

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

38.

DIAGNOSTIKA A LIEČBA SYSTÉMOVÝCH MYKÓZ

1 Úvod

Systémové (invazívne) mykózy sú závažné postihnutia orgánov a tkanív mikrobiologickými hubami, najčastejšie v dôsledku zníženia lokálnej alebo celkovej imunity. Môže ísť o fungémie (mykotické infekcie v krvnom riečisku), fungiúrie (mykózy uropoetického systému), orgánové postihnutie (napr. pľúcna, hepatosplenická forma, invazívna sinusitída – rinocerebrálna forma) alebo o chronickú diseminovanú formu. Povrchové mykózy kože, slizníc, močových ciest bez znakov invazivity nepovažujeme za systémové infekcie a nie sú predmetom tohto odporúčania.

Systémové mykózy predstavujú narastajúci medicínsky problém. Zväčšuje sa populácia imunokompromitovaných pacientov, stúpa počet nových invazívnych diagnosticko-terapeutických techník, zvyšuje sa incidencia invazívnych mykóz spôsobených kvasinkami aj vláknitými hubami, mení sa citlivosť niektorých kvasiniek na azolové antimykotiká. Prognóza invazívnych mykóz je nezriedka fatálna. Navyše, ich diagnostika a terapia predstavujú nielen odborný ale aj finančný problém.

Nové poznatky o rizikovej populácii imunokompromitovaných pacientov, rizikových faktoroch systémových mykóz, nové diagnostické techniky v mikrobiológii, rádiológii a nové možnosti farmakoterapie priniesli aj inovácie odporúčaných diagnostických a liečebných postupov, ktoré je potrebné uviesť do klinickej praxe.

Diagnostika predstavuje neoddeliteľnú súčasť racionálneho prístupu k systémovým mykózam. Metodický list zohľadňuje medzinárodne akceptované diagnostické kritériá (klinické, mikrobiologické, rádiologické) a pojmy.

Najčastejšími patogénmi invazívnych mykóz sú stále *Candida* spp. a *Aspergillus* spp., hoci v posledných rokoch sa častejšie objavujú aj iné druhy kvasiniek alebo vláknitých húb. Racionálna voľba antimykotika závisí od vyvolávajúceho patogéna, lokalizácie infekcie a stavu imunity pacienta.

2 Diagnostika systémových mykóz

Systémové mykózy sa na základe prítomnosti rizikových faktorov, klinických prejavov, mikrobiologických,

histopatologických a rádiologických kritérií klasifikujú do 3 skupín:

- A. dokázaná systémová mykóza,
- B. pravdepodobná systémová mykóza,
- C. možná systémová mykóza.

A. Dokázaná systémová mykóza

Diagnostické kritériá pre systémové mykózy vyvolané **kvasinkami** (najčastejšie zastúpené *Candida* spp.) sa opierajú o pozitívny histologický nález v biopsii/aspiráte (s výnimkou slizníc) alebo pozitívnu kultiváciu, prípadne mikroskopickú pozitivitu materiálu zo sterilného prostredia; v prítomnosti klinických prejavov infekcie.

Diagnostické kritériá pre invazívne mykózy vyvolané **vláknitými hubami** (najčastejšie *Aspergillus* spp.) sú založené na pozitívnom histologickom náleze v biopsii/aspiráte z poškodeného tkaniva alebo pozitívnej kultivácii materiálu odobratého zo sterilného prostredia; v prítomnosti klinických prejavov, prípadne röntgenologických znakov infekcie.

B. Pravdepodobná systémová mykóza

Diagnóza pravdepodobnej systémovej mykózy je založená na kombinácii kritérií pacienta, mikrobiologických a klinických kritérií (kritériá pacienta, mikrobiologické a klinické kritériá sú definované nižšie). Definícia pravdepodobnej invazívnej mykózy sa opiera o prítomnosť aspoň jedného kritéria pacienta a aspoň jedného mikrobiologického kritéria a klinického kritéria (jedno veľké alebo aspoň dve malé).

C. Možná systémová mykóza

Definícia novej systémovej mykózy sa opiera o prítomnosť nasledovných kritérií: jedno kritérium pacienta a jedno mikrobiologické kritérium alebo klinické kritériá (jedno veľké alebo aspoň dve malé), pričom kritérium pacienta musí byť vždy prítomné.

Identifikácia pôvodcu ochorenia je rozhodujúca pre výber antimykotickej terapie. Pri izolácii kvasiniek sa vyžaduje kvalitatívne, prípadne aj kvantitatívne stanovenie citlivosti na antimykotiká.

2.1 DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ PRE PRAVDEPODOBNÚ ALEBO MOŽNÚ INVAZÍVNU MYKÓZU

Kritériá pacienta vychádzajú z poznania zvýšeného rizika infekcie pri jednotlivých ochoreniach a ďalších nezávislých rizikových faktorov.

2.1.1 KRITÉRIÁ PACIENTA

Rizikovní pacienti

Medzi rizikových pacientov patria:

- pacienti s akútnou leukémiou,
- pacienti po transplantácii krvotvorných buniek,
- pacienti po transplantácii orgánov,
- pacienti s hematologickými malignitami,
- novorodenci s nízkou pôrodnou hmotnosťou,
- diabetici s ketoacidózou,
- pacienti po rozsiahlych a opakovaných chirurgických zákrokoch,
- pacienti s HIV/AIDS,
- pacienti s pľúcnou fibrózou s poklesom difúznej kapacity pod 40 % normálnych hodnôt,
- pacienti s invazívnou mykózou v anamnéze,
- pacienti s cystickou fibrózou,
- pacienti so závažným vrozeným alebo získaným imuno-deficitom,
- pacienti s polytraumou, popáleninami.

