

TERAPIE INVAZIVNÍCH MYKOTICKÝCH INFEKČÍ U IMUNOSUPRIMOVANÝCH PACIENTŮ

Petr Sedláček

Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole, 2. lékařská fakulta UK v Praze

Invasivní mykotické infekce (IFI) jsou závažnou komplikací u pacientů s významnou primární či sekundární poruchou imunity. Vysokodávkovaná chemoterapie a/nebo imunosuprese, alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby s narůstajícím podílem nepříbuzenských dárců, to vše je příčinou nárůstu počtu pacientů s touto život ohrožující komplikací. Přestože obecně převažuje v populaci infekce kvasinkami, narůstá u těžce imunosuprimovaných pacientů především incidence infekcí způsobených vláknitými houbami. Jedním z důležitých faktorů, který nadále negativně ovlivňuje úspěšnost léčby, je obtížná diagnostika. Základem je proto na IFI u rizikových pacientů včas pomýšlet. Při podezření na IFI, na základě klinických projevů a/nebo na základě zobrazovacích metod a laboratorních výsledků, je nutno co nejdříve zahájit účinnou léčbu. Taková léčba je zpravidla dlouhodobá, často provázená nežádoucími vedlejšími účinky a finančně velmi nákladná. V případě, že není indikována po zhodnocení všech dostupných informací a diagnostických možností, může být neúčinná, protože nebylo zvoleno vhodné antimykotikum z hlediska farmakologické dostupnosti a/nebo senzitivity. Příčinou neúspěchu může být i těžká protražovaná porucha buněčné imunity.

Klíčová slova: invazivní mykotické infekce, rizikové faktory, léčba, antimykotika, kvasinky, vláknité houby.

THERAPY OF INVASIVE FUNGAL INFECTION IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS

Invasive fungal infection (IFI) remains to be a serious complication in patients with significant primary or secondary immunodeficiency. High-dose chemotherapy and/or therapy with potent immunosuppressants, allogeneic stem cell transplantation with increasing proportion of alternative donors are responsible for increasing number of patients suffering such life-threatening complication. Despite infections caused by yeasts in general population predominate, in heavily immunosuppressed patients we observe increase of invasive mold infections. One of important factors negatively influencing the efficiency of therapy is difficult diagnostics. Therefore clinicians should think early about the possibility of IFI in patients in higher risk. In case of suspicion based on clinical signs and/or imaging or laboratory methods it is crucial to immediately start efficient therapy. Such therapy is often long-lasting, costly and usually accompanied by different adverse side effects. The therapy could be insufficient if not indicated based on evaluation of all available information and diagnostic tools, because than the selection of antifungal drug may not be optimal in terms of bio-availability and/or sensitivity. Treatment failure might be caused by severe and persistent defect of cellular immunity.

Key words: invasive fungal infection, risk factors, therapy, antifungal agents, yeasts, molds.

Onkologie, 2008; 2(3): 186–190

Úvod

Počet pacientů se závažnou poruchou imunity nadále narůstá především v důsledku infekce HIV, orgánových transplantací a transplantací kmenových buněk krvetvorby, intenzifikované chemoterapie maligních onemocnění, imunosupresivní léčby autoimunních onemocnění včetně použití monoklonálních protilátek. Po mnoho let byly plísňové považovány v humánní medicíně za klinicky nevýznamné, v současnosti se ale stávají závažným problémem. Invasivní mykotické infekce jsou u imunosuprimovaných pacientů příčinou signifikantně zvýšené morbidity a mortality. Incidence IFI je rozdílná podle jednotlivých skupin nemocných (tabulka 1) (1). Mortalita v důsledku IFI ve vysoce rizikových skupinách podle některých studií dosahuje k 90 % (2).

Nejčastějšími původci plísňové infekce jsou mezi kvasinkami *Candida albicans*, mezi vláknitými houbami pak *Aspergillus fumigatus*. V různých centrech však dochází k rozdílnému zastoupení jednotlivých druhů/species. V posledních letech stoupá incidence tzv. non-albicans kvasinek, především *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*. Mezi vláknitými houbami se častěji ob-

