

Stratégie použitia antimykotík v liečbe invazívnych mykotických infekcií onkologických pacientov

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.

II. onkologická klinika LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

Invazívne mykotické infekcie sa v onkológii vyskytujú v závislosti od rizikových faktorov a epidemiologickej situácie. Dostupnosť moderných antimykotík a diagnostických metód je samozrejmosťou na väčšine našich pracovísk. Použitie antimykotík u onkologických pacientov je možné profylakticky alebo v liečbe, pričom o stratégii použitia rozhodujú faktory typické pre jednotlivé pracoviská. V článku sa preberajú jednotlivé možnosti aplikácie stratégií vhodných pre rizikových onkologických pacientov.

Kľúčové slová: invazívne mykotické infekcie, antimykotiká, antimykotické stratégie.

Strategy of use antifungals in the treatment of oncologic patients IFD

Invasive fungal infections are present in oncology setting according to risk factors and epidemiological situation. Modern antifungal drugs and diagnostic procedures are available in majority of our centers. The use of antifungals in cancer patients can be either prophylactic or therapeutic and there are typical factors for particular centers which define the strategy. Specific strategic applications for cancer patients at risk are discussed in this article.

Kľúčové slová: invasive fungal infections, antifungal, antimycotic strategies.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(4): 258–260

Úvod

Invazívne mykotické infekcie (IFD) sú život ohrozujúcim stavom, ktorý sa objavuje u onkologických pacientov najmä po aplikácii systémovej protinádorovej liečby. Najčastejšími IFD sú invazívna aspergilóza (IA) a invazívna kandidémia (IK). Optimálna diagnostika a liečba IFD je aktuálne dominantným problémom podpornej liečby rizikových pacientov, pretože je zatažená vysokou infekčnou mortalitou, liečba je dlhodobá a finančne náročná. IFD zvyčajne spôsobuje aj odklad protinádorovej liečby, a tým môže sekundárne zhoršiť celkovú prognózu onkologického pacienta s potenciálne kurabilnou chorobou.

Epidemiológia IFD

Údaje z pitevných štúdií sú nezastupiteľným zdrojom informácií o epidemiológii IFD. Vzhľadom na objektívne chýbajúce údaje zo SR (nízka miera pitvanosti) nám informácie zo zahraničia poukazujú na trendy vo výskyte najčastejších IFD – nárast výskytu IA, pokles výskytu kandidových infekcií a mierny nárast IFD vyvolaných zygomycétami (*Mucor*, *Rhizopus*) (1). Podobný epidemiologický trend je zjavný aj v najrizikovejšej populácii pacientov leukemikov, kde viac ako polovicu všetkých IFD tvoria IA (2).

Ak imunokompromitovaný pacient dostane počas hospitalizácie IFD, riziko mortality je signifikantne vyššie než u pacienta, u ktorého sa IFD nevyvinie. V prípade transplantovaného hematooonkologického pacienta je riziko viac ako štvornásobné a u pacienta so solídnym nádorom je takmer trojnásobne vyššie (3).

Na základe údajov získaných z dvoch prospektívnych národných štúdií možno konštatovať, že incidencia invazívnych kandidových infekcií (IK) vo všeobecnosti v SR stúpa. Z 2,2 prípadu/100 000 obyvateľov/rok sme zaznamenali nárast na 3,0 prípady/100 000 obyvateľov/rok. Zistili sme posun v etiológii kandidémií, kde dominujú non-albicans kandidy, ako aj to, že kandidémia je viac problémom intenzivistických pacientov (4). Analýza kandidémií hematooonkologických pacientov potvrdila, že v tejto skupine pacientov ide o zriedkavú infekciu a len za tretinu je etiologicky zodpovedná *C. albicans* (5).

Rizikové skupiny a rizikové faktory

Základom a východiskom určenia správnej stratégie je poznanie rizikovej populácie pacientov a ich rizikových faktorov. Pacienti so solídnymi nádormi nepatria do vysokorizikovej skupiny pacientov pre vznik IFD, a preto aj manažment v tejto populácii pacientov bude odlišný od stratégie v skupine pacientov v indukčnej liečbe akútnej myeloblastovej leukémie alebo pacientov po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek. Všeobecne sa za nízke riziko považuje výskyt IFD do 2 %, stredné riziko je 2 – 5 % a vysoké > 5 % (6) (tabuľka). Ako najvýznamnejšie rizikové faktory pre vznik IFD sa považujú protražovaná a hlboká neutropénia, podávanie vysokých dávok kortikosteroidov a imunosupresív, širokospektrálna ATB liečba.

