

Preprečevanje in zdravljenje invazivne aspergiloze v Sloveniji: podatki, pridobljeni z opazovalno klinično raziskavo »OSPIA«

Prevention and treatment of invasive aspergillosis in Slovenia: data obtained in »OSPIA« observational clinical study

Samo Zver,¹ Barbara Skopec,¹ Darja Herman²

¹ Klin. oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Merck Sharp & Dohme d.o.o., Šmartinska 140, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Samo Zver, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana
samo.zver@kclj.si
tel.: 01 522 53 66

Ključne besede:

invazivna aspergiloza, preprečevanje, dejavniki tveganja, zdravljenje, posakonazol

Key words:

invasive aspergillosis, prevention, risk factors, treatment, posaconazol

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81 supl 2: II-143–52

Prispelo: 24. apr. 2012,
Sprejeto: 4. jun. 2012

Opazovalno raziskavo OSPIA je omogočil in finančno podprl Merck Sharp & Dohme d.o.o., Šmartinska 140, 1000 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča: Invazivna aspergiloza (IA) je pogosta okužba pri bolnikih s kritično nevtropenijo. Večina teh bolnikov se zdravi na hematoloških oddelkih. V Sloveniji je problem toliko večji, saj za omenjene bolnike nimamo na voljo ustreznih bivalnih pogojev. Z opazovalno klinično raziskavo OSPIA (»*Observational Study of Patients with Invasive Aspergillosis*«) smo zabeležili stanje na področju preprečevanja, diagnostike in zdravljenja IA.

Metode: V triletnem obdobju smo vključili 55 bolnikov z IA. Poleg osnovne bolezni smo beležili dejavnike tveganja za nastanek IA, način preprečevanja in diagnostične pristope pri sumu na IA, način in izid zdravljenja IA.

Rezultati: V večini primerov je šlo za bolnike z akutno levkemijo, glavni dejavnik tveganja pa kritična nevtropenija. Zaradi neustreznih bivalnih pogojev so bolniki večinoma prejeli preventivo s posakonazolom. Pri diagnostiki se najpogosteje poslužujemo določanja galaktomananskega antigena in rentgenske slikovne diagnostike. IA zdravimo z amfotericinom, sledi kaspofungin. Zdravljenje IA ni učinkovito, če gre za neodzivno zdravljenje na osnovno krvno bolezen.

Zaključki: IA ostaja resen problem bolnikov s kritično nevtropenijo v Sloveniji. Glavni vzrok za to so neurejene bivalne razmere za zdravljenje. Problem poskušamo omiliti s preventivnim zdravljenjem s posakonazolom.

Abstract

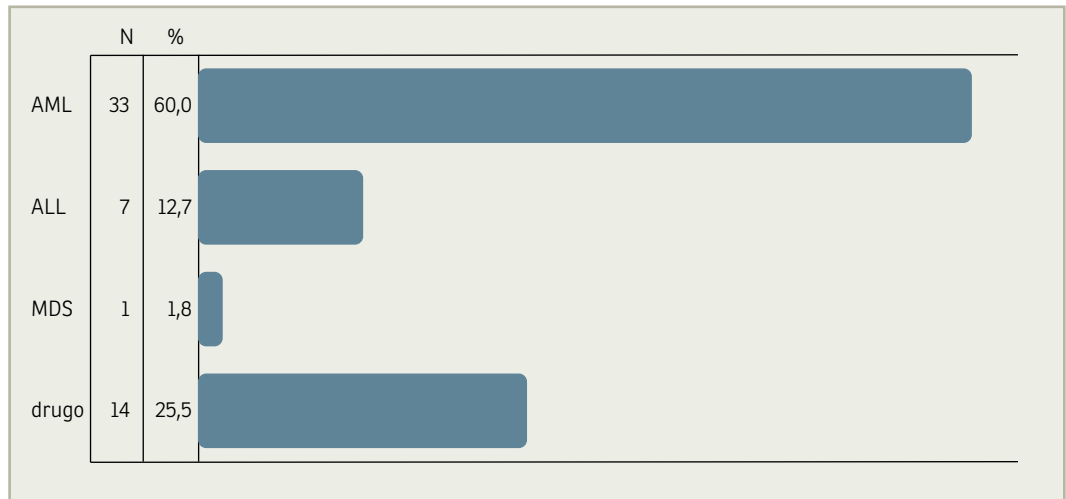
Background: Invasive aspergillosis (IA) is a common opportunistic infection in patients with critical neutropenia. Mostly, patients are located on hematological wards. In Slovenia, because of unsuitable hospital environment the problem of IA is huge. With clinical observational study OSPIA (»*Observational Study of Patients with Invasive Aspergillosis*«) we tried to evaluate prevention, diagnostics and treatment of IA.

Methods: During three-year period we included 55 patients with IA. Besides the primary disease, we evaluated risk factors, prevention measures, diagnostic approaches and treatment of IA.

Results: In most cases, patients had acute leukemia and major risk factor was critical neutropenia. Because of inadequate hospital conditions, almost every patient received prophylaxis with posaconazol. The most frequently used diagnostic procedure is test for galactomannan antigenemia, followed by radiological approach. Most cases were treated with amphotericin, followed with caspofungin. The treatment was not effective in cases of therapy-refractory primary hematological disease.

Conclusions: In Slovenia, IA remains a huge problem in patients with critical neutropenia. The primary reason lays in inadequate hospital treatment conditions for hematological patients. The latter we try to mitigate with posaconazole prophylaxis.

Slika 1: Hematološki bolniki, vključeni v opazovalno raziskavo OSPIA.