Tabulka 1. Incidence invazivních mykotických infekcí u jednotlivých skupin onkologických nemocných					
Onkologické onemocnění/léčba	Invasivní mykózy celkem	Aspergilóza	Kandidóza		Vzácné vláknité houby (zygomycóza, fuzarióza a další)
			před zavedením profylaxe azoly	po zavedení profylaxe azoly	
Alogenní transplantace krvetvorné tkáně	15–25 %	10–20 %	15–25 %	< 5 %	vzácné
Akutní leukemie	10–15 %	10 %	15–20 %	< 5 %	vzácné
Autologní transplantace krvetvorné tkáně	2–6 %	< 2 %	10 %	< 5 %	velmi vzácné
Ostatní hematologické malignity a solidní tumory	< 5 %	vzácné	10 %	< 2 %	velmi vzácné

jevují *Fusaria* a *Zygomycetes*. Častější výskyt dříve poměrně vzácných patogenů je nepochybně spojen s narůstajícím užíváním antimykotik (azolů i amfotericinu B) v profylaxi a empirické léčbě. Jakkoliv se spektrum velmi potentních antimykotik neustále rozšiřuje, narůstá i incidence IFI způsobených rezistentními kmeny (3). Patogenní mykózy mají mnoho různých mechanismů rezistence vůči antimykotikům. Výskyt rezistentních mykóz u imunosuprimovaných pacientů vede k potřebě rozvoje

na jedné straně senzitivních specifických nekultivačních diagnostických metod (serologie, PCR), ale i k rutinnímu vyšetřování citlivosti (disková, Epsilonometer test – Etest) patogenů získaných kultivací z klinicky relevantních biologických vzorků. Při výběru vhodného antimykotika v iniciační léčbě možné či pravděpodobné mykotické infekce je ale nutno rozhodovat i podle klinických projevů infekce, výsledků podpůrných laboratorních nekultivačních metod a dalších kritérií. Antimykotika se liší nejen

Tabulka 2. Rizikové faktory invazivní kandidózy

neutropenie	
mukozitída	
centrální žilní katétr	
pobyt na JIP	
věk nad 70 let	
chirurgický zákrok na gastrointestinálním traktu	
podávání širokospektrých antibiotik	
renální selhání	
parenterální výživa	
reakce štěpu proti hostiteli (GvHD = Graft versus Host Disease)	
kolonizace sliznic kvasinkami	
protinádorová léčba	kortikoterapie (> 1 mg/kg/den po dobu > 3 týdnů)
	nukleotidové analogy
	vysokodávkovaný cytosinarabinozid
	alemtuzumab

v citlivosti vůči různým mykotickým patogenům, mají i rozdílné farmakokinetické vlastnosti, různé spektrum nežádoucích účinků, lékových interakcí, apod. Žádné v současné době známé antitymikum nelze proto považovat za univerzální. Možnými příčinami neúspěchu léčby bývá těžká protrahovaná porucha buněčné imunity, špatné dávkování léku či nespolupráce pacienta, interakce antitymika s jinými paralelně podávanými léky, apod.

Rizikové faktory

Rizikovými faktory pro rozvoj IFI jsou poruchy imunity. Mezi ohrožené pacienty patří nepochybně pacienti s protrahovanou těžkou neutropenií (hematologické malignity) a pacienti léčení pro těžké formy autoimunitních onemocnění s použitím monoklonálních protilátek (především blokátorů TNF alfa) (4). Za normálních okolností jsou anatomické bariéry základním obranným mechanismem. Neporušený kožní kryt a povrchy sliznic zamezují mikroorganizmům pronikat do těla a jsou přitom chráněny kyselým pH, enzymy, hlenem a dalšími antimikrobními sekrety. K porušení těchto bariér dochází při invazivních procedurách chirurgických, ale i vlivem toxických účinků chemoterapie a radioterapie či v rámci reakce štěpu proti hostiteli (GvHD). U pacientů s dobře fungujícím imunitním systémem v rozvoji infekce po průniku patogena do těla brání fagocytóza, systém komplementu, humorální a buněčná imunita. U těžce imunosuprimovaných pacientů může proto dojít k invazivní infekci. Vyšší incidence IFI u pacientů s AIDS a pacientů s GvHD po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby (HSCT) ukazují na komplexní roli imunitního systému v boji proti mykózám, protože u těchto pacientů do-

