

TERAPIE INVAZIVNÍCH MYKÓZ

MUDr. Zdeněk Ráčil¹, Mgr. Iva Kocmanová², MUDr. Barbora Weinbergerová¹, MUDr. Šárka Bohatá³,
MUDr. Jana Winterová¹, prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno

³ Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

V průběhu posledních dvou dekád došlo k významnému nárůstu invazivních mykotických infekcí, paralelně s tím, jak došlo k nárůstu počtu imunosuprimovaných nemocných v populaci. Mortalita a morbidita hlubokých mykóz je stále velmi vysoká a jejich terapie je často velmi obtížná. Vedle nárůstu případů těchto infekcí došlo také v jejich epidemiologii k významným změnám. Jako původci invazivních infekcí se stále častěji uplatňují non-albicans kmeny kandid, ale především aspergily a v posledních letech také jiné vláknité houby.

Nová antimykotika dostupná v současné době nebo právě na trh přicházející, jakými jsou triazoly druhé generace a echinokandiny, mají značný potenciál rozšířit naše léčebné možnosti a zlepšit výsledky léčby invazivních mykóz. Předkládaná práce shrnuje dostupné informace o současném využití jednotlivých antimykotik v léčbě invazivních mykotických infekcí.

Klíčová slova: invazivní mykotické infekce, léčba, antimykotika.

TREATMENT OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS

The frequency of invasive fungal infections has significantly increased over the last two decades with the rise in at-risk populations of patients. The morbidity and mortality of deep fungal infections are high and management of these infections is difficult. The epidemiology of invasive fungal pathogens has also changed. Non-albicans *Candida*, *Aspergillus* spp. and moulds other than *Aspergillus* have become increasingly recognised causes of invasive diseases. Recently developed antifungal agents, such as second-generation triazoles and echinocandins, provide the potential to improve management options and therapeutic outcomes of these infections. This article reviews the role of available antifungal agents in the management of invasive fungal infections.

Key words: invasive fungal infections, treatment, antifungals.

Interní Med. 2008; 10 (4): 167–171

Úvod

Invazivní mykotické infekce (IFI) jsou závažnou infekční komplikací u imunosuprimovaných nemocných. Ve srovnání s bakteriálními infekcemi je výskyt IFI méně častý, ale incidence se výrazně zvyšuje a morbidita a mortalita s nimi spojená je výrazně vyšší (9).

Příčinami zvýšení počtu případů jsou vedle zlepšení diagnostických postupů především pokroky v lékařské péči, které umožňují přežívání nemocných se závažnými a život ohrožujícími chorobami. Agresivní terapeutické přístupy nejrozličnějších základních onemocnění však na druhou stranu vedou ke zvýšení počtu závažně imunosuprimovaných jedinců v populaci. Vedle nemocných na jednotkách intenzivní péče a po transplantaci solidních orgánů jsou nejvíce ohroženi nemocní s nádorovými chorobami a zvláště s hematologickými malignitami. Z nich pak jedinci léčení pro akutní leukémii a nemocní po alogenní transplantaci krvetvorné tkáně, u kterých se incidence invazivních fungálních onemocnění pohybuje kolem 15–20 % (10).

Předcházející dvě desetiletí přinesly významné změny ve spektru invazivních mykóz. V současné době je více než devadesát procent z nich způsobeno kmeny *Candida* spp. a *Aspergillus* spp. Nicméně stále častěji se můžeme setkat s infekcemi vyvolanými takzvanými vzácnými vláknitými houbami, jako jsou především mikromycety třídy *Zygomycetes*

(*Rhizomucor* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp.) a kmeny fusárií (17).

U pacientů na jednotkách intenzivní péče dnes dominují invazivní kandidové infekce, z nichž většina je vyvolána kmeny citlivými na flukonazol. Nebezpečným fenoménem je ale zvyšující se procento invazivních infekcí vyvolaných kmeny rezistentními na azolová antimykotika. U hematologických nemocných představuje nejčastější hlubokou mykotickou infekci invazivní aspergilóza. Kandidové infekce jsou v této skupině nemocných relativně vzácné, především pro masivní rozšíření profylaxe flukonazolem (15).

