

Léčba invazivní kandidózy - doporučení odborných společností

Haber J.¹, Ráčil Z.², Mayer J.², Mallátová N.³, Kouba M.⁴, Sedláček P.⁵, Faber E.⁶, Herold I.⁷, Múdrý P.⁸, Drgoňa L.⁹, Kocmanová I.¹⁰, Karas M.¹¹, Buchta V.¹², Vydra J.¹³, Kolář M.¹⁴, Trupl J.¹⁵, Marešová V.¹⁶, Rozsypal H.¹⁶, Nýč O.¹⁷, Cwierka K.¹⁸

¹I. interní klinika - klinika hematologie, 1. LF UK v Praze a VFN Praha, ²Interní Interní hematoonkologická klinika FN Brno a LF MU v Brně, ³Laboratoř lékařské parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře, Nem. České Budějovice a.s., ⁴Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ⁵Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha, ⁶Hematoonkologická klinika FN Olomouc, ⁷ARO, Klaudiánova nemocnice Mladá Boleslav, ⁸Klinika dětské onkologie, FN Brno a LF MU v Brně, ⁹Národní onkologický ústav, Bratislava, Slovensko, ¹⁰Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno, ¹¹Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň, ¹²Ústav klinické mikrobiologie LFHK UK a FN Hradec Králové, ¹³Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady Praha, ¹⁴KAR VFN a 1. LF UK Praha, ¹⁵Klinika laboratorní medicíny SYNLAB s r.o., Bratislava, Slovensko, ¹⁶Infekční klinika FN Na Bulovce, Praha, ¹⁷Ústav lék. mikrobiologie FN Motol, Praha, ¹⁸Onkologická klinika FN Olomouc

Souhrn

Předkládaný text shrnuje současné poznatky o léčbě invazivní kandidózy a kandidemie. Shrnuje výsledky klinických studií a na základě jejich zhodnocení formuluje doporučené postupy. Zahrnuje dospělé hematologické pacienty a nemocné na jednotkách intenzivní péče. Při hodnocení kvality studií byla použita celosvětově uznávaná kritéria IDSA (Infectious Diseases Society of America) a pro definice invazivní mykotické infekce aktualizované konsenzuální závěry skupiny EORTC/MSG. Současné doporučené postupy jsou rozšířené a aktualizované verzí těch, které byly publikovány v letech 2003/2004.

Práce je výsledkem týmu odborníků z oblastí hematologie, onkologie, infekce, intenzivní medicíny, mikrobiologie, kteří reprezentovali příslušné odborné společnosti a pracovní skupiny.

Klíčová slova: invazivní kandidóza, kandidemie, léčba, doporučené postupy, antimykotika

Summary

Guidelines for the treatment of invasive candidiasis

National working group representing clinicians (hematologists, oncologists, infection diseases and ICU specialists...), microbiologists, and different special medical societies and working groups prepared evidence-based guidelines for the treatment established fungal infection – invasive candidiasis in the adult hematology and ICU patients. These guidelines updated those published in the Czech Republic in 2003/2004. Evidence criteria of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) were used for assessing the quality of clinical trials, and EORTC/MSG Consensus Group for definitions of invasive fungal disease.

Key words: invasive candidiasis, candidemia, treatment guidelines

Obsah

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Vývoj epidemiologie kandidózy 2. Změna spektra kandid - ovlivnění léčebných postupů 3. Léčba hematogenní kandidové infekce (kandidemie) a invazivního kandidového onemocnění (akutní diseminované kandidózy) <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Nefarmakologická léčba kandidemie - odstranění centrálního nitrožilního katétru <ol style="list-style-type: none"> 3.1.1. Diagnostika katéetrové kandidemie 3.2. Farmakologická léčba hematogenní kandidózy (kandidemie) a invazivního kandidového onemocnění (akutní diseminované kandidózy). <ol style="list-style-type: none"> 3.2.1. Amfotericiny | <ol style="list-style-type: none"> 3.2.2. Amfotericiny na tukovém nosiči 3.2.3. Triazoly 3.2.4. Echinokandiny 3.3. Délka léčby invazivní kandidózy a kandidemie 3.4. Význam kultivačních vyšetření a stanovení citlivosti (MIC) na antimykotika 4. Doporučení a závěr <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Postup při časně léčbě hematogenní infekce před určením druhu kandidy 4.2. Postup při časně léčbě hematogenní kandidové infekce způsobené <i>Candida albicans</i>, <i>C. glabrata</i>, nebo <i>C. krusei</i>. 4.3. Obvyklé dávkování antimykotik 5. Závěr Literatura |
|--|--|

1. Vývoj epidemiologie kandidózy

Invazivní kandidová infekce je stále nejčastější oportunní mykotickou infekcí a negativně ovlivňuje morbiditu i mortalitu v hematologických centrech a na jednotkách intenzivní péče (JIP) (1). Vzestupný trend incidence kandidémie a invazivní kandidózy začal v 80. letech 20. století a incidence dosahovala až 8 % (2–6). Od 90. let 20. století, po širokém zavedení flukonazolu do profylaxe, incidence kandidémie v hematologických a transplantačních centrech (tj. u neutropenických nemocných) postupně poklesla (7–14). Na jednotkách intenzivní péče (tj. převážně u non – neutropenických nemocných) se naopak kandidóza stává závažným problémem (15) s neměnnou nebo stoupající incidencí (5, 6, 16, 17). Výskyt kandidémie se liší podle charakteru jednotky (18) a v současné době jsou kandidy na JIP čtvrtou nejčastější hematogenní infekcí s nejvyšší mortalitou (19). Incidence kandidémie v Evropě se pohybuje mezi 2,2–4,3 na 100 000 obyvatel (20–22) s nejvyšším výskytem ve velkých univerzitních nemocnicích (23–25). U novorozenců se udává až 32,6 na 100 000 narozených dětí (26). V ČR nejsou globální epidemiologická data k dispozici.

