

Doporučení pro cílenou antimykotickou terapii invazivní mykotické infekce v dětské hemato-onkologii

Petr Sedláček¹, Vanda Chrenková², Petra Keslová¹, Peter Múdry³, Jaroslav Štěrba³, Júlia Horáková⁴

¹Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole, 2. LF UK, Praha

²Ústav lékařské mikrobiologie, FN v Motole, 2. LF UK, Praha

³Klinika dětské onkologie, FN a LF MU, Brno

⁴Klinika detskej hematológie a onkológie, LF UK a DFNSP, Bratislava

Invazivní mykotické infekce (IFI) jsou spojeny u imunokompromitovaných dětí s významnou morbiditou a mortalitou. Včasná zahájení cílené léčby je klíčovým faktorem pro úspěšný výsledek. Nicméně, možnosti léčby IFI u dětí jsou omezené. Ne vždy je snadné včas a přesně potvrdit diagnózu IFI a správně identifikovat etiologické agens. Použití několika dostupných účinných antimykotik u dětí je komplikováno nedostatkem farmakokinetických a bezpečnostních dat. V našem sdělení bychom chtěli shrnout současná doporučení v cílené antimykotické léčbě v dětské hemato-onkologii na základě vlastních zkušeností a doporučení publikovaných během posledních let.

Klíčová slova: doporučení, cílená terapie, antimykotika, aktivita, invazivní mykotické onemocnění, děti.

Guidelines for the targeted antifungal therapy of invasive fungal infection in pediatric hematology-oncology

Invasive fungal infections (IFI) in immunocompromised children are associated with significant morbidity and mortality. Early targeted therapy is the key factor for successful outcome. However, treatment options against IFI in children are limited. Not always it is easy to timely and to accurately confirm the diagnosis of IFI and properly identify the etiologic agent. Use of several available potent antifungals in children is complicated by the lack of pharmacokinetic and safety data. In our report, we would like to summarize current recommendations for targeted antifungal therapy in pediatric hemato-oncology based on our experience and recommendations published during the last years.

Key words: guidelines, targeted therapy, antifungals, activity, invasive fungal infection, children.

Onkologie 2015; 9(3): 129–134

Úvod

Invazivní mykotické infekce (IFI) jsou navzdory spektru účinných antimykotik i nadále nezanedbatelnou příčinou morbidity a mortality u dětí s těžkou primární imunodeficiencí, v průběhu intenzivní chemoterapie pro maligní onemocnění a/nebo po alogenní transplantaci kmenových buněk krvetvorby (1, 2). Mezi důležité rizikové faktory pro vznik IFI u těchto pacientů patří prodloužená a těžká neutropenie, lymfopenie, dlouhodobé či opakované cykly kortikoterapie, poškození slizniční bariéry, narušení střevního mikrobiomu, apod. Počet druhů hub identifikovaných jako patogenní pro člověka se v posledních letech zvýšil a epidemiologie plísňových infekcí způsobujících invazivní mykózy se v současné době mění. Na významu nabývají kvasinkové infekce způsobené druhy *Candida non-albicans*. Podobně se v narůstající míře setkáváme s dříve méně obvyklými zástupci vláknitých hub, jako jsou například zástupci řádu *Mucorales*, *Scedosporium species (spp.)* a *Fusarium spp.*

Na Klinice dětské hematologie a onkologie ve Fakultní nemocnici v Motole jsme pozorovali v období 01/2002 až 12/2011 výskyt 81 IFI,

z toho 71 % bylo prokázaných nebo pravděpodobných podle revidovaných kritérií EORTC (3, 4). Dle etiologického patogena se ve 45 % jednalo o aspergilózu, 38 % tvořily kandidózy, méně často mukormykózy a infekce způsobené vzácnými houbami. 47 % IFI způsobených vláknitými houbami připadalo na pacienty v léčbě akutní myeloidní leukemie a v rámci alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby. U pacientů se solidními nádory představovalo 87 % mykotických onemocnění kandidózy (kandidémie), pouze ve 13 % byly detekovány aspergilóza a mukormykózy.