Uvod

V širokem pomenu »aspergilozo« razumemo kot bolezen, ki se lahko pojavi kot alergija, kolonizacija ali invazivna tkivna oblika bolezni. Zbrani podatki se nanašajo zgolj na zadnjo obliko bolezni, to je invazivno aspergilozo (IA). V obdobju od pomladi 2008 do pomladi 2011 je v slovenskih bolnišnicah potekala opazovalna, klinično naravnana raziskava zdravljenja IA v Sloveniji (OSPIA). IA je v Sloveniji velik problem, saj nikjer v državi nimamo na voljo primernih preventivnih pogojev/ukrepov, ki bi jih morali biti deležni ogroženi bolniki. Sem sodijo filtri »HEPA« (*angl.* »high efficiency particulate air filter«), s katerimi odstranjujemo glivične spore iz rodu *aspergillus* iz bolnikovega okolnega vdihanega zraka, in bolniške sobe, opremljene z nadtlakom.¹ Zato so podatki dobljeni s klinično opazovalno raziskavo OSPIA za nas, ki v Sloveniji bolnike zdravimo pomembni. Poleg okvirne epidemiološke slike smo pridobili tudi podatke o preventivnem zdravljenju, diagnostiki in nato ciljanem zdravljenju same IA. Za vse omenjeno v Sloveniji nimamo vedno enotnega pristopa.

Metode dela

Klinična raziskava OSPIA je zajela bolnike, ki so z IA zboleli od aprila 2008 do aprila 2011. Bolniki so bili ob vključitvi v klinično raziskavo v pogovoru primerno obveščeni in so tudi podpisali informirano privolitev. Raziskavo je odobrila komisija republi-

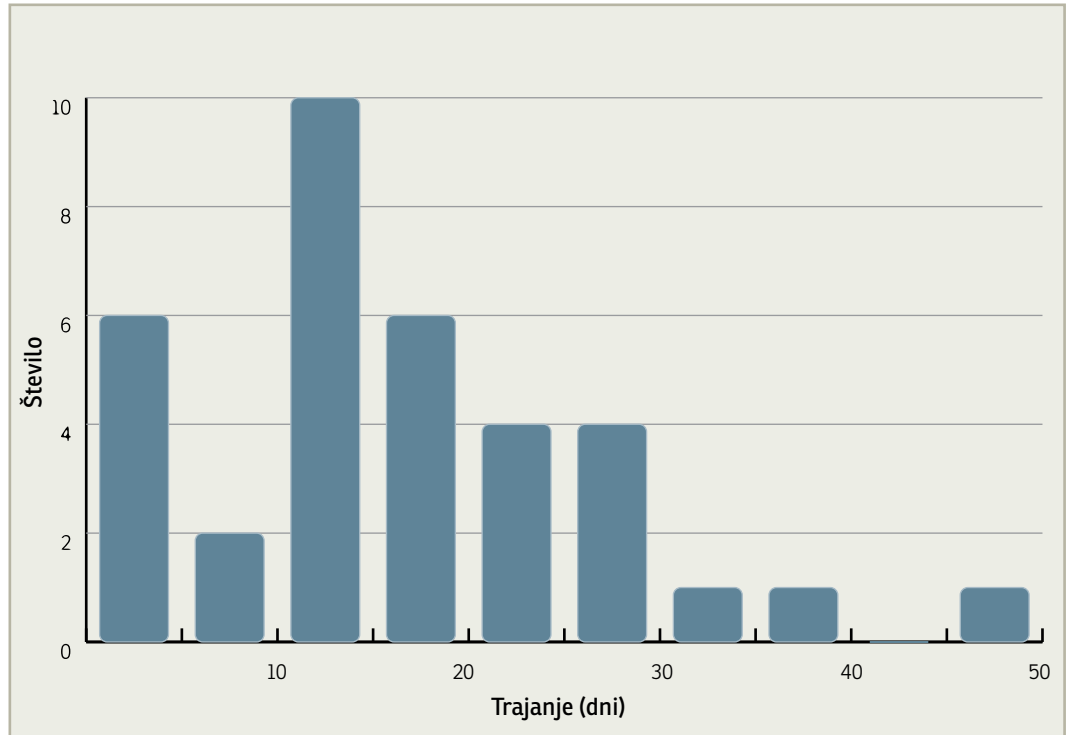
ke Slovenije za medicinsko etiko (številka 46/04/08). V raziskavo je bilo vključenih 55 bolnikov. Večina bolnikov je bila vključenih na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) UKC Ljubljana. Poleg osnovnih osebnih podatkov smo beležili osnovno bolezen (praviloma rakavo krvno bolezen) in stanje le-te (prvo zdravljenje, remisija, relaps, napredovanje bolezni) ob nastanku IA.

Glede na uveljavljena diagnostična merila za glivično okužbo smo IA razdelili na dokazano, verjetno in mogočo (Tabela 1, Tabela 2).² Upoštevali smo anamnestične in klinične podatke, izvide radioloških preiskav (rentgen in računalniško tomografijo; CT-preiskava pljuč), in laboratorijskih mikrobioloških preiskav. Pri slednjih smo posebej določali vrednosti galaktomananskega *aspergillus*nega antigena (GM AG) in 1,3-beta-D glukana v periferni krvi. Vrednosti GM AG smo razdelili na manjšo od 0,5; 0,5–1,0; 1,0–1,5, večjo od 1,5.³ Vrednost smo smatrali za pozitivno, če je bila večja od 0,5.

Med dejavniki tveganja za nastanek IA smo bili posebej pozorni na pojav in trajanje kritične nevtropenije v dneh (definirane kot število nevtrofilnih granulocitov – NG manjše od $500/\text{mm}^3$ oz. $0,5 \times 10^9/\text{L}$), presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), prisotnost akutne ali kronične reakcije presadka proti gostitelju (GVHD), zdravljenje s kortikosteroidi in imunosupresivnimi zdravili. Spremljali smo obliko IA oziroma vrsto organske prizadetosti.