Po mnoho let byl zlatým standardem pro léčbu invazivních mykóz amfotericin B deoxycholát. Od počátku 90. let 20. století došlo k akceleraci vývoje na poli antifungálních léků a nyní máme k dispozici celou řadu léků určených pro terapii těchto infekcí. Mnoho z nich má prokázanou menší toxicitu než původní molekula konvenčního amfotericinu B (C-AMB) a některé z nich v určitých případech také větší efektivitu (11).

Antimykotika

Většina antimykotik určených pro léčbu invazivních mykóz interferuje se syntézou nebo integritou ergosterolu v buněčné membráně mykotických patogenů nebo zasahuje do tvorby jejich buněčné stěny. Podle mechanismu působení dělíme tedy

antimykotika do několika lékových skupin: polyeny, azoly, echinokandiny a ostatní (do této poslední skupiny patří prakticky pouze flucytosin, dnes používaný již výjimečně v kombinované léčbě kryptokokových infekcí s C-AMB). Třídy antimykotik, mechanismus působení a zástupce ukazuje tabulka 1.

Léčba invazivní kandidózy

Pro úspěšný výsledek léčby invazivní kandidózy (IC) má zásadní význam časně zahájení léčby od okamžiku pozitivního výsledku kultivačního vyšetření *Candida* spp. z primárně sterilního místa.

Volba antimykotik při léčbě IC je obvykle proces, který se skládá ze dvou kroků. V prvním okamžiku je kliník informován o přítomnosti *Candida* spp. v hemokultuře nebo primárně sterilním materiálu (likvor, tkáň z biopsie apod.). Teprve následně přichází informace o přesné identifikaci, eventuálně citlivosti na antimykotika. Z dostupných antimykotik prokázal účinnost v léčbě IC v dobře designované randomizované studii flukonazol, amfotericin B deoxycholát (a jeho lipidové formy), vorikonazol a všechny tři echinokandiny. Dosud chybí relevantní data o použití itra-konazolu a posakonazolu v léčbě invazivní kandidózy. Bohužel je výrazně méně informací o účinnosti těchto preparátů u neutropenických nemocných. Je tedy velmi obtížné rozhodnout, zda doporučení použít u nemocných bez neutropenie lze aplikovat na neutropenické jedince (5).

Tabulka 1. Klinicky významná a používaná antimykotika v léčbě invazivních mykotických infekcí – dělení a mechanismus účinku

Léková skupina	Zástupci	Místo působení	Mechanismus působení
polyeny	amfotericin B deoxycholát	buněčná membrána	Vazba na ergosterol v buněčné membráně s následným poškozením její integrity. Zvýšení permeability buněčné stěny vede k lýze buňky.
	amfotericin na lipidovém nosiči:		
	amfotericin B lipidový komplex (ABLC)		
	amfotericin B koloidní disperze (ABCD)		
	lipidový amfotericin B (L-AMB)		
azoly	flukonazol	buněčná membrána	Interakce s enzymy syntetizujícími ergosterol, který je součástí buněčné stěny. Výsledkem je poškození stability membrány a následná lýza buňky.
	itraconazol		
	vorikonazol		
	posakonazol		
echinokandiny	kaspofungin	buněčná stěna	Inhibice enzymu produkujícího 1,3-β-D-glukan, který je jednou z hlavních součástí buněčné stěny. Následně dochází ke snížení kvality buněčné stěny a ztrátě její ochranné funkce pro buňku.
	anidulafungin		
	mikafungin		
ostatní	flucytosin	mykotická RNA	Flucytosin se po vstupu do buňky metabolizuje na 5-fluorouracil a je následně inkorporován do mykotické RNA. Výsledkem je porucha tvorby RNA/DNA a zánik buňky.

