

Systémové mykózy na JIP – nové diagnostické a léčebné možnosti

Haber J.¹, Novák I.²

¹I. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

²JIP I. interní kliniky Fakultní nemocnice, Plzeň

Souhrn

Během několika posledních desítek let dochází k postupnému zvyšování incidence invazivních mykotických infekcí u kriticky nemocných. *Candida* spp. jsou celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou nozokomiálních infekcí krevního řečiště. Kandidóza a ostatní invazivní mykotické infekce se manifestují ve vzestupném trendu na jednotkách intenzivní péče (JIP). Tyto mykotické infekce jsou zatíženy vysokou mortalitou od 35 % do 60 %. Preventivní opatření vzniku těchto infekcí jsou velmi lákavá, ale cena léčby je vysoká, nejen v souvislosti s náklady na léčbu, ale i rizikem vývoje rezistence a s toxicitou. Naproti tomu tzv. preemptivní léčba se u multifokálně kolonizovaných nemocných na JIP ukázala jako efektivní strategie. Moderní diagnostický přístup je tvořen užitím všech dostupných diagnostických prostředků včetně stanovení antigenů, protilátek, PCR technik, časné indikace HRCT (High Resolution Computed Tomography – počítačová tomografie s vysokým rozlišením), eventuálně histologického vyšetření. Terapie invazivních mykotických infekcí je založena na doporučeních, která se opírají o výsledky velkých validních studií: 1. vorikonazol – první volba u invazivní aspergilózy; 2. kaspofungin a vorikonazol – první volba u invazivní kandidózy (kromě amfotericinu a flukonazolu); 3. kaspofungin a vorikonazol jsou vhodné i pro empirickou antimykotickou léčbu.

Klíčová slova: invazivní mykózy – *Candida* – *Aspergillus* – antimykotika – infekce – seps

Abstract

Systemic mycosis in ICU: new diagnostic and treatment opportunities

The incidence of invasive fungal infections in the critical care setting has steadily increased in the past couple of decades. *Candida* spp. are the fourth most common cause of nosocomial bloodstream infections worldwide. Candidiasis and other invasive mycotic infections have been widely reported in intensive care units (ICU). These infections are particularly severe, with mortality rates ranging from 35% to 60%. Preventing their development is very enticing but treatment can be costly, both financially and with regard to resistance and toxicity. On the other hand pre-emptive treatment has been found a very useful strategy in reducing the incidence of ICU-acquired proven invasive mycotic infection in highly colonized patients. The modern diagnostic approach consists of using all available diagnostic means, including antigen and antibody detection, PCR techniques, early indication of high resolution CT scan and possibly tissue biopsy for histological confirmation. Current therapy recommendations are evidence based and include: 1. Voriconazole has become the 1st line treatment of invasive aspergillosis; 2. The range of antifungals used for the 1st line treatment in invasive candidiasis is now wider – caspofungin and voriconazole as well as amphotericin B and fluconazole; 3. Caspofungin and voriconazole have also proved useful in empiric antifungal therapy.

Key words: invasive mycosis – *Candida* – *Aspergillus* – antifungals – infection – sepsis

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 4, s. 197–202.

Epidemiologie

V období posledních 30 let dochází k setrvalému nárůstu sepse u nemocných přijímaných nejen na jednotky intenzivní péče (JIP). Angusova epidemiologická studie ukázala nejen velkou incidenci (3 % ze všech nemocných přijatých do nemocnice, na JIP téměř 30 % nemocných), ale zároveň odhalila narůstající trend infekčních komplikací u kriticky nemocných na JIP [1]. Ačkoliv výzkum patofyziologie sepse pokročil značně dopředu, přesto se za toto období osud nemocných nepodařilo zásadním způsobem ovlivnit. Mortalita se neustále pohybuje v rozmezí 30–50 %. Seps se stala nejčastější příčinou úmr

na JIP mimo koronární jednotky. Ukazuje se, že neexistuje žádný zásadní lék nebo postup, který dokáže nepříznivý vývoj zvrátit. Podle aktuálních doporučení se léčebná strategie opírá o komplex opatření, u nichž jednou z důležitých komponent je včasná a razantní antibiotická – antimykotická léčba [2].