Výskyt a spektrum mykotických infekcí v dětské hemato-onkologii se v různých centrech liší podle skladby rizikových pacientů, epidemiologické situace a používané antimykotické profylaxe. Úspěšnost léčby IFI závisí na mnoha okolnostech, ale včasné a cílené podání antimykotika s dobrou aktivitou proti původci IFI je jedním z klíčových faktorů pro úspěšný výsledek. Cílenou léčbu IFI u dětí lze ale realizovat především na základě aktivního přístupu k diagnostice s využitím širokého spektra dostupných metod a vyhodnocení všech rizikových klinických i laboratorních

faktorů. Omezená spolupráce malých dětí a jejich klinický stav limitují včasné provedení zobrazovacích vyšetření či bronchoalveolární laváže (výkony v celkové anestézii...). Vysoké riziko rozvoje IFI (nad 10 %) proto v současné době ospravedlňuje primární profylaxi proti kvasinkám především u dětských pacientů intenzivně léčených pro akutní lymfoblastickou leukemii a proti kvasinkám i vláknitým houbám v průběhu intenzivní chemoterapie akutní myeloidní leukemie a v rámci alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (5). Použití několika dostupných účinných antimykotik u dětí je komplikováno nedostatkem farmakokinetických a bezpečnostních dat.

Tato doporučení byla vytvořena dětskými hematology, členy CELL, na základě analýzy literárních dat s přihlédnutím k existujícím doporučením European Conference in Infections in Leukemia (ECIL) a Infectious Diseases Society of America (IDSA).

Antimykotická profylaxe a výskyt IFI

Incidenci IFI u dětí ve vysokém riziku lze přiznivě preventivně ovlivnit. Primární antimykotická

preventivní opatření zahrnují snížení rizika expozice z ovzduší a životního prostředí (roušky, vzduchové filtry...), ze stravy (nízkomikrobní strava) a vzniku infekce s použitím farmakologické antimykotické profylaxe. Ta je indikována u pacientů s rizikem výskytu IFI 10 % a více. Invazivní mykóza se ale může objevit i navzdory profylaxi, musíme proto na možnost IFI u dětí v riziku myslet a při podezření na ni neprodleně jednat. Farmakologická profylaxe může selhat z řady příčin. I u dětí se můžeme setkat se špatnou spoluprací. Při perorální profylaxi může být narušeno vstřebávání účinné látky při hladovění, při poškození střevní stěny. Souběžně podávané léky mohou ovlivňovat metabolismus antimykotik a snižovat jejich účinnost. Nedostatek farmakokinetických dat především u malých dětí může být spíše příčinou primárního podávání léku. Podání antimykotika krátce před vznikem infekce již nestačilo infekci zabránit. Imunitní systém pacienta je natolik oslaben, že ani při použití účinných antimykotik není schopen zabránit rozvoji infekce. V neposlední řadě se zřejmě v narůstající míře setkáváme s průlomovými infekcemi. Jedná se o situace, kdy navzdory v profylaxi či v léčebné indikaci podávaným antimykotikům se systémovým účinkem dojde k rozvoji IFI způsobené primárně (vlastní rezistence) či sekundárně rezistentním (získaná rezistence) mykotickým patogenem (6, 7). IFI se též může objevit u pacientů v nízkém riziku, u kterých standardně farmakologickou antimykotickou profylaxi nepoužíváme. Nízké riziko IFI neznamená, že u pacienta k výskytu IFI nemůže dojít.

Empirická a preemptivní léčba IFI

Empirickou antimykotickou léčbu zahajujeme u pacientů ve febrilní neutropenii obvykle po 96 hodinách trvání teplot při širokospektré léčbě antibiotiky a nejasném původci infekce nebo při recidivě teplot. Je indikována především u pacientů ve vysokém riziku IFI. U pacientů v nízkém riziku je indikací k empirické antimykotické léčbě těžká a protrahovaná neutropenie a/nebo významné postižení sliznic. Empirická léčba by měla pokračovat do doby odeznění neutropenie při absenci jiných známek možné či prokázané mykotické infekce. U pacientů na antimykotické profylaxi musíme zvážit výběr vhodného antimykotika či kombinace v závislosti na již podávaném preparátu. Jednoznačně ale preferujeme strategii preemptivní léčby. K volbě vhodného antimykotika přistupujeme nejen s ohledem na primární diagnózu, podanou léčbu, klinický stav a stav imunitního systému, ale

současně se snažíme plně využít všech rychle a široce dostupných diagnostických metod s cílem mykotickou infekci potvrdit či vyvrátit. Tyto metody zahrnují zobrazovací vyšetření (především CT a ultrazvuk), stanovení mykotických antigenů (galaktomanan, manan, beta-D-glukan) a u pacientů s plicním postižením možnost včasného provedení bronchoalveolární laváže s odběrem materiálu k mikrobiologickému vyšetření (BAL) (8). K rozšířeným metodám zatím patří panfungální či specifická PCR diagnostika z krve či ze vzorků napadené tkáně (9). Při preemptivním přístupu léčby musíme pečlivě hodnotit riziko falešné negativy mikrobiologických metod (sérologie, PCR, kultivace) v důsledku účinku profylakticky podávaných antimykotik. S falešnou pozitivitou se naopak můžeme setkat při použití některých léků (např. antibiotik) a přípravků používaných při parenterální výživě. Dosavadní zkušenosti neindikují rozdílné výsledky v empirické či preemptivní léčbě mezi dětmi a dospělými (10), a proto i u dětí s vysokým rizikem rozvoje IFI považujeme lipidové formy amfotericinu B nebo echinokandiny za vhodnou iniciační volbu v této indikaci (8, 11–13).

