omezené, k dispozici jsou spíše kauzistiky nebo malé série poukazující na jejich možný efekt. V práci Pettersona et al. vykazovalo léčebnou odpověď na polyeny nebo itraconazol pouze 9 % ze 34 nemocných s postižením CNS [36].

Dosud nejobsáhlejší je retrospektivní analýza Schwartz et al., který sledoval účinnost vorikonazolu (případně v kombinaci s neurochirurgickým řešením) u 81 případů aspergilové infekce CNS [37]. Vorikonazol vedl k léčebné odpovědi u 35 % postižených pacientů a terapie snížila extrémní mortalitu infekce na 69 %.

Dříve používaná praxe lokální aplikace C-AMB do likvorových prostor není doporučována – C-AMB neproniká přes mozkové pleny a může vést k chemické arachnoiditidě [3].

Souhrn informací o dalších léčebných doporučeních

Použití leukocytárních růstových faktorů a transfuzí granulocytů

Perzistující neutropenie je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů spojených s negativní prognózou nemocných s IA [38]. Prognózu těchto pacientů může pozitivně ovlivnit zkrácení délky neutropenie. Proto jsou současně se systémovou antimykotickou léčbou indikovány granulocyty/granulocyty-makrofágy stimulující růstové faktory, a to do skončení neutropenického období.

Jako dočasné řešení pro překlenutí období do vzestupu počtu neutrofilních granulocytů stimulovaného pomocí leukocytárních růstových faktorů mohou být použity transfuze granulocytů. Jejich význam u pravděpodobné a prokázané IA je kontroverzní – nicméně v práci Dignaniho et al. došlo u 80 % z 15 nemocných s rezistentními IFI, způsobenými vláknitými houbami a léčenými polyeny, alespoň k částečné léčebné odpovědi při podávání transfuzních přípravků získaných od dárců stimulovaných leukocytárními růsto-

vými faktory [39]. Je však nutno znát limity tohoto postupu: data jsou velmi chudá a navíc pocházejí z období před zavedením nových a účinných systémových antimykotik; podání transfuze granulocytů je spojeno s rizikem potransfuzních reakcí včetně TRALI (s transfuzí spojeného akutního plicního poškození) a přenosu CMV infekce u CMV negativních příjemců.

Současné podávání imunosupresiv

Aplikace kortikoidů je významným rizikovým faktorem pro vznik IA [38,40] a nemožnost snížení jejich dávky při již rozvinuté IA vede většinou k neúspěchu v léčbě. Proto je vždy indikováno maximálně možné snížení, ev. pokud možno ukončení systémové kortikoterapie [28].

Je-li imunosupresivní léčba dlouhodobá, pak je doporučeno prodloužené podávání účinných antimykotik po dobu jejího trvání.

Chirurgická léčba

Současně se systémovou antimykotickou léčbou může být u plicní formy IA nezbytný chirurgický výkon, zejména pokud je větší izolované ložisko v kontaktu s velkou cévou, s perikardem nebo invaduje do hrudní stěny. Stejně tak je nutno chirurgický výkon zvažovat při hemoptýze spojené s izolovaným kavitujeícím se ložiskem v plicním parenchymu [41–43] a také individuálně posoudit možnost chirurgické resekce izolovaného ložiska při mimoplicní formě IA, a to včetně postižení CNS.

Testování citlivosti kmenů

Aspergillus spp. na antimykotika

Pokud je kulturační vyšetření pozitivní, je doporučováno zařazení patogena až na úroveň druhu, mimo jiné z důvodu primární rezistence *Aspergillus terreus* vůči polyenům [44], která může ovlivnit volbu antimykotik. V literatuře se můžeme setkat také s in vitro a současně in vivo rezistencí *Aspergillus fumigatus* vůči itraconazolu [45]. Lass-Florová et al. poukázali na korelaci mezi in vitro citlivostí *Aspergillus* spp. na antimyko-

tika a výsledkem léčby u 29 případů IA [46].

Nicméně standardní metodika testování citlivosti vláknitých hub k antimykotikům není zcela použitelná v rutinní praxi a rovněž z důvodu nejednoznačné korelace mezi výsledky in vitro a in vivo není toto testování všeobecně doporučováno.

Měření plazmatických koncentrací azolových antimykotik

V literatuře se objevuje stále více informací o inter- a intrapacientské variabilitě ve farmakokinetice triazolových antimykotik, která může vést k ovlivnění výsledku léčby IA [28,47–52]. Rozdíly v absorpci (u itraconazolu a posakonazolu), vliv lékových interakcí (u všech 3 triazolů) a odlišná genetická vybava jedinců (u vorikonazolu) vedou k rozdílným výsledným plazmatickým koncentracím. Monitorace těchto koncentrací může být důležitá z hlediska bezpečnosti (u itraconazolu a vorikonazolu) a účinnosti léků (u všech 3 triazolů) [53].