Rizikové faktory

Medzi rizikové faktory patria:

- neutropénia,
- dlhodobá liečba imunosupresívami,
- dlhodobá liečba steroidmi,
- dlhodobá liečba širokospektrálnymi antibiotikami,
- hyperalimentácia,
- centrálné cievne katétre,
- mukozitída,
- hemodialýza, peritoneálna dialýza a iné eliminačné metódy,
- reakcia štepu proti hostiteľovi,
- cytomegalovírusová infekcia,
- kontaminácia prostredia, konštrukčné a stavebné práce (aspergilóza).

2.1.2 MIKROBIOLOGICKÉ KRITÉRIÁ

Medzi mikrobiologické kritériá patria:

- pozitívna kultivácia mikromycét zo spúta (spútum musí byť z dolných dýchacích ciest) alebo bronchoalveolárnej laváže (BAL),
- pozitívna kultivácia mikromycét, mikroskopický nálež (cytológia) z prínosových dutín,
- pozitívna cytológia/mikroskopický nálež zo spúta (spútum musí byť z dolných dýchacích ciest), BAL,
- pozitívny aspergilový antigén (Ag) v BAL, cerebrospinálnom moku (CSF), alebo vo viac ako 2 vzorkách krvi,
- pozitívny kryptokokový Ag v krvi a/alebo v CFS, v moči
- pozitívna cytológia/mikroskopický nálež elementov húb v sterilných telových tekutinách,

- 2 pozitívne vzorky moču na kvasinky (bez prítomnosti močového katétra, pozn.: vylúčiť kontamináciu moču zo sliznice vonkajšieho genitálu),
- pozitívna hemokultúra *Candida* spp.,
- pozitívna PCR z relevantných vzoriek v kontexte z klinickým obrazom.

2.1.3 RÁDIOLOGICKÉ KRITÉRIÁ

Významne pomáhajú v diagnostike i sledovaní liečby invazívnych mykóz. Niektoré nálezy považujeme za diagnostické. Pri mykóze dýchacieho systému je to CT/HRCT obraz kavitujúceho ložiskového infiltrátu na pľúcach („halo“, „air-crescent“ znak, kavita). Pre mykózu prínosových dutín (PND) je typický CT obraz zápalovej infiltrácie alebo deštrukcie skeletu PND, orbity, lebečnej bázy. Pre infekciu CNS svedčí CT alebo MRI obraz intracerebrálneho abscesu, meningitídy, vaskulitídy alebo infarktových ložísk. Tieto rádiologické kritériá vzhľadom na presvedčivú diagnostickú hodnotu u rizikových pacientov predstavujú tzv. „veľké klinické kritériá“.

2.1.4 KLINICKÉ KRITÉRIÁ

Rozdeľujeme ich na **veľké**, t.j. presvedčivé, s významnou diagnostickou hodnotou, a **malé**, ktorých diagnostická hodnota je menej významná a menej špecifická. Uvádzame ich podľa lokalizácie mykotickej infekcie.

Respiračný systém

- a) veľké – nové infiltráty na CT („halo“, „air-crescent“ znak, kavita),
- b) malé – kašeľ, bolesť na hrudníku, hemoptýza, dyspnoe, alebo
– pleurálny trecí šelest, alebo
– nové pľúcne infiltráty (iné ako „veľké“).

Prínosové dutiny

- a) veľké – RTG/CT dôkaz invazívnej infekcie v PND (erózia stien, prerastanie do priľahlých štruktúr, bázy lebky),
- b) malé – nádcha,
– kožné alebo slizničné ulcerácie na nose,
– periorbitálny opuch,
– bolestivé maxily,
– nekrotické lézie/perforácia tvrdého podnebia.

Centrálny nervový systém

- a) veľké – podozrivý alebo presvedčivý RTG/CT/MRI obraz (prerastanie z PND, intracerebrálne abscesy, infarkty),
- b) malé – fokálne neurologické symptómy ,
– mentálne zmeny,
– iritácia meningov,
– abnormality líkvoru.

Diseminovaná invazívna mykóza

Je charakterizovaná papulárnymi alebo nodulárnymi kožnými léziami, ktoré nie sú inak vysvetlené a/alebo prejavmi mykotickej chorioretinitídy a endoftalmitídy a/alebo prítomnosťou ložísk v pečeni a slezine v prípade chronickej diseminovanej kandidózy (hepatolienálna kandidóza); prípadne septickým stavom spojeným s fungémiou.

2.2 DIAGNOSTICKÝ POSTUP PRI DŮKAZE SYSTÉMOVEJ MYKÓZY

Pri podozrení na invazívnu mykózu sa podľa klinickej manifestácie infekcie odporúča vykonať nasledovné vyššetrenia:

Invazívna pľúcna mykóza

- HRCT pľúc (angl. high resolution CT),
- antigenémia ,
- bronchoskopia a mikroskopické, kultivačné, resp. histologické vyšetrenie bronchoalveolárnej laváže (BAL),
- pľúcna biopsia so špeciálnym farbením na fungálne patogény,
- hemokultúra .