Epidemiologické studie sledující vývoj etiologie sepse v posledních třech desetiletích zaznamenaly nejen vzestup gramnegativních multirezistentních infekcí, ale prokázaly zvyšující se incidenci invazivních mykotických infekcí. *Post hoc* analýzy odhalily rizikové faktory a nemocné, u kterých je možné očekávat tento typ infekčních komplikací. Převažujícím

agens mykóz byly různé druhy kandid. V naprosté převaze jde o endogenní infekci [3]. S rutinním používáním flukonazolu se postupně jednak selektovaly rezistentní kmeny [4, 5], jednak se změnil poměr infekcí způsobených *C. albicans* ve prospěch kmenů non-*albicans*. Jejich citlivost je vůči flukonazolu nižší: *Candida krusei* je primárně rezistentní, citlivost *C. glabrata* je závislá na dávce (kolísá v rozmezí 0–90 %), stejně jako *C. tropicalis* a *C. parapsilosis*.

Epidemiologická šetření prokázala, že 50 % zdravé populace má v GIT *Candida albicans*, zatímco hospitalizovaní nemocní mají díky antibiotické léčbě přítomné kandidy v GIT až v 88 % a v profilu dominují kmeny kandidy non-*albicans*. Zvýšená incidence kandidémií byla spojována s delším přežíváním nemocných, kteří jsou z podstaty základního onemocnění a intenzivních léčebných postupů velmi riziková z hlediska vzniku infekčních komplikací. Následné analýzy postupně odhalily řadu nezávislých rizikových faktorů (tab. 1), které dávají reálný předpoklad vzniku invazivních mykotických infekcí. Mezi hlavní rizikové faktory invazivní kandidózy a kandidémie patří léčba kombinací antibiotik, zavedení centrálního žilního katétru, celková parenterální výživa, kolonizace kandidami, chirurgický výkon v abdominální oblas-

ti, delší pobyt na jednotce intenzivní péče a imunoalterace [6, 7, 8] – tabulka 1.

Novější prospektivní multicentrická studie NEMIS [9] se pokusila identifikovat multivariátní regresní analýzou rizikové faktory vzniku mykotických infekcí cévního řečiště u nemocných hospitalizovaných na chirurgických JIP (tab. 2).

Tabulka 2. Rizikové faktory pro vznik mykotických infekcí cévního řečiště u nemocných hospitalizovaných na chirurgických JIP

Velký operační výkon (zejména intraabdominální chirurgický výkon)
Akutní selhání ledvin (nejčastěji jako součást MODS)
Centrální venózní katétr (zejména víceluminální)
Totální parenterální výživa

(podle 9)

Dále se v této studii prokázalo, že u kriticky nemocných je největší riziko invazivní mykotické infekce v průběhu 5.–20. dne hospitalizace na JIP [9]. Profylaktická léčba antimykotiky u nemocných s velkým rizikem naopak riziko těchto infekcí snížila.

Z výše uvedených studií vyplývá, že preventivní antimykotická léčba u nemocných s rizikovými faktory pro vznik invazivní mykotické infekce je první možností, jak pozitivně ovlivnit osud nemocných. Druhou možností je správně načasovaná preemtivní (včasná) a cílená antimykotická terapie.

Během posledních 2 dekád se kandidy staly v nemocnicích čtvrtou nejčastější příčinou infekcí cévního řečiště, a u kriticky nemocných na JIP dokonce třetí nejčastější příčinou těchto infekcí, navíc zároveň zatíženou nejvyšší mortalitou [10] – tabulka 3.

Nové diagnostické možnosti systémových mykóz

Klinické příznaky mykotické infekce nemají specifický projev, který by je odlišil od bakteriální či virové infekce. Ani rutinní biochemická a zobrazovací vyšetření nemají u infekcí mikroskopickými houbami přesvědčivý specifický nález. Na tyto infekce je proto nutné myslet a zařadit další vyšetření do palety diagnostických postupů (tab. 4).

Vedle standardních kulturačních vyšetření provádí-

Tabulka 1. Rizikové faktory systémové kandidózy

*Prolongovaná neutropenie (< 0,5 10 ⁹ /l granulocytů)
*ATB dlouhodobě (kombinace tří ATB)
*Centrální venózní katétr – dlouhodobě
*Kolonizace (> 2 ložiska)
Léčba kortikoidy
Léčba imunosupresivy
Opakované krevní převody
Parenterální výživa
Diabetes mellitus
Délka hospitalizace (> 20 dní)
Pobyt na JIP (> 3 dny)
APACHE II > 15
Ventilátor (intubace)
Močový katétr (> 7 dní)
*Hemodialýza

(podle 6, 8)

*Nezávislé rizikové faktory potvrzené multivariáční analýzou.

