

Invazivní mykotické onemocnění: terminologie, definice, léčebné přístupy – aktualizace 2009

Haber Jan, Forsterová Kristina

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

Souhrn

Invazivní mykotická onemocnění jsou dnes reálnou součástí léčby nejen maligních onemocnění, ale stávají se aktuálním problémem i na jednotkách intenzivní péče. V roce 2002 byla publikována kritéria definující „jistou“, „pravděpodobnou“ a „možnou“ diagnózu invazivní mykózy, a tak sjednotila množství výrazů a popisů, které byly v této oblasti do té doby nekoncepčně používány. Tyto definice byly přijaty jak v Evropě, tak v USA a v roce 2008 byly aktualizovány. V přehledovém článku tato aktualizovaná kritéria uvádíme. Dále uvádíme charakteristiky jednotlivých léčebných přístupů (profylaxe – empirická – preemptivní – cílená léčba) a v závěru pak kritéria hodnocení léčebné odpovědi u mykotického onemocnění. Cílem je sjednotit přístupy a formální kritéria v této medicínské disciplíně, a tak vytvořit základ pro multicentrické studie a přinejmenším základ pro spolupráci mezi různými pracovišti.

Klíčová slova: definice – invazivní mykotické onemocnění – jistá diagnóza – pravděpodobná diagnóza – možná diagnóza – profylaxe – empirická léčba – preemptivní léčba – cílená léčba – odpověď na léčbu

Abstract

Invasive fungal disease: terminology, definition and therapeutic approach – 2009 update

The treatment of invasive fungal disease (IFD) has become a regular component of the complex treatment of hematological malignancies and IFD has become a problem in ICU patients as well. In an effort to improve the communication between physicians and clinical researchers, and to improve the understanding of the different terms used inconsistently to describe the same medical situation or diagnosis, a panel of experts first published definitions of opportunistic invasive fungal diseases in 2002. They were later accepted both in Europe and the USA and updated in 2008. We review the new data and characteristics of the various treatment approaches (prophylactic – empiric – pre-emptive – and targeted therapy) in the context of the level of certainty of the diagnosis of IFD (proven – probable – possible IFD) and finally we present the definitions used for the response to therapy (complete – partial remission – failure).

Keywords: invasive fungal disease (IFD) – revised definitions – prophylaxis – empiric – pre-emptive – targeted therapy – proven, probable, possible IFD

Anest. intenziv. Med., 21, 2010, č. 1, s. 31–37

Terminologie

Pracovní skupina evropských a amerických odborníků v mykologii (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) uveřejnila v roce 2002 [1] konsenzuální návrh definic a kritérií, které ujednotily množství synonym dosud používaných pro určení invazivních mykotických infekcí, a dala pojmem jednotný obsah. Později se o návrzích opět diskutovalo [2], zejména z pohledu nových diagnostických možností a s uplatněním pro širší spektrum nemocných s imunitním deficitem, až nakonec v roce 2008 byly definice v některých aspektech aktualizovány [3].

Komise odborníků navrhla 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. Termín „invazivní mykotická infekce“ (invasive fungal infection – IFI) navrhla zaměnit za termín „invazivní mykotické onemocnění“ (invasive fungal disease – IFD), neboť mnohem lépe vystihuje fakt, že jde o systémové onemocnění způsobené mykotickou infekcí [3].

Definice mykotické infekce, diagnóza invazivního mykotického onemocnění

Na základě výsledků vyšetření jsou definovány tři úrovně jistoty diagnózy invazivního mykotického onemocnění:

1. diagnóza „jistá“,
2. diagnóza „pravděpodobná“,
3. diagnóza „možná“.

Zařazení do jednotlivých skupin (jistá, pravděpodobná, možná) vyžaduje splnění minimálních kritérií,

Tabulka 1. Prokázané invazivní mykotické onemocnění – kritéria (podle [3])

