

Zakażenia grzybicze u chorych na nowotwory: uaktualnienie danych epidemiologicznych oraz zasad zapobiegania i leczenia

Kieren A. Marr

Current Opinion in Oncology 2010; 22: 138-142.

Dr Marr, Departments of Medicine and Oncology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Kieren A. Marr, MD,
720 Rutland Ave., Ross 1064,
Baltimore, MD 21205, USA;
e-mail: kmarr4@jhmi.edu

CEL PRACY

Zakażenia grzybicze występujące w trakcie leczenia systemowego bądź po przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku u chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego stanowią działanie niepożądane o niekorzystnym wpływie na wyniki postępowania terapeutycznego. Poniżej omówiono ubiegłoroczne badania kliniczne, których celem było uaktualnienie danych epidemiologicznych, zrozumienie immunogenetycznych czynników ryzyka zakażeń oraz optymalizacja metod zapobiegania i leczenia.

OSTATNIE ODKRYCIA

Do poprawy jakości danych epidemiologicznych przyczyniły się badania wieloośrodkowe. Stwierdzono zmienną liczbę rozpoznań inwazyjnej aspergilozy i stałą, choć stosunkowo niewielką, częstość występowania inwazyjnej kandydozy. Badania zarówno wielo-, jak i jednoośrodkowe, wykazują poprawę wyników leczenia z powodu inwazyjnej aspergilozy. W kilku ważnych doświadczeniach podkreślono znaczenie czynników immunogenetycznych przyczyniających się do rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Ostatnio opublikowano także wyniki wielu badań, które przedstawiają możliwości zapobiegania zakażeniom, jak też podają w wątpliwość przydatność wykonywania przesiewowej tomografii komputerowej przed rozpoczęciem leczenia. W kilku ważnych badaniach randomizowanych porównano strategie alternatywne do standardowych, empirycznych metod leczenia. Ponadto kilka badań dotyczyło strategii podawania nowych azolowych leków przeciwgrzybiczych, które mogą przekładać się na wyniki leczenia.

PODSUMOWANIE

Badania opublikowane w ciągu ostatniego roku przedstawiają w kilku aspektach istotny postęp w zakresie epidemiologii, zapobiegania i leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

SŁOWA KLUCZOWE

nowotwory układu krwiotwórczego, przeszczepianie komórek macierzystych układu krwiotwórczego, inwazyjne zakażenia grzybicze

WPROWADZENIE

Inwazyjne zakażenia grzybicze (invasive fungal infection IFIs), zwłaszcza wywołane rodzajami *Candida* i *Aspergillus*, w ostatnich dwóch dekadach zyskały negatywne znaczenie jako jedna z istotnych przyczyn zgonów chorych na nowotwory złośliwe, szczególnie po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego (hematopoietic stem-cell transplantation, HSCT) oraz po leczeniu systemowym z powodu nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego. Epidemiologia zakażeń i wyniki leczenia zmieniły się jednak wraz z wprowadzeniem metod zapobiegawczych, zmianami źródła przeszczepianych komórek i relacji między dawcą oraz biorcą, a także modyfikacjami strategii terapeutycznych. Podsumowano wyniki przeglądu piśmiennictwa z ostatniego 1,5 roku, a dotyczącego zmian w epidemiologii IFI, a także problemów związanych z optymalizacją metod zapobiegawczych i terapeutycznych.

Epidemiologia i wyniki leczenia

W poprzednich latach większość badań dotyczących epidemiologii i leczenia chorych na IFI pochodziła z pojedynczych ośrodków, co nasuwa pytanie o zasadność uznawania uzyskanych wyników za w pełni obiektywne. Poza tym w wielu badaniach w ocenie wykorzystywano w analizowanym zakresie raczej niedoskonałe zmienne, które nie pozwalały dogłębnie zrozumieć problemów występujących u biorcy. Ponadto jedynie niewiele badań przeprowadzono wśród dzieci. Z wymienionych powodów do dwóch istotnych osiągnięć ostatniego roku należy zaliczyć opublikowanie wyników wieloośrodkowych badań obserwacyjnych oraz badań dokładniej oceniających zależności między biorcą a przeszczepem, z wykorzystaniem genetycznych czynników ryzyka.