Pri zdravljenju nas je zanimala vrsta profilaktičnega zdravljenja in kasneje tudi izbira zdravljenja prvega reda. V nadaljevanju smo

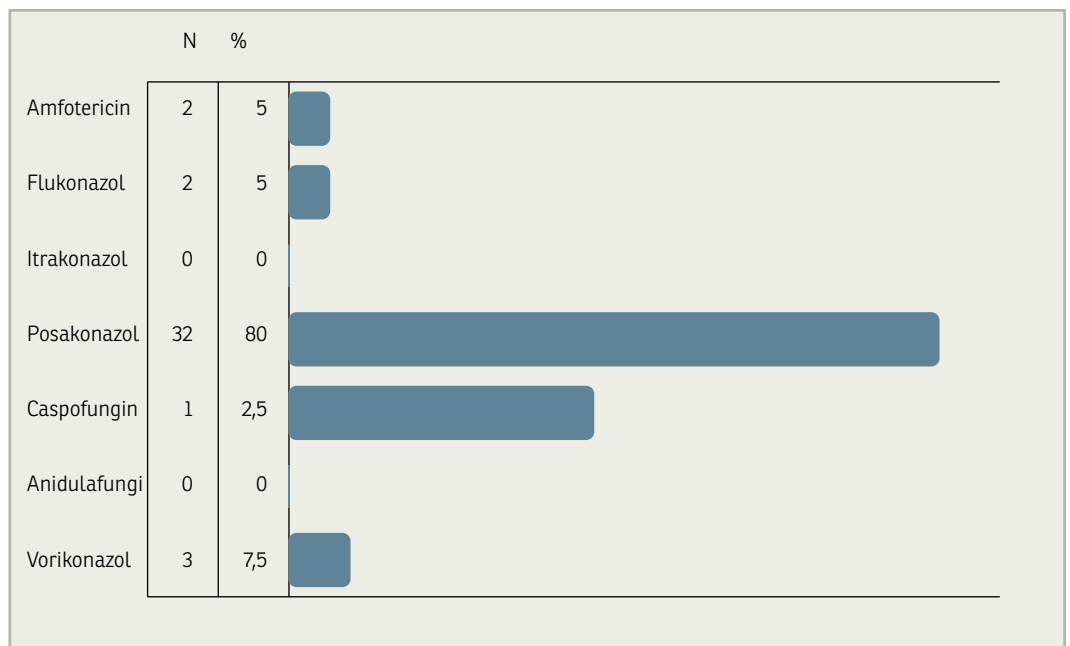
Slika 2: Število dni s kritično nevtropenijo pred začetkom zdravljenja invazivne aspergiloze.



ocenjevali uspešnost zdravljenja in vpliv stanja osnovne (največkrat krvne) bolezni nanj. Uspešnost zdravljenja smo vrednotili klinično (telesna temperatura, splošno počutje, kašelj, dispneja), z radiološkimi (rentgenska slika in CT pljuč) in mikrobiološkimi preiskavami (dinamika antigenemije).

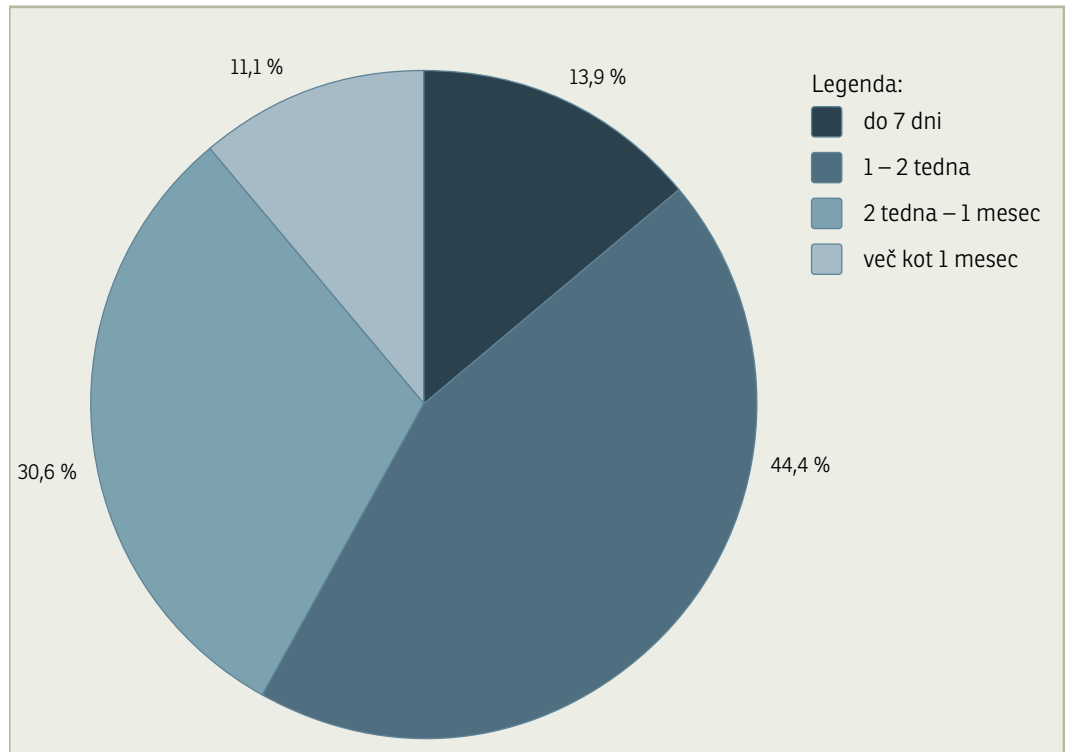
Rezultati

Vključili smo 55 bolnikov. Povprečna starost je bila 48,5 let, s starostnim razponom od 18–70 let. V večini primerov je šlo za bolnike z akutno levkemijo (Slika 1), bodisi zdravljenih prvič (35,2 %), s krvno boleznijo v remisiji (22,2 %) in z boleznijo, neodzivno na predhodno zdravljenje. Bolnikov s kritično nevtropenijo je bilo 48 (87,3 %) z



Slika 3: Izbira preventivnega protiglivičnega zdravljenja.

