

Doporučené postupy

Léčba invazivních mykotických infekcí u imunoalterovaných nemocných – doporučení odborných společností

Doporučené postupy

Léčba invazivních mykotických infekcí u imunoalterovaných nemocných – doporučení odborných společností

Haber J., Ráčil Z., Mayer J., Mallátová N., Kouba M., Sedláček P., Faber E., Herold I., Múdrý P., Drgoňa L., Kocmanová I., Karas M., Buchta V., Vydra J., Kolář M., Trupl J., Marešová V., Rozsypal H., Nýč O., Cwiertka K.

¹I. interní klinika - klinika hematologie, 1. LF UK v Praze a VFN Praha, ²Interní hematoonkologická klinika, FN Brno a LF MU v Brně, ³Národní onkologický ústav, Bratislava, Slovensko

Úvod

V souvislosti s narůstajícím problémem invazivních mykotických infekcí, spojených s vysokou morbiditou a mortalitou, iniciovala Česká hematologická společnost 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 kandidemie 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 hematoonkologických pacientů a staly se závažnou komplikací také u hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče všech druhů, dále u širokého spektra imunoalterovaných nemocných, včetně HIV pozitivních a v neposlední řadě i u nemocných po transplantaci solidních orgánů.

Jednotliví účastníci – vyjmenovaní níže – zastupovali následující odborné společnosti a pracovní skupiny: Česká hematologická společnost JEP, Pracovní skupina CELL (The Czech Leukemia Study group for Life), Pracovní skupina Dětské hematologie, Česká onkologická společnost JEP, Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, Česká společnost intenzivní medicíny, 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.

Haber J.¹, Mayer J.², Ráčil Z.², Mallátová N.³, Kouba M.⁴, Sedláček P.⁵, Faber E.⁶, Herold I.⁷, Múdrý P.⁸, Drgoňa L.⁹, Kocmanová I.¹⁰, Karas M.¹¹, Buchta V.¹², Vydra J.¹³, Kolář M.¹⁴, Trupl J.¹⁵, Marešová V.¹⁶, Rozsypal H.¹⁶, Nýč O.¹⁷, Cwiertka K.¹⁸

¹I. interní klinika - klinika hematologie, 1. LF UK v Praze a VFN Praha, ²Interní hematoonkologická klinika FN Brno a LF MU v Brně-Bohunice, ³Laboratoř lékařské parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře, Nem. 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-Dětská nemocnice, FN Brno, Černá Pole, ⁹Národní onkologický ústav, Bratislava, Slovensko, ¹⁰Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno FN Brno –Bohunice, 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 lék. 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 in-

fekční nemoci (IDSA – Infectious Diseases Society of America) (tab. 1).

Definice infekce, terminologie

Definice kandidové infekce, terminologie

Při definici mykotické infekce a stupně diagnostické jistoty jsme vycházeli z konsenzuálních závěrů evropské

Tab. 1. Síla doporučení k léčebným postupům na základě kvality klinických studií – podle CDC (Center for Disease Control) (upraveno podle (2, 3).

| Síla důkazu doporučení | |
|---------------------------|---|
| A | Zásadní důkaz pro doporučení léčby jak z hlediska účinnosti, tak dobrého klinického efektu. <i>zásadně doporučeno</i> |
| B | Silná nebo středně silný důkaz pro doporučení z hlediska účinnosti, ale jen s mírným klinickým efektem. <i>všeobecně doporučeno</i> |
| C | Nedostatečná síla důkazu pro nebo proti doporučení, nebo klinický efekt nepřeváží nežádoucí účinky (např. toxicita léku, lékové interakce..) nebo alternativní postup. <i>možnost volby</i> |
| D | Středně silný důkaz proti použití pro neúčinnost nebo pro možnost nežádoucího klinického výsledku léčby <i>všeobecně nedoporučeno</i> |
| E | Silné důkazy pro nedostatečnou účinnost nebo nepříznivý klinický efekt <i>zásadně nedoporučeno</i> |
| 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. |

(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 „fungemie“ termínem „hematogenní mykotická infekce“. Nový termín tak vylučuje možný nesprávný výklad, že při fungemii 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, 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). I v případě aspergilové infekce se také 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 galaktomananu v krvi, tekutině získané bronchoalveolární laváží nebo z mozkomíšního moku pomocí testu Platelia® *Aspergillus*, Bio-Rad, Francie a konečně vyšetření 1,3–D gluknanu 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 jakéhokoliv 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 splněná 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 rozho-

dování 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: 2–4.
2. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851–854.
3. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.
4. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7–14.
5. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP 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: 1813–1821.

Vydáno se svolením redakční rady Vnitřního lékařství. Publikováno ve *Vnitř. Lék.* 2008; 54(12): 1117–1173.