Tabulka 2. Doporučení pro léčbu invazivní kandidózy

Pacient	Iniciální léčba	Následná léčba	Délka léčby	CŽK
1. non-neutropenický pacient		následně možná úprava medikace dle výsledku kultivačního vyšetření určení citlivosti na antimykotika in vitro	délka léčby je 14 dní od poslední pozitivní kultivace a vymizení klinických příznaků infekce	vytažení CŽK indikováno vždy
a) hemodynamicky stabilní	flukonazol (400–800 mg/den)			
b) kritický nemocný	kaspofungin (70→50 mg/den), mikafungin (100 mg/den), anidulafungin (200→100 mg/den)		délka léčby je 14 dní od poslední pozitivní kultivace a vymizení klinických příznaků infekce a současně vymizení neutropenie	vytažení CŽK vhodné
	amfotericin B deoxycholát 0,6 mg/kg/den (event. amfotericin B na lipidovém nosiči)			
2. neutropenický pacient	kaspofungin (70→50 mg/den), mikafungin (100 mg/den), anidulafungin (200→100 mg/den)			
	amfotericin B deoxycholát 0,6 mg/kg/den (event. amfotericin B na lipidovém nosiči)			

Iniciální léčba invazivní kandidózy (do výsledku identifikace kmene)

Pacienti bez neutropenie

Lékem volby pro iniciální léčbu IC je ve všeobecné populaci nemocných bez neutropenie flukonazol v dávce 400–800 mg/den nebo echinokandiny (kaspofungin 70 mg/den 1. den a následně 50 mg/den; anidulafungin 200 mg/den 1. den a následně 100 mg/den; mikafungin 100 mg/den) nebo amfotericin B deoxycholát v dávce 0,6 mg/kg/den.

Flukonazol je preferován u nemocných, kteří nejsou v kritickém stavu a neměli profylaxi azoly. Echinokandiny naopak u pacientů, kteří jsou v kritickém stavu (především s multiorgánovým selháváním) a nebo s profylaxi azoly. Pokud tito nemocní nemají poškozené renální funkce, lze u nich zvolit také amfotericin B deoxycholát, eventuálně jeho lipidové formy.

Pacienti s neutropenií

U těchto nemocných, zvláště byla-li použita profylaxe azoly (která je zde velmi rozšířená) nebo jsou-li tito nemocní kolonizováni kmeny *C. glabrata* a *C. krusei*, není flukonazol vhodnou iniciální léčbou. Do definitivního určení druhu kandidy jsou proto u této skupiny nemocných doporučovány jako iniciální volba echinokandiny nebo amfotericin B deoxycho-

lát, a to ve stejných dávkách, jak je zmíněno výše. Echinokandiny jsou doporučovány především u jedinců s orgánovým poškozením, zejména s poškozením renálních funkcí, a to pro jejich minimální nežádoucí účinky. Při izolovaném zhoršení ledvinných funkcí lze zvážit také lipidové formy amfotericinu B, ale vždy s vědomím, že jejich nefrotoxicita není na rozdíl od echinokandinů nulová.

Léčba invazivní kandidózy po identifikaci kmene kandidy

Při infekci vyvolané *C. krusei* jsou lékem volby echinokandiny nebo amfotericin B deoxycholát (event. jeho lipidové formy). Následně, pouze pokud je kmen in vitro citlivý na vorikonazol, lze použít také tento triazol. Pokud se jedná o infekci vyvolanou *C. glabrata* a není k dispozici určení citlivosti na antimykotika, je opět indikována léčba echinokandiny nebo amfotericinem B deoxycholátem (event. jeho lipidovými formami). Pokud je kmen kvasinky in vitro citlivý na flukonazol nebo vorikonazol, je možné, zvláště pokud je u stabilního nemocného vhodný přechod po iniciální intravenózní léčbě na terapii perorální, léčbu změnit na tyto triazoly. U infekcí vyvolaných *C. parapsilosis* je preparátem volby flukonazol nebo amfotericin B deoxycholát (event. jeho lipidové formy). Naopak některými autory není doporučováno bez předchozího určení citlivosti in vitro použití echinokandinů (13).