Pozn: pri podozrení na pneumocystovú pneumóniu odporúčame vykonať nepriamy imunofluorescenčný test a/alebo špecifické farbenie (striebro, Giemsa) materiálu z dolných dýchacích ciest.

Sinoorbitálna invazívna mykóza

- RTG/CT PND,
- antigenémia ,
- biopsia/aspirácia tkaniva PND + mikroskopické a kultivačné, resp. histologické vyšetrenie so špeciálnym farbením na fungálne patogény,
- hemokultúra.

Invazívna mykóza CNS

- CT/MRI CNS,
- biopsia/aspirácia lézie CNS + mikroskopické a kultivačné, resp. histologické vyšetrenie,
- antigenémia (krv, likvor),
- kompletne vyšetrenie likvoru – mikrobiologické, biochemické, cytologické,
- hemokultúra.

Diseminovaná invazívna mykóza

- mikroskopické, kultivačné, resp. histologické vyšetrenie bioptovaného materiálu z podozrivých lézií,
- vyšetrenie očného pozadia (fundoskopia),
- USG/CT („mikroabscesy“) pečene a sleziny, prípadne obličiek,
- HRCT pľúc,
- hemokultúra.

Fungémia

- hemokultúra z periférie a centrálneho cievneho prístupu (ak je prítomný),
- kultivácia (semikvantitatívnou metódou) extrahovaného centrálneho cievneho prístupu, peritoneálneho katétra, dialyzátu,
- pátranie po možnom zdroji infekcie (pľúca, rany, fókusy),
- vyšetrenie očného pozadia.

Mykotická ezofagitída

- endoskopické vyšetrenie (nálež zápalu s bielymi povlakmi),
- kultivačné, mikroskopické, histologické vyšetrenie vzoriek odobratých z lézií.

Mykotická infekcia urogenitálneho systému

- kultivácia moču (bez prítomnosti katétra),
- vyšetrenie močového sedimentu,
- USG/CT obličiek (môže byť súčasťou diseminovanej invazívnej mykózy),
- hemokultúra.

2.3 ENDEMICKÉ MYKÓZY (sporotrichóza, histoplazmóza, blastomykóza, kokcidioidomykóza, parakokcidioidomykóza)

U pacientov s anamnézou pobytu v endemickej oblasti s klinickými prejavmi systémovej/invazívnej mykózy diagnózu potvrdí histopatologické a/alebo kultivačné, sérologické vyšetrenie, prípadne ich kombinácia.

U pacientov, ktorí navštívili endemickú oblasť po prvýkrát, je vhodné urobiť aj kožné testy so špecifickým antigénom.

3 Liečba systémových mykóz

3.1 LIEČBA DOKÁZANÝCH INVAZÍVNYCH MYKÓZ

V nasledujúcom texte sú uvedené odporúčané liečebné postupy podľa vyvolávajúcich patogénov a klinické manifestácie mykotickej infekcie. Ak nie je vyznačené inak, liečivá uvádzané bez určenia poradia znamenajú zvyčajne rovnocenné alternatívy.

Prehľad odporúčaných antimykotík zhrňajú tabuľky č. 1 – 4, v tabuľke č. 2 je uvedené dávkovanie vybraných antimykotík v pediatrii. Indikácie podávania lipidických amfotericínov: zlyhanie liečby konvenčným amfotericínom B, intolerancia konvenčného amfotericínu B, preexistujúce renálne poškodenie, nefrotoxicita vzniknutá počas podávania konvenčného amfotericínu neriešiteľná podpornou liečbou.

3.1.1 INFEKcie SPÔSOBENÉ *CANDIDA* SPP.

Kandidémia

Pri dokázanej kandidémii je potrebné odstrániť centrálny žilový katéter a zabezpečiť rýchle určenie druhu kandidy (*albicans* verus *non-albicans*). Minimálna dĺžka liečby v prípade priaznivého klinického priebehu je 14 dní od poslednej dokumentovanej pozitívnej hemokultúry.

Ak je vyvolávateľom *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, odporúča sa flukonazol v úvodnej dávke 800 mg. U klinicky stabilného pacienta sa pokračuje dávkou 400 mg/deň flukonazolu. U nestabilného, septického pacienta je dávkovanie flukonazolu 800 mg/deň. Rovnako účinné alternatívy sú kaspofungín 70 mg 1. deň a následne 50 mg/deň; vorikonazol 12 mg/kg/1. deň a následne 6 mg/kg/deň; amfotericín B 0,7 – 1 mg/kg/deň alebo lipidická forma amfotericínu B 3 – 5 mg/kg/deň (I-II-2).

Ak sú vyvolávateľom *non-albicans* kandidy *C. krusei*, *C. glabrata*, odporúča sa podanie amfotericínu B v dávke 0,7 – 1 mg/kg/deň; alebo lipidovej formy amfotericínu B v dávke 3 – 5 mg/kg/deň; vorikonazol 12 mg/kg/1. deň a následne 6 mg/kg/deň; kaspofungín 70 mg/1. deň a následne 50 mg denne (I-II-2).

Kandidúria

Asymptomatická infekcia nevyžaduje terapiu, zvyčajne postačuje výmena alebo odstránenie močového katétra.