W kilku dużych wieloośrodkowych badaniach skupiono się na analizie epidemiologii IFI oraz wynikach leczenia zakażonych chorych. Grupa 23 ośrodków z Ameryki Północnej (PATH Alliance) przeprowadziła prospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu identyfikację IFI rozpoznanych w trakcie hospitalizacji. W ostatnim roku ukazało się kilka doniesień opublikowanych przez ten zespół. W jednym z nich przedstawiono dane epidemiologiczne i wyniki leczenia uzyskane wśród 2019 chorych, u których udokumentowano zakażenie grzybicze.¹ Stwierdzono, że uogólniona infekcja powodowana grzybami z grupy *Candida* (kandydemia) występowała najczęściej wśród chorych leczonych na oddziałach wewnętrznych i chirurgii ogólnej, ale wielu chorych przebywało tam z powodu nowotworów łitych (17,4%) lub nowotworów układu krwiotwórczego (9,8%). Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań przeprowadzonych w pojedynczych ośrodkach relatywnie mały odsetek przypadków kandydemii w ogólnej populacji dotyczył chorych poddanych HSCT (2,9%). Na podstawie analizy danych w ramach tego samego rejestru

oceniono IFI występujące wśród biorców HSCT (2004-2007).^{2*} Rozpoznano 250 IFI u 234 chorych. Najczęściej była to inwazyjna aspergiloza (59%), następnie kandydoza (25%) oraz zakażenia innymi grzybami (14%). Prawdopodobnie najbardziej zaskakującym i najważniejszym spostrzeżeniem było stwierdzenie stosunkowo dużych odsetków przeżyć chorych na udokumentowaną inwazyjną aspergilozę. W rzeczywistości 12-tygodniowa umieralność wśród chorych na inwazyjną aspergilozę w tej populacji była mniejsza niż wśród chorych na udokumentowaną kandydozę (36 vs 49%).

Trzeba dodać, że dane gromadzone w dużych rejestrach nie oszacowują umieralności w swoistej zależności od przyczyny, możliwe zatem, że wpływa na nią wiele czynników związanych z biorcą i przeszczepem, których nie uwzględniano w bazie danych. Poprawa przeżycia chorych, u których rozpoznano inwazyjną aspergilozę, jest jednak zgodna z wynikami uzyskanymi we wcześniejszych jedno- i wieloośrodkowych badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, Francji i Hiszpanii.³⁻⁵ Analiza wyników obserwowanych wśród ponad 400 chorych na inwazyjną aspergilozę, leczonych w pojedynczym amerykańskim ośrodku transplantacyjnym w Seattle w stanie Waszyngton, wykazała poprawę przeżycia następującą w trzech kolejnych przedziałach czasowych między 1990 a 2004 r.³ We Francji w badaniach jedno- i wieloośrodkowych przeprowadzonych w ostatnich latach wśród chorych, u których inwazyjna aspergiloza rozwinęła się po leczeniu z powodu nowotworu układu krwiotwórczego lub po HSCT, stwierdzono również tendencję do poprawy wyników leczenia, która wyrażała się także poprawą przeżycia.^{4,5} Nieco później w Hiszpanii analizowano przeżycie i zgony spowodowane inwazyjną aspergilozą. W latach 1995-2004 stwierdzono tendencję do poprawy wyników leczenia.⁶ Choć było to badanie oparte na mniejszym materiale klinicznym, jego autorzy podjęli unikalną próbę określenia czynników rokowniczych pozwalających przewidzieć zły, pośredni i dobry wynik leczenia zarówno we własnej grupie chorych, jak i w opisanych wcześniej populacjach z Seattle oraz Strasburga we Francji.