Způsob vyšetření a původ vzorku	Vláknité houby*	Kvasinky*
Mikroskopie: sterilní materiál	Průkaz (histo- cytopatologický nebo přímou mikroskopií+) vláken ve vzorku tkáně získaného aspirací tenkou jehlou nebo biopsií tkáně s průkazným vztahem k okolní poškozené tkáni.	Průkaz (histo- cytopatologický nebo přímou mikroskopií+) kvasinek (u <i>Candida spp.</i> i hyf nebo pseudohyf++) ve vzorku tkáně získaného aspirací tenkou jehlou nebo biopsií tkáně z normálně sterilního místa (s výjimkou sliznic).
Kultivace		
sterilní materiál	Pozitivní kultivace ze vzorku získaného sterilním odběrem z normálně sterilního místa, které klinicky nebo radiologicky odpovídá místu infekce, s výjimkou vzorků z BAL, z paranasálních dutin a z moči.	Pozitivní kultivace ze vzorku získaného sterilním odběrem z normálně sterilního místa (včetně z drénů zavedených in situ před méně než 24 hodinami), které klinicky nebo radiologicky odpovídá místu infekce.
krev	Průkaz vláknité houby ** v hemokultuře (např. <i>Fusarium</i>) při současných známkách probíhající infekce.	Průkaz kvasinek v hemokultuře (<i>Candida</i> a <i>Cryptococcus sp.</i>)
Sérologie: mozkomíšní mok	nelze	Průkaz antigenu kryptokoka v mozkomíšním moku indikuje diseminovanou kryptokokózu.

*Je-li dostupná kultivace, pak doplnit druh, rod a kvantitu nálezu.

+Tkáň a buňky pro histo- a cytopatologické vyšetření nabarvit podle Grocotta-Gomorriho, nebo PAS a pokud to jde, použít i fluorescenční barvení.

++*Candida*, *Trichosporon* a kvasinkovité *Geotrichum sp.* a *Blastoschizomyces capitatus* mohou také tvořit pseudohyfy nebo pravé hyfy.

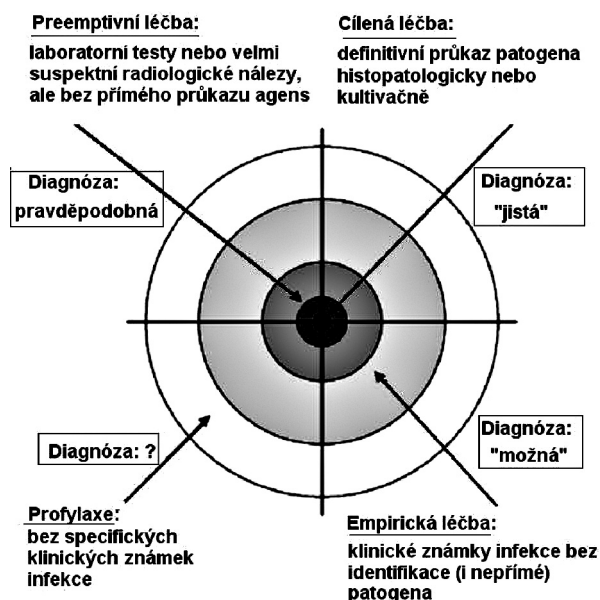
**Průkaz *aspergila* v hemokultuře je vždy známkou kontaminace.

vycházejících z výsledků vyšetření klinického, laboratorního (sérologického), rentgenologického (CT) a mykologického [1–3]. Původně šlo spíše o pracovní definice určené pro klinické či epidemiologické studie a toto určení potvrzuje i nová revize z roku 2008. Skutečnost však ukazuje, že se tyto definice postupně vžíly a staly se součástí klinické praxe v diagnostickém a nakonec i v terapeutickém rozhodovacím procesu. Aktuální revize [3] původní rozdělení zachovává, ale rozšiřuje kritéria definice pro diagnózu „pravděpodobné“ mykózy, kde zohledňuje pokrok v nepřímých (sérologických) diagnostických metodách. Diagnózu „možného“ mykotického onemocnění naopak zužuje na nemocné jen s velkou pravděpodobností mykotického onemocnění, ale bez mykologického nálezu. Klasifikaci „jistá“ diagnóza rozšiřuje i na imunokompetentní pacienty, zatímco kategorie „pravděpodobná“ a „možná“ limituje pouze na immunoalterované nemocné [3]. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2. Diagnóza „prokázaného“ invazivního mykotického onemocnění je založena v zásadě pouze na histologickém nebo cytologickém průkazu nebo na pozitivní kultivaci ze vzorku získaného sterilním odběrem z místa infekce. Diagnóza „pravděpodobného“ invazivního mykotického onemocnění je definovaná přítomností alespoň jednoho kritéria z každé ze tří skupin kategorií, tj. faktoru hostitele (např. febrilní neutropenie), klinického kritéria (např. nálezy při zobrazovacích vyšetřeních) a mykologického kritéria (např. přímý mikroskopický průkaz nebo nepřímý průkaz sérologickými testy). Diagnóza „možného“ invazivního mykotického onemocnění stojí na přítomnosti alespoň jednoho faktoru hostitele (nejčastěji jde o febrilní neutropenii) a jednoho klinického faktoru (nejčastěji jde

o nálezy při zobrazovacích vyšetřeních), avšak bez mykologického potvrzení infekce.