Tabulka 3. Rizikové faktory invazivní aspergilózy

neutropenie – zvláště hluboká (neutrofily $< 0,1 \times 10^9/l$) a prolongovaná (> 10 dnů)	
reakce štěpu proti hostiteli (GvHD = Graft versus Host Disease) stupně III – IV	
alogenní transplantace krvetvorné tkáně se štěpem od HLA neshodného příbuzenského dárce nebo se štěpem od nepříbuzenského	
věk nad 40 let	
reaktivace CMV po transplantaci krvetvorné tkáně	
kolonizace dýchacích cest kmeny aspergilů u vysoce rizikových nemocných	
protinádorová léčba nebo léčba GVHD	kortikoterapie (> 1 mg/kg/den po dobu > 3 týdnů)
	infliximab
	alemtuzumab

chází k rozvoji IFI i mimo neutropenii. V těchto případech je příčinou těžká lymfopenie, někdy v kombinaci s dlouhodobou léčbou kortikoidy a/nebo opakovanými reaktivacemi cytomegaloviru. Významná role neutrofilů v obraně organismu proti IFI je zřejmá u pacientů s vrozenou poruchou funkce neutrofilů (chronická granulomatóza) (5, 6). Dalším rizikem je u hospitalizovaných pacientů možnost nozokomiálního přenosu infekce. Zdrojem takové IFI mohou být ruce personálu či jídlo (kvasinky), vodovodní řád (sprchy, odpady, vodní rezervoáry), květináče, kontaminace prostředí a ventilačního systému při rekonstrukčních pracích v blízkém okolí (vláknité houby), apod. (3, 7). Přehled rizikových faktorů invazivní kandidózy a aspergilózy je uveden v tabulkách (tabulka 2, 3) (1).

Léčba invazivních mykotických infekcí

Kvasinky

Candida species

Candida species je zodpovědná za většinu mykotických infekcí u člověka. Infekce u imunosuprimovaných pacientů postihuje nejčastěji dutinu ústní, jícen, střeva. Kandida může infikovat krevní řečiště (kandidémie) a v rámci generalizace může postihnout prakticky jakýkoliv orgán (játra, slezinu, CNS, plíce, srdce ...) (8). Mezi nejčastější patogeny této skupiny patří *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* a *Candida krusei* (9). Incidence IFI způsobených infekcí *Candida species* u imunosuprimovaných pacientů významně poklesla po uvedení flukonazolu do širšího klinického použití. Flukonazol, dostupný od roku 1990, se stal lékem první volby v prevenci a léčbě slizniční a invazivní kandidózy. Flukonazol v perorální i parenterální formě má velmi příznivé farmakokinetické vlastnosti, je velmi dobře tolerován při minimální toxicitě u všech

věkových kategorií. Je to lék s fungistatickým efektem vůči některým kvasinkám, rezistentní bývá *Candida krusei* a sníženou citlivost můžeme detekovat u *Candida glabrata*. K selhání léčby infekce způsobené citlivými kmeny *Candida species* může dojít při nedostatečném dávkování flukonazolu (10).

Navzdory skutečnosti, že dochází k nárůstu incidence infekcí způsobených *Candida species* rezistentních na azoly, flukonazol si nadále vedle nových triazolů a echinokandinů udržuje silnou pozici v antitymické profylaxi i v léčbě invazivní kandidové infekce u imunosuprimovaných pacientů (11). V klinické situaci, kdy nejsme schopni blížě zařadit kvasinku do druhu, přináší použití flukonazolu v léčbě IFI riziko selhání podmíněné primární či sekundární rezistencí. Při rozhodování o volbě vhodného antitymika u konkrétního pacienta by pak měla hrát roli i informace o předchozím použití azolů, o kolonizaci trávicího traktu pacienta kvasinkami a o lokální epidemiologické situaci. Pokud nelze kvasinku kultivovat a řádně vyšetřit pomocí Etestu její senzitivitu vůči dostupným antitymickým, je na místě zvážit volbu vhodnějšího antitymika, které má širší spektrum účinnosti v rámci *non-albicans kandid*. Mezi taková antitymika patří nepochybně další generace triazolů (vorikonazol, posakonazol), echinokandiny (caspofungin, anidulafungin, micafungin) i polyeny (amfotericin B) (12–14). Echinokandiny jsou lékem první volby u hemodynamicky nestabilních pacientů s kandidémií a především v situaci, kde je pozitivní anamnéza předchozí léčby azoly (15). Objevují se ale zprávy o kandidách, které jsou špatně citlivé či zcela rezistentní i na echinokandiny (*Candida parapsilosis*, *Candida hamata*, *Candida guilliermondii*, echinokandiny rezistentní mutanta *Candida albicans*) (16). V současné době nadále neexistuje univerzální antitymikum, které by dostatečnou citlivostí pokrývalo celé spektrum možných patogenů v rámci *Candida species*. V léčbě invazivní kandidové infekce lze kombinovat antitymika s imunopreparáty. Dostupná je protilátka (efungumab; Mycograb), zaměřená specificky proti imunodominantnímu hsp90 antigenu. Dosavadní zatím omezené zkušenosti signifikantně prokazují rychlejší eradikaci kandid, vyšší procento klinické odpovědi, ale pouze nesignifikantní snížení celkové mortality (17). Příznivý efekt této léčby by bylo jistě vhodné potvrdit na větším souboru pacientů v dobře proponovaných studiích.