Další doporučení

U všech non-hematologických nemocných s kandidémií je vždy doporučována výměna centrálního žilního katetru (CŽK) jako možného zdroje infekce a místa přežívání kandid v biofilmu na jeho povrchu. U hematologických nemocných může být zdrojem infekce také gastrointestinální trakt poškozený protinádorovou léčbou, což umožní průnik kolonizujících kandid do cirkulace. Síla evidence pro vytažení CŽK je zde proto nižší. Ale i přes to, vzhledem k riziku jeho následného osídlení, se všeobecně doporučuje jeho extrakce (5).

Standardní délka léčby nejčastější formy IC – kandidémie – je 14 dní od poslední pozitivní hemokultury s průkazem *Candida spp.* a při současném vymizení klinických příznaků infekce. U hematologických pacientů je pak navíc před ukončením léčby vyžadováno vymizení neutropenie. Při orgánovém postižení kvasinkovou infekcí se léčba ukončuje až po úplném vymizení mikrobiologických, radiologických a klinických příznaků postižení (5).

Přestože studie korelující citlivost kmenů kvasinek in vitro s klinickým efektem léku in vivo nejsou jednoznačné, všeobecně se toto testování doporučuje (zejm. vzhledem k riziku rezistencí kandid non-albicans na azolová antimykotika).

Určení citlivosti in vitro může pomoci vysvětlit nedostatečný efekt iniciálně zvoleného antimykotika

a napomůže volbě cílené antimykotické léčby. Dále pak testování citlivosti in vitro umožňuje eventuelní změnu intravenózní antimykotické léčby za perorální terapii azoly u nemocných, u kterých dochází ke zlepšování klinického obrazu, ale léčba dosud nedosáhla doporučené délky (5) (tabulka 2).

Léčba invazivní aspergilózy

Mezi léky s účinkem na kmeny aspergilů patří amfotericin B a jeho formy na lipidovém nosiči, itra- konazol, vorikonazol, posakonazol a echinokandiny. V současné době je k dispozici pouze 5 randomizova- ných studií sledujících tyto preparáty v primární léčbě nejčastější invazivní mykózy u hematologických nemocných – invazivní aspergilózy (IA) (tabulka 7).

Většina informací o léčbě IA (jak primární, tak záchranné) tedy pochází z různých velkých nerando- mizovaných kohort nemocných a retrospektivních analýz.

Primární léčba invazivní aspergilózy

Donedávna byl zlatým standardem v léčbě IA amfotericin B deoxycholát v dávce 1,0–1,25 mg/kg/ den. Tato léčba však měla úspěch maximálně u 1/3 nemocných a navíc jeho podávání, které v indikaci IA bylo často dlouhodobé, bylo spojeno s vysokým rizikem nefrotoxicity (7). Od roku 2002 se po publikaci Herbrechta et al. stal standardem v primární léčbě IA vorikonazol. Vorikonazol prokázal v této indikaci nejen větší účinnost než C-AMB (53 % vs. 32 %), ale navíc bylo jeho podání spojeno s menším rizikem nefrotoxicity a po iniciální intravenózní léčbě je u tohoto přípravku možný přechod na perorální formu (4). Dosud není dostatek informací, zda je možné léčbu zahájit ihned perorální formou léku, a proto je stále doporučeno inici- álně podávat formu intravenózní. Vzhledem ke korelaci mezi plazmatickou koncentrací léku a efektem léčby IA je stále častěji poukazováno na nutnost monitorování hladin léku v plazmě a eventuelní úpravu dávkování dle výsledku. Přestože tento postup zatím není rutinní záležitostí, může dále zvýšit pravděpodobnost úspěchu léčby této život ohrožující infekce (24).

Vorikonazol je také lékem volby při diseminaci IA do centrálního nervového systému (CNS). Ve studii Schwartze et al. bylo léčebné odpovědi v tomto pří- padě dosaženo u 35 % pacientů (21).