Stratégie podávania antimykotík

Dôležitým faktorom adekvátnej liečby je načasovanie – podobne ako v prípadoch antibakteriálnej liečby je včasné nasadenie ATB terapie

jedným z rozhodujúcich prvkov úspešnej liečby, aj v liečbe invazívnych kandidových a aspergilových infekcií je včasná liečba kľúčom k zníženiu mortality, respektíve zlepšeniu prežívania (7, 8).

S objavením sa nových diagnostických mikrobiologických metód na včasnú detekciu fungálnych patogénov, s lepším poznaním charakteristických rádiologických prejavov včasných fáz invazívnej infekcie sa strategické možnosti použitia antimykotík významne rozšírili. Stratégie môžeme rozdeliť na:

- 1) Profylaxiu – podanie antimykotika pacientom s vysokým rizikom vzniku IFD (bez klinických, laboratórných alebo rádiologických známkov infekcie);
- 2) Empirickú liečbu – podanie antimykotika neutropenickému pacientovi s pretrvávajúcou horúčkou napriek širokospektrálnej antibakteriálnej liečbe;
- 3) Pre-emptívnu stratégiu/liečbu – podanie antimykotika v prípade prítomnosti diagnostického markera typického pre IFD (napríklad prítomnosť galaktomanánu v sére/BAL, nález kompatibilný s IFD na vysokorozlišovacom CT v prípade invazívnej aspergilózy);
- 4) Cielenu liečbu – podanie cielenej antimykotickej liečby pri mikrobiologicky dokázanom patogéne (9) (obrázok).

Zvolené stratégie sa môžu prelínať; z hľadiska spotreby antimykotík sa ich najviac podáva v rámci profylaxie a empirickej liečby. Porovnávacie štúdie medzi empirickým a pre-emptívnym prístupom preukázali porovnateľný efekt z hľadiska mortality, ale významne nižšiu spotrebu

antimykotík (10). Existujú určité rozdiely v chápaní pre-emptívnej antimykotickej liečby; jeden pohľad vychádza z konceptu riešenia CMV infekcie v transplantáčnej medicíne, kde sa nasadenie virostatickej (pre-emptívnej) liečby riadi detekciou antigenémie alebo kvantitou kópií vírusu (PCR) u asymptomatického pacienta. Iné chápanie je založené na prítomnosti klinických alebo rádiologických zmien s alebo bez prítomnosti pozitívneho biomarkera u pacienta s klinickým obrazom kompatibilným s mykotickou infekciou (11).

Faktory určujúce výber stratégie

O tom, aká konkrétna antimykotická stratégia je vhodná pre jednotlivých pacientov v onkologických centrách, rozhodujú najmä nasledovné parametre:

- Epidemiologická situácia v danom centre/populácii pacientov – incidencia IFD;
- Dostupnosť diagnostických metód (napríklad galaktomanán, HRCT) a ich použiteľnosť v reálnom čase;
- Dostupnosť moderných antimykotík a skúsenosť s ich podávaním.

Je zrejmé, že takýto integrovaný postup vyžaduje multidisciplinárnu sieť ošetrojúcich onkológov, hematológov, mikrobiológov, rádiológov, pneumológov, farmakológov, sestier (12). Dôležitým prvkom je compliance celého tímu s týmto postupom, pretože nedodrievanie štandardu má za následok zhoršenie liečebných výsledkov.