Cryptococcus species

Do objevení se infekce HIV byly infekce způsobené kryptokoky velmi vzácné. V současné době v různých souborech okolo 80–90% pacientů s touto infekcí tvoří HIV pozitivní. Mezi ostatní patří pacienti s výraznou poruchou funkce lymfocytů po transplan-

taci kostní dřeně či při léčbě leukemie či autoimunitního onemocnění. Negativní roli hraje poškození imunity na úrovni Th1 lymfocytů s následně nízkou hladinou interferonu gamma. Kryptokokóza je pro člověka infekční zpravidla respirační cestou. Postihuje však kromě krve (fungémie) a plic i centrální nervový systém (kryptokoková meningoencefalida), skelet, lymfatické uzliny, kůži a gastrointestinální trakt. Léčbou první volby je flukonazol či amfotericin B. Rezistence na antimykotika je sice vzácná, ale objevuje se u azolů i u amfotericinu B. Při podezření na rezistenci lze kombinovat různá antimykotika. Volba vhodného antimykotika by měla být ale mmj. vedena i s ohledem na jeho průnik do místa infekce (CNS, ...). Klinickým příznakem kryptokokózy bývá teplota a obtíže vyplývající z postižení konkrétního orgánu. U imunosuprimovaných pacientů nemusí dojít při léčbě k eradikaci patogena a při opětovném zhoršení imunitního stavu může infekce recidivovat. U dlouhodobě imunosuprimovaných pacientů je proto nezbytná dlouhodobá sekundární prevence antimykotiky. Antimykotickou léčbu je možno doplnit podáváním interferonu gamma. K dispozici jsou však zatím jen údaje z malých studií (18, 19).

Vláknité houby

Aspergillus species

Zdrojem infekce jsou většinou konidia přítomná ve vdechovaném vzduchu, cestou infekce je respirační trakt. Proto je klinickým projevem IFI způsobené *Aspergillus species* nejčastěji pneumonie či sinusitida. Méně časté jsou infekce v oblasti trávicího traktu. V rámci diseminované infekce však může *Aspergillus species* postihnout téměř jakýkoliv orgán. Nejčastějšími zástupci jsou *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*. Mnoho let byl lékem volby konvenční amfotericin B (cAmB). Senzitivita *Aspergillus species* vůči tomuto antimykotiku zůstává nadále vysoká, i když jsou známy druhy *Aspergillus species* na cAmB primárně rezistentní (*Aspergillus terreus*, *Aspergillus lentulus*, *Aspergillus ustus*...). Vysoká nefrotoxicita cAmB limituje značně použití tohoto léku pro dlouhodobou léčbu a/nebo prevenci IFI. Nevýhodou amfotericinu B je též skutečnost, že systémový efekt má pouze jeho parenterální forma. Amfotericiny vázané na lipidový nosič (ABLC, L-AmB, ABCD, ...) s nižší nefrotoxicitou, nižší frekvencí s infuzí spojených reakcí (třesavka, teploty, apod.) jsou při zachování účinnosti cAmB vhodnou alternativou především u pacientů, kteří užívají i jiné nefrotoxicke léky (imunosupresiva, cytostatika, antibiotika, apod.). Velkou výhodou preparátů amfotericinu B je absence lékových interakcí. Uvedení nových antimykotik, naprosto srovnatelně účinných proti většině zástupců *Aspergillus species*,

s významně redukovanou nefrotoxicitou, oslabilo pozici amfotericinu B v prevenci a/nebo léčbě aspergilózy. V randomizovaných studiích prokázala nová antimykotika (vorikonazol, posakonazol, caspofungin) vyšší účinnost a menší toxicitu v prevenci a/nebo léčbě aspergilových IFI. Výhodou vorikonazolu je kromě parenterální formy i účinná a dobře tolerovaná orální forma, vhodná k dlouhodobé ambulantní léčbě či primární/sekundární prevenci. Vedle toho posakonazol je zatím dostupný pouze v orální formě, což zatím do určité míry limituje jeho použití u pacientů v těžkém stavu. Proti vorikonazolu jsou však jeho lékové interakce méně významné. Použití posakonazolu v pediatrii je zatím limitováno nedostatkem informací o farmakokinetice. Širší použití u dětí je vhodné spíše tehdy, kdy je možno upravovat dávkování podle sérových hladin. Echinokandiny, nadále dostupné pouze v parenterální formě (caspofungin, anidulafungin, micafungin), jsou netoxické, velmi dobře tolerované a nemají žádné závažnější lékové interakce (20).