Pokud je vorikonazol kontraindikován, pak je alternativou v primární léčbě IA lipozomální amfote- ricin B (L-AMB), který však v ČR není dostupný, nebo amfotericin B lipidový komplex (ABLC) (5). Jejich účin- nost v této indikaci byla 50 % respektive 47 % (2, 6). Naopak třetí amfotericin na lipidovém nosiči – amfote- ricin B koloidní disperze – není všeobecně v této indikaci doporučován, a to zejména na základě práce Bowdena et al (1, 5). Informace o podání echinokan- dinů v monoterapii při iniciální léčbě IA jsou omezené

a nejedná se o léky volby v této indikaci. Výjimkou jsou nemocní s multiorgánovým postižením – zde může být kaspofungin (eventuelně v budoucnu také ostatní echinokandiny) díky své vysoké bezpečnosti prakticky jediným použitelným antimykotikem.

Pro limitovaná data nebo jejich úplnou absen- ci nelze doporučit v primární léčbě IA itra- konazol a dosud ani posakonazol (5).

Přestože v literatuře narůstá počet informací o použití kombinované antimykotické léčby (přede- vším vorikonazolu, posakonazolu nebo lipidových amfotericinů spolu s echinokandiny) již v primární léč- bě IA a tato data jsou často velmi povzbudivá, zatím není tento postup všeobecně akceptován (5, 22).

Záchranná léčba invazivní aspergilózy

Volba antimykotik při selhání primární léčby je složitá. Prakticky všechny informace o účinnosti jednotlivých léků v tomto případě pocházejí pouze z nekom- parativních nebo retrospektivních analýz. Navíc dosud nejsou širší informace o nevhodnější léčbě při selhání vorikonazolu jako antimykotika první volby.

Jediná dostupná data jsou o použití vorikonazolu, posakonazolu, L-AMB, ABLC, ABCD, kaspofunginu a mikafunginu v záchranné léčbě a jejich efektivita se pohybuje mezi 30–50 % (5).

Pro primárně rezistentní nebo základní léčbu netolerující pacienty s IA je (na rozdíl od primární léčby) daleko více informací o možnosti kombinované antimykotické léčby. Kombinace především triazolů druhé generace s echinokandiny (event. amfotericinů na lipidových nosičích s echinokandiny) jsou v této indikaci již možností volby a některé práce dokon- ce poukazují na zlepšení přežívání takto léčených nemocných (8).

Další doporučení

V léčbě IA nelze stanovit přesnou a optimální délku léčby. Léčba musí trvat tak dlouho, dokud nedojde ke kompletnímu odeznění klinických, mikrobiologických a radiologických známek infekce a současně neodez- ní eventuelně přítomný imunodeficit, který ke vzniku

infekce přispěl (např. neutropenie, reakce štěpu proti hostiteli, velké dávky imunosupresiv apod.) (5).

Všeobecně nelze doporučit chirurgickou léčbu v terapii IA. Je nutno ji přísně individuálně zvážit v případech, kdy je velké plicní ložisko v těsném kon- taktu s velkou cévou, nebo je příčinou hemoptýzy. Chirurgický výkon by mohl být také zvažován v pří- tomnosti lokalizovaného ložiska mimo plicní tkáň, a to i v případě postižení CNS (5).

Rutinní určování citlivosti vláknitých hub k anti- mykotikům doporučeno není. Dosud chybí jednoznač- ná data o korelaci mezi rezistencí in vitro a in vivo (5) (tabulka 3, obrázek 1).

Terapie invazivní zygomycózy

Invazivní zygomycóza je obvykle způsobena rody *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Absidia spp.* a některými dalšími.

Infekce je charakterizována rychlou angioinva- zí s následnou trombotickou okluzí cév a tkáňovou nekrózou. Mezi typické formy invazivní zygomycózy patří plicní, rhinocerebrální a diseminovaná infekce. Diagnostika je založena na kombinaci klinického obra- zu s pozitivním mikroskopickým nebo kultivačním nálezem z biotované, velmi často již nekrotické tkáně u rizikového nemocného (16). Zygomycety jsou in vitro citlivé vůči amfotericinu B a posakonazolu a rezis- tentní vůči ostatním azolům a echinokandinům (19). Základem terapie invazivní zygomycózy je včasné rozpoznání možné infekce u nemocného v riziku. Ve druhém kroku je nutné eliminovat rizikové fakto- ry – úprava ketoacidózy, vysazení chelatační léčby a nebo maximálně možné snížení imunosuprese.