Asymptomatická kandidúria u pacientov s urologickými abnormalitami alebo imunodeficitom, perzistencia pozitívnych kultivácií a symptomatická infekcia sa liečia flukonazolom 400mg denne 7 – 14 dní, v prí-

Tabuľka 1. Liečba infekcií vyvolaných non-albicans kandidami

Non-albicans kandidy	Liečivo ²	Dávka
<i>C. lusitaniae</i>	flukonazol vorikonazol kaspofungín	400 mg/deň 12 mg/kg/1. deň; 6 mg/kg/deň od 2. dňa 70 mg/1. deň; 50 mg/deň od 2. dňa
<i>C. krusei</i>	amfotericín B ¹ vorikonazol kaspofungín	1 mg/kg/deň (3 – 5 mg/kg/deň) ¹ 12 mg/kg/1. deň; 6 mg/kg/deň od 2. dňa 70 mg/1. deň; 50 mg/deň od 2. dňa
<i>C. glabrata (Torulopsis glabrata)</i>	amfotericín B ¹ vorikonazol kaspofungín	0,7 – 1 mg/kg/deň; (3 – 5 mg/kg/deň) ¹ 12 mg/kg/1. deň; 6 mg/kg/deň od 2. dňa 70 mg/1. deň; 50 mg/deň od 2. dňa
<i>C. tropicalis</i>	amfotericín B ¹ flukonazol vorikonazol kaspofungín	0,7 – 1 mg/kg/deň; (3 – 5 mg/kg/deň) ¹ 600 – 800 mg/deň 12 mg/kg/1. deň; 6 mg/kg/deň od 2. dňa 70 mg/1. deň; 50 mg/deň od 2. dňa
<i>C. parapsilosis</i>	amfotericín B ¹ flukonazol vorikonazol kaspofungín	0,7 – 1 mg/kg/deň; (3 – 5 mg/kg/deň) ¹ 600 – 800 mg/deň 12 mg/kg/1. deň; 6 mg/kg/deň od 2. dňa 70 mg/deň 1. deň; 50 mg/deň od 2. dňa

Poznámky

¹Použitie konvenčného alebo lipidových foriem amfotericínu B.

²Pri výbere vhodného antimykotika prihliadať na citlivosť stanovenú in vitro.

Tabuľka 2. Dávkovanie antimykotík u detí

Liečba	
flukonazol	6 – 12 mg/kg/deň interval podávania u novorodencov 24 – 72 hod
amfotericín B	ako dospelí
itrakonazol	3 – 5 mg/kg/deň
vorikonazol	6 mg/kg/12 hod (1. deň) 4 mg/kg/12 hod (od 2. dňa)
kaspofungín	nie je dostatok údajov
Profylaxia	
flukonazol	3 – 6 mg/kg/deň

Tabuľka 3. Liečba systémových mykóz podľa stupňa diagnostickej istoty a predpokladaného/dokázaného patogéna

Diagnóza	Liečba	Liečivo 1. voľby	Liečivo 2. voľby
aspergilóza	Dokumentovaná Pravdepodobná	Cieľená Preemptívna	vorikonazol ¹ amfotericín B lipidový komplex amfotericín B koloidná disperzia amfotericín B konvenčný kaspofungín ¹
	Možná	Empirická	vorikonazol ² amfotericín B konvenčný ¹ amfotericín B lipidový komplex amfotericín B koloidná disperzia itrakonazol ± 5-flucytozín ¹
	kandidóza	Dokázaná Pravdepodobná	Cieľená Preemptívna
Možná		Empirická	vorikonazol ¹ kaspofungín ¹ amfotericín B lipidový komplex amfotericín B koloidná disperzia itrakonazol ¹

Poznámky

¹Pokiaľ nie sú kontraindikácie (liekové interakcie, orgánová toxicita, atď).

²Liek 1. voľby u najrizikovejších pacientov (akútne leukémie).

Tabuľka 4. Prehľad odporúčaných systémových antimykotík registrovaných v SR

Generický názov liečiva	Názov registrovaného lieku	Výrobca
amfotericín B	Fungizone, Amphotericin B	Bristol Meyers Squibb
flukonazol	Diflucan Mycomax Flukonazol	Pfizer Zentiva Actavis
amfotericín B lipidový komplex	Abelcet	Wyeth
amfotericín B koloidná disperzia	Amphocil	Torrex
vorikonazol	Vfend	Pfizer
itakonazol	Sporanox	Janssen
kaspofungín	Candidas	Merck Sharp Dohme

pade non-albicans *Candida* spp. amfotericínom B 0,3 – 0,5 mg/kg/deň (II-1). Pri kandidovej cystitíde je alternatívou amfotericín B 50 mg/deň formou irigácie močového mechúra (II-1).

Liečba diseminovanej kandidózy

Akútna diseminovaná kandidóza sa lieči podaním flukonazolu 800 mg a viac/deň; prípadne amfotericínu B 1 mg/kg/deň alebo lipidovej formy amfotericínu B 3 až 5 mg/kg/deň. Podanie vorikonazolu 12 mg/kg/1. deň, následne 6 mg/kg/deň alebo kaspofungínu 70 mg/1. deň a následne 50 mg/deň sa indikuje v prípade rezistentných kvasiniek (I-II-3).

Chronická diseminovaná kandidóza (hepatolienálna kandidóza) sa lieči flukonazolom v dávke 400 mg a viac/deň; amfotericínom B 0,6 – 0,7 mg/kg/deň. V prípade rezistentných druhov kandid sa indikuje vorikonazol 12 mg/kg/1. deň, následne 6 mg/kg/deň alebo kaspofungín 70 mg/1. deň a následne 50 mg/deň (II-2).