Zygomycetes

Zygomycetes jsou po *Candida* a *Aspergillus species* třetím nejčastějším mykotickým patogenem u člověka. V posledních letech se hodně diskutuje o příčinách zvýšené incidence zygomykóz a to nejen v populaci pacientů významně imunosuprimovaných. U pacientů s hematologickým onemocněním či po transplantaci kmenových buněk krvetvorby se zvýšená incidence dává do souvislosti s používáním vorikonazolu. Data však nejsou zcela jednoznačná a možná jsou zkreslena přesnější diagnostikou na jedné straně a sníženou incidencí aspergilózy u pacientů, kteří užívají vorikonazol, vůči kterému jsou *Zygomycetes* zcela rezistentní (9). Invazivní infekcí jsou ohroženi pacienti s defektem funkce makrofágů i granulocytů. Fagocytóza je důležitým obranným mechanismem. Vedle neutropenie je tedy rizikovým faktorem i hyperglykemie, acidóza a kortikoterapie, které fagocytózu negativně ovlivňují. Nově definovaným rizikem je vysoká hladina sérového železa (pacienti léčení chelátory – deferoxaminem). *Zygomycetes* se vyznačují vysokou angioinvasivitou. Poškozuji nepřímým mechanismem přes imunitní systém endotelové buňky a tím vedou k orgánovému poškození. Invazivní infekce má většinou agresivní průběh. Klinicky se infekce nejčastěji projevuje jako forma plicní, rhinocerebrální, kožní, vzácněji pak gastrointestinální a diseminovaná. Nejčastější cestou infekce je respirační trakt či porušený kožní kryt. Diagnostika je velmi svízelná a bohužel velmi často je zygomykóza diagnostikována až sekčně. Významnou roli má proto invazivní diagnostika odběrem postižené tkáně na histologický a kulturační průkaz. Mimo fungemii je pravděpo-

dobně PCR diagnostika v krvi nespolehlivá. Lékem volby jsou preparáty amfotericinu B a posakonazol a to v kombinaci nebo sekvenčně. Vůči ostatním dostupným antimykotikům jsou *Zygomycetes* primárně rezistentní. Součástí úspěšné léčby je vedle antimykotik a zlepšení imunitního stavu i chirurgické odstranění infikovaného ložiska. Objevují se i pozitivní zkušenosti s posilováním imunity růstovými faktory (GM-CSF) nebo interferonem gamma a kazuistiky, které poukazují na příznivý efekt hyperbarického kyslíku (21). Navzdory všem léčebným postupům zůstává prognóza invazivní zygomykózy velmi nepříznivá (22).

Fusarium species

Invazivní fusarióza je velmi vzácná komplikace, která se objevuje u pacientů s hematologickým onemocněním a neutropenií. V obraně proti fusariové infekci hrají důležitou roli granulocyty a makrofágy. Je velmi pravděpodobné, že tímto patogenem je hostitel kolonizován a infekce propukne až při zhoršení imunitního stavu pacienta. V rámci species je v literatuře jako nejčastější patogen (cca 50%) uváděno *Fusarium solani*. Cestou vstupu do organismu jsou dýchací cesty, kolonizace trávicího traktu, onychomykóza, porušený kožní kryt, ... Mezi klinické příznaky patří horečka, významné myalgie, postižení kůže, očí, fungémie. Při terminální fungémii dochází k mnohotnému viscerálnímu poškození s následnými trombózami a infarkty. Svoji angioinvasivitou připomíná *Aspergillus* či *Zygomycetes*. Oproti *Aspergillus species* ale postihuje častěji kůži. Diagnostika je především kulturační, je však riziko záměny s jinými houbami, např. *Acremonium species* (23). *Fusarium* může být primárně rezistentní vůči amfotericinu B. Bývá však dobře citlivé na vorikonazol a posakonazol, rezistentní na itraconazol a echinokandiny (24). Podstatnou součástí úspěšné léčby je zlepšení imunitního stavu pacienta.

