

Empirická antimykotická léčba febrilní neutropenie u nemocných s hematologickou malignitou – doporučení odborníků – s podporou CELL,...

Autoři: ¹MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D., ²MUDr. Jan Haber, CSc., ³Doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., ⁴MUDr. Michal Kouba, ⁵Doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D., ⁶Mgr. Iva Kocmanová, ⁷MUDr. Naďa Mallátová, ⁴Doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D., ¹Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

¹Interní hematoonkologická klinika, LF MU a FN Brno

²I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF a VFN
Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta

³II. Onkologická klinika LF UK Bratislava a Národný
onkologický ústav, Bratislava

⁴Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁵II. interní klinika – Oddělení klinické hematologie
LF a FN v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

⁵Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno

⁷Laboratoř lékařské parazitologie a mykologie, Centrální
laboratoře, Nemocnice České Budějovice a.s.

Abstrakt: Invazivní mykotické infekce jsou závažnou komplikací doprovázející léčbu hematoonkologických nemocných. Empirické podávání systémových antimykotik je standardním léčebným postupem u granulocytopenických pacientů s hematologickou malignitou s horečkou nereagující na širokospektrá antibiotika. Níže předkládaná doporučení, vycházející z názorů European Conference on Infection in Leukemia (ECIL), představují konsensus odborníků pro volbu antimykotik při empirické léčbě febrilní neutropenie u této skupiny pacientů

Klíčová slova: invazivní mykotické infekce, empirická antimykotická léčba, febrilní neutropénie, hematologická malignita

1. Úvod

Nemocní s hematologickými malignitami, zejména pacienti léčení pro akutní leukémií nebo podstupující alogenní transplantaci krvetvorné tkáně (HSCT), jsou ve vysokém riziku vzniku invazivních mykotických onemocnění (invasive fungal disease = IFD) a to zejména z důvodů hluboké a prolongované granulocytopenie.

Empirická antimykotická léčba – čili léčba granulocytopenického nemocného, u kterého přetrvávají horečky (jako jediný marker možné infekce) i přes léčbu širokospektrými antibiotiky, je v současné době standardním léčebným postupem v hematologii.^(1, 2) Přesto se však stále častěji setkáváme s tzv. preemptivním postupem, kdy je podání antimykotika zacíleno pouze na nemocné s pozitivitou časných diagnostických markerů (klinických, radiologických, sérologických, molekulárněbiologických), které vzbuzují naléhavé podezření na invazivní mykotické onemocnění. Pro jednoznačné zhodnocení výhod těchto přístupů nad čistě empirickým podáním antimykotik jsou však nezbytné další studie.

Skupina odborníků různých specializací, pracujících v rámci České leukemické skupiny pro život – **CELL**, České..., ale i Slovenské ..., zpracovala problematiku empirické antimykotické léčby a předkládá konsensuální závěr jako doporučení. Toto doporučení vychází z aktuálních guidelines ECIL (European Conference on Infection in Leukemia: ECIL 1-3).^(3, 4)

Kvalita a síla doporučení je pak vyjádřena standardním skórovacím systémem CDC (Center of Disease Control), který je uveden v Tabulce 1.

Tabulka 1.

Tato doporučení mají za cíl stručně shrnout dosavadní informace o empirické antimykotické léčbě febrilní neutropenie

u hematologických pacientů na základě „evidence based medicine“. Podrobné souhrnné práce analyzující jednotlivé studie, stejně tak jako výhody a nevýhody empirického a preemptivního přístupu podávání antitykotik, jsou pak součástí publikace vycházející z prezentací na 4. Workshopu **CELL** konaného v dubnu 2010 v Brně.⁽⁵⁾

Empirická antitykotická léčba

Empirická antitykotická léčba u granulocytopenických nemocných s perzistující horečkou snižuje incidenci, morbiditu a/nebo mortalitu na IFD (**BII**).

Princip empirické antitykotické léčby u granulocytopenických nemocných vychází ze znalostí, že jednou z příčin přetrvávající horečky u těchto rizikových granulocytopenických nemocných může být IFD. Podkladem tohoto konceptu jsou pak dvě randomizované, placebo nekontrolované, otevřené studie z 80. let minulého století, které prokázaly snížení incidence a/nebo mortality na IFD.^(6, 7) Obě tyto studie však neměly dostatečně reprezentativní vzorek nemocných pro jednoznačný závěr, že tento empirický přístup je výhodnější. Navíc je nutno si uvědomit, že od doby provedení studií se výrazně změnila skladba nemocných, profylaktická opatření/léčba a diagnostické postupy (invazivní i neinvazivní).

K podání empirické antitykotické léčby vede 3-7 denní perzistence horečky u granulocytopenického nemocného. Nicméně start terapie je ovlivněn řadou faktorů – rizikovost nemocného (základní onemocnění, typ léčby, klinický stav), přítomnost a charakter antitykotické profylaxe, klinický obraz, výsledky vyšetřovacích postupů (HRCT plic, sérologické markery, event. dokumentovaná bakteriální infekce v období před zahájením podávání antitykotika).