Slika 4: Število dni jemanja preventivnega protiglivičnega zdravljenja pred začetkom kliničnih težav.



razponom od 3 do 49 dni in mediano dni (interkvantilni razpon 11) (Slika 2). 19 bolnikov (35,2 %) je sočasno prejelo kortikosteroide, 5 bolnikov (9,1 %) je imelo akutno oz. kronično GVHD.

40/55 bolnikov (72 %) je preventivno prejelo protiglivično zdravilo, praviloma posokonazol. V primeru kontraindikacije ali neželenih pojavov zdravljenja s posokonazolom so bolniki preventivno prejeli vorikonazol, flukonazol, caspofungin ali amphotericin B (Slika 3).

V veliki večini primerov so bolniki prejeli preventivno protiglivično zdravljenje več kot teden dni pred začetkom kliničnih težav, kar je skladno s kliničnimi pričakovanji (Slika 4).

GM AG smo določili kar 52/55 (96 %) bolnikom s sumom na IA. Delež pozitivnih vrednosti GM AG je bil 34,6 %, to je pri 18/55 bolnikov (Slika 5). V primeru pozitivne ali mejne vrednosti GM AG smo opravili tudi potrditveno testiranje. Pričakovano je bil delež pozitivnih vrednosti pri potrditvenem testiranju primerljiv (Slika 6). 1,3-beta-D glukan smo določili pri osmih bolnikih, pri dveh je bila vrednost pozitivna. V sklopu diagnostičnega postopka je 45/55 bolnikov (83,3 %) opravilo slikanje pljuč, 26/55 bolni-

kov (48,1 %) pa je opravilo tudi CT-preiskavo pljuč.

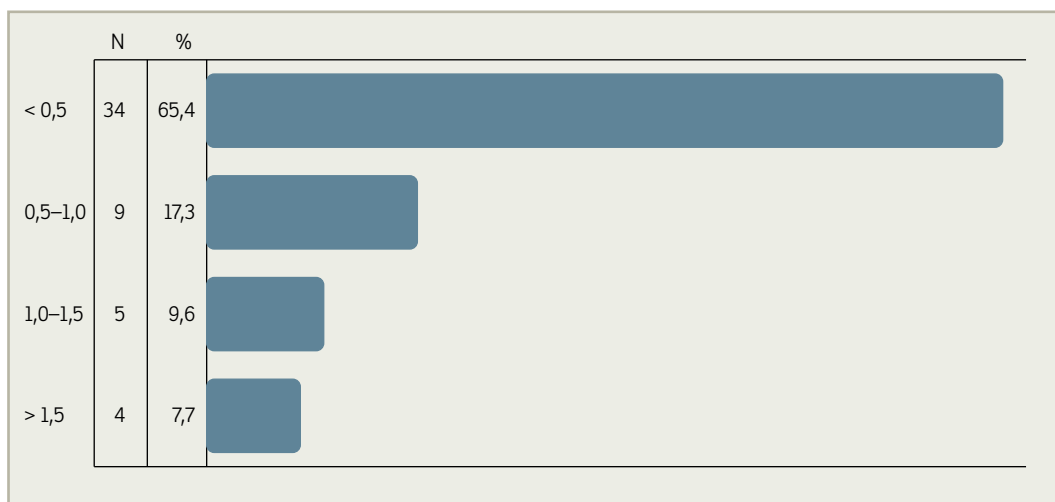
Na osnovi vseh kliničnih in laboratorijskih dejavnikov tveganja za nastanek IA ter izvidov diagnostičnih preiskav smo IA opredelili kot dokazano, verjetno ali mogočo (Slika 7).

Ob sumu na IA smo začeli protiglivično zdravljenje. Antimikotik prve izbire je bil amphotericin B, sledil pa je caspofungin (Slika 8). Štirje bolniki so bili primarno zdravljeni z vorikonazolom.

V dobri polovici primerov (53,8 %) je protiglivično zdravljenje trajalo manj kot 15 dni, 30,8 % bolnikov pa je protiglivično zdravljenje prejelo 15 do 30 dni. Štirje bolniki z obliko primarne rakave krvne bolezni, odporno na zdravljenje, so bili zdravljeni dlje kot 45 dni.

Zdravljenje je bilo uspešno pri 31 bolnikih (56,4 %). V primeru neuspešnega zdravljenja je bil najpogostejši vzrok zanj napredovanje osnovne rakave krvne bolezni (14 bolnikov; 45,2 %) oziroma smrt zaradi drugih vzrokov, povezanih z zdravljenjem krvne bolezni (npr. bakterijske okužbe in krvavitve).

Slika 5: Vrednosti galaktomananskega antigena pred začetkom zdravljenja invazivne aspergiloze.



Razpravljanje

Glive iz rodu *aspergillus* so stalno prisotne v človekovem okolju. Najpogosteje gre za *A. fumigatus*, pogostejši so še *A. flavus*, *A. terreus* in *A. niger*. Spore gliv najdemo v gozdovih, kjer so kupi odpadlega listja, kompostih na vrtu, skladiščih žit, tam kjer lahko naletimo na gnijočo zelenjavo, v vlažnih kletah stanovanjskih hiš, v iztrebkih

ptic in vedno praviloma tudi tam, kjer potekajo kakršnakoli gradbena in vzdrževalna dela.^{1,4}

V bolnišnicah na spore gliv naletimo tam, kjer zrak ni filtriran, v ventilacijskih sistemih, na mestih, kjer se nalaga prah zaradi gradbenih in vzdrževalnih del, pri postopkih čiščenja (sesanje), na mestih, kjer se zadržujejo ptice in izločajo svoje iztrebke (okenske police bolnišnic), kjer so okra-

Tabela 1: Merila za dokazano invazivno glivično okužbo.

