

DOPORUČENÍ ODBORNÝCH SPOLEČNOSTÍ

Léčba invazivních mykotických infekcí u imunoalterovaných nemocných – doporučení odborných společností*

Haber Jan¹, Mayer Jiří², Dragoň Luboš³

¹I. interní klinika – klinika hematologie VFN a 1. LF UK Praha,

²Interní hematologická klinika, FN Brno a LF MU v Brně,

³Národní onkologický ústav, Bratislava, Slovensko

Souhrn

V prvním ze série tří článků, prezentující doporučené postupy léčby invazivních mykotických infekcí, jsou uvedena jednak kritéria IDSA (Infectious Diseases Society of America) pro hodnocení kvality klinických studií, jednak definice invazivní mykotické infekce, které představují aktualizované konsenzuální závěry společné (EORTC/MSG) pracovní skupiny evropských (EORTC) a amerických (MSG) specialistů v lékařské mykologii.

Klíčová slova: doporučené postupy – invazivní mykotické infekce

Abstract

Guidelines for the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients

A national working group representing clinicians, microbiologists, and different specialist medical societies and working groups prepared evidence-based guidelines for the treatment of established invasive fungal infections. In this article, the first one of a series of three, the evidence criteria of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) used for assessing the quality of clinical trials, and EORTC/MSG Consensus Group for definitions of invasive fungal disease, are presented.

Key words: guidelines – invasive fungal infection

Anest. intenziv. Med., 20, 2009, č. 1, s. 31–35

Úvod

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

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

Ze zastoupení zúčastněných pracovišť je zřejmé, že invazivní mykózy přerostly původní rámec hematologických pacientů a staly se závažnou komplikací také u hospitalizovaných na JIP všech druhů, dá-

le u širokého spektra imunoalterovaných nemocných včetně HIV pozitivních a v neposlední řadě také u nemocných po transplantaci solidních orgánů.

Jednotliví účastníci, vyjmenovaní níže, zastupovali následující odborné společnosti a pracovní skupiny: Česká hematologická společnost ČLS JEP, Pracovní skupina CELL (The Czech Leukemia Study group for Life), Pracovní skupina Dětské hematologie, Česká onkologická společnost ČLS JEP, Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP, zástupci poradního sboru pro kategorizaci léčiv ČLS JEP. Přípravy odborného zasedání i vlastního jednání se účastnili kolegové ze Slovenska a následný text lze považovat za výsledek mezinárodní spolupráce a za základ společných česko-slovenských doporučených postupů.

Seznam účastníků

Jan Haber¹, Jiří Mayer², Zdeněk Ráčil², Naďa Malátová³, Michal Kouba⁴, Petr Sedláček⁵, Edgar Faber⁶, Ivan Herold⁷, Peter Múdry⁸, Luboš Dragoň⁹, Iva Koc-

*Vydáno se svolením redakční rady časopisu Vnitřní lékařství, publikováno [Vnitř. Lek., 2008 Dec; 54 (12):1171–3].

manová¹⁰, Michal Karas¹¹, Vladimír Buchta¹², Jan Vydra¹³, Michal Kolář¹⁴, Jan Trupl¹⁵, Vilma Marešová¹⁶, Hanuš Rozsypal¹⁶, Otakar Nyč¹⁷, Karel Cwiertka¹⁸

¹¹Interní klinika – klinika hematologie VFN a 1. LF UK Praha

²Interní hematoonkologická klinika FN Brno a LF MU v Brně

³Laboratoř lékařské parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře, Nemocnice České Budějovice, a. s.

⁴Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

⁵Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

⁶Hematoonkologická klinika FN Olomouc

⁷ARO, Klaudiánova nemocnice Mladá Boleslav

⁸Klinika dětské onkologie, FN Brno a LF MU v Brně

⁹Národní onkologický ústav, Bratislava, Slovensko

¹⁰Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

¹¹Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

¹²Ústav klinické mikrobiologie LFHK UK a FN Hradec Králové

¹³Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady, Praha

¹⁴KAR VFN a 1. LF UK, Praha

¹⁵Klinika laboratorní medicíny SYNLAB s r.o., Bratislava, Slovensko

¹⁶Infekční klinika FN Na Bulovce, Praha

¹⁷Ústav lékařské mikrobiologie FN Motol, Praha

¹⁸Onkologická klinika FN Olomouc

Metodika analýzy klinických studií z pohledu medicíny založené na důkazech

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

Definice infekce, terminologie

Definice kandidové infekce, terminologie

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

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

Podle stupně diagnostické jistoty se rozlišují tři stupně:

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

ad 1) Prokázané invazivní kandidové onemocnění

Průkaz je založen na:

1. histo/cytopatologickém průkazu kvasinek (u *Candida* spp. i hyf nebo pseudohyf) ze vzorku tkáně (s výjimkou sliznic) získaného aspirací tenkou jehlou nebo biopsií;
2. pozitivní kultivaci ze vzorku získaného sterilním odběrem z normálně sterilního místa (s výjimkou moči, dutin a sliznic), které klinicky nebo radiologicky odpovídá místu infekce;

Tabulka 1. Síla doporučení k léčebným postupům na základě kvality klinických studií – podle CDC (Center for Disease Control)