Glasmacher et al. prokázal možnost selhávání profylaxe u IFI vyvolané vláknitými houbami, jestliže ustálená hladina itraconazolu v plazmě je nižší než 500 µg/l [49]. Při léčbě IFI je proto doporučováno dosáhnout plazmatické koncentrace léku minimálně nad výše zmíněnou hodnotu a naopak nepřesáhnout koncentrace nad 2 000 µg/l, které mohou být spojeny s vyšším výskytem toxických projevů léku [15,49,54].

Značnou variabilitu plazmatických koncentrací vorikonazolu prokázalo již několik autorů [47,51,52,55]. V analýze Pascuala et al. bylo častější selhání léčby invazivních mykóz (včetně IA), pokud plazmatické koncentrace vorikonazolu byly rovny nebo nižší než 1 mg/l – 46 % selhání vs 12 % u nemocných s hladinou nad 1 mg/l. Naopak navýšení dávky u pacientů se selhávající léčbou vedlo k vzestupu plazmatických koncentrací léku a navození léčebné odpovědi [51]. Podobně také v analýze Smithe et al. byla významně vyšší terapeutická odpověď, pokud

Tab. 2. Síla doporučení a kvalita důkazů pro užití jednotlivých antimykotik nebo jejich kombinací v iniciální terapii IA.

Lék/kombinace	Skóre	Dávkování	Další doporučení
vorikonazol	AI	iniciálně je doporučena intravenózní forma (D1: 6 mg/kg 2krát denně i.v., od D2: 4 mg/kg 2krát denně i.v.); následně možný přechod na perorální formu 200 mg 2krát denně p.o.	intravenózní forma je kontraindikována u renálního selhání; především u perorální formy je vhodné měření plazmatických koncentrací
lipozomální amfotericin B	BI	3 mg/kg/den i.v.	v ČR není k dispozici
amfotericin B lipidový komplex	BII	5 mg/kg/den i.v.	
amfotericin B koloidní disperze	DI	3 mg/kg/den i.v.	
amfotericin B deoxycholát	DI	1 mg/kg/den i.v.	
kaspofungin	CII	D1: 70 mg/den i.v. následně od D2: 50 mg/den i.v.	intravenózní forma je kontraindikována i u renálního selhání; především u perorální formy je vhodné měření plazmatických koncentrací
itrakonazol	CIII	iniciálně je doporučena intravenózní forma (D1 a D2: 200 mg 2krát denně, od D3 200 mg 1krát denně) a následně možný přechod na perorální formu (200 mg 2krát denně)	
kombinovaná terapie kaspofungin s vorikonazolem	CIII ^a		
Mikafungin, Anidulafungin, Posakonazol	bez doporučení		

^a možné jen výjimečně ve specializovaných centrech u vysoce rizikových nemocných a po konzultaci se specialisty

ustálená plazmatická koncentrace byla vyšší než 2,05 mg/l [47]. Hodnoty převyšující 5 mg/l jsou spojeny s vyšším rizikem toxicity léku [51].

Dosud nejmenší zkušenosti jsou s měřením plazmatických koncentrací posakonazolu. I přes značně intenzivní tkáňovou distribuci léku Walsh et al prokázali vztah mezi hladinou posakonazolu v plazmě a výsledkem léčby [28]. Významně vyšší léčebná odpověď byla u nemocných s ustálenou plazmatickou hladinou nad 1,48 mg/l. Souvislost mezi toxicitou a vysokými hladinami posakonazolu dosud není známa.

Přestože bude nutné k této problematice získat větší množství dat, již teď lze říci, že monitoring plazmatických koncentrací léku je jedním z důležitých faktorů při posuzování selhávání nebo toxicity antimykotické léčby, a je tedy doporučován.

Vlastní doporučení

Iniciální léčba IA

Lékem volby v iniciální léčbě plicní formy IA je vorikonazol (AI), který je

také doporučován jako iniciální terapie u mimoplicních forem IA včetně postižení CNS (AII). Léčba by měla být zahájena intravenózní formou (6 mg/kg 2krát denně 1. den, následně 4 mg/kg 2krát denně) a v současné době není dostatek informací týkajících se nejvhodnější doby přechodu na perorální formu léku (200 mg 2krát denně). Intravenózní léčba je kontraindikována při renálním selhávání (kumulace SBECD). Především u perorální léčby je nutno zvažovat možnost suboptimálních plazmatických koncentrací vorikonazolu, které mohou vést k nedostatečné léčebné odpovědi IA.