Opublikowane ostatnio badania przyczyniły się również do pogłębienia wiedzy na temat epidemiologii i leczenia z powodu IFI wśród dzieci dotkniętych różnymi chorobami. Zwłaszcza w dwóch doniesieniach, opisujących wyniki badań przeprowadzonych przez Children's Cancer Group, zwrócono uwagę na znaczną częstość występowania IFI u dzieci leczonych z różną intensywnością z powodu ostrej białaczki szpikowej (acute myeloid leukemia, AML),⁷ a także u dorosłych leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (acute lymphoblastic leukemia, ALL).⁸ W jednym z badań chorych na AML przydzielono losowo do grupy leczonej standardowo lub do otrzymującej zintensyfikowane leczenie indukcyjne, po czym przeprowadzano HSCT od dawcy spokrewnionego lub autologiczne HSCT albo chemioterapię. Stwier-

dzono, że po podaniu intensywnego leczenia indukcyjnego IFI oraz zakażenia bakteryjne występowały częściej i więcej chorych zmarło z tego powodu niż w grupie, w której zastosowano standardowe postępowanie wstępne.⁷ Analizie poddano też wyniki uzyskane u 115 chorych otrzymujących intensywne leczenie z powodu ALL. Stwierdzono częstsze, w porównaniu do grupy leczonej standardowo, występowanie zakażeń, zwłaszcza grzybiczych (11%), a także duży odsetek zgonów z ich powodu (19%). Oba przedstawione badania przyniosły ważne informacje dotyczące ryzyka wystąpienia IFI w wybranych grupach chorych, ponadto podkreślono w nich konieczność zastosowania lepszych strategii zapobiegawczych. Ograniczeniami omawianych badań są jednak brak standaryzowanej strategii zapobiegania zakażeniom oraz brak zaakceptowanych, wiarygodnych definicji zakażenia.

Jednym z najbardziej interesujących osiągnięć ostatnich lat stało się rozpoznanie czynników genetycznych pozwalających przewidzieć ryzyko wystąpienia IFI u chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego i poddanych HSCT. Szacowana na 10% częstość występowania IFI w tej grupie chorych nasuwała dawniej pewne pytania, biorąc pod uwagę powszechność narażenia na te drobnoustroje. Skoro wszyscy są eksponowani na zakażenie, dlaczego udokumentowana infekcja rozwija się tylko u części chorych, prawdopodobnie obciążonych największym ryzykiem? Próbę odpowiedzi na to pytanie podjęto w najnowszych badaniach, w których zwrócono uwagę na znaczenie charakterystyki immunogenetycznej zarówno biorcy, jak i dawcy, która mogłaby wpływać na ryzyko wystąpienia IFI. Stwierdzono, że polimorfizm genów odpowiedzialnych za rozpoznawanie receptorów TLR4 oraz dektyny 1, IL-10 i plazminogenu towarzyszy zwiększone ryzyko wystąpienia inwazyjnej aspergilozy (TLR4, IL-10, plazminogen) i kolonizacji grzybami *Candida* (dektyna 1). Polimorfizmy te, wykryte w DNA niespokrewnionych dawców HSCT (TLR4),^{9••} a także u biorców, modulują ryzyko wystąpienia inwazyjnej aspergilozy (TLR4, receptor TNF- α , grupa IL-1, IL-10, plazminogen),^{10-13,14•} a także kolonizacji *Candida* (dektyna 1).^{15•} Ciekawe wnioski przyniosły badania poświęcone polimorfizmom TLR4 i składowych jego szlaku sygnałowego. Po pierwsze sugerują one, że polimorfizmy występują pod wpływem presji zakażenia w rozmaitych środowiskach i wpływają na różnice w ich dystrybucji w zależności od czynników endemicznych.^{16,17••} U biorców alogenicznego HSCT polimorfizmy TLR4 wydają się wpływać na ryzyko wystąpienia inwazyjnej aspergilozy. W dużym badaniu oceniającym dwie populacje biorców przeszczepów od niespokrewnionych dawców współlistnie polimorfizmu pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphism, SNP) Asp299Gly/Thr388Ile w DNA dawcy było czynnikiem pozwalającym przewidzieć duże ryzyko zakażenia bior-