S poklesem celkové incidence kandidózy klesá od počátku 90. let také celková mortalita na kandidózu (27–29). V souvislosti se zlepšující se komplexní péčí zejména o pacienty s hematologickými malignitami a po transplantaci kostní dřeně je pokles mortality na kandidózu nejvíce patrný u této skupiny nemocných (30). Tomu odpovídá i pokles kandid v sekčním materiálu (13, 31). Přes celkový pokles mortality se však úmrtí na rozvinutou infekci zásadně ovlivnit nepodařilo a i přes nové léčebné postupy mortalita na kandidózu dosahuje stále 40–50 % (dříve až 60 %) (11, 22, 32), a to jak na hematologických pracovištích, tak na jednotkách intenzivní péče (19). Souhrnný přehled o vývoji mortality na kandidózu recentně prezentoval Pfaller (33). Konstatuje, že za posledních 20 let je mortalita na invazivní kandidózu prakticky neměnná, kolem 0,4 úmrtí na 100 000 obyvatel.

2. Změna spektra kandid – ovlivnění léčebných postupů

V posledních dvou desetiletích dochází ke změně i v zastoupení jednotlivých druhů kandid izolovaných z hemokultur. Při absolutním poklesu *C. albicans* na cca 50 % významně stoupá relativní zastoupení non-*albicans* kandid (4, 12, 13, 16–18, 32, 34–38). A to jak u neutropenických nemocných s hematologickými malignitami, či po transplantaci kostní dřeně (12, 30), kde bývají častěji infekce způsobené současně více druhy kandid (39), tak u non-neutropenických nemocných na jednotkách intenzivní péče (JIP) (16, 17, 40, 41). Údaje z rozsáhlých prospektivních observačních epidemiologických studií v USA (u dospělých i dětí) (16) a z Evropy (42) jsou uvedeny v tabulce 1, stejně tak i údaje o nejčastějších kmech kandid v České a Slovenské republice (43–47).

3. Léčba hematogenní kandidové infekce (kandidémie) a invazivního kandidového onemocnění (akutní disseminované kandidózy)

3.1 Nefarmakologická léčba kandidémie – odstranění centrálního nitrožilního katétru

Odstranění centrálního žilního katétru je prvotní součástí léčby kandidémie. Jde o zásadní režimové opatření a při podezření na katérový zdroj kandidémie je časné (do 48 hodin) odstranění katétru, kdykoli je to možné, absolutně indikováno (48–56). Stejný postup platí i u dětí (57) a novorozenců (58). I když v této oblasti neexistují randomizované srovnávací studie, zhodnocení dosavadních studií (59), doporučení (56, 60–62) a názory expertů (51, 56) opřené o řadu prací tento postup zásadně doporučují. Mortalita nemocných, dospělých, dětí i novorozenců, kterým při hematogenní kandidové infekci byl ponechán katétr in situ, byla statisticky významně vyšší i přes adekvátní antimykotickou léčbu (57, 58, 63–65). Okamžité vynětí katétru při kandidémii vedlo naopak ke snížení mortality (22, 26, 66, 67).

Původ kandidémie je prakticky vždy endogenní, primárním zdrojem je převážně trávicí trakt (68), jen výjimečně je zdroj exogenní, z kůže – to zpravidla při nesprávném ošetření katétru. U neutropenických nemocných je v některých případech však obtížné stanovit, zda primárním zdrojem kandidémie je skutečně GIT, nebo je zdrojem kandidémie katétr (69). Některé zkušenosti uvádějí jako primární zdroj GIT v 60 % a katétr ve 27 % (70), jiné udávají katérový zdroj nižší – 17 % (57, 71). Bez ohledu na to však stále platí základní imperativ vynětí katétru. Určité váhání může nastat v případě, že instalace nového katétru by byla velkým rizikem, např. při hluboké trombocytopenii. Při průkazu *C. parapsilosis*, která bývá jako původce katérové kandidémie izolována nejčastěji, však platí zásadní doporučení okamžité odstranění katétru (7, 72).

3.1.1 Diagnostika katérové kandidémie

Diagnóza katérové kandidémie je založena na (semi-kvantitativním) průkazu téhož patogena z odběru krve z katétru a současně z periferní žíly (73) s vyšším kvantitativním nálezem kandid v katétru proti periferní krvi v poměru více než 5:1 (74). K rozpoznání napomůže časový rozdíl kultivační pozitivita hemokultury z katétru a z periferní žíly, kdy při katérové infekci se kultivační pozitivita vzorku získaného z katétru objeví o hodiny (nejméně o dvě) dříve, než ze vzorku krve získaného z periferní žíly (69, 74, 75). Tento postup má v určení katérového původu kandidémie 100% specifitu a 96,4% senzitivitu, praktické využití však může mít význam jen při nemožnosti okamžitého odstranění katétru. Možnosti diagnostiky s katérem ponechaným in situ uvádí některé dřívější práce (76), souhrnný přehled aktuálně uvádí Bouza (77, 78). Srovnává kultivační nálezy z kůže v místě zavedeného katétru s kultivačním nálezem z „hrdla“ katétru, dále výsledky hemokultury z odběru z katétru a současně z periferní žíly a nakonec časové rozdíly kultivačních pozitivit periferní a katérové krve. Dodává však, tento postup, tj. bez vynětí katétru, je možné zkusit jen u nemocných bez neutropenie a bez hematologické malignity, u kterých je katétr

Tab. 1. Zastoupení jednotlivých kmenů kandid v hemokultuře. Údaje z Evropy, USA (děti i dospělí), situace v České a Slovenské republice.

Citace	data z období	počet izolátů	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>
USA							
Pappas 2003* (16)	1995 – 1997	1447	45/ 49*	21/6*	12/34*	12/8*	2/0*
EVROPA							
Tortorano 2004 (42)	1997 – 1999	2089	56,4 ** (42,7–67)	13,6 ** (8,3–16,1)	13,3 ** (6,9–30,0)	7,2 ** (2,1–10,0)	1,9 ** (0,0–3,1)
ČR							
Buchta 1998 (43)	1995–1996	48	53	9	27	7	2
Hamal 2003 (44)	2000 – 2002	1045/ 476 ⁵⁾	46,8	5,5	19,7	15,7	4,8
Hamal 2007 (45)	2000 – 2006	2378/ 1141 ⁵⁾	50	7,6	15	13	4,6
SR							
Krčméry 2000 (46)	1989 – 1998	310	61,6	3,2	9,7	4,5	5,8
Drgoňa 2008 (47)	2005 – 2007	171	38	17	28,6	8,7	3,5