Preiskava in vrsta vzorca	Plesni	Kvasovke
Mikroskopski pregled sterilni vzorci	histopatološki, citopatološki ali neposreden mikroskopski pregled vzorceb, ki smo ga pridobili z igelno aspiracijo ali biopsijo iz normalno sterilnega mesta, v katerem so vidne hife ali glivične strukture in poškodovano okolno tkivo	histopatološki, citopatološki ali neposreden mikroskopski pregled vzorceb, ki smo ga pridobili z igelno aspiracijo ali biopsijo iz normalno sterilnega mesta (ne sluznice), v katerem so vidne celice kvasovk – npr. psevdohife ali prave hife pri kandidahc
Kultura sterilni vzorci	razrast plesni ali črnih kvasovk v kulturi iz vzorca, ki smo ga pridobili s sterilnim odvzemom iz običajno sterilnega mesta ali klinično in radiološko neobičajnega mesta, kjer so prisotni znaki okužbe (izključen BAL, urin in vzorci iz sinusov)	razrast kvasovk v kulturi, ki smo ga pridobili s sterilnim odvzemom (tudi iz drene, ki je vstavljen < 24 ur) iz običajno sterilnega mesta, kjer so prisotni klinični ali radiološki znaki okužbe
Kri	iz hemokulture porastejo plesnid (npr. vrste <i>Fusarium</i>)	iz hemokulture porastejo kvasovke (npr. vrste <i>Cryptococcus</i> , <i>Candida</i>) ali kvasovkam podobne glive (npr. vrste <i>Trichosporon</i>)
Serološke preiskave likvor	se ne uporabljajo	kriptokokni antigen nedvomno dokazuje razširjeno kriptokokoza

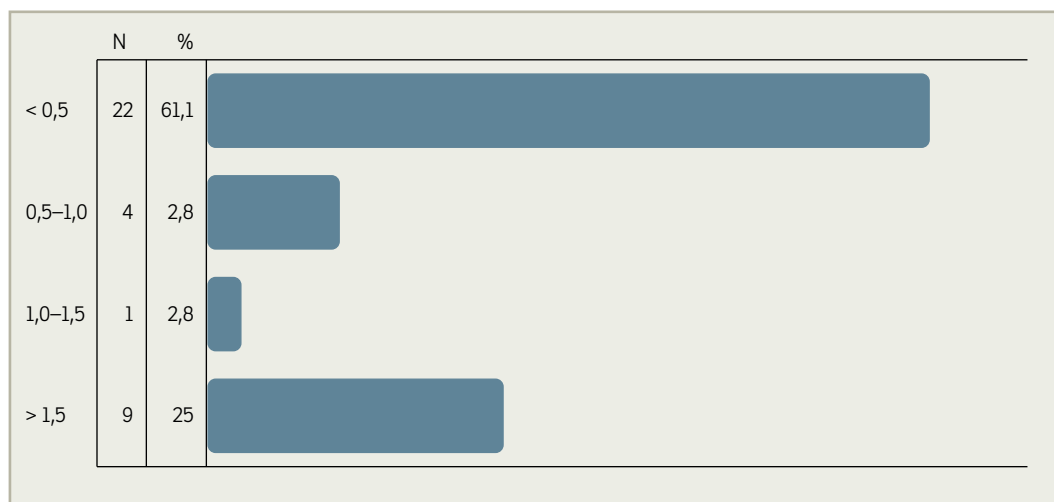
a Če imamo kulturo gliv, identificiramo tudi rod in vrsto oz. podvrsto.

b Vzorce tkiv ali celic za histopatološke in citopatološke preglede pobarvamo po metodi Grocott-Gomori ali »periodic acid Schiff« (PAS), kar olajša mikroskopski pregled glivičnih struktur. Če imamo možnost, vlažna objektna stekelca z vzorci pobarvamo s fluorescenčnim barvilom.

c *Candida*, *Trichosporon*, *Geotrichum* in *Blastoschizomyces capitatus* lahko tvorijo hife in psevdohife.

d Če iz hemokulture porastejo vrsta *Aspergillus*, nedvomno gre za kontaminacijo.

Slika 6: Vrednosti galaktomananskega antigena pri potrditvenem testiranju.



sne rastline.^{4,5} Spore so odlično prilagojene prenosu po zraku in zato gre za eksogeno pridobljeno okužbo. Seveda pa lahko bolnik »prinese« spore glive v bolnišnico že od doma.

Z IA zbolijo imunsko močno pomanjkljivi bolniki. Najbolj ogroženi so bolniki, zdravljeni z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) in AL zaradi dolgih, nekaj tednov trajajočih obdobjih hude nevtropenije.⁶⁻⁸ Pri slednji mislimo na število nevtrofilcev, manjše od $0,5 \times 10^9/L$. Sledijo bolniki, zdravljeni s kortikosteroidi in drugimi imunosupresivnimi zdravili (npr. revmatološki bolniki in bolniki z drugimi avtoimunskimi boleznimi), bolniki po presaditvah solidnih organov, sladkorni bolniki, alkoholiki, bolniki na intenzivnih oddelkih bolnišnic.⁴ Torej je glavčina teh ogroženih bolnikov na hematoloških oddelkih bolnišnic. To so potrdili tudi rezultati opazovalne raziskave OSPIA. Ker pa je v Sloveniji zdravljenje teh bolnikov centralizirano, je obolevnost zaradi IA največja na KOH UKC Ljubljana. Večina bolnikov je ob postavitvi diagnoze imela kritično nevtropenijo, ki je bila v veliki večini dolgotrajna, daljša od dveh tednov.