Léčebné přístupy – principy

Z hlediska terapeutické intervence antimykotiky rozlišujeme čtyři přístupy: profylaxe, empirická léčba, pre-emptivní a cílená léčba [4-6] – graf 1.



Graf 1. Principy léčebného přístupu ve vztahu k jistotě diagnózy invazivního mykotického onemocnění (podle [7])

Tabulka 2. Pravděpodobné invazivní mykotické onemocnění

Faktory hostitele¹⁾
Absolutní neutropenie < 0,5 . 10 ⁹ /l trvající déle než 10 dní, odpovídající časově vzniku mykotického onemocnění
Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby
Dlouhodobá léčba (> 3 týdny) kortikosteroidy v dávce ekvivalentní dávce prednisonu nejméně 0,3 mg . kg ⁻¹ . den ⁻¹ (s výjimkou nemocných s alergickou bronchopulmonální aspergilózou)
Léčba dalšími známými imunosupresivy T buněk (např. cyklosporin, inhibitory TNF- α , monoklonální protilátky – např. alemtuzumab, nebo nukleosidová analoga) během posledních 90 dní
Vrozená těžká imunodeficience (např. chronická granulomatóza nebo těžká kombinovaná imunodeficiencie)
Klinická kritéria²⁾
Mykotické onemocnění dolních cest dýchacích ³⁾
Přítomnost jednoho ze tří následujících nálezů na CT plic:
Denzní, dobře ohraničené ložisko konsolidace s projasněním „halo sign“ nebo bez něj
Air-crescent sign (rozpadová dutinka ve tvaru srpku)
Kavitace (rozpadové dutiny různé morfologie)
Tracheobronchitida
Při bronchoskopii je možné vidět tyto nálezy: tracheobronchiální ulcerace, uzlíky, pseudomembrány, plaky, krusty (eschary)
Infekce paranazálních dutin
Zobrazovací vyšetření ukáže sinusitidu s alespoň jedním z následujících tří příznaků:
Akutní lokalizovaná bolest (včetně iradiace do oka)
Nazální ulcerace s černými krustami
Šíření z paranazálních dutin do kosti, včetně do orbity
Infekce CNS
Jedna ze dvou následujících známek:
Fokální léze na zobrazovacím vyšetření
Meningeální enhancement na MRI nebo na CT
Diseminovaná kandidóza ⁴⁾
Alespoň jeden ze dvou následujících nálezů po epizodě kandidémie zachycené v předchozích dvou týdnech:
Malé terčovitě abscesy (bull's-eye lesions) v játrech nebo ve slezině
Progresivní retinální exsudáty při oftalmologickém vyšetření
Mykologická kritéria
Přímé testy (cytologie, přímá mikroskopie, kultivace)
Vláknité houby ve sputu, BALu, v kartáčovém stěru z bronchů, nebo v aspirátu z paranazálních dutin, charakterizuje jeden z následujících nálezů:
Přítomnost mykotických elementů svědčících pro vláknitou houbu
Kultivační průkaz vláknité houby (např. <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Zygomycetes</i> , <i>Scedosporium species</i>)
Nepřímé testy (detekce antigenů nebo struktur buněčné stěny) ⁵⁾
Aspergilóza
aspergilový antigen (galactomannan) detekován v plazmě, v séru, BAL, nebo v mozkomíšním moku
Invazivní mykotické onemocnění jiné než kryptokokóza a zygomykóza
β -D-glucan detekován v séru *

Je definované přítomností alespoň jednoho kritéria z každé ze tří skupin kategorií, tj. faktoru hostitele, klinického kritéria a mykologického kritéria. Možné invazivní mykotické onemocnění je charakterizováno pouze faktory hostitele a klinickými kritérii, bez kritérií mykologických (blíže v textu) – podle [3].

Poznámka: Pro stanovení diagnózy „pravděpodobného“ mykotického onemocnění se vyžaduje přítomnost faktorů hostitele, klinického kritéria a mykologického kritéria.

¹⁾Faktory hostitele nejsou synonymem pro rizikové faktory. Charakterizují každého jednotlivce z hlediska faktorů, kterými predisponuje ke vzniku invazivního mykotického onemocnění. Slouží primárně k užití u nemocných léčených pro maligní onemocnění, u nemocných po alogenní transplantaci kostní dřeně nebo po transplantaci solidních orgánů. Tyto faktory lze použít i u nemocných léčených kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivy T lymfocytů nebo s vrozenou těžkou imunodeficiencí.