Tabulka 3. Infekce cévního řečiště a u kriticky nemocných na JIP

Patogen	Výskyt na 1000 příjmů	Všichni nemocní (%) (n = 20 978)	JIP nemocní (%) (n = 10 515)	Mortalita (%) (n = 6 618)
Koaguláza negativní stafylokoky	15,8	31,3	36	20,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	10,3	20,2	16,8	25,4
<i>Enterococcus</i>	4,8	9,4	9,8	33,9
<i>Candida species</i>	4,6	9,0	10,1	39,2
<i>Escherichia coli</i>	2,8	5,6	3,7	22,4
<i>Klebsiella</i>	2,4	4,8	4,0	27,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,1	4,3	4,7	38,7
<i>Enterobacter</i>	1,9	3,9	4,7	26,7
<i>Serratia</i>	0,9	1,7	2,1	27,4
<i>Acinetobacter</i>	0,6	1,3	1,6	34,0

(podle 10)

Tabulka 4. Diagnostické možnosti systémových mykóz

Metody	Techniky	Poznámka
Kultivační	hemokultura (HK) – (záchyt 50–70%)	opakované odběry BacTec; BacT/Alert (kultivace + PCR)
	bronchoalveolární laváž (BAL)	kultivační i cytologické vyšetření
	odběr z tkání a tělesných tekutin	vzorky: sputum, sliznice, stolice, moč, operační rány, drény, peritoneální tekutina
Bioptické	plíce: punkční jehlou, otevřená plicní biopsie	další tkáně: játra, sval, kost
Zobrazovací	HRCT >* rtg nativní, sonografie	nativní RTG plic: vysoká falešná negativita + nespecifické obrazy
Sérologické	Antigeny (Ag) (ELISA >* Latex)	kandidy: mannan; aspergily: galaktomannan
	protilátky (Ab)	jen u kandid; často negativní u imunoalterovaných nemocných
Molekulárně biologické	PCR FISH	krev, likvor, sputum, BAL >*HK časná detekce; není standardní vyšetření

Vysvětlivky: HRCT – High Resolution Computed Tomography – počítačová tomografie s vysokým rozlišením; PCR – polymerázová řetězová reakce; FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace; >* – výrazně přínosnější – blíže viz text HRCT; HK – hemokultura

me speciální sérologická vyšetření, mezi něž patří běžně dostupné stanovení antigenů a protilátek. V případě aspergilózy jde o stanovení antigenémie (galaktomannan) [11, 12]. Jde o velmi přínosné vyšetření s vysokou senzitivitou (94,4%) a specificitou (98,8%) a stejně vysokou pozitivní (94,4%) a negativní (98,8%) predikční hodnotou [13]. Záchyt antigenémie časově předchází nález na CT i klinické projevy, proto by se mělo stanovení antigenů stát rutinním při podezření na aspergilózu. Relativně vzácně falešně pozitivní výsledky mohou být stanoveny při nedostatečně sterilně upravené stravě u rizikových nemocných [14] a při současné léčbě piperacilin-tazobactamem [15]. V případě kandidové infekce lze v diagnostice u nemocných na JIP využívat jak antigenémie (alfa-mannan), tak i anti-mannanových protilátek. Senzitivita a specificita vyšetření antigenémie je 40%, resp. 53%, při stanovení protilátek 98%, resp. 94%. Při kombinaci obou testů (současném vyšetření) jsou hodnoty 80 %, resp. 93% [16, 17]. Při zaměření ještě na jinou složku antigenů (beta-mannan) je kumulativní senzitivita stanovení antigenémie 95% a pozitivní a negativní predikční hodnota 79%, resp. 97% [18].