* dospělí/ děti; ** evropská studie, v závorce rozpětí výskytu

Tab. 2. Randomizované kontrolované srovnávací studie 1. linie léčby invazivní kandidózy a kandidemie

Studie (N: počet probandů) [citace]	1. lék	2. lék	léčebná odpověď %	Cíle léčby /čas hodnocení efektu léčby	Celková mortalita %	Kvalita studie /
Rex 1994 (83) „kandidemie I“ (N: 103 / 103)	c-AmB	FLU	79 / 70	celková (klin + labor) odpověď /až 12 týdnů po léčbě	40 / 33	A1/CIII*
Rex 2003 (100) „kandidemie II“ (N: 112 / 107)	c-AmB +Flu	FLU	69 / 56	1/ čas do selhání 2/ různé, až 12 týdnů	40 / 39	A1
Anaissie 1996 (92) (N: 67 / 75)	c-AmB	FLU	66 / 64	celková (klin + labor) odpověď / ukončení léčby	13 / 12	A1
Phillips 1997 (93) (N: 53 / 50)	c-AmB	FLU	58 / 50	celková (klin + labor) odpověď	21 / 26	A1
Kullberg 2004 (94) (N: 122 / 248)	L-AmB	VORI	44 / 40	celková (klin + labor) odpověď / 12 týdnů	42 / 36	A1/ CIII*x
Mora-Duarte 2002 (97) (N:115 / 109)	L-AmB	CAS	62 / 73	celková (klin + labor) odpověď / konec i.v. léčby	34 / 30	A1/BII*x
Reboli 2007 (99) (N: 118 /127)	FLU	ANID	60 / 76	celková (klin + labor) odpověď / konec i.v. léčby	31 / 23	A1/BII*
Kuse 2007 (98) (N: 247 / 247)	L-AmB	MICA	69,9 / 74,1	celková (klin + labor) odpověď /konec léčby	40 / 40	A1/BII*

FLU: flukonazol; c-AmB: konvenční amfotericin B; CAS: kaspofungin; VORI: vorikonazol; L-AmB: liposomální amfotericin B, ANID: anidulafungin; MICA: mikafungin; X: nemocní s neutropenií

N: počet probandů léčených 1. lékem / počet probandů léčených 2. (srovnávaným) lékem; *: hodnocení pro neutropenické pacienty; x hodnocení pro infekce způsobené *C. krusei* a *C. glabrata*

zaveden jen krátce (48 hodin) a kteří jsou hospitalizováni na JIP. Definitivní průkaz kolonizace katétru však získáme až po jeho vynětí. Nejčastěji se používá semi-kvantitativní kultivační metoda podle Maki (špička odstraněného katétru se „roluje“ na kultivační půdě) (79). Kvantitativní kultivační metody pomocí např. sonikace (80), nebo vortexování zachytí kolonizaci nejen exoluminální, ale i endoluminální, v celkovém srovnání diagnostického přínosu těchto metod pro klinickou praxi však není rozdíl (78).

3.2 Farmakologická léčba hematogenní kandidózy (kandidemie) a invazivního kandidového onemocnění (akutní diseminované kandidózy)

Léčbu kandidemie je nutné zahájit co nejdříve, každý den prodloužení zvyšuje mortalitu o více než 10 % (81, 82). Proto je nutná včasná diagnostika a u nejrizikovějších nemocných je doporučeno již v den odběru hemokultur zahájit empirickou léčbu (82). Délka léčby by měla trvat nejméně 14 dní po klinické stabilizaci a vymizení pozitivního kultivačního nálezu (83, 84).

V současné době je nabídka léků pro léčbu invazivní kandidózy a kandidemie širší než v případě invazivní aspergilózy. Patří mezi ně polyeny (amfotericin B a formy vázané na tukové vehikulum), triazoly (flukonazol, itraconazol, vorikonazol) a echinokandiny (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin). Postavení jednotlivých antimykotik v doporučení pro léčbu kandidózy je založeno na důkazech – na prokázané účinnosti ve srovnávacích studiích, a na kvalitě těchto studií hodnocených podle objektivních kritérií (85). Stejným způsobem byla publikována řada „guidelines“ (49, 56, 86–89). Význam formulování doporučených léčebných postupů dokladují studie, ze kterých vyplývá, že nestandardní léčba je spojena s vyšší mortalitou (90) a že v některých případech je rozdíl v mortalitě statisticky významný (91).

Nejvíce studií bylo publikováno s konvenčním amfotericinem B (c-AmB), který byl do 90. let 20. století jediným lékem volby invazivní kandidózy a kandidemie. Většina srovnávacích studií byla prováděna u nemocných bez neutropenie. Studie, které se staly základem hodnocení a postavení jednotlivých léčiv, byly jednak prospektivní, srovnávací nezaslepené (83, 92–94), jednak prospektivní studie observační (63, 95, 96), jednak retrospektivní (72) a také studie prospektivní randomizované zaslepené (97–99). Nejvýznamnější z nich jsou uvedeny v tabulce 2.

3.2.1 Amfotericiny

První srovnávací studii (tzv. kandidemie I) konvenčního amfotericinu B (c-AmB) (N = 103) versus flukonazolu (N = 103) v léčbě kandidemie u non-neutropenických nemocných, publikoval Rex (83). Kritériem úspěšné léčby bylo úplné odeznění klinických známek infekce a negativita kultivačního nálezu, což de facto splňuje kritéria kompletní odpovědi. Výsledky léčby nebyly statisticky rozdílné (tab. 2), rozdílný nebyl ani počet selhání, ani procento úmrtí. Jediný rozdíl byl v menší toxicitě flukonazolu (37 % vs 2 %). Podobně ani v dalších studiích (92, 93, 100) nebyl zjištěn rozdíl v účinnosti mezi c-AmB a flukonazolem. Za zdůraznění stojí druhá studie Rexe (100), tzv. kandidemie II, ve které byla řešena jednak otázka vyšších dávek flukonazolu (800 mg/den, tj. cca 10 mg/kg) (101) a jednak efekt kombinace flukonazolu s c-AmB. Autoři nezjistili antagonismus kombinace flukonazolu s c-AmB, naopak z hlediska klinického hodnocení léčby byla tato kombinace blízko statistické významnosti úspěšnější jak v klinickém hodnocení léčby, tak i ve vyšším procentu a dřívejší eradikaci infekce.