3.1.2 LIEČBA INVAZÍVNYCH MYKÓZ VYVOLANÝCH INÝMI KVASINKAMI

Invazívne mykózy vyvolané kvasinkami *Trichosporon* spp. a *Blastoschizomyces* spp. sa liečia s prihliadnutím na citlivosť určenú in vitro flukonazolom v dávke 400 – 800 mg/deň, prípadne amfotericínom B 1 až 1,5 mg/kg/deň.

Ak je patogénom *Malassezia* spp., lieči sa amfotericínom B 1 mg/kg/deň, prípadne lipidovou formou amfotericínu B 5 mg/kg/deň alebo flukonazolom 400 až 800 mg/deň.

Pri pôvodcoch *Sacharomyces* spp., *Rhodotorula* spp., *Hansenula* spp. sa používa amfotericín B 0,5 až 1 mg/kg/deň s/alebo bez 5-flucytosínu 100 mg/kg/deň, alebo lipidová forma amfotericínu B 5 mg/kg/deň, prípadne flukonazol 400 – 800 mg/kg/deň (II-2-III).

3.1.3 LIEČBA INVAZÍVNEJ ASPERGILÓZY

Pri invazívnej aspergilóze vyvolanej *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. terreus*, a i., je liekom voľby vorikonazol 12 mg/kg 1. deň, potom 6 mg/kg/deň (I). Účinný je aj amfotericín B 1 – 1,5 mg/kg/deň alebo lipidová forma amfotericínu B 3 až 5 mg/kg/deň (I). Kaspofungín v dáv-

ke 70 mg/1. deň, potom 50 mg/deň sa podáva ako 2. línia liečby refraktérnej aspergilózy (II-1). Súčasťou komplexnej liečby invazívnej aspergilózy sú aj tzv. prídavné intervencie (pozri 3.4).

Liečba chronickej nekrotizujúcej aspergilózy pozostáva z podávania amfotericínu B 0,5 – 1 mg/kg/deň alebo lipidovej formy amfotericínu B 3 – 5 mg/kg/deň a z chirurgického ošetrenia – resekcie s možnosťou lokálnej aplikácie amfotericínu B (II-1-3).

3.1.4 LIEČBA INVAZÍVNYCH MYKÓZ VYVOLANÝCH INÝMI VLÁKNITÝMI HUBAMI

Pri infekciách *Fusarium* spp. sa odporúča odstrániť centrálny venózy katéter a podať vorikonazol 12 mg/kg 1. deň, potom 6 mg/kg/deň (II-1). Alternatívu predstavuje aplikácia amfotericínu B 1 – 1,5 mg/kg/deň alebo lipidovej formy amfotericínu B 5 mg/kg/deň (II-1).

V terapii infekcií vyvolaných patogénmi *Acremonium* spp., *Paecilomyces*, *Pseudoallescheria boydii*, *Scedosporium*, *Penicillium marneffeii*, *Bipolaris*, *Dactylaria*, *Alternaria*, *Cladophialophora* sú liekmi voľby amfotericín B 1 – 1,5 mg/kg/deň alebo lipidová forma amfotericínu B 5 mg/kg/deň a vorikonazol 12 mg/kg/1. deň, potom 6 mg/kg/deň (II-2).

3.1.5 LIEČBA INVAZÍVNYCH MYKÓZ VYVOLANÝCH ZYGOMYCÉTAMI

Liečba infekcií spôsobených *Mucorales* (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Absidia* spp.) a *Entomophthorales* spočíva v radikálnom chirurgickom riešení (viď aj prídavné intervencie – 3.4) a v podávaní amfotericínu B 1 – 1,5 mg/kg/deň alebo lipidovej formy amfotericínu B 5 mg/kg/deň s možným zvyšovaním dávky podľa znášanlivosti (II-3).

3.1.6 LIEČBA KRYPTOKOKÓZY

Meningitída spôsobená *Cryptococcus neoformans* sa lieči amfotericínom B 0,7 – 1 mg/kg/deň + 5-flucytosínom 100 – 150 mg/kg/deň po dobu 14 dní (I); následne sa podáva flukonazol 400 mg/deň 3 mesiace. Udržiavacia liečba flukonazolom v dávke 200 mg/deň trvá 1 rok alebo doživotne u HIV-pozitívnych pacientov v závislosti od stavu imunity (podľa počtu CD-4 lymfocytov).

Liečba kryptokokózy sa s výnimkou meningitídy opiera o podávanie amfotericínu B 0,5 mg/kg/deň + 5-flucytosínu 100 – 150 mg/kg/deň alebo flukonazolu 400 mg/deň po dobu 3 – 6 mesiacov alebo itakonazolu 400 mg/deň po dobu 6 – 12 mesiacov.

3.1.7 LIEČBA INVAZÍVNYCH MYKÓZ VYVOLANÝCH COCCIDIODES IMMITIS A INÝMI PÔVODCAMI ENDEMICKÝCH MYKÓZ

Infekcie vyvolané týmito patogénmi sa liečia len u imunokompromitovaných pacientov, a to flukonazolom 800 mg/deň v prípade meningitídy (II). Pri infekcii pľúc, kostí, kĺbov alebo kože sa používa itakonazol v dávke 400 mg/deň. Pri život ohrozujúcej infekcii je liekom voľby amfotericín B v dávke 0,7 až 1 mg/kg/deň.