²⁾Musí odpovídat mykologickým nálezům, jsou-li nějaké, musí časově odpovídat probíhající infekční epizodě

³⁾Je nutné vynaložit veškeré racionální úsilí k vyloučení jiné etiologie.

⁴⁾Přítomnost projevů odpovídajících sepsi svědčí pro akutní diseminované onemocnění, zatímco jejich nepřítomnost ukazuje na chronické diseminované onemocnění.

⁵⁾Tyto testy se používají primárně u aspergilózy a kandidózy, ale nehodí se k diagnóze kryptokokózy nebo zygomykózy (tj. *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* sp.). Detekce nukleových kyselin není uvedena, protože dosud nejsou ověřeny nebo standardizovány příslušné metody.

Profylaxe

Při profylaktické intervenci je antimykotikum podáno ještě před známkami infekce, s cílem předejít závažnému infekčnímu onemocnění. Na základě klinických studií a metaanalýz (medicíny založené na důkazech) se význam profylaxe ukazuje u nemocných s nejvyšším rizikem vzniku invazivního mykotického onemocnění, tj. u nemocných v období indukce (reindukce) léčby akutní leukémie, po protinádorové léčbě spojené s prolongovanou neutropenií a u nemocných po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby [8–15]. Antimykotická profylaxe je v těchto případech spojena se snížením mortality na mykotickou infekci a se snížením i celkové mortality. U jiných diagnóz a léčebných postupů (transplantace solidních orgánů, autologní transplantace kmenových buněk krvetvorby, léčba maligních lymfoproliferací) nejsou o významu profylaxe přesvědčivé údaje.

Empirická léčba

Cílem empirické intervence je získat kontrolu nad teprve rozvíjející se infekcí. Empirická léčba antimykotiky je zahájena bez přesvědčivých dokladů (kultivačních nálezů) o charakteru infekce, pouze na základě klinického hodnocení při 3–5 dní přetrvávající horečce (i přes adekvátní léčbu antibiotiky), jejíž etiologii však neznáme [16]. Tento léčebný přístup byl zahájen již v 80. letech 20. století [17] a následně podpořen výsledky dalších studií, kdy empirické přidání antimykotika do již stávající palety antibiotik vedlo ke snížení počtu invazivních mykóz a ke snížení mortality [18]. Filosofie empirické léčby je odrazem období, kdy nebyly k dispozici dostatečné diagnostické možnosti a vysoké procento mykóz unikalo intravitální diagnostice a potvrdilo se až v sekčním materiálu [19]. Současně byla projevem obavy, že by nemocní mohli umřít, kdyby se antimykotická léčba zpozdila [20–22]. Pomocí v rozhodování, kdy zahájit empirickou léčbu, je zhodnocení rizikových faktorů predisponujících k invazivní infekci [10, 16, 23, 24] a znalost epidemiologické situace daného oddělení, která nakonec zásadně ovlivňuje volbu konkrétního antimykotika. Ukazuje se, že např. v případě kandidózy má volba adekvátního antimykotika z hlediska přežití v některých případech významnější vliv než časový faktor zahájení léčby [25]. V indikaci empirické léčby v zásadě bereme v úvahu kritéria, která charakterizují „možnou“ diagnózu invazivní mykózy. Klinické studie empirické léčby antimykotiky používají pro posouzení antimykotické účinnosti testovaného léčiva kompozitní skóre [18], ve kterém je jedním ze základních kritérií hodnocení ústup horečky. Tento postup je velmi často kritizován [26–28] a jako cíle jsou navrhována jiná kritéria [6, 29, 30].

Preemptivní léčba

Předností preemptivní antimykotické léčby je skutečnost, že je podložena již objektivními známkami mykotické infekce [6, 28]. S využitím moderních dia-

gnostických možností (CT vyšetření, sérologické vyšetření s časným stanovením antigenů /galaktomannanu/ v séru a ve vzorku z BAL) získá klinik informaci relativně brzy. Při rozhodování o preemptivním přístupu tak v zásadě bereme v úvahu faktory, které charakterizují „pravděpodobnou“ diagnózu invazivní mykózy, tj. stále chybí definitivní potvrzení histologickým nebo kultivačním průkazem. Některé klinické studie preemptivní léčby potvrzují, že při kvalitním diagnostickém zázemí s rychlým dosažením výsledků je možné empirický přístup nahradit preemptivním [31]. Ten je jednak racionálnější, jednak se celkově sníží počet léčených nemocných, neboť zahájení léčby je založeno na objektivních datech a vybraných klinických situacích (např. septický šok, mukozitida). Obvykle také dochází k pozdějšímu zahájení léčby než při empirické indikaci cca o jeden týden, bez zhoršení celkového přežití nemocných [32].