Vlastní léčba invazivní zygomycózy spočívá v rychlé a razantní chirurgické resekci postižených tkání v kombinaci s antimykotickou léčbou. Lékem vol- by jsou zde lipidové formy amfotericinu B, především L-AMB (v ČR však není dostupný), eventuelně ABLC. Někteří autoři doporučují vysoké dávky těchto anti- mykotik (10–15 mg/kg/den), ale jednoznačný benefít vysokých dávek prokázán nebyl (23). Při použití ABLC (na rozdíl od L-AMB) a současném postižení CNS

Tabulka 3. Doporučení pro léčbu invazivní aspergilózy

Primární léčba	Poznámky	Délka léčby
vorikonazol (6 mg/kg i.v. á 12 hod 1. den → 4 mg/kg i.v. á 12 hod nebo 200 mg á 12 hod p.o.)	iniciálně i.v.; vhodné měření plazmatických koncentrací	dokud nedojde ke kompletnímu odeznění klinických, mikrobiologických a radiologických známek infekce a současně neodezní eventuelně přítomný imunodeficit
L-AMB (3 mg/kg/den i.v.) / ABLC (5 mg/kg/den i.v.)	pokud nelze podat vorikonazol	
Záchranná léčba	Poznámky	Délka léčby
vorikonazol (6 mg/kg i.v. á 12 hod 1. den → 4 mg/kg i.v. á 12 hod nebo 200 mg á 12 hod p.o.)	nebyl-li použit v primární léčbě	dokud nedojde ke kompletnímu odeznění klinických, mikrobiologických a radiologických známek infekce a současně neodezní eventuelně přítomný imunodeficit
posakonazol (400 mg á 12 hod p.o.)		
L-AMB (3 mg/kg/den i.v.) / ABLC (5 mg/kg/den i.v.)		
kaspofungin (70 → 50 mg/den)		
kombinace kaspofungin s vorikonazolem / posakonazolem nebo ABLC/L-AMB		

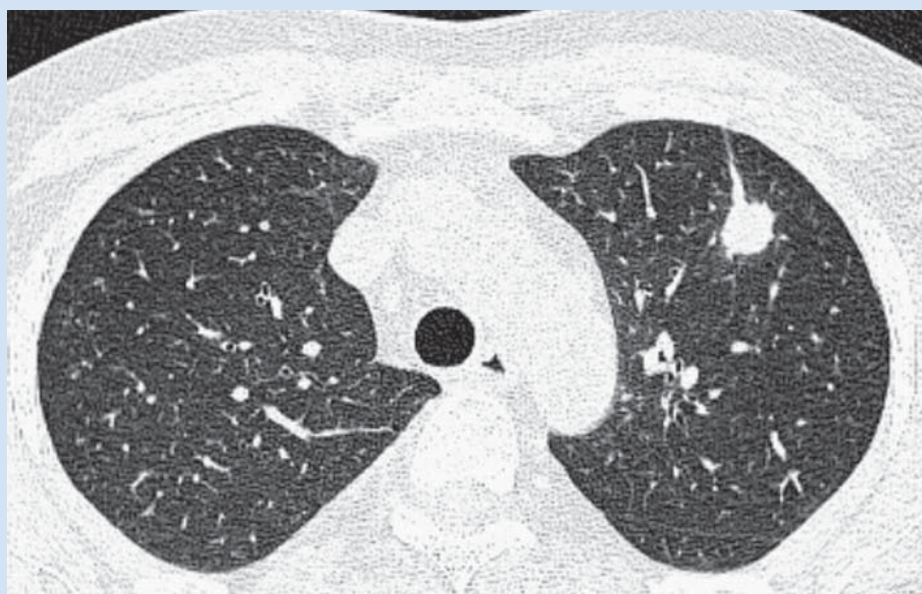
Obrázek 1. Vysoce rozlišovací CT plic (HRCT plic) u nemocného po alogenní transplantaci krvetvorné tkáně s invazivní aspergilózou plic



1A. HRCT plic před zahájením léčby



1B. HRCT plic po 3 týdnech léčby (na konci kombinované antimykotické léčby vorikonazolem s kaspofunginem)



1C. HRCT po 3 měsících od zahájení antimykotické léčby (po 2 měsících monoterapie vorikonazolem)

touto infekcí je nutno zvažovat jeho horší průnik do mozkové tkáně ve srovnání s C-AMB. Alternativou lipidových forem polyenů je dnes nejnovější z azolových antimykotik, posakonazol, který v dávce 800 mg/den v záchranné léčbě invazivní zygomykózy vedl v 60 % případů k léčebné odpovědi (25).