Lipozomální amfotericin B (L-AMB) v dávce 3 mg/kg/den je alternativou vorikonazolu (BI), ale v ČR není k dispozici. Další možností je amfotericin B lipidový komplex (ABLC) v dávce 5 mg/kg/den (BII).

Amfotericin B koloidní disperze není všeobecně doporučován pro léčbu IA vzhledem k horší toleranci léku a objektivně nízké léčebné odpovědi (DI). Podobně není doporučován vzhledem

k toxicitě a nedostatečnému účinku amfotericin B deoxycholát (C-AMB) (DI).

Limitované je použití kaspofunginu v monoterapii IA (CII), ale je možné v případech potřeby minimální lékové toxicity. Itrakonazol má omezenou efektivitu v iniciální léčbě IA, navíc však nejsou k dispozici relevantní data pro hodnocení (CIII).

Ostatní echinokandiny a posakonazol nemohou být skórovány pro nedostatečné množství dat.

Kombinovaná léčba kaspofunginem s vorikonazolem v iniciální terapii IA je možná jen výjimečně ve specializovaných centrech u vysoce rizikových nemocných, a to po konzultaci specialisty (CIII^a) (tab. 2).

Záchranná léčba IA

Pokud nebyl vorikonazol indikován v iniciální léčbě, měl by být použit (BII). Alternativou je kaspofungin, posakonazol nebo ABLC (BII), ev. ABCD nebo L-AMB, u nichž jsou však data omezená (BIII). U itrakonazolu informace chybí (CIII).

Tab. 3. Síla doporučení a kvalita důkazů pro použití jednotlivých antimykotik nebo jejich kombinací v záchranné léčbě IA.

Lék/kombinace	Skóre	Další doporučení
vorikonazol	BII	nebyl-li použit v iniciální léčbě
lipozomální amfotericin B	BII ^a	v ČR není k dispozici
amfotericin B lipidový komplex	BIII ^a	
amfotericin B koloidní disperze	BIII ^a	
kaspofungin	BII ^a	
posakonazol	BII ^a	
itraconazol	CIII ^a	
kombinovaná antimykotická léčba		
kaspofungin + vorikonazol	CII	
kaspofungin + amfotericin B na lipidovém nosiči	CII	
mikafungin + amfotericin B na lipidovém nosiči	CII	

^a chybí data o použití při selhání vorikonazolu

Kombinovaná antimykotická léčba kaspofunginem s vorikonazolem, nebo kaspofunginem, resp. mikafunginem s amfotericiny na lipidových nosičích je v případě záchranné terapie možná (CII) (tab. 3).

Další doporučení

Chirurgická léčba by měla být zvažována přísně individuálně, a to v případech kontaktu plicního ložiska s velkou cévou nebo perikardem, je-li přítomna hemoptýza z izolovaného kavitujičho se ložiska, nebo při solitárním mimo-plicním postižení (CIII).

Při neutropenii trvající během rozvinuté IA je doporučeno podání leukocytárních růstových faktorů z důvodu zkrácení délky jejího trvání (BIII).

V průběhu léčby IA by měla být maximálně minimalizována nebo pokud možno ukončena současná imunosupresivní terapie kortikoidy (AIII).

Pokud je kultivačně prokázán rod *Aspergillus* spp. jako původce infekce, je doporučeno zařazení na úroveň druhu, neboť tato informace (při infekci *Aspergillus terreus*) může být důležitá pro volbu antimykotik (CIII). Rutinní testování citlivosti na antimykotika však není doporučováno (CIII).

Vhodné je (pokud je k dispozici) měření plazmatických koncentrací azolových antimykotik, neboť výsledek vy-

šetření může být jedním z faktorů při rozhodování o selhávání nebo toxicitě zvolené antimykotické léčby (BIII).

Optimální délka terapie není známa. Všeobecně se doporučuje, aby účinná antimykotická léčba byla podávána do dosažení kompletní léčebné odpovědi a do vymizení imunodeficientního stavu, který se na vzniku infekce spolupodílel.

Literatura

1. Ráčil Z, Mayer J (eds). Invazivní aspergilóza: současné možnosti diagnostiky. Vnitř Lék 2007; 53 (Suppl): S1–S34.
2. Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B et al. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. European Journal of Cancer Supplements. Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukemia: ECIL1 2007; 5: 49–59.
3. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327–360.
4. Ascoglu 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. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347: 408–415.
6. Chen SC, Sorrell TC. Antifungal agents. Med J Aust 2007; 187: 404–409.
7. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH et al. Amphotericin B: time for a new

“gold standard”. Clin Infect Dis 2003; 37: 415–425.