Nedostatkem preemptivního přístupu, který může znamenat riziko pro pacienta, je stále nedokonalá diagnostika [28]. Chybí nástroje k zachycení infekce zygomycetami, které se aktuálně stávají hrozbou transplantacních center [33, 34], není definitivně zhodnocen význam sérologického vyšetření (zejména galaktomannanu) u non-neutropenických imunokompetentních pacientů a stále zůstává vysoké procento falešně negativních hemokultur při screeningu kandidémie.

Cílená léčba

Cílená léčba je indikována při „jisté“ diagnóze invazivního mykotického onemocnění (viz tab. 1).

Definice odpovědi na léčbu

I když stanovení kritérií odpovědi na léčbu invazivního mykotického onemocnění bylo formulováno primárně pro klinické studie [35], je i v klinické praxi vhodné tato kritéria znát. Zejména proto, abychom při dosažení kritérií úplné odpovědi (= vyléčení infekce), mohli kvalifikovaně léčbu ukončit, nebo naopak najít zdůvodnění pro změnu léčebného režimu.

Kritéria léčebné odpovědi hematogenní kandidové infekce (kandidémie) a invazivní kandidózy

Zásadním kritériem úspěšné léčby hematogenní kandidové infekce /kandidémie/ (= primární cíl terapeutické studie) je prokázaná eradikace kandidy z krve. Možné klinické projevy nejsou specifické, při hodnocení účinnosti léčby mají nepodstatnou roli a jejich přetrvávání neznámá selhání léčby. Vzhledem k možné rekurenci mykotického onemocnění, zejména u imunoalterovaných nemocných, je vhodné hodnotit efekt léčby nejméně po 4 týdnech sledování. Hodnocení primárního cíle terapeutické studie již v době skočení léčby je proto považováno za nevhodné, jednak pro variabilitu tohoto termínu, a jednak proto, že nepostihne období možného časného relapsu (tab. 3).

Tabulka 3. Kritéria hodnocení odpovědi hematogenní kandidové infekce (kandidémie) a jiných forem invazivní kandidózy na antimykotickou léčbu (podle [35])

Výsledek, odpověď	Kritéria
Úspěch léčby	
Kompletní odpověď	Přežití a vymizení všech odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění
	plus
	Mykologické potvrzení eradikace kandidy z krve v případě hematogenní kandidové infekce (kandidémie)
	plus
	Mykologické potvrzení eradikace fokusů, pokud jsou infikovaná ložiska přístupná opakovanému odběru (např. likvor). V případě, že není dostupný další vzorek infikované tkáně (např. při postižení viscerálních orgánů), pak přežití a vymizení všech odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění, včetně vymizení radiologických změn je považováno za úplnou odpověď.
Částečná odpověď	Přežití a zlepšení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění
	plus
	Mykologické potvrzení eradikace kandidy z krve v případě hematogenní kandidové infekce (kandidémie)
	plus
	Mykologické potvrzení eradikace fokusů, pokud jsou infikovaná ložiska přístupná opakovanému odběru. V případě, že není dostupný další vzorek infikované tkáně, pak přežití a vymizení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění a zlepšení nebo stabilizace radiologických změn je považováno za částečnou odpověď
Selhání léčby	
Stabilní odpověď	Přežití a minimální nebo žádné zlepšení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění
	plus
	Přetrvávající průkaz <i>Candida</i> sp. ve vzorku krve nebo ze vzorků jinak sterilní tkáně
	nebo
Progrese	V případě, že není dostupný další vzorek ke kultivaci, pak stabilizace radiologických změn je považována za stabilní odpověď.
	Přetrvávající průkaz <i>Candida</i> sp. ve vzorku krve nebo ze vzorků jinak sterilní tkáně spojené se zhoršením klinických známek a příznaků onemocnění (např. septický šok, progrese hematogenní nebo kožní kandidózy),
	nebo
	Radiologicky potvrzená nová ložiska onemocnění nebo zhoršení již existujících lézí (např. jako při chronické diseminované kandidóze) se současným klinickým zhoršením.
Smrt	Průkazné známky progrese mykotického onemocnění podle souhrnných klinických, radiologických a mykologických kritérií.
	Úmrtí ve stanovené době sledování bez ohledu na příčinu úmrtí

Poznámky: Nejkratší doba sledování je 4 týdny od zahájení léčby. Zdůvodnění tohoto intervalu spočívá v možnosti zachycení relapsu onemocnění. Za relaps je obecně považována pozitivní kultivace ze vzorku krve nebo jinak sterilní tkáně a ne pouze rekurence klinických projevů (např. horečka), které jsou obvykle nespecifické. V případě postižení viscerálních orgánů (endokard, meningy, sítnice, chronická diseminovaná kandidóza) předpokládáme dobu sledování alespoň 12 týdnů od zahájení léčby.