Roli konvenčního amfotericinu B ve srovnání s tehdy novým flukonazolem shrnuje metaanalýza (102) celkem 826 epizod kandidemie u nemocných bez neutropenie ze šesti prospektivních randomizovaných a observačních studií z let 1996–1999 (63, 83, 92, 93, 95, 96). Metaanalýza prokazuje stejnou účinnost obou preparátů s výrazně nižší toxicitou flukonazolu. Limit těchto studií spočívá v tom, že nebyli zařazeni nemocní s infekcí a *C. krusei* (primární rezistence na flukonazol) a *C. glabrata* (získaná rezistence na flukonazol 0–80 %).

3.2.2 Amfotericiny na tukovém nosiči

Amfotericiny na tukovém nosiči v žádné ze studií neprokázaly lepší účinnost než c-AmB (103–105). Jejich zásadní výhodou je omezení rizika nefrotoxicity, většinou i snížení incidence a intenzity akutních nežádoucích účinků vázaných na aplikaci infuze (třesavka, horečka, hypotenze...). Indikace lipidových forem AmB je preferována, i když víme, že při lege artis podaném c-AmB (106–109), s dostatečně dlouhou aplikací infuze, s dostatečnou hydratací a suplementací iontů je možné riziko nefrotoxicity omezit (110–115) a při řádné premedikaci omezit i výskyt akutních nežádoucích účinků.

Účinnost lipidového komplexu amfotericinu B (ABLC) u invazivní kandidózy a kandidemie v rámci CLEAR (116) byla hodnocena celkem u 979 nemocných s kandidózou – jde o největší kohortu nemocných s kandidózou léčených jedním lékem. Z toho bylo 207 nemocných s kandidemií (N = 123), s invazivní kandidózou (N = 58) nebo kombinací obou (N = 26). Soubor byl stratifikován a hodnocen podle různých kritérií, včetně infekcí způsobené *C. albicans* vs non-*albicans*, kde byly výsledky v zásadě obdobné – bylo dosaženo klinické odpovědi mezi 55 %–67 %. Ani u neutropenických nebyly výsledky rozdílné, i když významně horší, mezi 20–25 %. Anaissie (117) prezentoval v roce 1995 na ICAAC srovnávací studii ABLC (N = 153) vs c-AmB (N = 78). Výsledky byly v obou skupinách také obdobné, jak v dosažení klinické odpovědi (ABLC vs c-AmB: 65 % vs 61 %), tak i v procentu mortality (40 % vs 49 %), eradikaci infekce (88 % vs 87 %), tak i u nemocných s neutropenií (27 % vs 33 %) či bez neutropenie (70 % vs 66 %). Práce však nebyla dále publikována.

Zkušenosti s koloidní disperzí amfotericinu B AmB (ABCD) v léčbě invazivní mykózy jsou shrnuty v souboru s 220 nemocnými (data byla získána retrospektivně z pěti nekomparativních studií) po transplantaci kostní dřeně (167 alogenní, 53 autologní), z nichž 100 mělo kandidovou infekci (118). ABCD byl podáván převážně ve 2. linii, po selhání předchozí léčby, nebo s projevy intolerance nebo nefrotoxicity po předchozí léčbě c-AmB. Hodnoceni byli jen nemocní s prokázanou infekcí, kteří dostali ABCD nejméně 7 dní a žádná další antimykotika do kombinace. S invazivní kandidózou bylo proto hodnoceno jen 46 nemocných. Klinické odpovědi (kompletní + parciální) dosáhlo celkem 65 % (30/46) z nich, z toho 64 % (21/33) nemocných po alogenní transplantaci kostní dřeně a 69 % (9/13) po autologní transplantaci. Zemřelo 54 % (25/46) nemocných s kandidózou, autoři uvádějí vyšší procento úmrtí po alogenní transplantaci, ale bez bližšího rozdělení. Podobně jako při léčbě ABLC, i v případě ABCD nedocházelo u preexistujícího renálního poškození ke vzestupu kreatininu. Údaje ze stejné databáze jsou publikovány i v další práci Noskina (119).

Liposomální amfotericin B (Ambisome) není v ČR registrován, nejsou s ním významnější zkušenosti, proto v tomto textu klinické studie ani neuvádíme.

Indikace lipidových amfotericinů byly v zásadě formulovány již dříve (120). Rozhodujeme se pro ně zejména

1/ po selhání předchozí léčby c-AmB, 2/ při projevech nefrotoxicity po předchozí léčbě c-AmB 3/ při výrazných projevech akutní toxicity po c-AmB, 4/ při preexistujícím renálním poškození 5/ při současné léčbě nefrotoxickými léky.

3.2.3. triazoly

Výsledky studií s flukonazolem byly uvedeny výše, jsou podkladem zařazení flukonazolu mezi léky 1. volby léčby invazivní kandidózy a kandidemie u nemocných bez neutropenie, s výjimkou infekcí způsobených *C. krusei* a *C. glabrata* (tab. 2).

Vorikonazol, triazol 2. generace byl v prospektivní randomizované otevřené studii srovnáván proti konvenčnímu postupu c-AmB + flukonazol (AmB/Flu) v primární léčbě kandidemie u non-neutropenických nemocných (94). V primární analýze, po skončení léčby, v celkové mortalitě, v čase dosažení mykologické eradikace patogena v hemokultuře bylo dosaženo stejných výsledků, rozdíly nebyly statisticky signifikantní. Vorikonazol tak rozšířil léky 1. linie v léčbě invazivní kandidózy a kandidemie u nemocných bez neutropenie (tab. 2).

Itrakonazol nemá validní studii v 1. linii léčby invazivní kandidózy, pouze na malém souboru (N = 37) byl srovnáván s flukonazolem (N = 44). Výsledky, které byly v obou skupinách stejné (92 % vs 91 %) byly prezentovány jen formou příspěvku na sympoziu intenzivistů (121). Posakonazol dosud nemá studii invazivní kandidózy a kandidemie, proto není v uvedené indikaci hodnocen.