3.1.8 LIEČBA INVAZÍVNYCH DERMATOMYKÓZ

Ide o zriedkavú systémovú disemináciu kožných patogénov *Trichophyton* spp., *Microsporon* spp., *Epidermophyton* spp. u imunokompromitovaných pacientov. Odporúča sa podávať flukonazol 400 mg/deň alebo itraconazol 200 – 400 mg/deň alebo terbinafín 250 mg/deň (II-2-III).

3.1.9 LIEČBA INVAZÍVNEJ PNEUMOCYSTOVEJ INFEKČIE

V súčasnosti sa *Pneumocystis* spp. väčšinou zaraďuje medzi hubové patogény. Môže zapríčiniť závažné systémové infekcie.

Pneumónia vyvolaná *Pneumocystis carinii* (*P. jirovecii*) sa lieči vysokodávkovaným kotrimoxazolom (15 až 20 mg/kg/deň trimetoprimu) (II-1). Pri respiračnej insuficiencii s pO_2 pod 70 mmHg sa odporúča pridať prednison 80 mg/deň. Dávkovanie prednisonu sa po piatich dňoch znižuje na 40 mg/deň a následne postupne vysadzuje. Alternatívou sú pentamidín 4 mg/kg/deň i. v. alebo inhalačne; dapson 100 mg p. o./deň + trimetoprim 15 mg/kg/deň; klindamycín 2400 mg/deň + primaquine 15 mg/deň; atovaquone 750 mg/deň; trimetrexát 45 mg/m²/deň.

3.2 EMPIRICKÁ A PREEMPTÍVNA LIEČBA SYSTÉMOVÝCH MYKÓZ

Cieľom **empirickej liečby** invazívnych mykóz je terapeutický zásah vo včasnom štádiu infekcie, kedy ešte dôkaz patogéna nie je k dispozícii. Týka sa pacientov s možnou invazívnou mykózou.

Najviac skúseností s empirickou liečbou je v skupine pacientov s hematologickými malignitami a neutropéniou. Empirickú antimykotickú liečbu sa u týchto pacientov odporúča zväziť pri horúčke pretrvávajúcej 3 – 7 dní napriek dostatočne dávkovanej širokospektrálnej antibiotickej liečbe (I). Začatie antimykotickej terapie a výber antimykotika závisí od klinického stavu a rizikových faktorov pacienta, pravdepodobného patogéna (lokálna epidemiologická situácia, aktuálny stav citlivosti/rezistencie, klinický priebeh, laboratorne vyšetrenia, zobrazovacie metódy), použitej profylaxie a skúseností ošetrojúceho lekára.

Preemptívna liečba systémových mykóz sa na rozdiel od empirickej liečby zakladá na monitoringu rizikových pacientov (antigenémia, PCR, HRCT) a včasnou nasadení terapie podľa získaných výsledkov, ešte pred objavením sa klinických symptómov. Preemptívna liečba by mala u týchto pacientov nahradiť empirickú terapiu.

U najrizikovejšej skupiny pacientov je včasné nasadenie adekvátnej antimykotickej liečby život zachraňujúcim postupom (I). V tejto skupine pacientov sú liekmi voľby prípravky obsahujúce liečivá uvedené v tabuľke č. 3.

3.3 PROFYLAXIA SYSTÉMOVÝCH MYKÓZ

Primárna antimykotická profylaxia je vhodná po transplantácii krvotvorných buniek, pečene, pľúc, srdca; u pacientov s počtom CD4 lymfocytov nižším ako 200/mm³; ako aj počas indukčnej liečby akútnej

leukémie. Odporúča sa podávanie flukonazolu 100 až 400 mg/deň (I); itraconazolu 200 – 400 mg/deň (I); alebo aplikácia amfotericínu B aerosolom 10 mg 3-krát denne (II-1).

V **sekundárnej** profylaxii liečba závisí od patogénu. Po prekonanej kandidóze alebo kryptokokóze sa odporúča flukonazol 200 – 400 mg/deň alebo itraconazol 200 – 400 mg/deň. Sekundárna profylaxia aspergilózy je založená na podávaní itraconazolu 200 – 400 mg/deň alebo amfotericínu B 0,25 mg/kg/d i. v. (prípadne v aerosolovej forme); pri prehĺbení imunosupresie vorikonazol 6 mg/kg/deň (II-1).

Prevenia pneumocystózy je založená na podávaní kotrimoxazolu 960 mg/deň 3x týždenne. Alternatívne možno použiť aj lieky 2. línie na liečbu pneumocystózy.

3.4 PRÍDAVNÉ INTERVENČIE V LIEČBE INVAZÍVNYCH MYKÓZ

Ide o komplexnú intenzívnu starostlivosť s cieľom priaznivo ovplyvniť prognózu pacienta s invazívnou mykózou. Jej súčasťou je zníženie dávky alebo vysadenie kortikosteroidov ako aj možnosť podávania rastových hemopoetických faktorov (napr. G-CSF – angl. granulocyte colony-stimulating factor, GM-CSF – angl. granulocyte macrocyte CSF) u neutropenických pacientov.