Horečka bez lokálních projevů a bez jiných abnormálních nálezů při fyzikálním vyšetření je nejčasnějším projevem kandidémie. Vzhledem k tomu, že horečka může být způsobena mnoha příčinami bez souvislosti s kandidémií, přisuzujeme v hodnocení odpovědi na léčbu větší váhu eradikaci kandidy z krve než ústupu horečky. A tak je přetrvávající nebo rekurentní horečka, i přes eradikaci infekce z krve, hodnocena jako nejméně částečná odpověď a tedy jako úspěšná odpověď.

U viscerální kandidózy (jako je hepatosplenická kandidóza) se vstupně negativní hemokulturou může být perzistující horečka jediným odpovídajícím klinickým příznakem kandidózy a radiologické nálezy mohou přetrvávat po dlouhou dobu. V takové situaci je ústup horečky a stabilní radiologický nález hodnocen jako částečná odpověď. Laboratorní nálezy, jako je PCR a stanovení β -D-glukanu, nebyly dosud ověřeny jako markery odpovědi na léčbu invazivní kandidózy.

Kritéria léčebné odpovědi invazivní aspergilózy a jiné infekce vláknitými houbami

Při hodnocení léčebné odpovědi invazivní aspergilózy je zásadní hodnocení radiologické odpovědi a sérologických markerů – aspergilového antigenu, galaktomannanu (GM). Ústup klinických známek infekce (horečka, hemoptýza) není zásadním kritériem. Nejen proto, že klinický projev invazivní plicní aspergilózy není specifický, ale také proto, že nejčastěji jsou postiženi nemocní s leukémií nebo po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby, u nichž podobný klinický obraz mohou vyvolat jiné infekce a i neinfekční příčiny.

Při hodnocení radiologické odpovědi je nutné zvážit skutečnost, že CT nález i při úspěšné léčbě invazivní plicní aspergilózy je v prvním týdnu léčby zhoršen – dochází až ke čtyřnásobnému zvětšení radiologických lézí [36], a až teprve po dalším týdnu také radiologické změny potvrzují úspěšnou léčbu. Podobně vznik rozpadových dutin je často projevem reparace granulocytů u původně granulocytopenického pacienta a nikoli projevem progrese choroby. Syndrom závažné imunitní rekonstrukce (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome IRIS) [37], spojený s klinickým i radiologickým zhoršením, je nutné také odlišit od progrese infekce. Svědčí pro něj zejména normali-

Tabulka 4. Kritéria hodnocení odpovědi infekce vláknitými houbami na antimykotickou léčbu (podle [35])

Hodnocení	Kritéria
Úspěch léčby	
Kompletní odpověď	Přežití a vymizení všech odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění.
	plus Vymizení radiologických změn; přetrvávání pouze fibrotických nebo pooperačních změn je považováno také za úplnou radiologickou odpověď.
	Mykologické potvrzení eradikace infekce z ložisek, která jsou přístupná opakovanému odběru (např. infekce vláknitými houbami postihující patro, paranazální dutiny, eventuálně kůži).
Částečná odpověď	Přežití a zlepšení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění ¹⁾ .
	plus Zmenšení průměru radiologických lézí nejméně o 25 %.
	plus Mykologické potvrzení eradikace infekce z ložisek, která jsou přístupná opakovanému odběru (např. infekce vláknitými houbami postihující patro, paranasální dutiny, eventuálně kůži).
	V případě stabilizace radiologických lézí (tj. definované jako zmenšení průměru lézí o 0–25 %) lze současně vymizení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění hodnotit jako částečnou odpověď.
	Jako částečnou odpověď lze hodnotit stav, kdy při stabilizaci radiologických lézí nejsou v biopsii z infekčního ložiska přítomny hyfy a kulturační vyšetření je negativní.
Selhání léčby	
Stabilní onemocnění	Přežití a minimální nebo žádné zlepšení odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění.
	plus Stabilizace radiologických lézí (definované jako zmenšení průměru lézí o 0–25 %).
	nebo Přetrvávající kulturační průkaz vláknitých hub nebo pozitivní kulturační vyšetření ve vzorku z infekčních ložisek.
Progrese	Zhoršení klinických známek a příznaků onemocnění.
	plus Nová infekční ložiska nebo progrese radiologických lézí.
	nebo Přetrvávající kulturační průkaz vláknitých hub ve vzorku z infekčních ložisek.
Úmrtí	Úmrtí během hodnoceného období, bez ohledu na příčinu úmrtí.

