

INWAZYJNE ZAKAŻENIA GRZYBICZE – PROFILAKTYKA I LECZENIE

INVASIVE FUNGAL INFECTION – PROPHILAXIS AND TREATMENT

Streszczenie

Inwazyjne zakażenia grzybicze są przyczyną chorobotwórczości oraz śmiertelności wśród chorych z zaburzeniami w układzie odpornościowym. Infekcje *Candida* określają kandydozę rozsianą, kandydemię, kandydurię i zapalenia gałki ocznej. *Candida* spp. jest ważnym patogenem zakażeń szpitalnych, szczególnie w oddziałach intensywnej terapii. Diagnozowanie systemowej kandydozy jest trudne. Chorzy z granulocytopenią poniżej 500/ μ l są grupą ryzyka dla rozwoju aspergilozy. W profilaktyce oraz leczeniu grzybic stosowane są amfoterycyna B, flucytozyna, flukonazol, itrakonazol oraz vorikonazol.

Summary

Invasive fungal infections have been recognised as the cause of morbidity and mortality among immunocompromised patients. *Candida* infections determine disseminated candidiasis, candidemia, candiduria and *Candida* endophthalmitis. *Candida* spp. is important pathogene of nosocomial infections, specially in intensive care units. Diagnosis of systemic candidiasis is difficult. Granulocytopenic patients are risk group for development of aspergillosis. In prophylaxis and therapy of mycoses the following drugs are used: amphotericin B, flucytosine, fluconazole, itraconazole and voriconazole.

Słowa kluczowe/Key words

kandydoza ▶ kryptokokoza ▶ aspergiloza ▶ amfoterycyna B ▶ flukonazol
candidiasis ▶ cryptococosis ▶ aspergillosis ▶ amphotericin B ▶ fluconazole

W ostatnich latach odnotowano poważny wzrost występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, komplikujących – najczęściej jako zakażenia wtórne – przebieg ciężkich chorób podstawowych. W porównaniu z zakażeniami bakteryjnymi występują rzadziej, lecz charakteryzują się ciężkim przebiegiem klinicznym oraz wysoką śmiertelnością. Grupą wysokiego ryzyka są chorzy z niedoborami w układzie odpornościowym, pacjenci z nowotworami krwi – z białaczką szpikową, limfatyczną, biorcy narządów oraz szpiku kostnego. Długi okres stosowania linii wewnątrznaczyniowych, mechaniczna wentylacja oraz przedłużona hospitalizacja również wpływają na rozwój infekcji [1, 2, 3]. Na uwagę zasługuje wzrost udziału grzybów w zakażeniach szpitalnych. Grzyby z rodzaju *Candida* oraz *Aspergillus*, wywołując ponad 90% infekcji, są powszechnymi patogenami wykrywanymi u pacjentów onkologicznych, po przeszczepie szpiku kostnego oraz krytycznie chorych w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Inne, jak *Cryptococcus*, *Zygomycetes* (*Mucor*, *Absidia* spp.), *Fusarium*, *Trichosporon* spp. (*T. beigeli*), *Phaeohyphomycetes* (*Exophiala* spp., *Alternaria* spp.), spośród których większość uważano za niepatogenne, obecnie mogą wywołać grzybice, zwłaszcza u chorych z granulocytopenią lub innymi defektami w układzie odpornościowym [3, 4].

Kandydoza

Najczęstszymi zakażeniami grzybiczymi są infekcje o etiologii *Candida*. Typowe drobnoustroje oportunistyczne są składnikami flory fizjologicznej przewodu pokarmowego, jamy ustnej oraz gardła u większości zdrowych osób. Istotną rolę w patogenności odgrywa zdolność adherencji nie tylko do błon śluzowych, ale również do powierzchni śród-błonka. Zmiany w układzie odpornościowym, związane z niedoborami w zakresie limfocytów T CD₄, prowadzą do przerostu *Candida*, które przechodzą do krwi przez uszkodzoną barierę śluzową – rany i cewniki wewnątrznaczyniowe. Translokacji patogenu przez warstwę śluzową sprzyjają także zaburzenia w wytwarzaniu wydzielniczego IgA [4].

Pierwotna kolonizacja jest najprawdopodobniej źródłem zakażenia inwazyjnego. Gatunek *Candida albicans* powoduje 50–70% wszystkich infekcji inwazyjnych [5]. Zastosowane w badaniach epidemiologicznych metody genotypowania udowodniły, że większość systemowych zakażeń miała charakter endogeny. Najczęściej były one spowodowane przez organizmy zasiedlające przewód pokarmowy oraz inne miejsca organizmu, np. rany, drogi moczowe lub pochodziły z cewników wewnątrznaczyniowych [4, 6]. Badania

ujawniły także możliwość transmisji patogenów przez ręce personelu szpitalnego.