Zelo verjetno bi z bolnikom primernim bivalnim okoljem lahko zmanjšali obolevnost za IA. Ključni so t. i. »HEPA filtri« (*angl.* »high efficiency particulate air filter«), s katerimi iz okolnega zraka odstranimo več kot 99,97 % delcev, ki so večji od $0,3 \mu m$ (spore gliv iz rodu *aspergillus* so seveda večje), in nadtlak v bolniških sobah.^{1,2,9} Pri slednjem zunanji zrak ne vstopa v bolnikovo mikro-

okolje in dobro zatesnjeni bolnikovi bivalni prostori onemogočijo stik z zunanjim okoljem. Potrebna je tudi hitra izmenjava zraka v bolnikovi sobi. Na žalost nič od omenjenega ni na voljo prav v nobeni bolnišnici v Sloveniji in tako tudi na KOH UKC Ljubljana ne. Najbolj ogrožene bolnike za razvoj IA zdravimo v okoljskih razmerah, kot da bi bili v letu 1970. Bolnike sicer osamimo v bolnišnični sobi, da ne hodijo po celotnem bolnišničnem oddelku. Ker pa bolniki, zaprti v sobi, »vseeno morajo dihati«, zračimo bivalni prostor navzven skozi okna, kjer ne prestando potekajo gradbena dela (trenutno sicer počasi potekajoča gradnja urgentnega bloka UKC Ljubljana). Na okenskih policah bolniških sob posedajo golobi in posledično so police polne ptičjih iztrebkov. Z rednimi meritvami zraka in določanjem kolonij spor *aspergillus* v njem daleč presegamo vse sprejemljive norme in priporočila.¹

Na obstoječe razmere poskušamo vplivati s primarno protiglivično zaščito z zdravili. Bolniki prejema v obdobju hude nevtropenije in/ali izrazite imunske pomanjkljivosti protiglivično zdravilo posakonazol, ki sodi v skupino azolov. Uporabljamo odmerek 3×200 mg peroralno. Zdravilo zmanjša obolevnost in umrljivost hematoloških bolnikov zaradi IA, kar upoštevamo tudi v Sloveniji.¹⁰ Če bolnik zaradi stranskih učinkov zdravila ne prenaša, prejema drugo zdravilo iz skupine azolov, vorikonazol.¹¹ Flukonazol v preventivne namene praviloma ne uporabljamo, saj zdravilo učinkuje samo na glive iz rodu *candida*, medtem ko za rod *aspergillus* nima učinka.¹⁰

Če menimo, da gre pri bolniku za IA, potem bolezen opredelimo kot dokazano, verjetno ali mogočo (Tabela 1, Tabela 2).² Pričakovano, tj. v 74,1 %, v raziskavi OSPIA prevladuje delež verjetnih IA in samo v treh primerih (5,6 %) je šlo za dokazano IA. Pri hematoloških bolnikih je namreč precejšen problem dokazati IA. Pri slednji je potrebno glivo osamiti iz hemokulture ali pa prisotnost glive neposredno histološko potrditi

v sicer sterilnem tkivu prizadetega organa. Zaradi sočasne hude trombocitopenije je pri hematoloških bolnikih invazivna diagnostika (biopsija pljuč, jeter, bezgavk v trebušnih votlinah, ...) le redko mogoča, saj je tveganje za notranjo krvavitev veliko. Preventivno in kasneje terapevtsko jemanje protimikotikov pa »onemogoča« porast pozitivnih hemokultur, saj zavira rast gliv na glivičnih gojiščih. Če bi na hematoloških oddelkih

Tabela 2: Merila za verjetno glivično okužbo.

Dejavniki gostitelja:^a

- ▶ nedavna nevtropenija (nevtrofilci $< 0.5 \times 10^9/L$) > 10 dni, ki je časovno povezana z začetkom glivične bolezni;
- ▶ alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic;
- ▶ dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi (> 3 tedne, razen bolnikov z alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo) v povprečnem najnižjem odmerku prednizolona 0.3 mg/kg telesne mase/dan;
- ▶ zdravljenje z imunosupresivi, ki delujejo na limfocite T (ciklosporin, blokatorji TNF alfa, alemtuzumab) ali nukleozidnimi analogi v zadnjih 90 dneh;
- ▶ huda dedna imunska pomanjkljivost (npr. kronična granulomatozna bolezen, huda kombinirana imunska pomanjkljivost).

Klinična merila:^b

glivična okužba spodnjih dihal^c

- prisetnost enega od treh spodaj naštetih znakov na CT pljuč:
 - ▶ goste, okrogle lezije, z ali brez "halo" znaka
 - ▶ znak polmeseca
 - ▶ votlina

traheobronhitis

z bronhoskopijo vidne traheobronhialne razjede, noduli, psevdomembrane, obloge

okužba obnosnih votlin

s slikovno diagnostiko dokazan sinuzitis in prisotnost enega od treh spodaj naštetih znakov:

- ▶ akutna, omejena bolečina
- ▶ razjeda v nosu
- ▶ širjenje okužbe preko okolnih kosti, tudi v orbito

okužba centralnega živčnega sistema

prisotnost enega od dveh spodaj naštetih znakov:

- ▶ s slikovno diagnostiko dokazane žariščne spremembe
- ▶ poudarjene možganske ovojnice vidne na MRI ali CT

razširjena kandidiaza^d

vsaj ena od dveh sprememb, ki so posledica kandidemije v preteklih 2 tednih:

- ▶ majhni abscesi v jetrih ali vranici, ki imajo izgled tarče
- ▶ napredujoči eksudati na mrežnici

Mikološka merila

direktni testi (citologija, neposreden pregled pod mikroskopom, kultura);

plesen v izpljunku, BAL-u, vzorcu krtačenja bronha, aspiratu obnosnih votlin, ki jo dokažemo s prisotnostjo:

- ▶ glivnih elementov, značilnih za plesni ali
- ▶ osamitvijo gliv iz kulture (npr. *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, *Scedosporium*);

indirektni testi (antigeni, dokaz elementov celične stene);^e

aspergiloza

- ▶ galaktomananski antigen v plazmi, serumu, BAL-u, likvorju
- ▶ invazivna glivična okužba (razen kriptokokoza ali zigomikoza)
- ▶ beta D gluklan v serumu.