Poznámky: Ve studiích primární terapie je nejkratší doba sledování 6 týdnů od zahájení léčby, ale jako sekundární cíl studie by mělo být zařazeno konečné zhodnocení ve 12. týdnu nebo později.

Ve studiích záchranné léčby by mělo být hodnocení primárního cíle studie provedeno nejdříve 12. týden po zařazení.

¹⁾ Jasný průkaz radiologické odpovědi (zmenšení průměru lézí nejméně o 25 %, bez průkazu nových lézí) by měl mít větší váhu než subjektivní, nespecifické a těžko kvantifikovatelné hodnocení klinických známek a příznaků onemocnění. A tak v případě mykotické pneumonie doporučujeme hodnotit zlepšení radiologického nálezu, i při přetrvávání horečky nebo kašle, jako částečnou odpověď. Ke zlepšení radiologického nálezu dochází často až s časovým odstupem za zlepšením klinickým (zejména při krátkém období sledování), doporučujeme hodnotit stabilizaci radiologických nálezu se současným vymizením odpovídajících klinických známek a příznaků onemocnění jako částečnou odpověď. Stanovení galaktomannanu v séru je považováno za perspektivní korelát léčebné odpovědi.

zace počtu neutrofilů a klesající koncentrace GM v séru. GM se stává významným markerem jak diagnostickým, tak i monitorujícím dynamiku průběhu onemocnění s významným prognostickým efektem. Kritéria léčebné odpovědi uvádí podrobně tabulka 4.

Definice relapsu a reinfekce

Relaps znamená opětné vzplanutí infekce způsobené stejným agens (např. stejným izolátem *A. fumigatus*), který vyvolal předchozí, úspěšně vyléčené onemocnění. Reinfekce je způsobena jiným izolátem (aspergila) stejného druhu (*A. fumigatus*) [38]. Rozlišení relapsu od reinfekce není v běžné klinické praxi při klinickém zhodnocení a při použití běžných standardních laboratorních metod prakticky uskutečnitelné. Patogeneze relapsu spočívá

v reaktivaci latentní infekce, která nebyla předchozí léčbou zcela eradikována, i když současně vyšetřovací metody (sérologie, CT) svoji limitovanou senzitivitou infekci při ukončení léčby nepotvrdily. K reaktivaci infekce dochází obvykle při další léčebném postupu, který navodí opět imunosupresivní stav a lokalizace je nejčastěji v místě původní infekce.

Závěr

Definice nemají řídit každodenní klinickou praxi. Mají usnadnit jasnou komunikaci a pomoci jednoznačně a stejnými výrazy popsat klinické stavy. To umožní spolupráci různých center a pracovních skupin a srozumitelným způsobem i prezentovat výsledky klinické práce.