cy.^{9••} Nieco paradoksalnie w innym badaniu oceniającym zagrożenie wystąpieniem inwazyjnej aspergilozy w zróżnicowanej grupie biorców alogenicznego HSCT, którzy otrzymali przeszczep zarówno od dawców spokrewnionych, jak i niespokrewnionych, ryzyko kolonizacji grzybiczej było duże wśród biorców z polimorfizmem TLR4. W tej samej grupie jednak polimorfizmowi towarzyszyło niewielkie ryzyko wystąpienia inwazyjnej aspergilozy.¹⁸ Interpretacja tych wyników i przeniesienie ich do praktyki klinicznej wymagają jednak przeprowadzenia dalszych badań opartych na reprezentatywnym materiale, zwracających uwagę na dane czynnościowe. Można przypuszczać, że znajomość ryzyka immunogenetycznego przed przeszczepieniem pozwoli na opracowanie bardziej skutecznych strategii zapobiegawczych o ukierunkowanym działaniu.

STRATEGIE ZAPOBIEGAWCZE

W badaniach opublikowanych w ciągu ostatniego roku skupiano się zwłaszcza na optymalizacji strategii przesiewowej i modyfikacji akceptowanych dotąd standardowych schematów leczenia chorych z gorączką neutropeniczną (leczenie empiryczne), przywiązując większą wagę do rozszerzenia badań przesiewowych oraz tzw. leczenia poprzedzającego.

Podczas opracowywania strategii zapobiegawczych często nasuwa się pytanie, czy przed przeszczepieniem należy podjąć leczenie zapobiegawcze lub wykonać przesiewowe badania radiologiczne, a zwłaszcza czy poprzedzająca terapię tomografia komputerowa (TK) umożliwi wykrycie nierozpoznanej dotąd choroby, takiej jak IFI, przyczyniając się przez to do zmiany schematu postępowania. Rozstrzygnięciu tego zagadnienia poświęcono kilka badań, choć w niektórych ośrodkach i tak preferowano wykonywanie przesiewowych badań TK. W jednym z przeprowadzonych ostatnio doświadczeń oceniano retrospektywnie przydatność diagnostyczną poprzedzającej przeszczepienie przesiewowej TK zatok, klatki piersiowej i jamy brzusznej.¹⁹ Choć było to stosunkowo niewielkie badanie, w którym uczestniczyło 111 kwalifikujących się do oceny dzieci po alogenicznym HSCT, uzyskano jednak pewne informacje. Dzięki badaniu TK jamy brzusznej wykryto zaledwie kilka nieprawidłowości, a jego wyniki nie wpłynęły na postępowanie. Natomiast ocena TK klatki piersiowej umożliwiła wykrycie wielu nierozpoznanych wcześniej patologii, a obraz był prawidłowy tylko u 56% chorych. Wyniki TK rzadko jednak przyczyniały się do zmiany ustalonego postępowania. Częste nieprawidłowości obserwowano w badaniu TK zatok, ale również w tym przypadku nie wpływały one na modyfikację leczenia. Jest to ważne badanie, w którym po raz pierwszy starano się odpowiedzieć na częste w praktyce klinicznej pytanie. Wartość badania ograni-

cza jednak jego retrospektywny charakter oraz brak mocy statystycznej pozwalającej na określenie czynników przepowiadających rozpoznanie IFI. Co istotne, obserwowane wyniki prawdopodobnie mogą być zróżnicowane z powodu wpływu całego szeregu czynników charakteryzujących chorych, takich jak wiek, choroby współistniejące, dotychczasowe leczenie oraz endemiczność geograficzna. Ocena wartości przepowiadającej TK poprzedzającej leczenie wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Niedawne randomizowane badanie poświęcono ocenie przydatności maseczek chirurgicznych w zapobieganiu IFI.²⁰ Podobnie jak badanie omówione wcześniej, była to pierwsza próba rozwiązania ważnego w praktyce klinicznej problemu. Obecnie w wielu ośrodkach maseczki chirurgiczne stosuje się rutynowo w zapobieganiu IFI, choć brakuje jakichkolwiek danych pochodzących z randomizowanych badań, świadczących o słuszności takiego postępowania. Uczestników omawianego badania (po alogenicznym HSCT lub chorych na ostrą białaczkę) przydzielono losowo do grupy stosującej maseczki lub do grupy, w której z nich nie korzystano. Poza tym u wszystkich chorych podejmowano standardowe postępowanie wspomagające, w tym profilaktykę przeciwgrzybiczną. Badając tolerancję i skuteczność maseczek chirurgicznych randomizowano 80 chorych, przy czym w ocenie skuteczności oparto się na liczbie chorych, u których rozwinęła się inwazyjna aspergiloza. Nie stwierdzono skuteczności w zapobieganiu udokumentowanemu lub podejrzewanemu zakażeniu, a same maski nie były dobrze tolerowane. Chociaż badanie oparte było na zbyt małym materiale klinicznym i przez to pozbawione mocy statystycznej (aby wykazać istotne zmniejszenie o 50% częstości występowania IFI), nie stwierdzono jakichkolwiek trendów, a zakażenie obserwowano u jednej osoby w każdej z grup. Mimo braku możliwości wyciągnięcia ostatecznych wniosków było to jednak unikalne i pierwsze randomizowane badanie poświęcone temu istotnemu zagadnieniu klinicznemu. Można je uznać za badanie podstawowe (proof of principle) dla zaprojektowania większego doświadczenia cechującego się większą mocą statystyczną.