3.2.4 Echinokandiny

Významnou skupinou antimykotik jsou echinokandiny, které prokázaly velmi dobrý účinek při léčbě invazivní kandidózy. První z nich, kaspofungin, rozšířil spektrum léků 1. volby v roce 2002. Ve dvojité slepé studii (97) invazivní kandidózy a kandidemie byl srovnáván kaspofungin (CAS) (n = 109) proti c-AmB (n = 115) (tab. 2). Soubor nemocných byl stratifikován podle skóre APACHE II, podle neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$ CAS vs c-AmB: 12,8 % (14/109) vs 8,7 % (10/115), podle kandidemie, podle účinnosti u *C. albicans* a non-*albicans* a dalších kritérií. V globálním hodnocení souboru, ve kterém byli hodnoceni nemocní s prokázanou infekcí a s alespoň jednou dávkou antimykotika, dosáhl kaspofungin celkově podobných výsledků jako c-AmB (celková odpověď 73,4 % vs. 61,7 %). V globálním

hodnocení nebyly zásadní rozdíly ani v podskupinách podle APACHE II skóre > 20 (CAS 57,1 %; 12/21 vs AmB 43,5 %; 10/23) a podle neutropenie (CAS vs c-AmB 50 %; 7/14 vs 40 %, 4/10), ani ve výsledcích léčby kandidemie (71,7 % vs 62,8 %), ani v mortalitě.

Další echinokandin – anidulafungin – je v ČR v roce 2008 aktuálně registrován. Jeho účinnost byla ověřována v léčbě invazivní kandidózy ve dvojité slepé randomizované studii proti flukonazolu. Anidulafungin v této studii prokázal lepší výsledky a dosáhl tak nejen cíle studie, noninferiority (99), ale statisticky významně lepších výsledků, tj. superiority. Soubor nemocných byl stratifikován kromě dalších kritérií také podle APACHE II skóre, podle neutropenie, vyloučení byli, kromě jiných kritérií, nemocní, kteří dostávali 30 dní před studií profylakticky jakékoli azoly po dobu 7 dní, nemocní s předchozí rezistentní kandidovou infekcí a s prokázanou infekcí *Candida krusei*. Celková odpověď, hodnocená na konci nitrožilní léčby, byla ve skupině léčených anidulafunginem významně lepší (75,6 % vs 60,2 %; rozdíl: 15,4 %; P = 0,01). Při hodnocení na konci léčby byly výsledky obdobné 74 % vs 56,8 %, stejně tak 2 týdny po skončení léčby (64,6 % vs 49,2 %) a po 6 týdnech po skončení léčby (55,9 % vs 44,1 %). U nemocných s izolovanou kandidemií dosáhlo příznivé odpovědi 75,9 % vs 61,2 % (P = 0,02). Ve skupině anidulafunginu zemřelo méně nemocných 22,8 % vs 31,4 %. Medián času do úmrtí byl 21 dní versus 14 dní. Celkově výsledky anidulafunginu jsou obdobné, jako ve studii kaspofungin vs amfotericin (97), výsledky dosažené flukonazolem jsou obdobné jako ve studii Rexe (100).

Mikafungin, další echinokandin, se má objevit na trhu v ČR na podzim 2008. Velmi dobrou účinnost u kandidemie prokázal jak v nekomparativní studii (122), tak ve dvojité zaslepené srovnávací studii mikafungin s liposomálním amfotericinem (98) v primární léčbě kandidemie a invazivní kandidózy. Hodnoceni byli – s cílem posouzení noninferiority – všichni nemocní s nejméně jednou dávkou léčby (MICA: N = 247, L-AmB N = 247). Terapeutickou účinnost (úplná a částečná klinická odpověď + laboratorní eradikace patogena) hodnotila nezávislá „zaslepená“ komise na konci léčby, bez časového limitu, nemocní byli sledováni 12 týdnů. Celkový úspěch léčby se mezi oběma skupinami nelišil, MICA (74,1 %, 183/247) vs L-AmB (69,9 %; 172/247), a to ani v dosažení kompletní odpovědi (64,4 % vs 60,7 %). Rozdíl nebyl ani v podskupinách

Tab. 3. Srovnání studií s echinokandiny u invazivní kandidózy a kandidemie: počty nemocných s neutropenií ($leu < 0,5$) a výsledky léčby.

Autor [citace]	lék a komparátor	leu $< 0,5$ N (%)	úspěšná léčba N	úspěšná léčba %
Mora-Duarte 2002 (97)	CAS	14 / 114 (12,3 %)	7 / 14	50,0 %
	L-AMB	10 / 115 (8,7 %)	4 / 10	40,0 %
Kuse 2007 (98)	MICA	32 / 247 (13 %)	19 / 32	59,4 %
	L-AmB	25 / 247 (10,1 %)	14 / 25	56,0 %
Reboli 2007 (99)	ANID	3 / 127 (2,4 %)	nehodnoceno	nehodnoceno
	FLU	4 / 118 (3,4 %)	nehodnoceno	nehodnoceno

N: počet neutropenických nemocných / celkový počet nemocných ve studii, (%): procento neutropenických nemocných z celkového počtu nemocných ve studii

Tab. 4. Kvalita důkazů a síla doporučení podle CDC pro antimykotika u nemocných před identifikací druhu kandidy. Podle Herbrecht (84, 89).

Lék	nemocní s nízkým rizikem ¹⁾ bez neutropenie	nemocní s hematologickými malignitami, neutropenie
flukonazol	A I ¹⁾	C III
		D III při profylaxi azoly nebo při kolonizaci <i>C. glabrata</i>
		E III při kolonizaci <i>C. krusei</i>
c-AmB	A I ²⁾	C III ²⁾
lipidové formy AmB	A II	B II
kaspofungin	A I	B II
anidulafungin	A I	B II
mikafungin	A I	B II
vorikonazol	A I ³⁾	B II ³⁾

c-AmB: konvenční amfotericin B, ¹⁾: hemodynamicky stabilizovaný, bez závažných komorbidit, klinicky tendence ke zlepšení; ²⁾ DIII při současné léčbě nefrotoxickými léky a E III při renální insuficienci ³⁾:pokud nejsou azoly v profylaxi

podle neutropenie (59,4 % vs 56 %), nebo primární lokalizace infekce, podle druhu infekce (*C. albicans* vs non-*albicans*), ani podle APACHE II, či v procentu selhání laboratorní eradikace, ani v mortalitě (18 % vs 17 %), resp. 40 % na konci léčby v obou skupinách.