Cílená antimykotická léčba

Po průkazu patogena pomocí laboratorní diagnostiky přecházíme z empirické či preemptivní léčby na cílenou antimykotickou léčbu. Při úpravě léčby (eskalace/deeskalace, výměna antimykotika, úprava dávky...) se řídíme publikovanými zkušenostmi o aktivitě antimykotik vůči prokázanému patogenu. V případě, že se nám podařilo patogena též kultivovat, budeme se orientovat i podle individuálně zjištěné minimální inhibiční koncentrace (MIC) antimykotik (14). Izolovaný patogen nemusí být jediným původcem infekce, protože kombinace více mykotických patogenů není vzácností. V situaci, že se nám podařilo patogena určit jen nekultivačními metodami, musíme si být vědomi rizika individuální získané rezistence patogena na některá antimykotika (tabulka 1). Při výběru vhodného antimykotika též musíme zohlednit jeho farmakokinetické vlastnosti k zajištění průniku léku v účinné dávce do postižených tkání.

Léčba invazivní infekce způsobené *Candida* species

Základní postupy u zvládání invazivní infekce *Candida* species u dětí se neliší od postupů u dospělých. S ohledem na publikovaná data je ale síla doporučení odlišná (15) (tabulka 2). Důležité je začít léčbu okamžitě a snažit se o stabilizaci stavu základní příčiny infekce. V případě pravděpodob-

né či prokázané kolonizace katétru je nutné se rychle rozhodnout o možnosti výměny katétru (v případě nutnosti odkladu vyjmutí infikovaného centrálního žilního katétru tento alespoň vyřadit z používání) a podat echinokandiny či polyeny s aktivitou proti biofilmu. Délka léčby se řídí mírou invazivity infekce, klinickou a laboratorní odpovědí (negativita hemokultur po dobu 14 dnů) a celkovým zlepšením klinického stavu a stavu imunity (odeznění neutropenie). Léčba invazivní infekce s postižením orgánů obvykle trvá měsíce a někdy vyžaduje i chirurgické zákroky. Relativně častou komplikací je následný imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS), někdy s nutností dlouhodobého podávání kortikoidů (16, 17). Pokud nemáme data o druhovém určení v rámci *Candida* species či o individuální citlivosti patogena, dáváme před azoly či polyeny u neutropenického a/nebo nestabilního pacienta přednost kandidacidním echinokandinům (s možnou následnou deeskalací na flukonazol). Volbu vhodného preparátu upravujeme podle MIC a podle předchozí expozice antimykotikům podávaným v profylaxi či empirické léčbě.

Léčba invazivní infekce způsobené *Aspergillus* species

Základní postupy u zvládání invazivní infekce způsobené *Aspergillus* species u dětí se neliší od postupů u dospělých (17) (tabulka 3). Zásadní roli v léčebném přístupu je rychlost zahájení účinné antimykotické léčby, zlepšení stavu imunity (snížení imunosuprese, přerušení chemoterapie, podání růstových faktorů či granulocytárních koncentrátů u neutropenických pacientů), chirurgická intervence aj. Optimální doba léčby není jasně definovaná, ale zahrnuje odeznění všech známek a příznaků infekce a rekonstrukci imunitního systému. Doporučení k primární léčbě plicní aspergilózy zahrnuje i u dětí vorikonazol (i u infekce postihující CNS) a lipidové preparáty amfotericinu B (L-AmB či ABLC). Léčba vorikonazolem by měla být zahájena intravenózním podáním, ale není dostatek informací týkajících se nejvhodnější doby přechodu na perorální formu léku. Přestože u dospělých pacientů není jasné doporučení k úpravám dávek vorikonazolu (či posakonazolu) na základě monitorace hladin (TDM), je toto především u mladších dětí (pod 5 let) potřeba, protože riziko podávání či riziko toxicity při vysokých hladinách je vyšší (18). Kombinace vorikonazolu s echinokandinem neprokázala lepší efekt v léčbě invazivní aspergilózy první volby ve srovnání s monoterapií (doporučení CIII). Přestože nejsou k dispozici žádná speci-

Tabulka 1. Relativní *in vitro* a klinická aktivita antimykotik na častější a závažné mykotické patogeny (DW. Denning, WW. Hope, Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities, Trends in Microbiology, 2010; 18(5): 195–204)