OPOMBA: postavitve diagnoze verjetna glivična okužba zahteva prisotnost gostiteljevega dejavnika in kliničnega merila. Če nimamo izpolnjenega mikološkega merila, govorimo o možni glivični okužbi.

^a Sinonim za gostiteljeve dejavnike so dejavniki tveganja. Gre za značilnosti, ki pri posamezniku povečajo verjetnost za nastanek glivične okužbe.

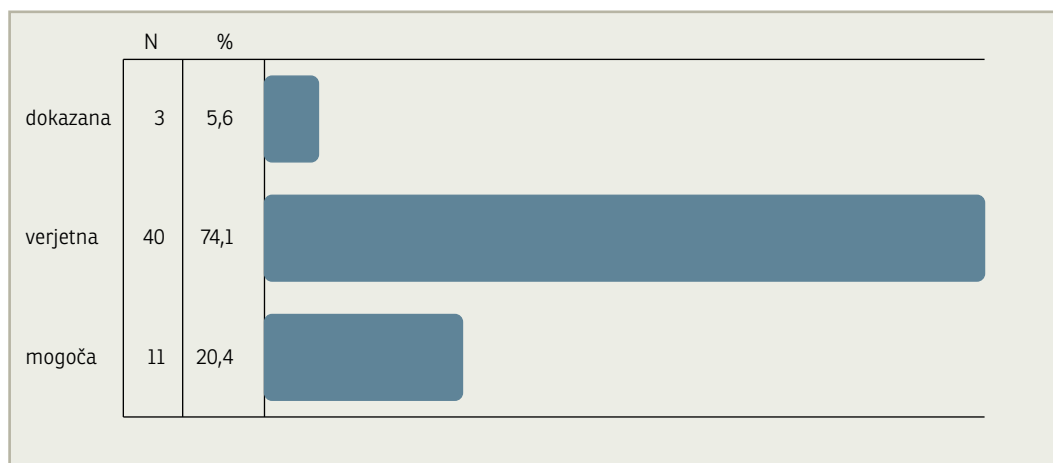
^b Klinična merila morajo biti v povezavi z mikološkimi merili in morajo biti časovno povezana z okužbo.

^c Potrebno je izključiti druge možne vzroke okužbe.

^d Prisotnost znakov sepse govori za akutno bolezen, odsotnost za kronično.

^e Testi so uporabni za diagnostiko okužb z *Aspergillus* in *Candido*, ne pa za okužbe z vrsto *Cryptococcus* in *Zygomycetes*.

Slika 7: Delež dokazanih, verjetnih in mogočih invazivnih aspergiloz pri vključenih bolnikih.



imeli ustrezne bivalne pogoje, ki bi omogočali opustitev preventivnega protiglivičnega zdravljenja, potem bi pričakovano začeli beležiti tudi pozitivne glivične hemokulture, če bi šlo za glivično povzročeno septikemijo.

V redni klinični praksi »iščemo« kolonizacijo ogroženih bolnikov z aspergillusom tudi v vzorcih nadzornih kužnin, kot so izpljunek, bris žrela, vzorec blata, in določamo glivične antigene v periferni krvi v rednem časovnem presledku enkrat do dvakrat tedensko. Večinoma smo v klinični raziskavi OSPIA spremljali GM AG, redkeje 1,3-beta-D- glukan. V literaturi poročajo, da je vrednost GM AG pred začetkom zdravljenja pozitivna (serumska vrednost > 0,5) kar pri 80 % bolnikov, pri katerih upošteva znane dejavnike tveganja in izvide preiskav obstaja utemeljen sum na IA.^{3,12} Manjši delež pozitivnih vrednosti GM AG v raziskavi OSPIA je moč razložiti s preventivnimi odmerki protiglivičnih zdravil (v večini primerov posokonazola). Zdravilo v zadostni meri zameji glivično okužbo in tako vpliva na izraženo antigenemije v periferni krvi. GM AG je lahko lažno pozitiven pri sočasnem zdravljenju z beta-laktamskimi antibiotiki, ciklofosamidom, pri mukozitisu in se lahko navkrižno odziva tudi na nekatere druge glive (penicillum, histoplasma, kriptokok).

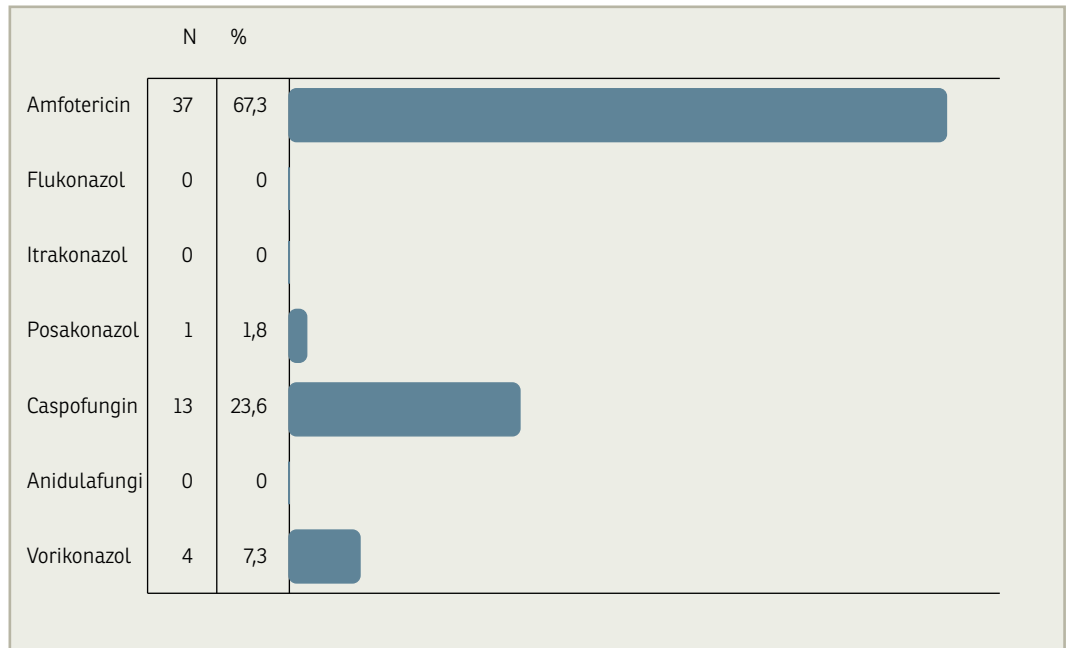
1,3-beta-D- glukan smo uporabljali redkeje, saj gre za novejšo preiskavo, ki pa jo začnemo vse pogosteje uporabljati. Preiskava je pozitivna tudi pri drugih glivičnih okužbah, ne samo pri IA.¹³ Diagnostiko nadgradimo z rentgensko slikovno diagnostiko. Ohrabrujoče je, da je imela skoraj polovica bolnikov v klinični raziskavi opravljen CT