Scedosporium species

Invazivní mykotická infekce způsobená *Scedosporium species* je vzácná a tvoří méně než 1% IFI u imunosuprimovaných pacientů. Predisponujícím faktorem je dlouhodobá těžká neutropenie. K nejčastějším patogenům člověka v rámci této species patří *Scedosporium apiospermum* a *Scedosporium prolificans*. Výskyt infekcí tímto patogenem je častější v některých geografických oblastech (USA, Austrálie, Španělsko), velmi vzácný v ostatních. Klinické příznaky infekce *Scedosporium species* jsou velmi různorodé a velmi závislé na stupni imunodeficiency. V případě diseminované infekce je prognóza velmi špatná s mortalitou nad 75% navzdory léčbě amfotericinem B či moderními triazoly v monoterapii či v kombinaci. Zatímco *Scedosporium apiospermum* je méně virulent-

ní a dobře citlivé na amfotericin B a azoly (vorikonazol, posakonazol, ravukonazol), *Scedosporium prolificans* je vůči amfotericinu B rezistentní a v takové situaci je doporučována kombinace vorikonazolu s terbinafinem. Infekce *Scedosporium species* postihuje nejčastěji plíce (75%), vedlejší nosní dutiny, orbity a oči, CNS, kůži a poměrně často může být zachycena i fungémie (40–56%). Omylem může být špatně diagnostikována jako infekce způsobená *Aspergillus species* (25).

Ostatní

U imunosuprimovaných se dále může objevit široká škála dalších oportunních mykotických patogenů. Mezi ně patří *Acremonium*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, aj. Diagnostika raritnějších mykóz je většinou histologická přímým průkazem patogena v biotované tkáni. Součástí léčby je vedle podávání antimykotik často i chirurgické odstranění infikovaného ložiska. Volba vhodného antimykotika by měla být vedena vyšetřením citlivosti izolovaného patogena, protože tyto raritní mykózy bývají vůči používaným antimykotikům velmi často rezistentní. Součástí úspěšné léčby je zlepšení imunitního stavu pacienta.

Diskuze

Přestože stoupá počet antimykotik, nadále se nelze spolehnout na jejich příznivý efekt vůči narůstajícímu spektru oportunních mykotických infekcí. *Candida species* získává rezistenci pod expozičním tlakem azolů, používaných v humánní medicíně, ale i v zemědělství. Změny v buněčné stěně nebo plazmatické membráně vedou k poruše průniku antimykotika do buňky. Kvasinky navíc vytvářejí tzv. biofilm na katétrech. Tento biofilm je vysoce rezistentní vůči širokému spektru antimykotik. Kombinace různých mechanismů rezistence je pak příčinou selhání léčby (26). Rezistence *Aspergillus species* vůči moderním triazolům je méně častá, avšak i tam je nutné s ní počítat v situaci špatné klinické odpovědi (27). Vlákňité houby typu *Fusarium species*, *Acremonium species* aj. způsobují IFI u imunosuprimovaných pacientů rezistentní vůči amfotericinu B. *Zygomycetes* jsou primárně rezistentní vůči většině azolů a echinokandinům. Je nepochybné, že časné započatá a efektivní léčba

IFI má zásadní vliv na prognózu pacienta. Mnoho pacientů potřebuje co nejdříve pokračovat v další intenzivní léčbě cytostatiky či imunosupresivy, jejich imunitní stav zůstává dlouhodobě alterován (28). Velmi podstatnou součástí úspěšné léčby IFI je proto přesná diagnostika. Histologická diagnostika IFI ve vzorku postižené tkáně umožňuje zařadit patogena do příslušného rodu, ale na základě této informace nelze vždy jednoznačně rozhodnout o volbě vhodného antimykotika. Cílem by proto mělo být kultivačními metodami či s použitím specifického PCR určit patogena co nejpřesněji. V případě kultivačního zachytu je nezbytné provést vyšetření citlivosti (29). Orientační disková citlivost může být nepřesná, spolehlivější informaci získáme při použití Etestu. Při volbě vhodného antimykotika však musíme zohlednit nejen senzitivitu patogena vůči antimykotiku, ale celou řadu dalších faktorů, které významně ovlivňují efekt léčby. Suboptimální léčkové hladiny v krvi a/nebo v postižených tkáních, mohou být příčinou selhání léčby i v případě použití z hlediska citlivosti cíleného antimykotika. Účinnost všech antimykotik je nepochybně závislá na hladině léku v organismu. Proto je vhodné hladiny léků monitorovat (30). Antimykotika se navzájem významně liší ve svých farmakokinetických vlastnostech (průnik do tkání), v incidenci různých toxických a jiných nežádoucích účinků, v interakcích s jinými léky. Kombinace antimykotik v léčbě IFI zatím nelze široce doporučovat, protože chybí průkazná data z větších souborů. Některé menší studie však prokazují pozitivní efekt. Vhodnou indikací ke kombinaci antimykotik je důvodné klinické podezření z možné rezistence známého patogena (histologický či jiný nekultivační průkaz) a/nebo léčba IFI v situaci, kdy patogen známý není a monoterapie nepokrývá senzitivitou všechny klinicky relevantní mykotické patogeny (31, 32). Chirurgické odstranění infikované tkáně může hrát zásadní roli v léčbě invazivní infekce a to především u infekcí způsobených některými oportunními vláknitými houbami. V neposlední řadě je rekonstituce fungujícího imunitního systému (granulocyty, makrofágy, lymfocyty) v mnoha případech jedinou šancí na úspěšnou léčbu. Příznivou roli proto může hrát posilování buněčné i humorální imunity cytokiny (G-CSF, GM-CSF, interferon gamma),