	Polyeny	Triazoly			Echinokandiny		
	deriváty Amfotericinu B	Flukonazol	Vorikonazol	Posakonazol	Kaspofungin	Mikafungin	Anidulafungin
Candida spp.							
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	++	+/-	+	+	++	++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+	+	++	++	++
Cryptococcus neoformans	++	+	++	++	-	-	-
Trichosporon spp.	-	++	N	N	-	-	-
Aspergillus spp.							
<i>A. fumigatus</i>	++	-	++	++	+	+	N
<i>A. flavus</i>	++	-	++	++	+	+	N
<i>A. terreus</i>	-	-	++	++	+	+	N
<i>A. niger</i>	++	-	++	++	+	+	N
<i>A. nidulans</i>	-	-	++	++	+	+	N
Scedosporium prolificans	-	-	N	N	-	-	-
Scedosporium apiospermum	-	-	+	N	-	-	-
Fusarium spp.	+	-	+	+	-	-	-
Mucorales	+	-	-	+	-	-	-

Relativní aktivita je označena následovně: - žádná aktivita; +/- nízká aktivita; + střední aktivita; ++ dobrá aktivita; N = nejsou data

Tabulka 2. Doporučení pro volbu antimykotika v léčbě prokázané či pravděpodobné invazivní kandidózy v dětské hemato-onkologii (v závorkách je pro orientaci uvedena síla doporučení pro dospělé) (Groll, A.H., et al., *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECLIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation*. The Lancet. Oncology, 2014; 15(8): 327–340)

kaspofungin	50 mg/m ² 1x denně, max. 50 mg (1. den 70 mg/m ² , max. 70 mg) v nitrožilní infuzi	BII	(AII)
flukonazol	8–12 mg/kg 1x denně v nitrožilní infuzi (max. 800 mg/den)	BII	(CIII)
Lipozomální amfotericin B L-AmB	3 mg/kg 1xdenně v nitrožilní infuzi	BII	(AII)
mikafungin	2–4 mg/kg 1x denně v nitrožilní infuzi (u dětí ≥ 50 kg v dávce 100–200 mg)	BII	(AII)
vorikonazol	U dětí ve věku 2–< 12 let nebo 12–14 let < 50 kg: 9 mg/kg/dávku 2x denně v nitrožilní infuzi nebo 9 mg/kg/dávku 2x denně perorálně + TDM (max. 350 mg/dávku); u dětí ≥ 15 let nebo 12–14 let ≥ 50 kg: 4 mg/kg/dávku (1. den 6 mg/kg/dávku) 2x denně v nitrožilní infuzi nebo 200 mg 2x denně perorálně (1. den 400 mg/dávku) + TDM cílová hladina Cmin: 1,0–5 mg/l	BII	(BII)
amfotericin B lipidový komplex ABLC	5 mg/kg 1x denně v nitrožilní infuzi	CII	(BII)

fická data, u pacientů s průlomovou aspergilózou v průběhu profylaxe či empirické léčby preparáty s účinkem proti vláknitým houbám je doporučena výměna třídy antimykotika.

Léčbu druhé volby zahajujeme u pacientů, kteří neodpověděli na léčbu první volby nebo ji netolerují. Lékem druhé volby u aspergilózy jsou preparáty amfotericinu B (pokud nebyly použity v iniciální léčbě; doporučení BI pro L-AmB, BII pro ABLC) nebo vorikonazol s TDM (pokud nebyl použit v iniciální léčbě; doporučení AI u dětí starších 2 let). Další možností je kaspofungin (doporučení AII), není však dostatek dat pro doporučení u dalších echinokandinů. Kombinace echinokandinů s vorikonazolem či amfoterici-

nem B nemá silné doporučení z důvodu malého množství publikovaných dat (CII).

Léčba invazivní mukormykózy

Nezávisle na věku, úspěšnost léčby mukormykózy v rozhodující míře závisí na rychlosti zahájení léčby amfotericinem B s případným chirurgickým ošetřením. Doporučení pro první linii léčby mukormykózy jsou u dětí podobná jako u dospělých a zahrnují L-AmB nebo ABLC (doporučení BII). Z důvodů farmakokinetických a farmakodynamických je L-AmB přednostním preparátem v léčbě infekcí postihujících CNS a vzhledem k jeho nižší renální toxicitě je indikován i u pacientů se selháním ledvin. Lékem

druhé volby je posakonazol (BII, omezen na dospívající ve věku ≥ 13 let) či kombinace L-AmB s kaspofunginem (BII) (tabulka 4). K dalším možnostem patří kombinace L-AmB s posakonazolem. Nejsou ale k dispozici žádná validní data, na základě kterých by bylo možno určit, zda je v takové situaci kombinovaná léčba lepší než monoterapie. Na základě výsledků randomizované pilotní studie fáze II u dospělých pacientů není doporučeno použití kombinace L-AmB s deferasiroxem (AI) (19). Součástí komplexního léčebného přístupu je snaha o omezení vlivu nepříznivých faktorů (použití růstových faktorů u hematologických pacientů s probíhající ne-utropenií, kompenzace hyperglykémie a ketoaci-