Ak sú vyvolávateľom vlákňité huby, pri dokázanej **pľúcnej infekcii** sa odporúča zväziť chirurgický zákrok. Indikáciou pre chirurgickú intervenciu môžu byť pľúcna hemoragia, hroziaca erózia veľkej pľúcnej cievy, invázia do perikardu alebo hrudnej steny, progresia ochorenia napriek normálnemu počtu leukocytov, plánovaná intenzívna chemoterapia alebo transplantácia krvotvorných buniek, pretrvávajúca závažná imunosupresia. Infekcia **prínosových dutín** s progresívnym invazívnym priebehom si vyžaduje invazívny chirurgický zákrok s cieľom diagnostickej biopsie ako aj zabezpečenia prístupu vzduchu a „debridement“ (II-2-3). Primárne infekcie **kože a mäkkých tkanív** často vyžadujú excíziu, drenáž alebo „debridement“. Pri **fungémii** sa odporúča odstránenie centrálnych žilových prístupov (I).

Ak sú vyvolávateľom oportunistické kvasinky, je v prípade fungémie potrebné zrušiť centrálné žilové prístupy. Pri fokálnom postihnutí sa odporúča odstrániť potenciálne infikovaný plastický materiál a vykonať „debridement“, prípadne drenáž.

Meningoencefalitída so zvýšeným vnútrolebečným tlakom môže vyžadovať odľahčovaciu lumbálnu punkciu, externú drenáž, resp. vytvorenie spojky (shuntu).

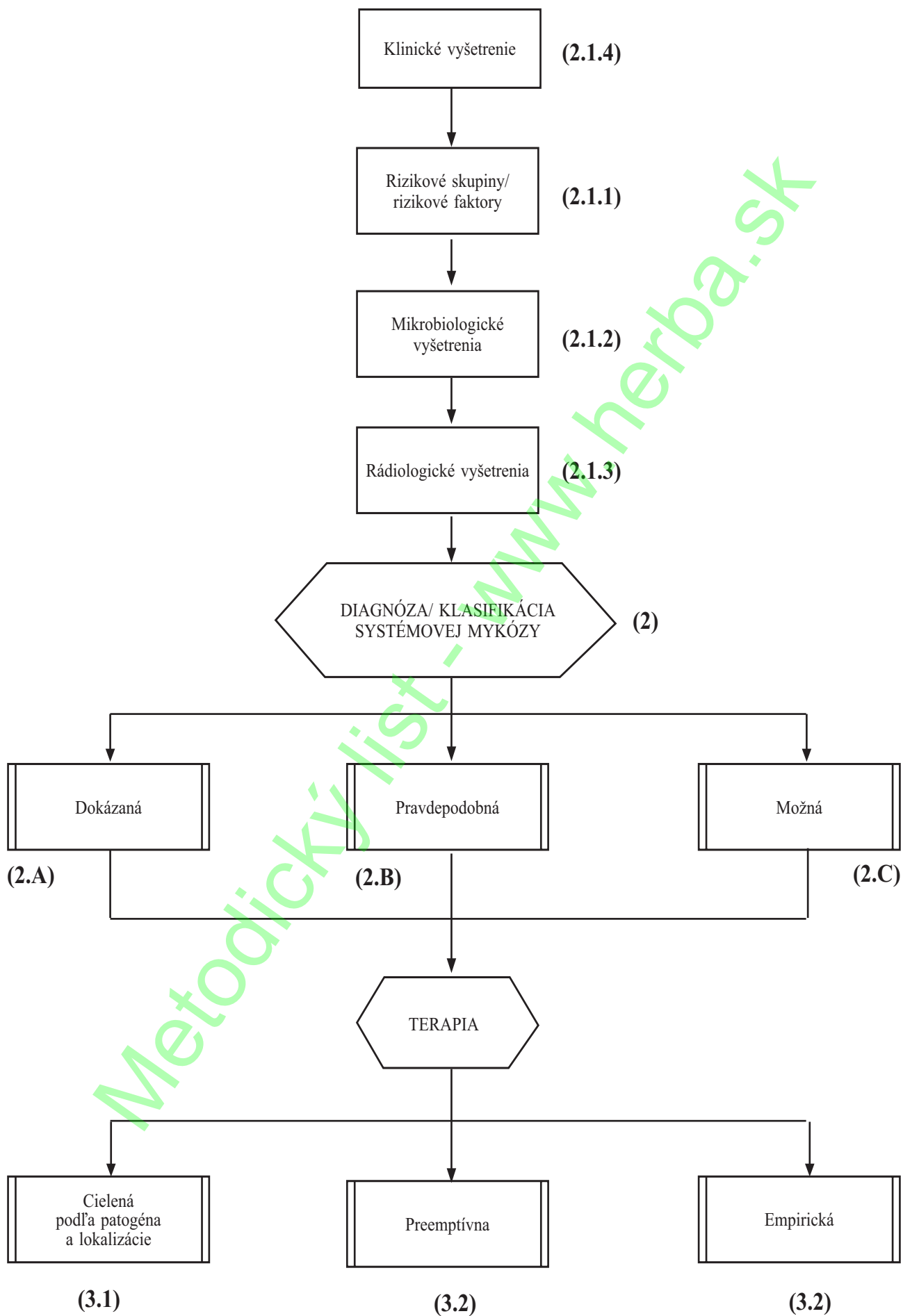
3.5 KOMBINOVANÁ ANTIMYKOTICKÁ LIEČBA

Okrem kombinácie amfotericínu B a 5-fluorocytosínu pri liečbe kryptokokózy nie je zatiaľ dostatok údajov o účinných a overených kombináciách antimykotík v klinickej praxi. Objavenie nových účinných antimykotík prináša perspektívne možnosti kombinácií, ktoré sú však zatiaľ len v rovine experimentálnych alebo ojedinelých klinických skúseností.