Terapie invazivní fusariózy

Invazivní fusariózy jsou v našich podmínkách relativně vzácné. U pacientů bez nádorového onemocnění probíhá infekce většinou lokalizovaně, nejčastěji na kůži v místě i drobného poranění. U onkologických nemocných jde naopak v naprosté většině případů o diseminovaný proces, s horečkami nejasného původu, s možností postižení jakéhokoliv orgánu, s mnohočetnými kožními noduly a velice často s pozitivním mikroskopickým nebo kulturačním nálezem vláknité houby v hemokultuře (3).

Tyto houby patří k nejvíce rezistentním patogenům vůči dostupným antimykotikům. Časté jsou rezistence k polyenům a v menší míře také vůči novým triazolům (3). Echinokandiny jsou in vitro bez efektu (20). Lékem volby při fusariové infekci jev současné době vorikonazol ve standardních dávkách, v záchranné léčbě měl pak dobrý efekt také posakonazol (3, 14). Především u infekcí vyvolaných *F. solani* mohou být účinné také liposomální formy amfotericinu B (3). Při selhávání dostupné léčby jsou pak popsány případy úspěchu kombinace vorikonazolu s amfotericiny na lipidových nosičích.

Léčba invazivní kryptokokové infekce

Infekce vyvolané druhem *Cryptococcus neoformans* se rozvíjí obvykle po inhalaci basidiospór této kvasinky. Primární plicní infekce většinou probíhá subklinicky, méně často pod obrazem pneumonie. Při následné diseminaci má patogen afinitu k CNS, z toho důvodu je nejtypičtějším projevem invazivní kryptokokózy meningitida. Daleko méně obvyklé je postižení kůže, kostí a viscerálních orgánů. Standardním léčebným postupem v terapii kryptokokové meningitidy je v současné době kombinace C-AMB v dávce 0,7–1 mg/kg/den s flucytosinem v dávce 100–150 mg/kg/den (rozděleno do 4 dávek) po dobu 2 týdnů s následnou udržovací terapií flukonazolem v dávce 400 mg/den, a to v celkové délce minimálně 10 týdnů. Celková délka udržovací terapie je však dána především individuálním posouzením imunitního stavu nemocného.

Dochází-li k selhávání iniciační léčby, lze volit vyšší až vysoké dávky flukonazolu (800 mg/den i více) event. amfotericinu B na lipidovém nosiči (s vědomím omezeného průniku do CNS u jiných přípravků než L-AMB) v dávce 3–6 mg/kg/den celkem 6–10 týdnů (18).

Při izolované kryptokokové pneumonii lze u lehčích forem použít flukonazol nebo C-AMB v monote-

rapii. U těžších forem je léčba stejná jako u kryptokokové meningitidy (18) (tabulka 4).

Závěr

V posledních letech došlo ke zcela zásadním pokrokům v diagnostice hlubokých mykóz (zavedení vysoce rozlišovacího CT plic a detekce galaktomannanu u invazivní aspergilózy) a současně se významně rozšířila nabídka antimykotik – především nových širokospektrálních triazolů a zcela nové lékové skupiny – echinokandinů. Časná diagnostika a následně včasné podání účinné antimykotické léčby tak umožňuje i přes zvyšování incidence hlubokých mykóz alespoň částečně snížit mortalitu tohoto onemocnění (12).

Tyto nesporné pokroky jsou však spojeny se značnou spotřebou finančních prostředků za antimykotickou léčbu.