Tabulka 3. Doporučení pro volbu antimykotika v léčbě prokázané či pravděpodobné invazivní aspergilózy v dětské hemato-onkologii (v závorkách je pro orientaci uvedena síla doporučení pro dospělé) (Groll, A.H., et al., *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation*. The Lancet. Oncology, 2014; 15(8): 327–340)

Invazivní aspergilóza, léčba první volby				
vorikonazol	u dětí ve věku 2– < 12 let nebo 12–14 let < 50 kg: 9 mg/kg/dávku 2× denně v nitrožilní infuzi nebo 9 mg/kg/dávku 2× denně perorálně + TDM (max. 350 mg/dávku); u dětí ≥ 15 let nebo 12–14 let ≥ 50 kg: 4 mg/kg/dávku (1. den 6 mg/kg/dávku) 2× denně v nitrožilní infuzi nebo 200 mg 2× denně perorálně (1. den 400 mg/dávku) + TDM cílová hladina Cmin: 1,0–5 mg/l	AI	(AI)	
lipozomální amfotericin B L-AmB	3 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi	BI	(BI)	
amfotericin B lipidový komplex ABLC	5 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi	BII	(BII)	
kaspofungin	50 mg/m ² 1× denně, max. 50 mg (1. den 70 mg/m ² , max. 70 mg) v nitrožilní infuzi	NG	(CII)	
kombinace antimykotik	echinokandin v kombinaci s polyeny nebo triazoly	CIII	(CI)	
Invazivní aspergilóza, léčba druhé volby				
vorikonazol	u dětí ve věku 2– < 12 let nebo 12–14 let < 50 kg: 9 mg/kg/dávku 2× denně v nitrožilní infuzi nebo 9 mg/kg/dávku 2× denně perorálně + TDM (max. 350 mg/dávku); u dětí ≥ 15 let nebo 12–14 let ≥ 50 kg: 4 mg/kg/dávku (1. den 6 mg/kg/dávku) 2× denně v nitrožilní infuzi nebo 200 mg 2× denně perorálně (1. den 400 mg/dávku) + TDM cílová hladina Cmin: 1,0–5 mg/l	AI	(BII)	
lipozomální amfotericin B L-AmB	3 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi	BI	(BII)	
kaspofungin	50 mg/m ² 1× denně, max. 50 mg (1. den 70 mg/m ² , max. 70 mg) v nitrožilní infuzi	AII	(BII)	
amfotericin B lipidový komplex ABLC	5 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi	BII	(BII)	
kombinace antimykotik	polyen či triazol s echinokandinem	CII	(BII)	
posakonazol	800 mg/den orální soluče ve dvou až čtyřech dávkách + TDM u dětí ve věku ≥ 13 let, cílová hladina Cmin: ≥ 0,7–1,5 mg/l	NG	(BII)	
mikafungin	2–4 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi (u dětí ≥ 50 kg v dávce 100–200 mg)	NG	(NG)	

Tabulka 4. Doporučení pro volbu antimykotika v léčbě prokázané či pravděpodobné invazivní mukormykózy v dětské hemato-onkologii (v závorkách je pro orientaci uvedena síla doporučení pro dospělé) (Groll, A.H., et al., *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation*. The Lancet. Oncology, 2014; 15(8): 327–340)

Invazivní mukormykóza, léčba první volby				
amfotericin B lipidový komplex ABLC	5–7,5 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi	BII	(BII)	
lipozomální amfotericin B L-AmB	5–10 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi	BII	(BII)	
kombinace antimykotik	L-AmB v kombinaci s kaspofunginem nebo posakonazolem	CIII	(CIII)	
posakonazol	800 mg/den orální soluče ve dvou až čtyřech dávkách + TDM (u dětí ve věku ≥ 13 let), cílová hladina Cmin: ≥ 0,7–1,5 mg/l	NG	(CIII)	
Invazivní mukormykóza, léčba druhé volby				
posakonazol	800 mg/den orální soluče ve dvou až čtyřech dávkách + TDM (u dětí ve věku ≥ 13 let), cílová hladina Cmin: ≥ 0,7–1,5 mg/l	NG	(BII)	
kombinace antimykotik	L-AmB v kombinaci s kaspofunginem	BIII	(BIII)	
kombinace antimykotik	L-AmB v kombinaci s posakonazolem	CIII	(BIII)	

dózy u diabetiků, snížení dávek kortikosteroidů). Léčba by měla pokračovat až do úplného vymizení známek infekce při vyšetření zobrazovacími metodami a při celkovém zlepšení klinického stavu a stavu imunity (odeznění neutropenie, ukončení imunosuprese) (20).