Z moderních neinvazivních metod se postupně ověřují molekulárně biologické metody (polymerázová řetězová reakce – PCR) [19]. Ty však nejsou zatím běžně dostupné, ve větších centrech v ČR je však možné se napojit na grantový výzkum. Výhodou speciálních metod je časný záchyt laboratorních známek infekce. Ze zobrazovacích vyšetření využíváme standardně nativní rentgenové vyšetření, ale při podezření na plicní mykózu je mnohem přínosnější HRCT, které odhalí již diskrétní změny, které nativní rentgenové vyšetření nezobrazí [20]. Korelace klinického průběhu a nálezů v bronchoalveolární laváži (BAL) – ve srovnání s nálezem při standardním rentgenovém vyšetření proti CT – prokázala signifikantně vyšší přínos CT, a to z hlediska vyšší senzitivity (89% vs 58%, $p < 0,0001$), negativní predikční hodnoty (78 % vs 47 %, $p < 0,0001$) a přesnosti nálezů (90 % vs 68 %, $p < 0,0001$). Autoři studie [21] proto doporučují při negativě standardního rentgenového snímku doplnit vždy HRCT vyšetře-

ní. Doporučené diagnostické postupy při podezření na plicní postižení shrnuje Machmayer [22].

Sonografie parenchymatálních orgánů (slezina, játra, ledviny) může odhalit četné drobné mikroabscesy, které jsou průvodním jevem orgánové kandidózy. Kultivační vyšetření je základem, ale jeho přínos je dost pozdní. BAL lze považovat za rutinní vyšetření. Ukazuje se, že v případě plicní aspergilózy je přínosné ze vzorku BAL vyšetřit i galaktomannan [23]. Bioptické vyšetření k přímému průkazu invazivní mykózy (transtorakální nebo otevřená plicní biopsie, biopsie jater) je nejpřínosnější [24], avšak pro závažný stav pacienta ho nelze často provést, proto těžiště v diagnostice systémových (orgánových) mykóz spočívá v neinvazivních metodách.

Výsledky vyšetření získá klinik až s určitou časovou prodlevou, a proto se v hodnocení akutního klinického stavu a při následné terapeutické rozvaze postupuje především empiricky (zahájení léčby především na základě zhodnocení klinického stavu a rizikových faktorů) a preemptivně (časné zahájení léčby na základě vysoce suspektních nálezů laboratorních, sérologických a/nebo HRCT) (tab. 5). Vysoká mortalita u již rozvinuté systémové mykózy je důvodem, proč se péče o tyto nemocné zaměřuje na profylaxi, a to zejména u nemocných s akutní leukémií, u allogenických transplantací kostní dřeně a transplantace jater.

Tabulka 5. Rozdělení invazivních mykóz do 4 skupin a tomu odpovídajících léčebných přístupů podle stupně diagnostické jistoty (podle 25)

Stupeň diagnostické jistoty	Léčebný přístup
Prokázaná mykóza (proven)	specifická (cílená) léčba
Pravděpodobná (probable)	preemptivní léčba (včasná)
Možná (possible)	empirická léčba
Riziko invazivní mykózy (risk)	profylaxe

Nové terapeutické možnosti invazivních mykóz

Indikace antimykotik se řídí hledisky výsledků klinických studií („evidence based medicine“ = statisticky významné, průkazné výsledky) a doporučeními panelu expertů mezinárodních odborných společností.

V případě empirické, preemptivní léčby i antimykotické profylaxe hraje významnou roli stav rezistence na oddělení (epidemiologická situace).

V roce 2003 byla paleta antimykotik obohacena o nové preparáty (kaspofungin – Cancidas®, vorikonazol – Vifend®, které jsou dnes již běžně dostupné. Základní srovnání přináší práce Ullmana [26].

Výsledky klinických studií s novými preparáty změnily léčebné postupy u nejčastějších invazivních mykóz – u kandidózy a aspergilózy. Vorikonazol je prvním antimykotikem s lepším výsledkem (klinické odpovědi i přežití) u invazivní aspergilózy než dosud konvenční amfotericin B (c-AmB), a vorikonazol se tak stal se v této indikaci lékem 1. volby. Rozšířila se také skupina antimykotik vhodných k nasazení u invazivní kandidózy. Dosud byla 1. linie zastoupena pouze c-AmB s následným podáváním flukonazolu [27]. Nyní jsou vedle c-AmB a flukonazolu zařazeny mezi léky 1. řady jak vorikonazol, tak kaspofungin. V empirické léčbě byl dosud k dispozici jediný preparát – c-AmB. Na základě studií se i v této indikaci rozšířily léčebné možnosti o vorikonazol a kaspofungin. V následujícím textu jsou stručně uvedeny klinické studie, na základě kterých byly stanoveny nové postupy v léčbě invazivních mykóz.