Volba antitykotik

Klinické studie srovnávající použití jednotlivých antimykotik v indikaci empirické antimykotické léčby febrilní neutropénie neprokázaly jednoznačný benefit některého z léků ve smyslu účinnosti.

V tabulce 2. jsou pak uvedena jednotlivá antimykotika, úroveň doporučení pro jejich použití v indikaci empirické antimykotické léčby a síla důkazů pro jejich účinnost a bezpečnost v této indikaci.

Tabulka 2.

Lipozomální amfotericin B a kaspofungin mají nejvyšší úroveň doporučení v indikaci empirické antimykotické léčby – **úroveň doporučení A**. Lipozomální amfotericin B není v České a Slovenské republice k dispozici.

Vyšší výskyt nežádoucích účinků (zejména nefrotoxicity u nemocných po alogenní HSCT) je důvodem doporučení **úrovně B** pro **amfotericin B lipidový komplex (ABLC)** a **amfotericin B koloidní disperzi (ABCD)**.

Stejně doporučení- **úroveň B** - má i konvenční **amfotericin B deoxycholát (C-AMB)**. Má stejně široké spektrum účinku jako amfotericiny na lipidovém nosiči (ABLC, ABCD), ale výrazně nižší cenu. Avšak toto doporučení neplatí, pokud by došlo ke kumulaci rizikových faktorů poškozujících ledviny. Zhodnocení je nutné již před zahájením léčby C-AMB (preexistující renální poškození), tak také v průběhu terapie C-AMB (např. současné podávání nefrotoxických látek včetně cyklosporinu a takrolimu, nefrotoxických antibiotik a dalších). V těchto případech je doporučení **úrovně D**. Při podávání C-AMB je nutno dodržovat pravidla vedoucí ke snížení nefrotoxicity a toxicity spojené s infuzí.⁽⁸⁾

Vorikonazol nedosáhl v empirické léčbě v přímém srovnání s lipozomálním amfotericinem B 10% hladiny noninferiority, ale u nejrizikovější podskupiny probandů (akutní leukémie,

alogenní HSCT) významně snížil výskyt průlomových IFD vzniklých v průběhu léčby, a proto má doporučení **úrovně B**. Je však nutno brát v úvahu, že vorikonazol je lékem volby pro terapii invazivní aspergilózy a měl by být proto používán zejména v cílené nebo preemptivní léčbě této invazivní mykózy.

Možnost lékových interakcí v případě **itrakonazolu**, žádný efekt vůči kmenům *Aspergillus* spp. při použití **flukonazolu**, a u obou pak navíc riziko infekce rezistentními kmeny *Candida* spp. při předchozí profylaxi azoly, je pak důvodem doporučení **úrovně C** v indikaci empirické antimykotické léčby febrilní neutropénie u obou těchto azolových antimykotik.

Vedle kaspofunginu jsou pak recentně k dispozici i obsáhlá data o účinnosti dalšího echinokandinu - **mikafunginu** - v této indikaci.⁽⁹⁾ Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie jde o doporučení **úrovně B**, s kvalitou důkazů **II**.

Ostatní systémová antimykotika (posakonazol, anidulafungin) nemají pro tuto indikaci dostupná data.

U vysoce rizikových nemocných je nutno upozornit na možnost infekce kmeny zygomycet. Zde je nutné při volbě empirického antimykotika zvážit fakt, že vorikonazol, itrakonazol, flukonazol, kaspofungin a mikafungin nejsou při léčbě zygomykóz účinné.

S výjimkou zvýšené nefrotoxicity při podávání polyenů u nemocných po alogenní HSCT⁽¹⁰⁾ nelze vydat specifické „evidence-based“ doporučení pro volbu antimykotik v závislosti na základním onemocnění a jeho léčbě, přítomnosti možných klinických známek infekce či předchozí antimykotické profylaxi.

Přílohy

Tabulka 1. Kvalita důkazů a síla doporučení dle CDC

Kvalita důkazů		Síla doporučení	
I	Důkaz minimálně z jedné randomizované studie	A	Silný důkaz pro účinnost a klinický benefit = silně doporučeno
II	Důkaz minimálně z jedné dobře designované nerandomizované studie; kohorty nebo „case-controlled“ studie	B	Silný nebo středně silný důkaz pro účinnost, ale pouze omezený důkaz pro klinický benefit = všeobecně doporučeno
III	Důkaz na základě názoru respektovaných autorit a to na podkladě klinických zkušeností, deskriptivních studií či reportů z komunity	C	Nedostatečné důkazy pro účinnost nebo účinnost nepřevyšuje možnost nežádoucích příhod (např. léková toxicita nebo interakce) = použití je fakultativní
		D	Středně silný důkaz proti použití nebo pro možnost nežádoucího výsledku léčby = všeobecně není doporučeno
		E	Silný důkaz proti použití nebo pro nežádoucí výsledek léčby = silně nedoporučeno

