

Invazivní houbové infekce u nemocných po transplantaci kmenových buněk krvetvorby: vývoj v diagnostice, prevenci a léčbě v posledním desetiletí – editorial

P. Cetkovský

Klinický úsek, vedoucí doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Pavel Klenner, DrSc.

Ráčil Z et al. Časná diagnostika invazivních mykotických infekcí u hematologických nemocných pomocí sérologických metod. Vnitř Lék 2007; 53(9): 990–999.

Invazivní houbové infekce (invasive fungal infections – IFI) se díky zlepšené diagnostice a léčbě některých virových infekcí (dominantně těch vyvolaných cytomegalovirem – CMV) staly nejvýznamnější infekční příčinou úmrtí, především nemocných po transplantaci kmenových buněk krvetvorby (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT) [1,2]. Úspěchy při boji s CMV zajistila (vedle moderních antivirotik) opakovaná vyšetřování virové nálože CMV (používají se extrémně senzitivní testy, založené na metodě polymerázové řetězové reakce – PCR) a následné preemptivní strategie (zahajující terapii již při nálezu předem definované virové nálože v krvi pacienta; tedy ještě před tím, než dojde k vývoji CMV nemoci). Důsledek: tato dříve velice obávaná komplikace (především CMV pneumonitida, s více než 60% mortalitou) bývá dnes příčinou úmrtí nemocných po HSCT jen ojediněle.

Podobné diagnostické PCR testy, umožňující aplikaci preemptivní terapie v případě nálezu subklinických ná-

loží houbových agens, dnes ještě nejsou v běžné klinické praxi k dispozici. Proto se k zahájení preemptivní terapie IFI nejčastěji používají sérologické metody (především vyšetření galaktomannanu – GM) v kombinaci s vyšetřením výpočetní tomografií (CT, ať již CT s vysokou rozlišovací schopností – HR CT či tzv. spirální CT).

V posledních 10 letech, vedle změn v diagnostice IFI (viz výše), došlo i k dalším změnám.

Zavedení nových antimykotik do běžné klinické praxe

Donedávna byl pro léčbu IFI k dispozici prakticky pouze více než 50 let starý lék: amfotericin B (AmphoB). Je překvapivé, že si do dnešních dob zachoval účinnost u většiny IFI. Velkým převratem bylo v 90. letech minulého století snížení mortality nemocných po HSCT v důsledku preventivního podávání flukonazolu [3,4]. V posledních 10 letech je k dispozici několik nových, velmi účinných a málo toxických léků: především vorikonazol,

echokandiny a posakonazol. Stále vynikající účinnosti AmphoB využívají léky, v nichž je jeho toxicita (především nefrotoxicita, ale i některé další vedlejší účinky) minimalizována (Abelcet, Amphocil, Ambisone).

Změny transplantačních technologií

Jedná se především o následující pokroky:

- transplantace mobilizovaných kmenových buněk krvetvorby místo kostní dřeně, jejímž důsledkem je rychlejší přihojení štěpu a snížení počtu časných oportunních infekcí (stejně jako omezení výskytu krvácivých komplikací); současně se zvýšil počet nemoci z reakce štěpu proti hostiteli (graf-versus-host disease – GvHD), především chronické formy
- opuštění dogmatu o nutné předtransplantační myeloablaci a zavedení do praxe HSCT po redukované přípravě. Toto opatření umožnilo, že HSCT mohou podstoupit i starší nemocní či pacienti mohutně

předlčení či s některými komorbiditami, které dříve tento výkon kontraindikovaly

- zdokonalení HLA typizace a nová imunosupresivní schémata umožnila stále více používání alternativních dárců (nepříbuzných dobrovolníků, ať již shodných či s HLA neshodami, stejně jako částečně HLA-neshodných rodinných dárců)

Všechny tyto změny vedly (vedle rozšíření indikací HSCT na skupiny nemocných donedávna kontraindikovaných k HSCT) k tomu, že se ve větší míře počaly objevovat skupiny nemocných ohrožených IFI v míře doposud nepozorované. Jde především o nemocné po HSCT komplikované výskytem GvHD. Samotná GvHD per se totiž dále prohlubuje těžkou imuno-deficiencí již tak velmi imunokompromitovaného recipienta; stav ještě zhoršuje nutnost další, intenzivní imunosupresivní terapie, kterou je třeba podat ke zvládnutí této devastující a život ohrožující komplikace. V terapii GvHD se totiž používají imunosupresiva ve vysokých dávkách, např. kortikosteroidy, polyklonální či monoklonální protilátky atd. Důsledkem je vysoký výskyt IFI u pacientů léčených pro GvHD.