Miniony rok był ważny również z powodu zakończenia i opublikowania wyników pierwszych dużych badań podjętych z intencją zakwestionowania przyjętych obecnie algorytmów leczenia gorączki neutropenicznej i rozszerzonego stosowania strategii przesiewowych. W jednym z doświadczeń oceniano przydatność leczenia przeciwgrzybicznego podejmowanego na podstawie wyniku przesiewowej TK, z uwzględnieniem zwłaszcza zmiany itrakonazolu na kaspofunginę w profilaktycznym leczeniu chorych, u których w przebiegu neutropenii pojawiła się gorączka utrzymująca się ponad 72 godziny, a obraz TK był nieprawidłowy.²¹ Zastosowanie tej strategii pozwoliło na zmniejszenie konieczności wdrażania terapeutycznego leczenia przeciwgrzybicznego o 68%,

a przełamujące IFI obserwowano tylko u jednego chorego. Zagadnienie to było przedmiotem dwóch kolejnych badań. Do jednego z nich, przeprowadzonego w ośrodkach niemieckich, włączano biorców alogenicznych HSCT. Oceniano, czy dodanie przesiewowej PCR do standardowego leczenia empirycznego zmniejszy częstość występowania udokumentowanych przypadków IFI.²² Nabór uczestników tego badania przerwano przedwcześnie z powodu mniejszej niż oczekiwano częstości występowania IFI. Wyniki ujawniły, że przesiewowa PCR przekładała się na częstsze stosowanie leków przeciwgrzybiczych, natomiast nie chroniła przed zakażeniem. W ramieniu, w którym wykonywano przesiewową PCR, obserwowano jednak tendencję do poprawy przeżycia po 30 dniach od przeszczepienia. W drugim badaniu wieloośrodkowym, przeprowadzonym we Francji, oceniano głównie, czy włączenie leczenia przeciwgrzybiczego wybiórczo na podstawie wyników badania klinicznego i badań dodatkowych (nieprawidłowości w badaniach radiologicznych, zapalenia zatok, zmiany skórne, występowanie objawów ze strony OUN z niewyjaśnionych przyczyn, zmiany zapalne w okolicy oczodołu, zmiany w wątrobie lub śledzionie, biegunki, kolonizacja kropidlaka, posocznica, zapalenia błon śluzowych, dodatni wynik GM EIA) jest korzystniejsze niż zastosowanie standardowego leczenia profilaktycznego.²³ W grupie leczenia standardowego obserwowano mniej zakażeń, co świadczy, że wartość przepowiadająca założonych zmiennych klinicznych nie jest optymalna. Wobec tego badania zgłaszano zastrzeżenia, że większość zakażeń przełamujących wywołały szczepy *Candida*, a wystąpiły one u chorych, którym nie podawano profilaktycznie flukonazolu. W żadnym z omówionych badań nie wykazano ostatecznie rzeczywistej przydatności leczenia poprzedzającego przeszczepienie, trzeba jednak dodać, że ich ograniczenia powodowane były niedoskonałościami projektów. Prawdopodobnie najważniejszy jest fakt, że dodatnia wartość przepowiadająca jakiegokolwiek leczenia poprzedzającego przeszczepienie jest ograniczona przez stosunkowo rzadkie występowanie IFI. Z tego powodu być może należałoby się skupić na lepszym doborze badanej populacji oraz usprawnieniu metod statystycznych i złożonych skal oceny.²⁴ Przytoczone badania stanowią jednak bardzo ważny, pierwszy krok zmierzający do optymalizacji zasad postępowania zapobiegającego IFI, a wskazują też na możliwość skutecznej realizacji badań randomizowanych. Ustalenie najważniejszych wytycznych leczenia przeciwgrzybicznego wymaga więc dalszych prac.