Léčba invazivní infekce způsobené vzácnými vláknitými houbami

Mezi vzácnější mykózy, které způsobují invazivní infekce u imunokompromitovaných jedinců, řadíme rod *Fusarium* a *Scedosporium*.

Doporučení pro léčbu invazivních infekcí způsobených těmito a jinými vzácnými vláknitými houbami jsou založena na preklinických in-vitro a in-vivo datech, několika kazuistikách a malých případových souborech a obecně se neliší mezi dětskými a dospělými pacienty. Vorikonazol (spolu s TDM) je vhodnou první volbou v léčbě fuzariózy a scedosporií (BII, omezen na děti ve věku ≥ 2 let); alternativní volbou jsou lipidové formy amfotericinu B (L-AmB, ABLC) nebo posakonazol (omezeno na dospívající ve věku ≥ 13 let, spolu s TDM) (tabulka 5).

Léčba kryptokokózy

Kryptokokóza je globálně se vyskytující invazivní mykóza s významnou morbiditou a mortalitou. Nákaza vzniká vdechnutím kvasinky s rozvojem plicní infekce mnohdy bez výraznějších projevů, z níž však dochází k šíření kryptokoků do mozku pod obrazem meningoencefalitidy. Komplikací infekce může být nitrolební hypertenze, IRIS syndrom, léková rezistence. Léčbou první volby meningoencefalitidy u dětí je synergistická kombinace lipidové formy amfotericinu B s flucytosinem; alternativním lékem je

Tabulka 5. Doporučení pro volbu antimykotika v léčbě prokázané či pravděpodobné invazivní scedosporiomy a fuzariomy v dětské hemato-onkologii (v závorkách je pro orientaci uvedena síla doporučení pro dospělé) (Groll, A.H., et al., *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation*. The Lancet. Oncology, 2014; 15(8): 327–340)

vorikonazol	u dětí ve věku 2– < 12 let nebo 12–14 let < 50 kg: 9 mg/kg/dávku 2× denně v nitrožilní infuzi nebo 9 mg/kg/dávku 2× denně perorálně + TDM (max. 350 mg/dávku); u dětí ≥ 15 let nebo 12–14 let ≥ 50 kg: 4 mg/kg/dávku (1. den 6 mg/kg/dávku) 2× denně v nitrožilní infuzi nebo 200 mg 2× denně perorálně (1. den 400 mg/dávku) + TDM cílová hladina Cmin: 1,0–5 mg/l	BII (All)
amfotericin B lipidový komplex ABLC	5 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi	NG (CIII)
lipozomální amfotericin B L-AmB	3–5 mg/kg 1× denně v nitrožilní infuzi	NG (BII)
posakonazol	800 mg/den orální soluce ve dvou až čtyřech dávkách + TDM (u dětí ve věku ≥ 13 let), cílová hladina Cmin: ≥ 0,7–1,5 mg/l	NG (All)

MIC = minimální inhibiční koncentrace. TDM = terapeutická monitorace léku. EU = Evropská Unie. Cmin = minimální koncentrace. NG = „no grading“; pro nedostatek dat nelze stanovit sílu doporučení

Tabulka 6. Skórovací systém kvality důkazů a síly doporučení (Definice vypracovány pro Centra kontroly a prevence onemocnění (CDC) a Americkou společnost pro infekční onemocnění (IDSA), používaný též pro účely doporučení závěrů Evropské konference o infekcích u pacientů s leukemií (ECIL 4/5))

Síla doporučení	
A	Silná evidence účinnosti, silné doporučení pro použití
B	Středně silná evidence účinnosti, použití všeobecně doporučeno
C	Nedostatečná evidence účinnosti/účinnost nepřevyšuje možné vedlejší projevy (toxicity, interakce...), použití možné
Kvalita důkazů	
I	Důkaz na základě jedné či více vhodně randomizovaných kontrolovaných klinických studií
II	Důkaz na základě jedné či více dobře postavených nerandomizovaných klinických studií, nebo kohorta či analytická studie kazuistik (přednostně z více center, delšího časového období), zásadní výsledky nekontrolovaných experimentů
III	Doporučení na základě názoru respektovaných autorit podložené klinickými zkušenostmi, deskriptivními studiemi či závěry panelu odborníků

vorikonazol (u dospělých i posakonazol). K do-léčení a v sekundární profylaxi je doporučeno podávání flukonazolu (21, 22).