Literatura

1. **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, 1, p. 7–14.
2. **de Pauw, B. E., Patterson, T. F.** Should the consensus guidelines' specific criteria for the diagnosis of invasive fungal infection be changed? *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, Suppl., 6, p. S377–380.
3. **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, 12, p. 1813–1821.
4. **Rubin, R. H., Ikonen, T., Gummert, J. F., Morris, R. E.** The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: the linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Transpl. Infect. Dis.*, 1999, 1, 1, p. 29–39.
5. **O'Brien, S. N., Blijlevens, N. M., Mahfouz, T. H., Anaissie, E. J.** Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2003, p. 438–472.
6. **de Pauw, B. E., Rubin, R. H.** Empiric versus preemptive therapy in the management of febrile neutropenia in the patient being treated for hematologic malignancy. *Transpl. Infect. Dis.*, 2006, 8, 1, p. 1–2.
7. **Ruping, M. J., Vehreschild, J. J., Cornely, O. A.** Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*, 2008, 68, 14, p. 1941–1962.
8. **Goodman, J. L., Winston, D. J., Greenfield, R. A. et al.** A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *The New England journal of medicine*, 1992, 326, 13, p. 845–851.
9. **Slavin, M. A., Osborne, B., Adams, R. et al.** Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. *The Journal of Infectious Diseases*, 1995, 171, 6, p. 1545–1552.
10. **Prentice, H. G., Kibbler, C. C., Prentice, A. G.** Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *British Journal of Haematology*, 2000, 110, 2, p. 273–284.
11. **Cordonnier, C., Calandra, T.** The first European conference on infections in leukaemia: Why and how? *European Journal of Cancer Supplements*, 2007, 5, 2, p. 2–4.
12. **Cornely, O. A., Bohme, A., Buchheidt, D. et al.** Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica*, 2009, 94, 1, p. 113–122.
13. **Cornely, O. A., Bohme, A., Buchheidt, D. et al.** Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, 2003, 82, Suppl. 2, p. S186–200.
14. **Cornely, O. A., Maertens, J., Winston, D. J. et al.** Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356, 4, p. 348–359.
15. **Robenshtok, E., Gafter-Gvili, A., Goldberg, E. et al.** Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25, 34, p. 5471–5489.
16. **Pizzo, P. A.** Fever in immunocompromised patients. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341, 12, p. 893–900.
17. **Pizzo, P. A., Robichaud, K. J., Gill, F. A., Witebsky, F. G.** Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *The American Journal of Medicine*, 1982, 72, 1, p. 101–111.
18. **EORTC IATCG** Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *The American Journal of Medicine*, 1989, 86, 6 Pt 1, p. 668–672.
19. **Bodey, G., Bueltmann, B., Duguid, W. et al.** Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1992, 11, 2, p. 99–109.
20. **Morrell, M., Fraser, V. J., Kollef, M. H.** Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49, 9, p. 3640–3645.
21. **Garey, K. W., Rege, M., Pai, M. P. et al.** Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 43, 1, 25–31.
22. **von Eiff, M., Roos, N., Schulten, R., Hesse, M., Zuhlsdorf, M., van de Loo, J.** Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 1995, 62, 6, p. 341–347.
23. **Blumberg, H. M., Jarvis, W. R., Soucie, J. M. et al.** Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 33, 2, p. 177–186.
24. **Fukuda, T., Boeckh, M., Carter, R. A. et al.** Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*, 2003, 102, 3, p. 827–833.
25. **Parkins, M. D., Sabuda, D. M., Elsayed, S., Laupland, K. B.** Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 60, 3, p. 613–618.
26. **Bennett, J. E., Powers, J., Walsh, T. et al.** Forum report: issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, Suppl 3, p. S117–122.
27. **Schiel, X., Link, H., Maschmeyer, G. et al.** A prospective, randomized multicenter trial of the empirical addition of antifungal therapy for febrile neutropenic cancer patients: results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II. *Infection*, 2006, 34, 3, p. 118–126.
28. **de Pauw, B. E., Donnelly, J. P.** Timely intervention for invasive fungal disease: should the road now lead to the laboratory instead of the pharmacy? *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 48, 8, p. 1052–1054.
29. **Klastersky, J.** Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia – more rational and less empirical? *The New England journal of medicine*, 2004, 351, 14, p. 1445–1447.
30. **Marr, K. A.** Empirical antifungal therapy – new options, new tradeoffs. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346, 4, p. 278–280.
31. **Maertens, J., Theunissen, K., Verhoef, G. et al.** Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, 9, p. 1242–1250.
32. **Cordonnier, C., Pautas, C., Maury, S. et al.** Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 48, 8, p. 1042–1051.

33. **Bouza, E. M., Guinea, J.** Mucormycosis: an emerging disease? *Clin. Microbiol. Infect.*, 2006, 12, 7, p. 7–23.
34. **Sun, H. Y., Singh, N.** Emerging importance of infections due to zygomycetes in organ transplant recipients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2008, 32, Suppl 2, p. S115–118.
35. **Segal, B. H., Herbrecht, R., Stevens, D. A. et al.** Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, 47, 5, p. 674–683.
36. **Caillot, D., Couaillier, J. F., Bernard, A. et al.** Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J. Clin. Oncol.*, 2001, 19, 1, p. 253–259.
37. **Miceli, M. H., Maertens, J., Buve, K. et al.** Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer*, 2007, 110, 1, p. 112–120.
38. **Sipsas, N. V., Kontoyiannis, D. P.** Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, 42, 11, p. 1584–1591.

Došlo dne 21. 10. 2009.

Přijato dne 1. 11. 2009.

*Adresa pro korespondenci
MUDr. Jan Haber, CSc.
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: janhaber@quick.cz*