OPTIMALIZACJA LECZENIA

W tym roku nie opublikowano wyników żadnego dużego randomizowanego badania, które przybliżyłyby opracowanie uniwersalnych wytycznych przeciwgrzybicznego leczenia chorych na nowotwory. Niemniej

jednak przeprowadzono kilka badań mających na celu optymalizację wykorzystania leków obecnie dostępnych, zwłaszcza nowych azoli. Ostatnio skupiono się na dawkowaniu i toksyczności worikonazolu, środka dopuszczonego przez kilka instytucji rejestrujących leki do leczenia kandydemii, a także aspergilozy. Już wcześniej stwierdzono, że stężenie worikonazolu w osoczu jest odmienne u poszczególnych chorych, a szczególne znaczenie mają stężenia małe (zagrożenie przełamującymi IFI) oraz duże (toksyczność).^{25,26} Dlatego zdaniem niektórych autorów optymalne dawkowanie tego leku może wymagać monitorowania jego stężenia terapeutycznego (therapeutic drug monitoring, TDM). Jedno z niedawnych badań poświęcono zależności w czasie stężeń worikonazolu oznaczanych sekwencyjnie u biorców alogenicznego HSCT.²⁷ Wyniki potwierdziły obserwacje z wcześniejszych badań, wykazano bowiem znaczną zmienność stężeń u tego samego chorego oraz u różnych chorych, przy czym w około 20% przypadków stężenia były nieoznaczalne. Wyniki analizy sekwencyjnej kolejnych pomiarów sugerowały bardzo duże zróżnicowanie nawet u tych samych chorych, co świadczy, że optymalizacja strategii TDM może wymagać badania więcej niż jednej próbki. Autorzy z Japonii przedstawili ostatnio własne doświadczenie z użyciem aktywnej strategii TDM w grupie 34 chorych na nowotwory złośliwe układu krwiotwórczego.²⁸ Uczestnicy tego badania przyjmowali worikonazol początkowo w standardowych, zarejestrowanych dawkach, a w trakcie podawania leku oznaczano jego kolejne stężenia. Zmiana stężenia była u niektórych chorych wskazaniem do skorygowania dawkowania leku. Co ważne, u wielu chorych jedynie podejrzewano zakażenie, a w leczeniu nie kierowano się żadnymi precyzyjnymi algorytmami ani nie utworzono ramienia kontrolnego. Uzyskano jednak ciekawe wyniki świadczące, że po podaniu leku w dawce, której mediana wyniosła 3,01 mg/l (zakres 0,22-12,77), w badanej grupie obserwowano jego stosunkowo duże stężenia. Małe stężenia worikonazolu korelowały ze złą odpowiedzią terapeutyczną w podgrupie chorych, u których nowotwór układu krwiotwórczego nie był oporny na leczenie. Obserwowano też skłonność do nasilenia hepatotoksyczności u chorych z bardzo dużymi stężeniami leku (>6 mg/l). Było to wprawdzie niewielkie badanie, wniosło jednak cenny wkład dzięki wielu wstępnym obserwacjom. Co ważne, wyniki badania wydają się różnić od analiz przeprowadzonych w innych grupach chorych (rasy białej), bowiem niewykrywalne stężenia leku obserwowano rzadziej. Obserwacja ta nasuwa pytanie, czy różnice wynikają z odmienności genetycznej podjednostki cytochromu P450? Ponadto uzyskane wyniki wskazują, że najlepszą odpowiedź (tj. największą skuteczność i najmniejszą toksyczność) przynosi podawanie dawek w zakresie 2-6 mg/l. Różnice w skuteczności

można wykazać w podgrupie wyodrębnionej na podstawie nasilenia choroby podstawowej, co może być ważne w projektowaniu przyszłych badań. Przydatność aktywnych strategii TDM to zasadnicze zagadnienie, które wymaga rozstrzygnięcia w badaniach prowadzonych z udziałem większych grup chorych.