Invazivní kandidóza

Kaspofungin

Ve dvojité slepé studii [28] invazivní kandidózy a kandidémie dosáhl kaspofungin ($n = 109$) proti c-AmB ($n = 115$) globálně podobných výsledků (celková odpověď – RR 73,4 % vs 61,7 %) a ve specifikované skupině lepších (!) (RR 80,7 % vs 64,9 %). Soubor nemocných byl stratifikován podle skóre APACHE II a neutropenie. Kaspofungin se tak stal dalším z léků 1. volby pro invazivní kandidózu [29].

Vorikonazol

Zcela aktuálně byla publikována práce [30] srovnávající vorikonazol (Vori) (6 mg/kg i. v. po 12 hodinách 1. den, poté 3 mg/kg po 12 hodinách) s konvenčním postupem (AmB/Flu: c-AmB 0,7–1,0 mg/kg/den, 3–7 dní + následně Flukonazol 400 mg/den p. o.) v primární léčbě kandidémie u non-neutropenických pacientů (skóre APACHE II: 13,8, resp. 14,7). V prospektivní randomizované otevřené studii ($n = 370$ hodnotitelných probandů) bylo v primární analýze dosaženo úspěchu po 12 týdnech u 40,72 % (Vori) a u 40,7 % ve skupině AmB/Flu, tj. Vori prokázal non-inferioritu (viz dále). Po skončení léčby byl poměr výsledků Vori vs AmB/Flu 65,1 % vs 71,3 % a přežití 63,3 % vs 57,7 %. Výsledky svědčí pro nejméně stejnou účinnost Vori ve srovnání s konvenčním postupem. Vorikonazol tak rozšířil léky 1. linie v léčbě invazivní kandidózy a kandidémie.

Invazivní aspergilóza

Vorikonazol

Výsledky randomizované srovnávací nezaslepené studie hodnocené nezávislým panelem odborníků – vorikonazol vs c-AmB [31] u „jisté“ a „pravděpodobné“ [25] invazivní aspergilózy – byly podkladem zařazení vorikonazolu jako léku 1. volby u invazivní aspergilózy. Vorikonazol v této studii poprvé dosáhl lepších výsledků než dosud užívaný c-AmB. Ve skupině Vori byla celková odpověď (RR) 52,8 % (kompletní odpověď: CR 20,8 %, částečná odpověď: PR 31,9 %), v rameni s c-AmB pak 31,6 % (CR 16,5 %, PR 15,0 %). Rozdíl v RR mezi oběma rameny byl 21,2 %. Vori dosáhl statisticky významně lepších výsledků také z hlediska přežití: přežití 70,8 % proti 57,9 % u c-AmB (tab. 6, obr. 1). Z hlediska tolerance významně vyšší počet nemocných dokončil plánovanou 12týdenní léčbu. Hlubší analýza této studie [32] se zaměřila na efekt 2. linie léčby, tj. na úspěch léčby po přechodu (z důvodu intolerance nebo nedostatečného efektu) z vorikonazolu (35/144, tj. 24 % nemocných) a c-AmB (107/133, tj. 70 %) na jiné, konvenčně dostupné antimykotikum. Analýza prokázala lepší efekt u skupiny začínající v 1. linii vorikonazolem (RR = 53%) než ve skupině primárně léčených c-AmB (RR = 33%) ($p < 0,01$). Ze závěru studie vyplývá další podpora pro nasazení vorikonazolu v 1. linii u invazivní aspergilózy.

Kaspofungin

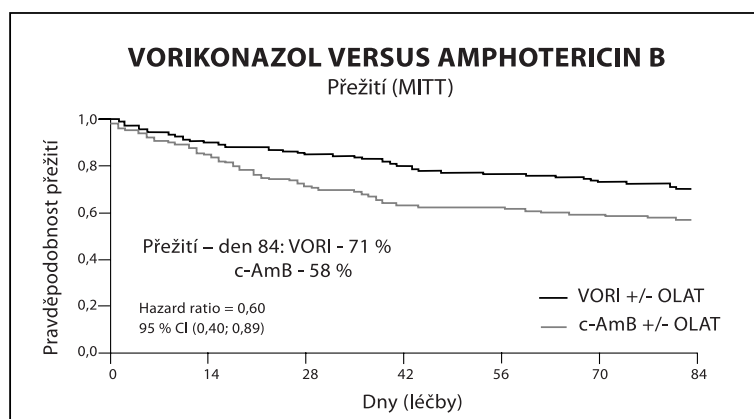
V nekomparativní otevřené studii (po selhání konvenčních antimykotik) u invazivní aspergilózy [33], byla celková odpověď (RR) 45 % (37/83), z toho bylo 32/64 (50 %) s invazivní aspergilózou a 3/13 (23 %) s diseminovanou formou. Studie se stala podkladem pro zařazení kaspofunginu jako léku 2. linie u invazivní aspergilózy, tj. po selhání předchozí léčby.