Síla důkazu doporučení	
A	zásadní důkaz pro doporučení léčby jak z hlediska účinnosti, tak dobrého klinického efektu zásadně doporučeno
B	silný nebo středně silný důkaz pro doporučení z hlediska účinnosti, ale jen s mírným klinickým efektem všeobecně doporučeno
C	nedostatečná síla důkazu pro doporučení nebo proti němu, nebo klinický efekt nepřeváží nežádoucí účinky (např. toxicita léku, lékové interakce...) nebo alternativní postup možnost volby
D	středně silný důkaz proti použití pro neúčinnost nebo pro možnost nežádoucího klinického výsledku léčby všeobecně nedoporučeno
E	silné důkazy pro nedostatečnou účinnost nebo nepříznivý klinický efekt zásadně nedoporučeno
Kvalita důkazu doporučení	
I	důkaz alespoň z jedné řádně randomizované kontrolované studie
II	důkaz alespoň z jedné nerandomizované dobře připravené (study design) klinické studie; kohorty nebo case-control analytické studie (zejména multicentrické); zásadní výsledky z experimentálních studií bez kontrolního souboru
III	stanovisko respektovaných autorit na základě klinické zkušenosti nebo deskriptivních studií

(upraveno podle [2, 3])

3. nálezu v hemokultuře *Candida* spp. a jiných kvasinek, současně s klinickými projevy, které odpovídají infekci prokázanou mikroskopickou houbou.

ad 2) Pravděpodobné invazivní kandidové onemocnění

Pravděpodobná diagnóza je definovaná přítomností alespoň jednoho z faktorů charakterizujících stav hostitele (např. febrilní neutropenie), jednoho mikrobiologického kritéria (např. přímý mikroskopický průkaz, nebo nepřímý průkaz – pozitivita sérologických testů – mannan antigen), jednoho velkého (nebo dvou malých) klinických kritérií (např. mikroabscesy v játrech a ve slezině, nebo endoftalmitida) s klinickými projevy odpovídajícími infekci postiženého místa (orgánu).

ad 3) Možné invazivní kandidové onemocnění

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

Definice aspergilové infekce

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

- **Prokázaná IA** – v tomto případě je nezbytný histopatologický a/nebo kulturační průkaz *Aspergillus* spp. v primárně sterilním materiálu (tkáň, mozkomíšní mok apod.).
- **Pravděpodobná IA** – definice pravděpodobné IA vyžaduje přítomnost alespoň jednoho z kritérií z každé ze tří kategorií: rizikových faktorů, klinických příznaků (včetně nálezu při použití zobrazovacích metod, zejména vysoce rozlišovacího CT plic – HRCT plic) a mikrobiologického průkazu (kulturační průkaz *Aspergillus* spp. v materiálu z dýchacích cest nebo pozitivní záchyt galaktomannanu v krvi, tekutině získané bronchoalveolární laváží nebo z mozkomíšního moku pomocí testu Platelia® *Aspergillus*, Bio-Rad, Francie a konečně vyšetření 1,3-β-D glukanu ze séra pomocí testu Fungitell™, Associates of Cape Cod, USA).
- **Možná IA** – o možné IA lze hovořit u pacienta s rizikovými faktory, u kterého jsou současně přítomny klinické příznaky vysoce pravděpodobně zapříčiněné IA (včetně nálezu při použití zobrazovacích metod, zejména vysoce rozlišovacího CT plic

– HRCT plic), ale mikrobiologický průkaz IA chybí.

Kategorie „jisté“ IA může být použita pro jakéhokoli pacienta (tj. bez ohledu na imunokompetenci), zatímco kategorie „pravděpodobné“ a „možné“ IA jsou navrženy pouze pro imunokompromitované pacienty. Infekce definované jako pravděpodobné a prokázané jsou většinou autorů považovány za invazivní aspergilózu. Je to hlavně z toho důvodu, že splnění kritéria „pravděpodobné IA“ u imunokompromitovaného nemocného představují již velmi vysokou pravděpodobnost, že jeho stav je vyvolán IA. Odpověď na antimykotickou léčbu je také pro skupinu prokázané a pravděpodobné IA srovnatelná [5].

Následující doporučené postupy léčby invazivních mykotických infekcí – kandidózy a aspergilózy, jsou založeny na výsledcích kvalitních randomizovaných studií. Splňují tak kritéria „medicíny založené na důkazech“. Je však zřejmé, že pro některá doporučení nebyly randomizované klinické studie provedeny (např. vynětí katétru) a hlavní váha doporučení vychází z klinické zkušenosti. Tento příklad odpovídá našemu názoru, že doporučené postupy je nutné brát jen jako hrubnou osnovu zásadních postupů, avšak v případě konkrétního pacienta – při rozhodování u lůžka – je potřeba komplexní posouzení stavu nemocného zkušeným klinikem s reflexí mnoha faktorů, které do textu doporučených postupů nelze vměstnat.

Literatura

1. **Cordonnier, C., Calandra, T.** The first European conference on infections in leukaemia: Why and how? *European Journal of Cancer Supplements*, 2007, 5, p. 2–4.
2. **Kish, M. A.** Guide to development of practice guidelines. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, p. 851–854.
3. **Dykewicz, C. A.** Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, p. 139–144.
4. **Ascioglu, S., Rex, J. H., 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, p. 7–14.
5. **De Pauw, B., Walsh, T. J., Donnelly, J. P. et al.** Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 46, p. 1813–1821.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jan Haber, CSc.
I. interní klinika VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: jan.haber@vfn.cz