Stanovit diagnózu IFI je obvykle neobvykle obtížné. Proto, aby bylo možno porovnávat data mezi jednotlivými pracovišti, publikacemi či studiemi, se objevilo několik snah o standardizaci diagnostiky [5]. IFI jsou obvykle definovány v následujících kategoriích: prokázané (proven), pravděpodobné (probable) a možné (possible). Avšak vzhledem k tomu, že u naprosté většiny pacientů po HSCT nelze získat histologický vzorek ke stanovení definitivní diagnózy (tzv. prokázaná IFI), se antimykotika nejčastěji podávají buď profylakticky (u IFI ohrožených skupin), preemptivně (viz výše) či empiricky (v době febrilií nereagujících na antibakteriální léky).

V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství MUDr. Ráčil a jeho spolupra-

covníci [6] popisují význam časně diagnostiky invazivních mykotických infekcí u hematologických nemocných pomocí sérologických metod. Z hlediska významu pro kliniku se jedná o nejrozsáhlejší článek v českém písemnictví, zabývající se detailně všemi aspekty této problematiky. Přehledný článek shrnuje dlouholeté zkušenosti prvního autora i ostatních spolupracovníků s vývojem metodik; v některých z nich jsou průkopníky v jejich používání v České republice. Přehledný článek zdůrazňuje rovněž, že sérologické metodiky, vzhledem ke svojí senzitivitě i specifitě, vždy nepřinášejí diagnostickou jistotu, avšak že se jedná o přínosné vyšetření, které pomáhá v diagnostice IFI. Autoři zdůrazňují, že nález jednorázové positivity GM by neměl obvykle být brán v úvahu pro terapeutické rozhodnutí. Až opakované nálezy positivity GM, vyšší než 0,5 ng/ml, jsou indikací k zahájení či změně antimykotické terapie (či indikace kombinované antimykotické terapie). Problematické sérologické diagnostiky IFI je věnována neustále velká pozornost, např. počátkem ledna roku 2007 proběhlo mezioborové setkání s názvem Časná diagnostika invazivní aspergilózy, pořádané Českou leukemickou skupinou CELL (The Czech Leukemia Study Group for Life), více na adrese www.hematology-cell.org.

Přes všechny pokroky v diagnostice a terapii IFI bude v budoucnosti třeba řešit ještě mnoho dalších problémů, které se, částečně i jako důsledek podávání moderních antimykotik, objevily:

- nevýhodou naprosté většiny moderních antimykotik je fakt, že účinnost nepokrývá druh *Zygomycetes* (především *Mucor sp.*), jejichž incidence je na vzestupu částečně právě v důsledku selektivního tlaku těchto antimykotik [7,8]
- nadále *Aspergillus fumigatus* zůstává stále nejčastěji diagnostikovanou příčinou IFI [9], avšak nově se objevují infekce způsobené *Aspergillus sp.*,

kteřé jsou rezistentní na AmPoB (např. *Aspergillus terreus*) [9,10]

- objevují se infekce vyvolané *Fusarium sp.* (např. *Fusarium solani*), které jsou rezistentní jak na amfotericin B, tak na vorikonazol [11,12]
- stále častěji jsou diagnostikovány IFI vyvolané více houbami najednou (tzv. smíšené infekce).

Nejen diagnostické těžkosti, ale i výše popsané problémy budou určité v následujících letech předmětem mnoha vědeckých projektů a publikací, neboť představují vážný problém v péči o vysoce rizikovou skupinu pacientů.

Literatura

1. Wingard JR Fungal infections after bone marrow transplant. Biol Blood Marrow Transplant 1999; 5: 55–68.
2. Baden LR. Prevention and therapy of fungal infections in bone marrow transplantation. Leukemia 2003; 17: 1038–1041.
3. Slavin MA, Osborne B, Adams R et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995; 171: 1545–1552.
4. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992; 326: 845–851.
5. 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.
6. Ráčil Z, Kocmanová I, Wagnerová B et al. Časná diagnostika invazivních mykotických infekcí u hematologických nemocných pomocí sérologických metod. Vnitř Lék 2007; 53(9): 990–999.
7. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. Bone Marrow Transplant 2007; 39: 425–429.

8. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350–1360.

9. Chamilos G, Luna M, Lewis RE et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over

a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006; 91: 986–989.

10. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 44–69.

11. Perfect JR. Treatment of non-Aspergillus moulds in immunocompromised patients with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005; 6: 401–408.

12. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1122–1131.

doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D.

www.vfn.cz

e-mail: Petr.Cetkovsky@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 28. 3. 2007

www.vnitrnilekarstvi.cz