Poznámka

Rímske číslice v zátvorke = stupeň dôkazu.

Schéma 1. Algoritmus postupu pri diagnostike a liečbe systémových mykóz



LITERATÚRA

1. CAILLOT, D., MANNONE, L., CUISENIER, B., COUAILLIER, JF.: Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*, 7, 2001; suppl. 2, s. 54-61.
2. DRGOŇA, L., TRUPL, J., KRÁLINSKÝ, K., ROLNÝ, V., ŠPÁNIK, S., MISTRÍK, M., UHRIN, I., ZVERKOVÁ, D., KUČEROVÁ, D., SEJNOVÁ, O., KRČMÉRY, V.: Pracovná skupina pre diagnostiku a liečbu invazívnych mykóz. Diagnostika a liečba invazívnych mykóz (odporúčané štandardy pre SR). *Antibiotiká a rezistencia*, 3, 2004, 2, Suppl. 1, s. 5 – 16.
3. GILBERT, DN., MOELLERING, RC., SANDE, MA. (Editors): *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Antimicrobial Therapy, Inc., 2005, 136 pp.
4. GLAUSER, MP., PIZZO, PA. (Editors): *Management of Infections in Immunocompromised Patients*. London, W. B. Saunders, 2000, 473 pp.
5. HABER, J. a kol.: Stanovisko odborných spoločností k indikácii a použitiu antimykotík se systémovým účinkom. *Klinická onkologie*, 16, 2003, s. 233 – 237.
6. HERBRECHT, R. et al.: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *NEJM*, 347, 2002, 408-415.
7. HUGHES, TW., AMSTRONG, D., BODEY, GP. et al.: 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis*, 34, 2002; s. 730-51.
8. JOHANSEN, HK., GOTZSCHE, PC.: Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; 36(3).
9. KRČMÉRY, V.: Terapia invazívnych mykóz. In: Džurík, R. a kol.: *Štandardné terapeutické postupy*. MASR, Martin, Osveta, 1998, 1135 s.
10. KULLBERG, BJ., SOBEL, JD., PAPPAS, PG., et al.: Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 366, 2005, 1435-42.
11. MORA-DUARTE, J., BETTS, R., ROTSTEIN, C., et al.: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *NEJM*, 347, 2002, 2020-9.
12. REX, JH., WALSH, TJ., SOBEL, JD., et al.: Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 30, 2000, 662-78.
13. RICHARDSON, MD., KOKKI, M.: *Therapeutic Guidelines in Systemic Fungal Infections*. Current Medical Literature Ltd., 2001, 92 s.
14. The Mycology Initiative Program – Opportunistic Fungi in the Immunocompromised Patient. *The International Immunocompromised Host Society and the University of Pittsburg School of Medicine*, 2003, 26 s.
15. WALSH, TJ., PAPPAS, P., WINSTON, DJ., et al.: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *NEJM*, 24, 2002, 346(4), 225-34.
16. WALSH, T., TAPPLER, H., DONOWITZ, GR., et al.: Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *NEJM* 14, 2004, 351, 1391-402.

Autori: h. doc. MUDr. E. Drgoňa, CSc., Slovenská zdravotnícka univerzita, Národný onkologický ústav, Bratislava
doc. RNDr. J. Trupl, CSc., Národný onkologický ústav, Bratislava
doc. MUDr. K. Kráľinský, PhD., NsP F. D. Rooswelta, Banská Bystrica
MUDr. V. Rolný, Klinika geografickej a infekčnej medicíny, FNsP Bratislava
prof. MUDr. S. Špánik, CSc., Onkologický ústav Sv. Alžbety, Bratislava
doc. MUDr. M. Mistrík, CSc., Klinika hematológie a transfúziológie, FNsP Bratislava
MUDr. I. Uhrin, Národný onkologický ústav, Bratislava
MUDr. D. Zverková, CSc., NUTaRCH, FNsP Bratislava
MUDr. D. Kučerová, NUTaRCH, FNsP Bratislava
MUDr. D. Sejnová, Detské onkologické oddelenie, DFNsP Bratislava
prof. MUDr. V. Krčméry, DrSc., Onkologický ústav Sv. Alžbety, Bratislava

Oponenti: doc. MUDr. J. Sirotiaková, PhD., OKF, FNsP Nitra
prof. MUDr. I. Schréter, CSc., FNsP Košice
doc. MUDr. Pavol Jarčuška, CSc., FNsP Košice
prof. MUDr. M. Kriška, DrSc., LF UK Bratislava
prof. MUDr. R. Džurík, DrSc., Slovenská zdravotnícka univerzita Bratislava
PharmDr. L. Magulová, PhD., FNsP Nitra

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada: Ján Bielik, Peter Find'o, Viliam Foltán, Rastislav Džurík, Jozef Haľko, Jozef Holomán – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa – **výkonný redaktor**, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava. Tel. 02/5936 9557, 5936 9505, fax: 02/5936 9507, e-mail: katedra.kf@szu.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel./fax: 02/5477 6683