Tabulka 6. Srovnávací studie Vori vs c-AmB u invazivní aspergilózy* [31]

	CR/PR	95% CI	Přežití	Dny léčby (medián)
Vori	52,8 %	32,9 %	70,8 %	77 dní
c-AmB	31,6 %	10,4 %	57,9 %	11 dní

*Výsledky ve 12. týdnu.

Zkratky: CR – kompletní remise; PR – částečná remise



Obr. 1. Srovnání přežití (MITT) po Vori a c-AmB [31]

MITT: Modified Intent to Treat (význam: skupina hodnotitelných nemocných)

OLAT: Other Licensed Antimycotics (jiná registrovaná antimykotika)

Empirické studie

Vorikonazol

Ve srovnávací otevřené studii u nemocných s febrilní neutropenií: vorikonazol (n = 415) vs AmBisome (L-AmB) (n = 422) [34] byly výsledky (RR – celková odpověď) v rameni s Vori v celkovém hodnocení horší: 26 % vs 30,6 %, a to i hraničně statisticky (při CI 95 % v intervalu -10,6 % až 1,6 %). V hodnocení studie bylo standardně použito „kompozitní skóre“ (kritéria: 1. bez relapsu infekce, 2. přežití 7 dní po skončení léčby, 3. předčasné přerušení léčby, 4. odeznění horečky během neutropenie, 5. úspěšná léčba 1. linií studovaných antimykotik). Nepodařilo se tak prokázat stejnou účinnost Vori jako L-AmB, tj. podle stanoviska FDA Vori nedosáhl „non-inferiority“ (limit tzv. non-inferiority je do minus 10 %). Tento výsledek byl stejný i v podskupinách bez závislosti na tom, zda nemocní dostávali granulocytární růstové faktory (G-CSF) nebo ne, stejně tak byl nezávislý i na podané (či nepodané) antimykotické profylaxi. Ve skupině Vori však došlo u významně menšího počtu nemocných k selhání léčby – k opětovnému vzplanutí infekce (break-through) (1,9 %, n = 8 vs 5 %, n = 21, p = 0,02) a tento rozdíl byl nejvýznamnější v podskupině nejrizikovějších nemocných (allogenní i autologní transplantace kostní dřeně, intenzivní léčba akutní leukémie). U dokumentovaných infekcí selhal v případě aspergilové infekce Vori vs L-AmB u 4 vs 13 nemocných, u kandidóz u 2 vs 6, u zygomýkóz u 2 vs 0. Jde o velmi rozsáhlou a seriózní studii (počet nemocných, srovnání proti AmBisomu), která staví vorikonazol do 1. linie empirické léčby u nejtěžších nemocných, zejména akutních hemoblastóz. Výsledky této studie vyvolaly kritickou diskusi o metodice hodnocení empirických studií.

Kaspofungin

Ve dvojité slepé prospektivní srovnávací studii [35] proti AmBisomu u febrilní neutropenie dosáhl kaspofungin non-inferiority, tj. srovnatelných výsledků (ORR/celková klinická odpověď: 33,9 % vs 33,7 %) s lepší tolerancí léčby. Kaspofungin se tak zařadil do širší palety 1. linie empirické antimykotické léčby.

Souhrn doporučených léčebných postupů invazivní kandidózy a aspergilózy založené na výsledcích klinických studií („evidence based“) uvádí tabulka 7.