Proto je nezbytné rozšíření precizní a časně diagnostiky hlubokých mykóz, stejně tak jako standardizace léčebných postupů a u nejvíce rizikových nemocných pak použití profylaktické léčby širokospektrálními antimykotiky, které případům závažných hlubokých mykóz dokáží zabránit.

MUDr. Zdeněk Ráčil

Interní hematologická klinika FN a LF MU
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: zracil@fnbrno.cz

Tabulka 4. Doporučení pro léčbu vzácných invazivních mykóz

Léčba invazivní zygomykózy	Poznámky	Délka léčby
L-AMB (5 mg/kg/den i. v.) / ABLC (5 mg/kg/den i. v.) / ABCD (5 mg/kg/den i. v.)	někteří autoři doporučují vysoké dávky L-AMB (10–15 mg/kg/den) při použití ABLC nebo ABCD nutno myslet na omezený průnik do CNS	dokud nedojde ke kompletnímu odeznění klinických, mikrobiologických a radiologických známek infekce a současně neodezní eventuálně přítomný imunodeficit
posakonazol (400 mg á 12 hod p. o.)	nutný současný příjem stravy, jinak je vhodné denní dávku rozdělit na 4 dávky	
Léčba invazivní fusariózy	Poznámky	Délka léčby
vorikonazol (6 mg/kg i. v. á 12 hod 1. den → 4 mg/kg i. v. á 12 hod nebo 200 mg á 12 hod p. o.)	lék volby	dokud nedojde ke kompletnímu odeznění klinických, mikrobiologických a radiologických známek infekce a současně neodezní eventuálně přítomný imunodeficit
posakonazol (400 mg á 12 hod p. o.)	ostatní možnosti a léčba při selhávání	
L-AMB (5 mg/kg/den i. v.) / ABLC (5 mg/kg/den i. v.) / ABCD (5 mg/kg/den i. v.)		
kombinace L-AMB/ABLC/ABCD s vorikonazolem		
Léčba invazivní kryptokokové infekce	Poznámky	Délka léčby
kryptokoková meningitida:		
C-AMB (0,7–1 mg/kg/den) + flucytosin (100–150 mg/kg/den rozděleno do 4 dávek)	1. volba	iniciální léčba trvá po dobu 2 týdnů s následnou udržovací terapií flukonazolem (400 mg/den) minimálně 10 týdnů
flukonazol (800 mg/den)	při rezistenci/intoleranci	6–10 týdnů
kryptokoková pneumonie (izolovaná)		
flukonazol (800 mg/den)		6–10 týdnů
C-AMB (1 mg/kg/den)	vysoké riziko nefrotoxicity při dlouhodobé léčbě	6–10 týdnů

Literatura

- Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (4): 359–366.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44 (10): 1289–1297.
- Dignani MC, and Anaisie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 1 (67–75).
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347 (6): 408–415.
- Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B, et al. Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. *European Journal of Cancer Supplements* Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia: ECIL1 2007; 5 (2): 49–59.
- Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 6 (392–400).
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case – fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (3): 358–366.
- Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (6): 797–802.
- Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27 (Suppl 1) (3–6).
- O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, et al. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology* 2003; (1): 438–472.
- Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, et al. Amphotericin B: time for a new „gold standard“. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (3): 415–425.
- Pagano L, Cairn M, Picardi M, et al. Invasive Aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality–SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (11): 1524–1525.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of Candida spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (1): 150–156.
- Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (10): 1398–1403.
- Ráčil Z, Kocmanová I, Wagnerová B, et al. Invazivní mykotické infekce u onkologických nemocných: změny v epidemiologii a diagnostice. *Postgrad Med* 2007; 9 (3): 240–252.
- Rogers TR. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (Suppl 1) (35–40).
- Ruhnke M, Maschmeyer G. Management of mycoses in patients with hematologic disease and cancer – review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7 (5): 227–235.
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30 (4): 710–718.
- Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (6): 2009–2015.
- Shao PL, Huang LM, Hsueh PR. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (6): 487–495.
- Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005; 106 (8): 2641–2645.
- Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81 (3): 320–326.
- Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on Mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18 (3): 556–569.
- Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007; 109 (8): 1532–1535.
- van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (7): e61–65.