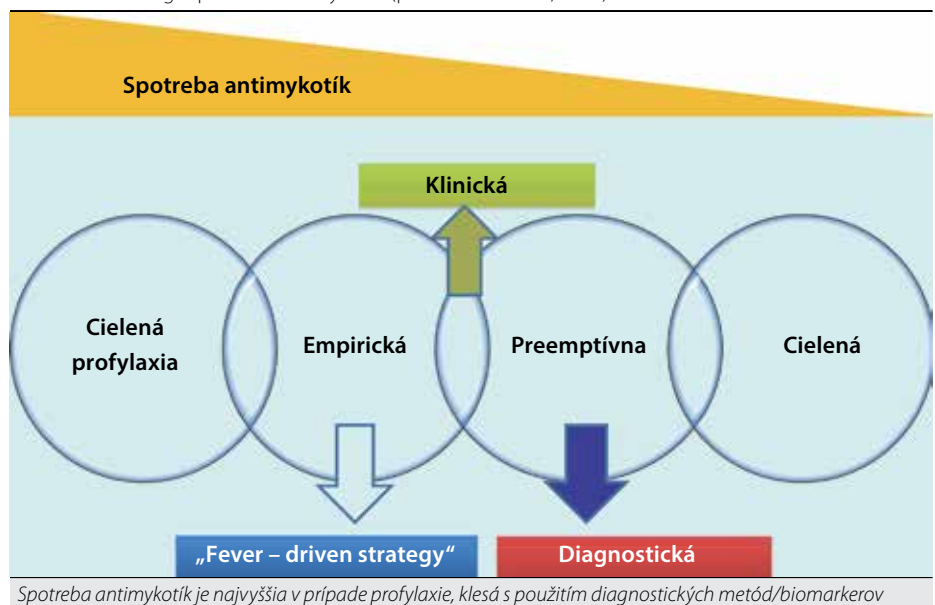
Profylaxia

Podávanie antimykotickej profylaxie je overený a účinný postup, ktorý má svoje pevné miesto v stratégii. Kľúčovým faktorom na rozhodnutie, či je profylaxia pre pacienta ideálna, býva incidencia IFD v konkrétnej situácii a na konkrétnom mieste. O incidencii na vlastnom oddelení/v nemocnici by sme mali mať pravidelné a presné informácie, pretože poznanie lokálnej epidemiológie je určujúce na zaradenie akéhokoľvek postupu v manažmente IFD. V onkológii je odporúčané podávanie primárnej širokospektrálnej (protiplesňovej) profylaxie pacientom s AML počas indukčnej terapie, pacientom po alogénnej transplantácii (najmä s reakciou štepu proti hostiteľovi – GvHD) krvotvorných buniek. Odporúčanie česko-slovenských odborníkov v tejto indikácii bolo publikované v roku 2009 a pripravuje sa ich prehodnotenie (13). Onkologickí chirurgickí pacienti môžu profitovať z antimykotickej profylaxie v prípade, ak sa flukonazol podá pacientom po opakovaných brušných operáciách, pacientom s leakom anastomózy (14).

Tabuľka. Rizikové skupiny pacientov pre vznik invazívnych mykotických infekcií (podľa Pagano, 2011)

Nízke riziko	Stredné riziko	Vysoké riziko
Autológna transplantácia krvotvorných buniek	Akútna lymfoblastová leukémia	Akútna myeloidná leukémia
Hodgkinov lymfóm	Chronická lymfocytová leukémia	Alogénna transplantácia krvotvorných buniek
Chronické myeloproliferácie (CML, Ph-choroby)	Non-Hodgkinov lymfóm	Transplantácia srdca, pľúc, pečene
Solidné nádory	Chronická obštrukčná pľúcna choroba	
Myelóm	AIDS/HIV	
Transplantácia obličiek	Myelodysplastický syndróm	
Chronické imunologické ochorenia		
Systémový lupus		

Obrázok. Stratégie použitia antimykotík (podľa Maertensa, 2012)



Empirická antimykotická liečba je stále akceptovaná a odporúčanou stratégiou v prípade, že nie sú naplnené predpoklady na diagnostickú stratégiu (15). Navyše, podľa niektorých aktuálnych štúdií je empirická antimykotická liečba optimálna pre neutropenických pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou v indukčnej liečbe (16, 10). Spúšťačom podávania empirickej liečby je pretrvávajúca horúčka neutropenického pacienta napriek širokospektrálnej antibiotickej liečbe. Táto stratégia je vhodná najmä tam, kde nie sú dostupné moderné diagnostické metodiky alebo v prípade neskúseného personálu. Horúčka je málo špecifický príznak pre invazívne mykózy, preto je zjavné, že empiricky sa lieči viac pacientov, než koľko skutočne IFD má. Porovnanie empirickej a pre-emptívnej stratégie prinieslo poznanie, že účinnosť oboch postupov (aj z hľadiska mortality) je rovnaká, avšak pri pre-emptívnom postupe je spotreba antimykotík menšia.