Tabulka 7. Diagnózy a léčba

Základní diagnóza	Léčba 1. řady	Léčba 2. řady
Invazivní aspergilóza	VORI	ABLC, ABCD, CASPO, c-AmB, ITRA
Systémová kandidóza	CASPO, VORI, c-AmB + FLU	ABLC, ABCD, ITRA, ±5-FC

Vysvětlivky: c-AmB – konvenční amfotericin B; VORI – vorikonazol (Vfend); ABCD – Abelcet; ABLC – Amphocil; CASPO – kaspofungin (Cancidas); ITRA – itraconazol (Sporanox); FLU – flukonazol (Mycamax, Diflucan) 5-FC-flucytosin (Ancotil)

Závěr

Nová antimykotika významně zlepšila výsledky léčby invazivních mykóz, a to i z hlediska přežití. Procento neúspěchu však zůstává stále relativně vysoké, proto současný stav lze považovat jen za dílčí úspěch. Při dalším rozvoji intenzivní medicíny, díky lepším možnostem léčby závažných onemocnění a vyššímu počtu úspěšně léčených těchto nemocných, kteří by dříve zemřeli na základní onemocnění, lze očekávat nárůst oportunních infekcí a zejména jejich negativní vliv na celkový výsledek léčby. Proto je neustále nutné zlepšovat jednak diagnostické možnosti s cílem včasného zachytu invazivní mykózy, aktualizovat a srovnávat epidemiologická data [36], sledovat stav rezistence [37] a aktualizovat doporučené postupy [38], které ze získaných dat vycházejí. V oblasti terapie je možné očekávat nová antimykotika – nové triazoly (posaconazol), echinokandidy (micafungin, anidulafungin). Významné rezervy jsou ve využití kombinační léčby. Základem úspěchu léčby invazivních mykóz však stále zůstává postoj lékařů, kteří musí na možnost invazivní mykotické infekce myslet.

Literatura

1. **Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J. et al.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, 7, p. 1303–1310.
2. **Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H. et al.** Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, 3, p. 858–873; *Review Crit. Care Med.*, 2004, 32, 6, p. 1448; *Crit. Care Med.*, 2004, 32, 10, p. 2169–2170.
3. **Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., Moss, M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 16, p. 1546–1554.
4. **Pfaller, M. A., Messer, S. A., Houston, A. et al.** National Epidemiology of Mycoses Survey: A Multicenter Study of Strain Variation and Antifungal Susceptibility Among Isolates of *Candida* Species. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998, 31, 1, p. 289–296.
5. **Fekete-Forgács, K., Gyüre, K., Lenkey, B.** Changes of virulence factors accompanying the phenomenon of induced fluconazole resistance in *Candida albicans*. *Mycoses*, 2000, 43, 7/8, p. 273–279.
6. **Vincent, J. L., Anaissie, E., Bruining, H. et al.** Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic candida infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med.*, 1998, 24, p. 206–216.
7. **Kam, L. W., Lin, J. D.** Management of systemic candidal infections in the intensive care unit. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2002, 1, 59, 1, p. 33–41.
8. **Viudes, A., Peman, J., Canton, E. et al.** Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002, 21, 11, p. 767–774.
9. **Blumberg, H. M., Jarvis, W. R., Soucie, J. M. et al.** (the NEMIS Study Group). Risk Factors for Candidal Bloodstre-