Diskuze

Principy cílené léčby invazivních mykóz u dětí nadále vycházejí především z klinických dat získaných na početnějších kohortách dospělých pacientů. Pro výběr antimykotika jsou důležité znalosti o individuální citlivosti daného patogena a znalosti o základní farmakokinetice antimykotika (průnik do různých tkání a orgánů, toxicita). Pro lepší orientaci vydávají odborné společnosti aktualizovaná odstupňovaná doporučení na základě počtu a kvality publikovaných dat (tabulka 6).

S ohledem na odlišnou farmakokinetiku léků v organismu zvláště malých dětí není vždy snadné správně rozhodnout o dávkování (interval, dávka), abychom zajistili bezpečnost při plné účinnosti. Proto je především nedostatek farmakokinetických dat brzdou k užití i dalších účinných antimykotik v profylaxi i cílené systémové léčbě invazivních mykóz u dětí (23). Přesto se v některých případech jejich použití nemůžeme vyhnout. Jedná se především o chybějící či jen limitovaná data pro dávkování širokospektrých triazolů (vorikonazol u dětí do 2 let, posakonazol). V současnosti je iniciována pediatriká

studie fáze Ib a tak lze v blízké době očekávat nová farmakokinetická data pro nitrožilní formu posakonazolu u dětí, pro dospělé je k dispozici posakonazol i v tabletové formě.

Kombinace antimykotik mají zatím význam především v iniciační fázi léčby, kdy ještě nemáme dostatek informací o individuální citlivosti již prokázaného patogena a máme obavu, abychom nevsadili na lék, který nebude dostatečně účinný. Kombinace antimykotik je ale plně indikovaná v individuálních případech, kdy se jedná o smíšenou infekci, tj. máme podezření či dokonce mikrobiologický průkaz, že infekci způsobuje více mykotických patogenů současně. Obecná doporučení pro řešení takových situací neexistují, volba vhodných antimykotik se řídí optimálně na základě zjištěné citlivosti všech prokázaných patogenů. Infekci totiž mohou způsobit různé kombinace rodů i druhů kvasinkových i vláknitých hub s podobnou, ale i velmi rozdílnou citlivostí na dostupná antimykotika (24).

Narůstajícím klinickým problémem je vlastní a získaná rezistence kvasinek i vláknitých hub.

Podle dánské studie z let 2004–2011 (analýza 1 081 izolátů od 995 pacientů) byla v rámci kvasinkových invazivních infekcí nejčastěji izolována, ale v průběhu sledovaného období v klesající tendenci *Candida albicans* (52,1 %), následována

v narůstajícím trendu druhem *Candida glabrata* (28 %). Ostatní druhy kvasinek byly méně časté: *Candida krusei*, *Candida tropicalis* a *Candida parapsilosis* (3,3–4,2 %). Celkově byly kvasinky citlivé na amfotericin B (97,3 %), anidulafungin (93,8 %), flukonazol (66,7 %), itraconazol (69,6 %), posakonazol (64,2 %) a vorikonazol (85,0 %). U tří izolátů byla na molekulární úrovni potvrzena získaná rezistence na echinokandiny (25).

V roce 2013 byla publikována španělská populační studie, která zkoumala epidemiologii a výskyt rezistence u 325 invazivních klinických kmenů vláknitých hub u pacientů z 29 různých nemocnic. Nejčastěji byl izolován rod *Aspergillus* (86,3 % izolátů), dále byly izolovány: *Scedosporium* (4,7 %), řád *Mucorales* (2,5 %); *Penicillium* (2,2 %) a rod *Fusarium* (1,2 %). Mezi nejčastějšími druhy aspergilů byly *Aspergillus fumigatus* (48,5 %), následovaný *A. flavus* (8,4 %), *A. terreus* (8,1 %), *A. tubingensis* (6,8 %), a *A. niger* (6,5 %). Kryptické druhy aspergilů tvořily 12 % případů. Rezistence vůči amfotericinu B byla zjištěna u 10,8 % z testovaných izolátů, rezistence u triazolů se pohybovala v rozmezí 10–12,7 % v závislosti na testované azolu. Nejčastěji byla rezistence zachycena u různých druhů *Scedosporium* a *Mucorales* a také mezi kryptickými druhy *Aspergillus* (40 % těchto izolátů vykazovalo rezistenci na všechna testovaná antimykotika) (26).