Ke skupině echinokandinů je nutné zdůraznit, že žádná ze studií nemá dostatečnou sílu důkazu k doporučení pro léčbu neutropenických nemocných (C III) (tab. 3), neboť ve studiích byl hodnocen jen malý počet nemocných. Proto i výsledky jsou zatíženy chybou malých čísel.

3.3 Délka léčby invazivní kandidózy a kandidémie

Současná doporučení pro délku léčby kandidózy a kandidémie u pacienta bez neutropenie je 14 dní po posledním pozitivním kultivačním nálezu za předpokladu vymizení odeznění všech klinických známek infekce (56, 87), prodloužení léčby se předpokládá při orgánové kandidóze, při hepatosplenické formě nejméně 6 týdnů až několik (12) měsíců, resp. do vymizení nebo do kalcifikace lézí v orgánech (89).

3.4 Význam kultivačních vyšetření a stanovení citlivosti (MIC) na antimykotika

Skupina autorů ECIL doporučuje vyšetřovat citlivost na antimykotika u hematologických pacientů. Znalost výsledků umožní korelovat klinický efekt léčby s laboratorní eradikací infekce ev. zjistit příčinu selhání léčby. Současně umožní v některých případech kvalifikovaně přejít z nitrožilní léčby na perorální antimykotikum.

4. Doporučení a závěr

Většina klinických studií léčby invazivní kandidózy a kandidémie se týkala nemocných bez neutropenie. Při přípravě doporučených postupů jsme vycházeli z práce skupiny ECIL (European Conference on Infection in Leukemia: ECIL 1 a ECIL 2) (84, 89), jejíž koncepce respektovala doporučení pro podskupinu nemocných bez neutropenie a pro nemocné s neutropenií, tj. především pro hematologické malignity.

Epidemiologická data svědčí pro absolutní pokles vý-

Tab. 5. Kvalita důkazů a síla doporučení podle CDC pro antimykotika nemocných hematologickými malignitami s kandidemií při infekci *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Podle Herbrecht (84, 89).

Lék	nemocní s nízkým rizikem ¹⁾ , bez neutropenie	nemocní s hematologickými malignitami, neutropenie
	triazoly	
flukonazol	<i>C. albicans</i> = A I <i>C. glabrata</i> = C III <i>C. krusei</i> = E III	<i>C. albicans</i> = C III <i>C. glabrata</i> = D III <i>C. krusei</i> = E III
vorikonazol	<i>C. albicans</i> = A I <i>C. glabrata</i> = C III <i>C. krusei</i> = B I	<i>C. albicans</i> = C III <i>C. glabrata</i> = C III <i>C. krusei</i> = C III
	amfotericiny	
c-AmB	<i>C. albicans</i> = A I ²⁾ <i>C. glabrata</i> = B I ²⁾ <i>C. krusei</i> = B I ²⁾	<i>C. albicans</i> = C III ²⁾ <i>C. glabrata</i> = C III ²⁾ <i>C. krusei</i> = C III ²⁾
lipidové formy AmB	<i>C. albicans</i> = A II <i>C. glabrata</i> = B II <i>C. krusei</i> = B II	<i>C. albicans</i> = B II <i>C. glabrata</i> = B II <i>C. krusei</i> = B II
	echinokandiny	
kaspofungin anidulafungin mikafungin	<i>C. albicans</i> = A I <i>C. glabrata</i> = B I <i>C. krusei</i> = B I	<i>C. albicans</i> = B II <i>C. glabrata</i> = B II <i>C. krusei</i> = B II

c-AmB: konvenční amfotericin B,

¹⁾ hemodynamicky stabilizovaný, bez závažných komorbidit, klinicky tendence ke zlepšení; ²⁾ DIII při současné léčbě nefrotoxickými léky a EIII při renální insuficienci

Tab. 6. Obvyklé dávkování antimykotik.

Lék	dávkování	Poznámka, doporučení
flukonazol	400 (800) mg 1x denně	bez triazolů v profylaxi; ne při infekci <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>
c- AmB	<i>C. glabrata</i> 0,7 mg/kg/den <i>C. krusei</i> 1,0 mg/kg/den	nelze při renální insuficienci, bez nefrotoických léků
ABLC	5 mg/kg/den	premedikace ±, hydratace!
vorikonazol	Iniciálně i.v. forma (D1: 6 mg/kg 2x denně, od D2: 4 mg/kg 2 x denně i.v.); dále možno přejít na p.o. formu 200 mg 2x denně	bez triazolů v profylaxi; jinak spíše vyhrazen pro <i>C. krusei</i> a zejména pro 1. linii aspergilózy KI i. v. formy u ren. selhání; doporučeno monitorovat hladiny
kasposungin	D1: 70 mg 1x denně i.v., od D2: 50 mg/kg 1x denně	KI: při těžké jaterní lézi
anidulafungin	D1: 200 mg 1x denně i.v., od D2: 100 mg/kg 1x denně	bez omezení ani při těžkém renálním či jaterním poškození
mikafungin	100 mg denně i.v.	registrace v ČR očekávána 10/2008

c- AmB: konvenční amfotericin B; ABLC: lipidový komplex amfotericinu B

skytu *C. albicans* a vzestup non-*albicans* kmenů kandid, zejména *C. krusei* (123–125), *C. glabrata* (126, 127), *C. parapsilosis* (128). Ty mají obecně nižší citlivost vůči flukonazolu, některé jsou primárně rezistentní na flukonazol (*C. krusei*), některé rezistenci získají (*C. glabrata*) (127–131).

4.1 Postup při časně léčbě hematogenní infekce před určením druhu kandidy

U rizikových (neutropenických) nemocných je proto nevhodné před určením druhu kandidy podat flukonazol, ten je indikován jen v případě, že jsou splněna kritéria pro aplikaci flukonazolu tj. „nerizikových“ nemocných (= bez neutropenie, klinicky stabilizovaný nemocný normální TK, P, klinicky trend ke zlepšení, bez komplikujících komorbidit) (86). U rizikových nemocných se rozhodujeme v první linii pro echinokandiny, amfotericiny resp. lipidové formy a triazoly (vorikonazol) mají určité limity. V klinických studiích nemocných bez neutropenie však uvedené skupiny léků prokázaly stejnou efektivitu, proto byly označeny stupněm A I (tab. 4). Limitem c-AmB je nefrotoxicita, proto je nelze doporučit (stupeň D III) při současné léčbě (86) nefrotoickými léky a zásadně nedoporučit (E III) při renální insuficienci. Indiaci vorikonazolu je omezena na infekce *Candida krusei*.