- am Infections in Surgical Intensive Care Unit Patients: The NEMIS Prospective Multicenter Study. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 15, 33, 2, p. 177–186.
10. **Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S. M. et al.** Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 1, 39, 3, p. 309–317.
 11. **Maertens, J., Verhaegen, J., Lagrou, K. et al.** Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood*, 2001, 97, 6, p. 1604–1610.
 12. **Maertens, J., Theunissen, K., Verbeken, E. et al.** Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br. J. Haematol.*, 2004, 126, 6, p. 852–860.
 13. **Maertens, J., Van Eldere, J., Verhaegen, J. et al.** Use of Circulating Galactomannan Screening for Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *J. Inf. Dis.*, 2002, 186, p. 1297–1306.
 14. **Letscher-Bru, V., Cavalier, A., Pernot-Marino, E. et al.** *Aspergillus* galactomannan antigen detection with Platelia®. *J. Mycol. Med.*, 1998, 8, p. 112–113.
 15. **Walsh, T. J., Shoham, S., Petraitiene, R. et al.** Detection of Galactomannan Antigenemia in Patients Receiving Piperacillin-Tazobactam and Correlations between In Vitro, In Vivo, and Clinical Properties of the Drug-Antigen Interaction. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42, 10, p. 4744–4748.
 16. **Sendid, B., Tabouret, M., Poirot, J. L. et al.** New Enzyme Immunoassays for Sensitive Detection of Circulating *Candida albicans* Mannan and Antimannan Antibodies: Useful Combined Test for Diagnosis of Systemic Candidiasis. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, 37, 5, p. 1510–1517.
 17. **Sendid, B., Caillot, D., Baccouch-Humbert, B. et al.** Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, 41, 10, p. 4551–4558.
 18. **Sendid, B., Jouault, T., Coudriau, R. et al.** Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42, 1, p. 164–171.
 19. **Hebart, H., Löffler, J., Meisner, C. et al.** Early Detection of *Aspergillus* Infection after Allogeneic Stem Cell Transplantation by Polymerase Chain Reaction Screening. *J. Infect. Dis.*, 2000, 181, p. 1713–1719.
 20. **Heussel, C. P., Kauczor, H. U., Heussel, G. E. et al.** Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients and in Bone Marrow and Blood Stem-Cell Transplant Recipients: Use of High-Resolution Computed Tomography. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 3, p. 796.
 21. **Schueller, G., Matzek, W., Kalhs, P., Schaefer-Prokop, C.** Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography. *Eur. J. Radiol.*, 2005, 53, 3, p. 489–494.
 22. **Maschmeyer, G., Beinert, T., Buchheidt, D. et al.** Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann. Hematol.*, 2003, 82, Suppl 2, S118–S126.
 23. **Klont, R. R., Mennink-Kersten, M. A. S. H., Verweij, P. E.** Utility of *Aspergillus* Antigen Detection in Specimens Other than Serum Specimens. *CID*, 2004, 39, 15, p. 1467–1474.
 24. **Zihlif, M., Khanchandani, G., Ahmed, H. P. et al.** Surgical lung biopsy in patients with hematological malignancy or hematopoietic stem cell transplantation and unexplained pulmonary infiltrates: Improved Outcome with specific diagnosis. *Am. J. Hematol.*, 2005, 78, 2, p. 94–99.
 25. **Haber, J.** Mezinárodní konsensus k definici invazivních mykotických infekcí u nemocných s maligním onemocněním a po transplantaci hematopoetických buněk. *Transfuz. Hemat. dnes*, 2002, 2, s. 72–76.
 26. **Ullmann, A. J.** Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Current. Med. Research Opinion*, 2003, 19, 4, p. 263–271.
 27. **Rex, J. H., Walsh, T. J., Sobel, J. D. et al.** Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 30, p. 662–678.
 28. **Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C. et al.** Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *NEJM*, 2002, 347, p. 2020–2029.
 29. **Walsh, T. J.** Echinocandins an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. *NEJM*, 2002, 347, 5, p. 2001.
 30. **Kullberg, B. J., Pappas, P., Ruhnke, M. et al.** Voriconazole compared to a strategy of amphotericin B followed by fluconazole for treatment of candidaemia in non-neutropenic patients. In 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague June 2004, Abstract: M-1761.
 31. **Herbrecht, R. et al.** Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *NEJM*, 2002, 347, p. 408–415.
 32. **Boucher, H. W., Herbrecht, R., Bennett, J. E. et al.** The Strategy of Following voriconazole (VRC) vs Amphotericin B (AMB) with Other Licensed Antifungal Therapy (OLAT) for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis (IA) Citation: 43rd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September, 2003, page 446 Abstract: M-964
 33. **Maertens, J., Raad, I., Petrikos, G. et al.** Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 1, 39, 11, p. 1563–1571.
 34. **Walsh, T. J., Pappas, P., Winston, D. J. et al.** Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *NEJM*, 2002, 24, 346, 4, p. 225–234.
 35. **Walsh, T. J., Teppler, H., Donowitz, G. R. et al.** Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 30, 351, 14, p. 1391–1402.
 36. **Kibbler, C. C.** Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J. Hosp. Infect.*, 2003, 54, 1, p. 18–24.
 37. **Ostrosky-Zeichner, L., Rex, J. H., Pappas, P. G. et al.** Antifungal Susceptibility Survey of 2,000 Bloodstream *Candida* Isolates in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47, 10, p. 3149–3154.
 38. **Böhme, A., Ruhnke, M., Buchheidt, D. et al.** Treatment of fungal infections in hematology and oncology Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, 2003, 82, Suppl 2, S133–S140.
 39. **Klastersky, J.** Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia – more rational and less empirical? *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 14, p. 1445–1447.
- Poznámka: Práce byla přednesena na satelitním sympozium firmy Pfizer na konferenci ČSARIM 1. 10. 2004 v Liberci. Je podpořována firmou Pfizer.
- Došlo 22. 4. 2005.
Přijato 17. 5. 2005.
- Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jan Haber, CSc.
I. interní klinika VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: janhaber@guick.cz