Závěr

Volbu cílené antimykotické léčby dokumentované IFI v dětské hematologii a onkologii často nelze podložit dostatečně průkaznými publikovanými studiemi. Nepředpokládáme v cílené antimykotické léčbě zásadní odlišnost v účinnosti antimykotik u dětí. Situaci především u velmi malých dětí komplikuje nedostatek farmakokinetických a bezpečnostních dat u některých antimykotik (27) a proto použití vhodného účinného léku není regulačními orgány pro použití u dětí povoleno (28). Doporučené postupy jsou proto zvláště u dětí především pomocným vodítkem pro kliniku a nelze předpokládat, že zodpoví každou klinickou situaci.

Podpořeno výzkumným záměrem MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203. s podporou CELL (Česká leukemická skupina – pro život).

Literatura

- Castagnola E, et al. Role of management strategies in reducing mortality from invasive fungal disease in children with cancer or receiving hemopoietic stem cell transplant: a single center 30-year experience. *The Pediatric infectious disease journal*, 2014; 33(3): 233–237.
- Mor M, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatric blood & cancer*, 2011; 56(7): 1092–1097.
- De Pauw B, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2008; 46(12): 1813–1821.
- Sedlacek P, et al. Doporučení antimykotické profylaxe, diagnostiky a léčby v dětské hemato-onkologii. *Klin mikrobiol inf lek* 2014; 20(3): 85–91.
- Kobayashi R, et al. The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: a 10-year analysis at a single institution at Japan. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2008; 30(12): 886–890.
- Maschmeyer G, and Patterson TF. Our 2014 approach to breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses*, 2014; 57(11): 645–651.
- Maubon D, et al. Resistance of *Candida* spp. to antifungal drugs in the ICU: where are we now? *Intensive care medicine*, 2014; 40(9): 1241–1255.
- Lehrnbecher T, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012; 30(35): 4427–4438.
- Mandhaniya S, et al. Diagnosis of invasive fungal infections using real-time PCR assay in paediatric acute leukaemia induction. *Mycoses*, 2012; 55(4): 372–379.
- Maertens JA, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *The Pediatric infectious disease journal*, 2010; 29(5): 415–420.
- Kobayashi R, et al. Efficacy and safety of micafungin for febrile neutropenia in pediatric patients with hematological malignancies: a multicenter prospective study. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2013; 35(7): e276–279.
- Caselli D, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *British journal of haematology*, 2012; 158(2): 249–255.
- Groll AH, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet. Oncology*, 2014; 15(8): e327–340.
- Minea B, et al. Species distribution and susceptibility profile to fluconazole, voriconazole and MXP-4509 of 551 clinical yeast isolates from a Romanian multi-centre study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 2014.
- Haber J, et al. Léčba invazivního kandidového onemocnění a hematogenní kandidové infekce – doporučení odborníků s podporou CELL. *Postgrad medicina*, 2014; 16(3): 11–13.
- Chaussade H, et al. Usefulness of corticosteroid therapy during chronic disseminated candidiasis: case reports and literature review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2012; 67(6): 1493–1495.
- Ráčil Z, et al. Léčba invazivní aspergilózy – doporučení odborníků s podporou CELL. *Postgrad medicina*, 2014; 16(3): 7–10.
- Soler-Palacin P, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2012; 67(3): 700–706.
- Spellberg B, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2012; 67(3): 715–722.
- Cornely OA, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2014; 20(Suppl 3): 5–26.
- Perfect JR, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2010; 50(3): 291–322.
- Sedlacek P, Keslova P. Systémová antimykotická terapie u dětí – trendy, zkušenosti, doporučení. *Pediatric pro praxi*, 2009; 10(5): 316–321.
- Stergiopoulou T, Walsh TJ. Clinical pharmacology of antifungal agents to overcome drug resistance in pediatric patients. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2015; 16(2): 213–226.
- SJ and Vipparti H. Mixed fungal lung infection with *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* in an immunocompromised patient: case report. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014; 8(4): DD08–10.
- Arendrup MC, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2013; 19(8): E343–353.
- Arendrup MC, et al. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2014. 20 Suppl 6: 42–48.
- Shima H, et al. Differences in voriconazole trough plasma concentrations per oral dosages between children younger and older than 3 years of age. *Pediatric blood & cancer*, 2010; 54(7): 1050–1052.
- Valerio C, et al. Antifungal agents in current pediatric practice. *Current infectious disease reports*, 2013; 15(3): 278–287.

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 19. 2. 2015

prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc.

*Klinika dětské hematologie a onkologie FN v Motole a 2. LF Univerzity Karlovy v Praze
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
petr.sedlacek@fnmotol.cz*