granulocytárními koncentráty či monoklonálními protilátkami (efungumab).

Velkým problémem u imunosuprimovaných pacientů je délka léčby IFI. Obecně je doporučováno léčit do normalizace zánětlivých parametrů a vymizení změn na orgánech dle zobrazovacích metod. Některé mykózy ale zanechávají reziduální změny po řadu měsíců a možná i let. Pokud trvá porucha imunity, nebo dojde k její recidivě (opakovaná chemoterapie, apod.), je vhodné po intenzivní léčbě přejít na dlouhodobou sekundární prevenci vhodným antimykotikem se spektrem účinku proti původnímu patogenu. Je totiž zřejmé, že v řadě případů se léčbou nepodaří patogena z organismu zcela eliminovat (a to často ani po resekci ložiska) a mykóza bez léčby u citlivého jedince recidivuje.

Závěry

Léčba IFI u imunosuprimovaných pacientů vyžaduje komplexní přístup, dostupnost širokého spektra diagnostických postupů (zobrazovací metody, kultivační metody, sérologická a PCR diagnostika) a kvalifikovanou interpretaci laboratorních i klinických dat. Zavedení antimykotické prevence v 90. letech (flukonazol) snížilo incidenci mykóz způsobených *Candida species* (33). Široké používání preventivního podávání potentních antimykotik však může mít i negativní selekční tlak na zvýšení výskytu rezistentních kmenů kvasinek a především vláknitých hub. Včasné zahájená efektivní léčba a správně indikovaná a vedená sekundární profylaxe však významně zlepšují dosud velmi ponurou prognózu dlouhodobě významně imunosuprimovaných pacientů s invazivní mykotickou infekcí.

Podpořeno výzkumným záměrem VZ MZ ČR

– FN v Motole č. 0064203.

doc. MUDr. Petr Sedláček, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie FN v Motole
2. LF Univerzity Karlovy v Praze
V Úvalu 84, 150 06, Praha 5 – Motol
e-mail: petr.sedlacek@lfmotol.cuni.cz

Literatura

- Racil Z, Kocmanova I, Wagnerova B, Kren L, Krikavova L, Mayer J. [Invasive fungal infections in oncological patients: changes in epidemiology and diagnostics]. *Postgrad Med* 2007; 9(3): 240–250.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergilliosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3): 358–366.
- Perlot J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol* 2007; 45(4): 321–46.
- De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergilliosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor- α -neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24(7): 477–482.
- Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 Suppl 1: i5–i11.
- Zarembek KA, Sugui JA, Chang YC, Kwon-Chung KJ, Gallin JI. Human polymorphonuclear leukocytes inhibit *Aspergillus fumigatus* conidial growth by lactoferrin-mediated iron depletion. *J Immunol* 2007; 178(10): 6367–6373.
- Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergilliosis in outbreak settings. *J Hosp Infect* 2006; 63(3): 246–254.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 662–678.
- Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2007; 48(1): 1–12.
- Garey KW, Pai MP, Suda KJ et al. Inadequacy of fluconazole dosing in patients with candidemia based on Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Pharmacoevidenc Drug Saf* 2007; 16(8): 919–927.
- Charlier C, Hart E, Lefort A et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(3): 384–410.