pljuč. Slednji lahko v primeru večih nodularnih sprememb, ki jih spremlja mlečni halo ali pa halo prostega zraka, odločilno pomaga v diagnostičnem postopku in olajša odločitev o zdravljenju IA.¹⁴ Prav bi bilo, da bi imel vsak bolnik s sumom na IA opravljen CT pljuč, kar pa v slovenskih okoliščinah ni vedno mogoče.

Ob sumu na IA je bilo začeto protiglivično zdravljenje. Pri naših bolnikih je bil antimikotik prve izbire amphotericin B, sledil pa je caspofungin (Slika 10). Samo štirje bolniki so bili primarno zdravljeni z vorikonazolom, ki sicer velja za zdravilo prve izbire pri sumu na IA. Slednje je posledica dejstva, da je večina bolnikov že preventivno prejela zdravilo iz skupine azolov (kamor sodi tudi vorikonazol), posakonazol. Veljavno strokovno stališče je, da ni smiselno zamenjati »azol za azol«, kadar se odločimo zamenjati protiglivično zdravilo. Evropska in svetovna priporočila v tem primeru svetujejo zamenjati skupino zdravila, zato sta polien amphotericin B in ehinokandin caspofungin logični izbiri.^{4,15,16}

V dobri polovici primerov (53,8 %) je protiglivično zdravljenje trajalo manj kot 15 dni. 30,8 % bolnikov pa je protiglivično zdravljenje prejelo med 15 do 30 dni. Sorazmerno kratek čas trajanja zdravljenja je pričakovan, saj večina glivičnih okužb nastopi po dveh ali treh tednih trajanja kritične nevtropenije. To je obdobje, ko je v prihajajočih dneh že moč pričakovati prve regeneracijske spremembe v kostnem mozgu. Porast števila nevtrofilnih granulocitov pa je ključni dejavnik pri procesu zdravljenja IA, mnogo bolj kot samo zdravljenje s

Slika 8: Izbira protiglivičnega zdravljenja pri invazivni aspergilozi.



protiglivičnim zdravilom. Štirje bolniki so bili zdravljeni dlje kot 45 dni (Slika 11). Šlo je za bolnike z obliko primarne rakave krvne bolezni, odporne na zdravljenje. Pričakovano je bilo zdravljenje IA neučinkovito v primeru napredovanja ali neodzivnosti na predhodno zdravljenje sicer osnovne rakave krvne bolezni.⁴

Če zaključimo, smo s klinično opazovalno raziskavo OSPIA prišli do lastnih slovenskih rezultatov, ki zadevajo stanje, preprečevanje, zdravljenje in klinični izid IA. Okvirno so naši podatki in doktrinarna priporočila skladni z evropskimi oz. s svetovnimi. Obstaja pa ključna, pomembna razlika na račun preventivnega zdravljenja s posokonazolom. Slednja značilno vpliva na naše podatke in je posledica neurejenih bivalnih razmer za bolnike s kritično nevtropenijo širom v bolnišnicah po Sloveniji.

Literatura:

1. Ocvirk R, Zver S, Matos T, Sever M. Spores of *Aspergillus* species in the air of the Department of Haematology in Ljubljana Clinical Center. *Mycoses* 2005; Volume 48: Suppl. 2: P095, page 55. 2nd trends in Medical Mycology.
2. De Pauw, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organisation for research and treatment of cancer/invasive fungal infections (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–21.
3. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 2004; 190: 641–9.
4. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW. Treatment of aspergillosis: clinical practice and guidelines of the IDSA. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327–60.
5. www.doctorfungus.org
6. Zver S. Akutne levkemije. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. 3rd ed. Ljubljana: Littera picta, 2005: 1231–37.
7. Thompson AT. Acute leukemias. In: Greer JP, Forerster J, Lukens JN, Rodgers GM eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 2077–142.
8. Provan D, Singer CRJ. Leukemia. Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J eds. *Oxford handbook of clinical haematology*. Oxford; Oxford university press, 2006: 550–557.
9. Hahn T, Cummings KM, Michalek AM, Lipman BJ, Segal BH, McCarthy PL. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hemalological malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002, 23(9): 488–90.
10. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ. Posaconazole vs. Fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutopenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348–59.
11. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Rex JH. Voriconazole vs. Amphotericin B for the primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 247: 408–15.
12. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 609–22.
13. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH. Multicenter clinical evaluation of the (1–3) β -D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 9–14.
14. Green RE, Schlam HT, Oestmann JW. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373–9.
15. www.aspergillus.org.uk
16. Cullen M, Steven N. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 142: 988–98.