Pre-emptívna stratégia je postup, ktorý nachádza miesto v centrách, kde sa kumulujú pacienti s hematologickými malignitami, najmä akútnymi leukémiami a tam, kde sa vykonávajú transplantácie krvotvorných buniek. Stále sa hľadajú optimálna diagnostická metóda alebo ich kombinácia, ktorá by mala vyššiu senzitivitu (17, 18). Diagnostické metódy, ktoré sa pri tejto stratégii najčastejšie používajú, sú galaktomanán, HRCT, PCR, beta D glukán, novou metódou je LFD (lateral flow device) ako bed-side test pre diagnostiku invazívnej aspergilózy (19). Spolu s klinickými prejavmi typickými pre IFD je pozitívita uvedených metód vhodným signálom na terapeutickú rozvahu.

Novšie diagnostické metódy, o ktoré sa opiera moderná stratégia, sú cenné, okrem iného, najmä pre svoju vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu (napríklad galaktomanán), a to, že ich pozitívita predchádza iné, klasické prejavy IFD o niekoľko dní. To vedie k včasnému a cielenejšiemu nasadeniu antimykotík.

Bez ohľadu na definície stratégií alebo ich výklad sa možno zhodnúť v tom, že na základe diagnostických (klinických, rádiologických, mikrobiologických) prejavov a výsledkov kompatibilných s invazívnou mykózou je potrebné reagovať:

- 1) spustením dopĺňujúcich, spresňujúcich diagnostických vyšetrení
- 2) začatím systémovej antimykotickej liečby +/- diagnostické vyšetrenia (20) .

Záver

Implementácia modernej mikrobiologickej a rádiologickej diagnostiky, dostupnosť moderných, menej toxických systémových antimykotík a ich využívanie v rámci definovanej stratégie prináša zníženie mortality na IFD v rizikovej populácii onkologických pacientov.

Literatúra

1. Kume H, Yamazaki T, Togano T, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol J.* 2011;52(2):117–127.
2. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):405–415.
3. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(19):1711–1717.
4. Drgona L, Kotulova D, Trupl J, et al. Trends of candidaemia in Slovakia – a comparison of two consecutive, prospective studies. Poster presented at the 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 7–10, 2011, Milan, Italy.
5. Kocmanova I, Drgona L, Racil Z, et al. Invasive candidiasis in selected hematology departments in the Czech Republic and Slovakia - microbiological results of the CAN CELL project. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2011;17(1):5–10.
6. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, et al. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jan; 66 suppl 1:i5–14.
7. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empirical treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(9):3640–3645.
8. von Eiff M, Roos N, Schulten R, et al. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration.* 1995;62(6):341–347.
9. Maertens JA, Nucci M, Donnelly JP, et al. The role of antifungal treatment in hematology. *Haematologica.* 2012;97:325–327.
10. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomised, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1042–1051.
11. Drgona L, Khachatryan A, Stephens J, et al. Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:7–21.
12. Agrawal S, Hope W, Sinkó J, Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66, suppl 1:i45–53.
13. Ráčil Z, Haber J, Drgoňa L, et al. Primárny profylaxe invazívnych mykotických ochorení u hematologických nemocných – doporučení odborníku. *Postgraduální Medicína.* 2009; 11, suppl 1:2–5.
14. Cornely OA, et al. ESCIMD guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18, suppl 7:19–37.
15. Ráčil Z, Haber J, Drgona L, et al. Empirická antimykotická liečba febrilného neutropenie u nemocných s hematologickou malignitou – doporučení odborníku. *Postgraduální Medicína.* 2010; 12, suppl 5:66–68.
16. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica.* 2011;96(9):1366–1370.
17. Barnes RA, White PL, Bygrave C, et al. Clinical impact of enhanced diagnosis of invasive fungal disease in high-risk haematology and stem cell transplant patients. *J Clin Pathol.* 2009;62(1):64–69.
18. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(6):519–528.
19. White PL, Parr C, Thornton C, Barnes RA. Evaluation of real-time PCR, galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and a novel lateral-flow device for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2013;51(5):1510–1516.
20. Drgona L, Colita A, Klimko N, et al. Triggers for driving treatment of at-risk patients with invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68, suppl 3:iii17–iii24.

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.

II. onkologická klinika LF UK
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 01 Bratislava
luboš.drgona@nou.sk