4.2 Postup při časně léčbě hematogenní kandidové infekce způsobené *Candida albicans*, *C. glabrata*, nebo *C. krusei*

Lékem volby jsou echinokandiny (tab. 5), ve výsledcích klinických studií není mezi nimi rozdíl (tab. 2, 3), volbu mezi jednotlivými preparáty lze zvažovat jen v mezních situacích (jaterní nebo renální selhání...). Pozice c-AmB je oslabena průvodní nefrotoicitou, vorikonazol je alternativou pro infekci *C. krusei*, jinak se doporučuje jej spíše ponechat pro léčbu invazivní aspergilózy, kde je lékem první volby (132).

4.3 Obvyklé dávkování antimykotik

Tab. 6.

5. Závěr

Závěrem chceme zdůraznit, že tato léčebná doporučení je nutné brát jen jako zásadní informaci, která je časově omezená a kterou nelze mechanicky aplikovat v klinické praxi. Všichni víme, že v případě konkrétního pacienta, při rozhodování u lůžka, je potřeba komplexní posouzení celkového stavu nemocného, což znamená zejména zhodnocení základního onemocnění, zvážení farmakologických vlastností antimykotik, současné medikace a dalších faktorů. Až pak se kvalifikovaně rozhodujeme pro lék 1. volby. Širší nabídka antimykotik také umožňuje využít sekvenční léčby, kdy po neúspěchu jedné skupiny antimykotik lze pokračovat v léčbě jinou, stejně tak je možné zvážit kombinaci antimykotik.

Literatura

- Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 540–547.
- Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 287–291.
- Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. *National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis* 1993; 167: 1247–1251.
- Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1164–1170.
- Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1298–1302.
- Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1519–1527.
- Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1122–1128.
- Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845–851.

9. Laverdiere M, Rotstein C, Bow EJ et al. Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. The Canadian Fluconazole Study. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 1001–1008.
10. Junghanss C, Marr KA. Infectious risks and outcomes after stem cell transplantation: are nonmyeloablative transplants changing the picture? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 347–353.
11. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172–1177.
12. Marr KA. The changing spectrum of candidemia in oncology patients: therapeutic implications. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 615–620.
13. Kami M, Machida U, Okuzumi K et al. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2002; 117: 40–46.
14. Sendid B, Cotteau A, Francois N et al. Candidaemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 80.
15. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685–702.
16. Pappas PG, Rex JH, Lee J et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634–643.
17. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 857–863.
18. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR et al. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989–1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 627–630.
19. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309–317.
20. Asmundsdottir LR, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3489–3492.
21. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Ruutu P. Candidemia in Finland, 1995–1999. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 985–990.
22. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829–1835.
23. Sandven P, Bevanger L, Digraanes A et al. Constant low rate of fungemia in Norway, 1991 to 1996. The Norwegian Yeast Study Group. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3455–3459.
24. Sandven P, Bevanger L, Digraanes A et al. Candidemia in Norway (1991 to 2003): results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1977–1981.
25. Richet H, Roux P, Des Champs C et al. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 405–412.
26. Rodriguez D, Almirante B, Park BJ et al. Candidemia in neonatal intensive care units: Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 224–229.
27. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 641–647.
28. Hobson RP. The global epidemiology of invasive *Candida* infections—is the tide turning? *J Hosp Infect* 2003; 55: 159–168; quiz 233.
29. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055–2061.
30. Marr KA. Invasive *Candida* infections: the changing epidemiology. *Oncology (Williston Park)* 2004; 18: 9–14.
31. Chamilos G, Luna M, Lewis RE et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006; 91: 986–989.
32. Peman J, Canton E, Gobernado M. Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 23–30.
33. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133–163.
34. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Morris AJ et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am J Med* 1996; 100: 617–623.
35. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE et al. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 309–321.
36. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311–320.
37. Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. *Candida* species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998–2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 329–333.
38. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 Suppl 1: i5–i11.
39. Boktour MR, Kontoyiannis DP, Hanna HA et al. Multiple-species candidemia in patients with cancer. *Cancer* 2004; 101: 1860–1865.
40. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL et al. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57: 8–13.
41. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G, Falagas ME. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 377–384.
42. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H et al. Epidemiology of candidemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 317–322.
43. Buchta V, M. K., Bergerová T. Výskyt potenciálně patogenních kvasinek v krvi a moči pacientů ve velkých nemocnicích v české republice. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 1998; 4: 10–17.
44. Hamal P, Dobiášová S, Kocmanová I. Candidemia in large Czech hospitals, 2000 – 2002: An epidemiological study. 15th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, San Antonio, 2003; 463.
45. Hamal P, Kocmanová I, Jedličková A, et al. Epidemiological analysis of candidemia in Czech tertiary care hospitals in 2000 – 2006. *J Chemother* 2007; 19(suppl.3): S61–S62.
46. Krcmery V, Jr., Kovacicova G. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. Slovak Fungaemia study group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 7–11.
47. Drgona L, Trupl J, Roidova A, et al. Fungaemia in Slovakia: a prospective, national study. ECCMID 2008, Barcelona. 2008.
48. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 994–996.
49. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662–678.
50. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 602–607.
51. Walsh TJ, Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 600–602.
52. Viudes A, Peman J, Canton E et al. Candidemia at a tertiary-care hospital: epidemiology, treatment, clinical outcome and risk factors for death. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 767–774.
53. Fatkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA et al. Central venous

- catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2: S149–157.
54. Fatkenheuer G, Cornely O, Seifert H. Clinical management of catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 545–550.
 55. Maki DG, Crnich CJ. Line sepsis in the ICU: prevention, diagnosis, and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 23–36.
 56. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161–189.
 57. Pasqualotto AC, de Moraes AB, Zanini RR, Severo LC. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 799–804.
 58. Karłowicz MG, Hashimoto LN, Kelly RE, Jr., Buescher ES. Should central venous catheters be removed as soon as candidemia is detected in neonates? *Pediatrics* 2000; 106: E63.
 59. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 591–599.
 60. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249–1272.
 61. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 759–769.
 62. Vescia S, Baumgartner AK, Jacobs VR et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2008; 19: 9–15.
 63. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2429–2435.
 64. Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 875–883.
 65. Nucci M, Colombo AL, Silveira F et al. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 846–850.
 66. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. *J Hosp Infect* 2003; 54: 18–24.
 67. Aliyu SH, Enoch DA, Abubakar, II et al. Candidaemia in a large teaching hospital: a clinical audit. *Qjm* 2006; 99: 655–663.
 68. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1959–1967.
 69. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 105–109.
 70. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 645–657.
 71. Pasqualotto AC, Severo LC. The importance of central venous catheter removal in patients with candidaemia: time to rethink our practice? *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 2–4.
 72. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998; 104: 238–245.
 73. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 438–473.
 74. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunneled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 118–123.
 75. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354: 1071–1077.
 76. Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet* 1999; 354: 1504–1507.
 77. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L et al. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 820–826.
 78. Bouza E, Alvarado N, Alcalá L et al. A prospective, randomized, and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1096–1100.
 79. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305–1309.
 80. Sherertz RJ, Raad, II, Belani A et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 76–82.
 81. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3640–3645.
 82. Garey KW, Rege M, Pai MP et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 25–31.
 83. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325–1330.
 84. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B et al. 2007 update of the ECIL-1 guidelines for Antifungal therapy in leukemia patients. In 2nd European Conference on Infections in Leukemia, Edition Juan-les-Pins-France: 2007.
 85. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 851–854.
 86. Edwards JE, Jr., Bodey GP, Bowden RA et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43–59.
 87. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2: S133–140.
 88. Slavin MA, Szer J, Grigg AP et al. Guidelines for the use of antifungal agents in the treatment of invasive *Candida* and mould infections. *Intern Med J* 2004; 34: 192–200.
 89. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B et al. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *European Journal of Cancer Supplements* 2007; 5: 49–59.
 90. Horn D, Neofytos D, Fishman J et al. Use of the PATH Alliance database to measure adherence to IDSA guidelines for the therapy of candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 907–914.
 91. Patel M, Kunz DF, Trivedi VM et al. Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 29–34.
 92. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 964–972.
 93. Phillips P, Shafran S, Garber G et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337–345.
 94. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366: 1435–1442.
 95. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996; 101: 170–176.

96. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Study Group of Fungal Infection in the ICU. Intensive Care Med* 1997; 23: 23–30.
97. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020–2029.
98. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519–1527.
99. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472–2482.
100. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1221–1228.
101. Graninger W, Presteril E, Schneeweiss B et al. Treatment of *Candida albicans* fungaemia with fluconazole. *J Infect* 1993; 26: 133–146.
102. Kontoyiannis DP, Bodey GP, Mantzoros CS. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. *Mycoses* 2001; 44: 125–135.
103. Barrett JP, Varoulaki KA, Conlon C et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003; 25: 1295–1320.
104. Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27 Suppl 1: 12–16.
105. Torrado JJ, Espada R, Ballesteros MP, Torrado-Santiago S. Amphotericin B formulations and drug targeting. *J Pharm Sci* 2008; 97: 2405–2425.
106. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 579–582.
107. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR et al. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 316–320.
108. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 943–951.
109. Peleg AY, Woods ML. Continuous and 4 h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 803–808.
110. Wingard JR, Kubilis P, Lee L et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402–1407.
111. Bates DW, Su L, Yu DT et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686–693.
112. Bates DW, Su L, Yu DT et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001; 60: 1452–1459.
113. Mayer J, Doubek M, Doubek J et al. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis* 2002; 186: 379–388.
114. Mayer J, Doubek M, Vorlíček J. Must we really fear toxicity of conventional amphotericin B in oncological patients? *Support Care Cancer* 1999; 7: 51–55.
115. Johnson JR. Reduction of nephrotoxicity associated with amphotericin B deoxycholate. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 303; author reply 306–307.
116. Ito JI, Hooshmand-Rad R. Treatment of *Candida* infections with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 6: S384–391.
117. Anaissie EJ, White MH, Uzun O et al. Amphotericin B Lipid Complex vs Amphotericin B for Treatment of invasive Candidiasis: A Prospective, Randomized Multicenter Trial. In ICAAC 35th, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Edition San Francisco: 1995.
118. Noskin G, Pietrelli L, Gurwith M, Bowden R. Treatment of invasive fungal infections with amphotericin B colloidal dispersion in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 697–703.
119. Noskin GA, Pietrelli L, Coffey G et al. Amphotericin B colloidal dispersion for treatment of candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 461–467.
120. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1383–1396.
121. Tuil O, Cohen Y. Itraconazole IV solution in the treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Critical Care Medicine* 2003; 7: P131–P132.
122. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 654–661.
123. Abbas J, Bodey GP, Hanna HA et al. *Candida krusei* fungemia. An escalating serious infection in immunocompromised patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2659–2664.
124. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW et al. Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2129–2133.
125. Safdar A, van Rhee F, Henslee-Downey JP et al. *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia after high-risk allogeneic marrow transplantation: no adverse effect of low-dose fluconazole prophylaxis on incidence and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 873–878.
126. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002; 112: 380–385.
127. Safdar A, Chaturvedi V, Koll BS et al. Prospective, multicenter surveillance study of *Candida glabrata*: fluconazole and itraconazole susceptibility profiles in bloodstream, invasive, and colonizing strains and differences between isolates from three urban teaching hospitals in New York City (*Candida* Susceptibility Trends Study, 1998 to 1999). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3268–3272.
128. Safdar A, Perlin DS, Armstrong D. Hematogenous infections due to *Candida parapsilosis*: changing trends in fungemic patients at a comprehensive cancer center during the last four decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 11–16.
129. Bennett JE, Izumikawa K, Marr KA. Mechanism of increased fluconazole resistance in *Candida glabrata* during prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1773–1777.
130. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L et al. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3142–3146.
131. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF et al. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1740–1743.
132. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408–415.

Vydáno se svolením redakční rady Vnitřního lékařství. Publikováno ve Vnitř. Lék. 2008; 54(12): 1174–1184.