Niestety, u chorych na nowotwory istotne trudności mogą towarzyszyć także stosowaniu innego nowego azolu, pozakonazolu. Chociaż wchłanianie i przemiana tych leków są różne, końcowy wynik i trudności w utrzymaniu właściwego stężenia leków wydają się podobne. Ostatnie badania, podczas których wykorzystywano pozakonazol w dawkach, w których został zarejestrowany do stosowania profilaktycznego, wykazały odmienności w jego wchłanianiu w podgrupie chorych mających trudności z doustnym przyjmowaniem pokarmów oraz w przebiegu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi z zajęciem przewodu pokarmowego.²⁹

W opisanej ostatnio grupie pięciu chorych stwierdzono znaczenie fototoksyczności worikonazolu i różne jej objawy.³⁰ U większości chorych mylnie rozpoznano skórną postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, choć w rzeczywistości były to objawy fototoksyczności wtórnej do przyjmowania worikonazolu. To ważne spostrzeżenie przypomina o konieczności uwzględniania tego działania niepożądanego u chorych leczonych worikonazolem.

Wyniki najnowszych badań wskazują, że stosowanie nowych azoli może napotykać większe trudności niż początkowo sądzono. Leczenie przynosi znaczne korzyści kliniczne, podobnie jednak jak miało to miejsce z innymi lekami przeciw drobnoustrojom, nadal konieczne jest optymalizowanie strategii podawania leków.