8. Ellis M, Spence D, de Pauw B et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 27: 1406–1412.

9. Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal Amphotericin B (L-AMB) Efficacy in Invasive Filamentous Fungal Infections (IFI): Pooled Analysis. Program and abstracts of the 44th ICAAC October 30–November 2, 2004: Abstract M-1022.

10. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis 2007; 44: 1289–1297.

11. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2005; 40 (Suppl 6): S392–S400.

12. Bowden R, Chandrasekar P, White MH et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis 2002; 35: 359–366.

13. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS et al. NIAID Mycoses Study Group Multicenter Trial of Oral Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis. Am J Med 1994; 97: 135–144.

14. Caillot D, Bassaris H, McGeer A et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis 2001; 33: e83–e90.

15. Prentice AG, Glasmeier A. Making sense of itraconazole pharmacokinetics. J Antimicrob Chemother 2005; 56 (Suppl 1): i17–i22.

16. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H. Caspofungin (C) as first-line therapy of invasive aspergillosis (IA) in haematological patients (pts): a study of the EORTC Infectious Diseases Group. 3th Trends in Medical Mycology 2007: Abstract O.12.

17. Denning DW, Marr KA, Lau WM et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. J Infect 2006; 53: 337–349.

18. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. Scand J Infect Dis 2004; 36: 372–379.

19. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA et al. Combination treatment of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 163–194.

20. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003; 98: 292–299.
21. 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.
22. Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R et al. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1448–1452.
23. Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal amphotericin B (AmBisome) efficacy in confirmed invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections in immunocompromised hosts: a pooled analysis. *Mycoses* 2007; 50: 205–209.
24. Oppenheim BA, Herbrecht R, Kusne S. The safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1145–1153.
25. Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563–571.
26. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122–1131.
27. Candoni A, Mestroni R, Damiani D et al. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 75: 227–233.
28. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2–12.
29. Maertens J, Raad I, Petrikos G et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1563–1571.
30. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy Lipka C et al. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *Journal of Infection* 2005; 50: 196–205.
31. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG et al. Refractory *Aspergillus pneumonia* in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003; 97: 1025–1032.
32. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107: 2888–2897.
33. Marr KA, Boeckh M, Carter RA et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797–802.
34. Raad I, Hachem R, Jiang H. Combination Salvage Therapy of Invasive Aspergillosis (IA) in Patients with Hematologic Malignancy (HM): Which Caspofungin-Containing Regimen? Program and abstracts of the 44th ICAAC 2007: M-624.
35. de Carpentier JP, Ramamurthy L, Denning DW et al. An algorithmic approach to aspergillus sinusitis. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 314–318.
36. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 250–260.
37. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106: 2641–2645.
38. Subira M, Martino R, Franquet T et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies: survival and prognostic factors. *Haematologica* 2002; 87: 528–534.
39. Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia* 1997; 11: 1621–1630.
40. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 955–963.
41. Bernard A, Caillot D, Couaillier JF et al. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1441–1447.
42. Gossot D, Validire P, Vaillancourt R et al. Full thoracoscopic approach for surgical management of invasive pulmonary aspergillosis. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 240–244.
43. Pagano L, Ricci P, Nosari A et al. Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukaemia in haematological complete remission. A retrospective study and review of the literature. *Gimema Infection Program (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto)*. *Br J Haematol* 1995; 89: 500–505.
44. Steinbach WJ, Benjamin DK Jr, Kontoyannis DP et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 192–198.
45. Denning DW, Radford SA, Oakley KL et al. Correlation between in-vitro susceptibility testing to itraconazole and in-vivo outcome of *Aspergillus fumigatus* infection. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 401–414.
46. Lass-Flörl C, Kofler G, Kropshofer G et al. In-vitro testing of susceptibility to amphotericin B is a reliable predictor of clinical outcome in invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 497–502.
47. Smith J, Safdar N, Knasinski V et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1570–1572.
48. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 649–663.
49. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C et al. Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses* 1999; 42: 443–451.
50. Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R et al. Voriconazole plasma monitoring. *Arch Dis Child* 2008; 93: 578–581.
51. Pascual A, Calandra T, Bolay S et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 201–211.
52. Trifilio S, Pennick G, Pi J et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109: 1532–1535.
53. Dodds Ashley E, Lewis R, Lewis J et al. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: S28–S39.
54. Glasmacher A, Prentice A. Current experience with itraconazole in neutropenic patients: a concise overview of pharmacological properties and use in prophylactic and empirical antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect* 2007; 12: 84–90.
55. Pascual A, Nieth V, Calandra T et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 137–143.
56. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998; 103: 205–212.

MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: zracil@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 12. 8. 2008