12. Choi HW, Shin JH, Lee JS et al. [In vitro susceptibilities to caspofungin and micafungin of clinical isolates of *Candida* species.]. Korean J Lab Med 2006; 26(4): 275–281.
13. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Selection of a Surrogate Agent (Fluconazole or Voriconazole) for Initial Susceptibility Testing of Posaconazole against *Candida*: Results from a Global Antifungal Surveillance Program. J Clin Microbiol 2007.
14. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Ruchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60(2): 424–428.
15. Sobel JD, Revankar SG. Echinocandins—first-choice or first-line therapy for invasive candidiasis? N Engl J Med 2007; 356(24): 2525–2526.
16. Balashov SV, Park S, Perlin DS. Assessing resistance to the echinocandin antifungal drug caspofungin in *Candida albicans* by profiling mutations in FKS1. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(6): 2058–2063.
17. Pachi J, Svoboda P, Jacobs F et al. A randomized, blinded, multicenter trial of lipid-associated amphotericin B alone versus in combination with an antibody-based inhibitor of heat shock protein 90 in patients with invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2006; 42(10): 1404–1413.
18. Pagano L, Fianchi L, Caramatti C et al. Cryptococcosis in patients with hematologic malignancies. A report from GIMEMA–infection. Haematologica 2004; 89(7): 852–856.
19. Subramanian S, Mathai D. Clinical manifestations and management of cryptococcal infection. J Postgrad Med 2005; 51 Suppl 1: S21–S26.
20. Boucher HW, Groll AH, Chiu CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents : pharmacokinetics, safety and efficacy. Drugs 2004; 64(18): 1997–2020.
21. Spellberg B, Edwards J, Jr., Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 2005; 18(3): 556–569.
22. Pagano L, Offidani M, Fianchi L et al. Mucormycosis in hematologic patients. Haematologica 2004; 89(2): 207–214.
23. Girmenia C, Pagano L, Corvatta L, Mele L, del Favero A, Martino P. The epidemiology of fusariosis in patients with haematological diseases. Gimema Infection Programme. Br J Haematol 2000; 111(1): 272–276.
24. Lalitha P, Shapiro BL, Srinivasan M et al. Antimicrobial susceptibility of *Fusarium*, *Aspergillus*, and other filamentous fungi isolated from keratitis. Arch Ophthalmol 2007; 125(6): 789–93.
25. Caira M, Girmenia C, Valentini CG et al. Scedosporiosis in patients with acute leukemia: a retrospective multicenter report. Haematologica 2008; 93(1): 104–110.
26. Mishra NN, Prasad T, Sharma N et al. Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species. A review. Acta Microbiol Immunol Hung 2007; 54(3): 201–235.
27. Mellado E, Garcia-Effron G, Alcazar-Fuoli L et al. A new *Aspergillus fumigatus* resistance mechanism conferring in vitro cross-resistance to azole antifungals involves a combination of cyp51A alterations. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(6): 1897–1904.
28. Ali R, Ozkalemkas F, Ozelik T et al. Invasive pulmonary aspergillosis: role of early diagnosis and surgical treatment in patients with acute leukemia. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006; 5: 17 s.
29. Maida CM, Milici ME, Oliveri S. In vitro activity of fluconazole, voriconazole and caspofungin against clinical yeast isolates. J Chemother 2007; 19(3): 277–282.
30. Lewis RE. Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents. Curr Opin Pharmacol 2007; 7(5): 491–497.
31. Safdar A, Rodriguez G, Rolston KV et al. High-dose caspofungin combination antifungal therapy in patients with hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2007; 39(3): 157–164.
32. Johnson MD, Perfect JR. Combination antifungal therapy: what can and should we expect? Bone Marrow Transplant 2007; 40(4): 297–306.
33. Slavin MA, Osborne B, Adams R et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995; 171(6): 1545–1552

Lubomír Vondráček

Pochybení a sankce při poskytování chirurgické péče

Další zajímavá publikace z pera známého autora a popularizátora medicínského a zdravotnického práva. Tentokrát se autor zaměřuje na problematiku chirurgických oborů. Na deseti případech (které se skutečně staly) ukazuje a vysvětluje svým typickým čtivým způsobem chyby v postupech zdravotníků či zdravotnických zařízení, které měly soudní dohru. Kniha je určena zejména zdravotníkům – lékařům v chirurgických oborech, ale poučení v ní najdou i ostatní lékaři a samozřejmě studenti medicíny.



A5, brožovaná vazba, 96 stran, cena 240 Kč, 329 Sk, ISBN 978-80-247-2629-8, kat. číslo 1553
Grada Publishing, a. s., U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400,
www.grada.cz