PODSUMOWANIE

Chociaż w dziedzinie mykologii klinicznej nie przeprowadzono w ostatnim roku większych badań poświęconych leczeniu, wyniki wielu nowych doświadczeń pogłębiły wiedzę na temat epidemiologii, zapobiegania i leczenia IFI u chorych na nowotwory. Najbardziej istotne postępy zachodzą dzięki zrozumieniu zagrożeń immunogenetycznych, odstąpieniu od standardowych strategii leczenia empirycznego oraz wynikom wielu badań poświęconych optymalizacji wykorzystywania nowych leków przeciwgrzybiczych, azoli.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, March 2010; 22 (2): 138-142, wydanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:1695–1703.
- Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:265–273.
- Przedstawiono zarówno mocne strony, jak i ograniczenia dużych analiz opartych na rejestrach. Na przykład uczestniczy w nich wielu chorych, ale stosunkowo słabo scharakteryzowano zmienne dotyczące biocy i przeszczepu, co utrudnia analizę czynników ryzyka oraz wyników leczenia.
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44:531–540.
- Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:1176–1184.
- Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at French transplant centers. *Clin Infect Dis* 2006;42:955–963.
- Parody R, Martino R, Sanchez F, et al. Predicting survival in adults with invasive aspergillosis during therapy for hematological malignancies or after hematopoietic stem cell transplantation: Single-center analysis and validation of the Seattle, French, and Strasbourg prognostic indexes. *Am J Hematol* 2009;84:571–578.
- Sung L, Gamis A, Alonso TA, et al. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2009;115:1100–1108.
- Salzer W, Dinndorf P, Dreyer Z, et al. Analysis of infectious complications in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on the Children's Cancer Group Protocol 1953: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:398–405.
- Bochud PY, Chien JW, Marr KA, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:1766–1777.
- Jest to drobiazgowo przeprowadzona analiza grupy chorych uczestniczących w badaniu potwierdzającym słuszność wcześniejszych obserwacji.
- Seo KW, Kim DH, Sohn SK, et al. Protective role of interleukin-10 promoter gene polymorphism in the pathogenesis of invasive pulmonary aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1089–1095.
- Sainz J, Perez E, Gomez-Lopera S, Jurado M. IL1 gene cluster polymorphisms and its haplotypes may predict the risk to develop invasive pulmonary aspergillosis and modulate C-reactive protein level. *J Clin Immunol* 2008;28:473–485.
- Sainz J, Hassan L, Perez E, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism as risk factor to develop invasive pulmonary aspergillosis. *Immunol Lett* 2007;109:76–82.
- Sainz J, Perez E, Hassan L, et al. Variable number of tandem repeats of TNF receptor type 2 promoter as genetic biomarker of susceptibility to develop invasive pulmonary aspergillosis. *Hum Immunol* 2007;68:41–50.
- Zaas AK, Liao G, Chien JW, et al. Plasminogen alleles influence susceptibility to invasive aspergillosis. *PLoS Genet* 2008;4:e1000101.
- Zastosowano bardzo innowacyjną metodę polegającą na przeprowadzeniu badań przesiewowych na modelu mysim, a następnie potwierdzeniu wyników w grupie chorych. Celem badania było ustalenie, że polimorfizm genu plazminogenu wpływa na ryzyko wystąpienia inwazyjnej aspergilozy.
- Plantinga TS, van der Velden WJ, Ferwerda B, et al. Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated with increased candida colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2009;49:724–732.
- Starannie przeprowadzone badanie, którego wyniki ograniczyły się do kolonizacji, prawdopodobnie z powodu wpływu stosowanych leków przeciwgrzybiczych w praktyce klinicznej. Wyniki te powinny być nadal cennym źródłem informacji o patogenie choroby inwazyjnej.
- Ferwerda B, McCall MB, Alonso S, et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16645–16650.
- Ferwerda B, Alonso S, Banahan K, et al. Functional and genetic evidence that the Mal/TIRAP allele variant 180L has been selected by providing protection against septic shock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:10272–10277.
- W tym i poprzednim badaniu zwrócono uwagę na ciekawą ewolucję polimorfizmów w genach warunkujących odporność.
- Carvalho A, Cunha C, Carotti A, et al. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and susceptibility to infections in allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2009;37:1022–1029.
- Kasow KA, Krueger J, Srivastava DK, et al. Clinical utility of computed tomography screening of chest, abdomen, and sinuses before hematopoietic stem cell transplantation: the St. Jude experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:490–495.
- Maschmeyer G, Neuburger S, Fritz L, et al. A prospective, randomised study on the use of well fitting masks for prevention of invasive aspergillosis in high-risk patients. *Ann Oncol* 2009;20:1560–1564.
- Dignan FL, Evans SO, Ethell ME, et al. An early CT-diagnosis-based treatment strategy for invasive fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line: an effective strategy with low mortality. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:51–56.
- Cenne badanie pilotażowe, którego wyniki sugerują możliwość zmiany istniejących wzorców stosowania leków.
- Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:553–561.
- Wieloośrodkowe badanie mające znaczenie z uwagi na to, że jest pierwszym tego rodzaju.
- 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;48:1042–1051.
- Kolejne wieloośrodkowe badanie ukazujące możliwość podjęcia randomizowanych badań będących alternatywą dla leczenia empirycznego. Nie dostarczyło ono wprawdzie ostatecznych wniosków, jest jednak zasadniczym krokiem we właściwym kierunku.
- Marr KA, Leisenring W, Bow E. Empirical versus preemptive antifungal therapy for fever during neutropenia. *Clin Infect Dis* 2009;49:1138–1139; author reply 1139–1140.
- Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201–211.
- 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;109:1532–1535.
- Trifilio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, et al. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1793–1796.
- Ueda K, Nannya Y, Kumano K, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009;89:592–599.
- Dobrze przeprowadzona analiza w niewielkiej grupie chorych, ważna w celu opracowania dalszych badań poświęconych temu zagadnieniu.
- Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, et al. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Pharmacotherapy* 2007;27:1627–1636.
- Patel AR, Turner ML, Baird K, et al. Voriconazole-induced phototoxicity masquerading as chronic graft-versus-host disease of the skin in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:370–376.