Tabulka 2. Doporučení pro volbu antimykotik v indikaci empirické antimykotické léčby febrilní neutropénie

Antimykotikum	Denní dávka	Síla doporučení	Kvalita důkazu pro		Literatura
			účinnost	bezpečnost	
Lipozomální AMB	3 mg/kg	A	I	I	(10-14)
Kaspofungin	50 mg	A*	I	I	(14)
ABCD	4 mg/kg	B	I	I	(15)
ABLC	5 mg/kg	B	I	I	(12)
Vorikonazol	2 * 3mg/kg i.v.	B*,†,‡,a	I	I	(13)
Mikafungin	100 mg	B*,a	II	II	(9, 16)
C-AMB	0,5-1 mg/kg	B/D ^b	I	I	(6, 7)
Itrakonazol	200 mg i.v.	C*,‡	I	I	(17)
Flukonazol	400 mg i.v.	C*,‡,b,c	I	I	(18)

* není účinný vůči kmenům zygomycet

[†] nedosáhl 10% noninferiority v randomizované studii při srovnání s lipozomálním AMB, ale vzhledem ke snížení IFD vzniklých v průběhu jeho podávání u nejrizikovější podskupiny probandů (akutní leukémie, alogenní HSCT) může být doporučen. Jde však o lék, který je lékem volby pro cílenou a preemptivní léčbu invazivní aspergilózy a měl by být používán zejména v těchto indikacích

[‡] účinnost na kmeny *Candida* spp. Může být při předchozím použití azolů v profylaxi snižena

^a není schválen v této indikaci dle SPC

^b B – jestliže nejsou přítomny/ D – jestliže jsou rizikové faktory nefrotoxicity (např. vstupní zhoršení renálních funkcí, současná nefrotoxická medikace včetně cyklosporinu nebo takrolimu, nefrotoxických antibiotik, anamnéze nefrotoxicity nebo zhoršení renálních funkcí)

^c není účinný na kmeny *Aspergillus* spp.

Literatura

1. 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, p. 1242-1250
2. 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, p. 1042-1051
3. MARCHETTI, O., CORDONNIER, C., CALANDRA, T. *Empirical antifungal therapy in neutroaenic cnacer patients with persistant fever.* European Journal of Cancer Supplements, 2007, 5, p. 32-42
4. MARCHETTI, O., CORDONNIER, C., CALANDRA, T. *Empirical antifungal therapy in neutroaenic cnacer patients with persistant fever - ECIL - 3 update.* <http://www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/ECIL%203%20Empirical%20Antifungal%20Therapy%20Update%202009.pdf>, 2009, p.
5. RÁČIL, Z., KOCMANOVÁ, I., (EDS). *Empirická a preempitvní antimyktoická léčba u nemocných s hematologickými malignitami.* Postgraduální medicína, 2010, Suppl., p.
6. PIZZO, P. A., ROBICHAUD, K. J., GILL, F. A., et al. *Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia.* Am J Med, 1982, 72, p. 101-111
7. *Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients.* EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Am J Med, 1989, 86, p. 668-672
8. MAYER, J., DOUBEK, M., DOUBEK, J., et al. *Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study.* J Infect Dis, 2002, 186, p. 379-388
9. KUBIAK, D. W., BRYAR, J. M., MCDONNELL, A. M., et al. *Evaluation of caspofungin or micafungin as empiric antifungal therapy in adult patients with persistent febrile neutropenia: a retrospective, observational, sequential cohort analysis.* Clin Ther, 2010, 32, p. 637-648
10. WALSH, T. J., FINBERG, R. W., ARNDT, C., et al. *Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia.* National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med, 1999, 340, p. 764-771
11. PRENTICE, H. G., HANN, I. M., HERBRECHT, R., et al. *A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients.* Br J Haematol, 1997, 98, p. 711-718
12. WINGARD, J. R., WHITE, M. H., ANAISSIE, E., et al. *A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid*

complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis, 2000, 31, p. 1155-1163

13. WALSH, T. J., PAPPAS, P., WINSTON, D. J., et al. *Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med, 2002, 346, p. 225-234*

14. WALSH, T. J., TEPPLER, H., DONOWITZ, G. R., et al. *Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med, 2004, 351, p. 1391-1402*

15. WHITE, M. H., BOWDEN, R. A., SANDLER, E. S., et al. *Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. Clin Infect Dis, 1998, 27, p. 296-302*

16. TAMURA, K., URABE, A., YOSHIDA, M., et al. *Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. Leuk Lymphoma, 2009, 50, p. 92-100*

17. BOOGAERTS, M., WINSTON, D. J., BOW, E. J., et al. *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2001, 135, p. 412-422*

18. WINSTON, D. J., HATHORN, J. W., SCHUSTER, M. G., et al. *A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med, 2000, 108, p. 282-289*