Najczęstszą i najcięższą postacią zakażenia jest kandydoza hematogenna, obejmująca zakażenie krwi – kandydemię oraz ostrą rozlaną kandydozę. Kandydemię można wykryć na podstawie izolacji grzybów już z jednej próbki krwi. Kandydoza rozlana oznacza infekcję wielu narządów, na skutek rozszania patogenu drogą krwionośną oraz obecności w wielu tkankach mikroorganizmów. Występowanie chronicznej kandydozy rozlanej, określanej jako grzybica wątroby oraz śledziony, stwierdzono u chorych z ciężką, przedłużającą się neutropenią. Rozpoznanie kandydozy systemowej jest trudne. Zaledwie w grupie 9–15% chorych z tą postacią grzybicy stwierdza się wewnętrzne zapalenie gałki ocznej – *Candida endophthalmitis*, które uważane jest za specyficzny objaw zakażenia. U większości pacjentów występują różne nietypowe objawy kliniczne. Gorączka ujawnia się u około 80% chorych, natomiast leukocytoza w ponad 50% przypadków. Przy braku objawów wskazujących na systemową grzybicę, jak *Candida endophthalmitis* lub obecność grzybów w badaniu histologicznym, podstawą do postawienia diagnozy jest pojawienie się kandydemii. Zawsze jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania systemowej grzybicy z ujemnymi posiewami z krwi. Wyniki badań potwierdziły, że rozpoznanie kandydurii, podczas której stwierdza się w moczu obecność grzybów w ilości powyżej 10^3 CFU/ml u chorych bez założonych cewników do pęcherza moczowego, sugeruje infekcję nerek pochodzenia hematogenego [1, 7].

Patogeny infekcji krwi

W ostatnich dwóch dekadach zmienił się udział różnych gatunków grzybów w zakażeniach krwi i rozlanej grzybicy. Według danych amerykańskich gatunki *Candida* zajmują piątą pozycję wśród najczęstszych patogenów infekcji krwi, którym towarzyszy śmiertelność powyżej 38%, oraz siódmą w zakażeniach szpitalnych [4, 6, 8, 9]. W latach 90., zgodnie z obserwacjami wielu badaczy monitorujących systemowe grzybice, *C. albicans* był czynnikiem wywołującym 50–60% kandydemii [9]. Zwraca uwagę wzrost izolacji gatunków *Candida* nie-*albicans*, które do lat dziewięćdziesiątych powodowały 10–40% infekcji krwi. Natomiast w latach 1991–1998 ich udział w zakażeniach wzrósł do 35–65%. Najczęściej były identyfikowane u chorych z nowotworami, przede wszystkim nowo-

tworami krwi i u biorców szpiku kostnego (40–70%), następnie wśród chorych oddziałów intensywnej terapii i chirurgicznych (30–35%), dzieci (1–35%) oraz osób zakażonych wirusem HIV (0–33%).

Spośród gatunków *Candida* nie-*albicans* powszechnie izolowano: *C. parapsilosis* (20–40%), *C. tropicalis* (10–30%), *C. krusei* (10–35%) oraz *C. glabrata* (5–40%). Na podkreślenie zasługuje rosnąca rola w zakażeniach *C. lusitanae* (2–8% zakażeń) oraz *C. guilliermondii* (1–5%). O zmianach w epidemiologii fungemii, przebiegającej z komplikacjami (endocarditis, endophthalmitis) lub bez, zdecydowała nie tylko patogenność wymienionych gatunków, szczególnie u chorych ze spadkiem odporności, ale także oporność – naturalna lub nabyta na dostępne leki przeciwgrzybicze, w tym przede wszystkim wprowadzonego do profilaktyki flukonazolu [1, 9, 10, 11].

Kryptokokoza

Wśród grzybów drożdżopodobnych, określoną patogenność ma gatunek *Cryptococcus neoformans*, wywołujący kryptokokozę. Zakażenie rozwija się przede wszystkim u chorych z zaburzeniami odporności komórkowej. Granulocytopenia nie stanowi czynnika ryzyka dla choroby. Rozlana postać grzybicy przebiega najczęściej z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz płuc. U części chorych gorączka nie występuje, natomiast objawy podmiotowe zapalenia płuc oraz zmiany radiologiczne wskazują na gruźlicę [12].

Aspergiloza

Grzyby pleśniowe z rodzaju *Aspergillus* występują powszechnie w glebach, wodach, natomiast w szpitalach ich środowiskiem są niefiltrowane powietrze, systemy wentylacyjne, a także rośliny ozdobne. Określoną chorobotwórczość posiadają *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* oraz *A. terreus*. Zakażenia mają charakter egzogeny, ponieważ zarodniki przedostają się do organizmu drogą inhalacji przez drogi oddechowe. Wybrane publikacje podawały przypadki inwazyjnej aspergilozy w powiązaniu z obecnością w powietrzu sporów w ilości od 2,3 do 5,9/ m³ [13, 14].

Grupą wysokiego ryzyka dla trwającej powyżej dwóch tygodni inwazyjnej aspergilozy płucnej są chorzy z granulocytopenią poniżej 500/ μ l, biorcy szpiku kostnego oraz chorzy po transplantacji narządów. Odnotowano wysoką śmiertelność wśród chorych z apla-

styczną anemią oraz alogenicznych biorców szpiku kostnego (13–95%). Według najnowszych danych potwierdzono wystąpienie od 0,7% przypadków inwazyjnej aspergilozy po przeszczepie nerek do 14–18% u biorców płuca, serca i płuca oraz 1,5–15% po transplantacji wątroby [14, 15, 16]. Utrzymująca się granulocytopenia ze stałą gorączką lub jej nawrotami oraz nacieki w płucach powinny być wskazaniem do rozpoznania inwazyjnej aspergilozy płucnej. Pomocna w diagnozie jest tomografia komputerowa.

Zajęcie przez *Aspergillus* naczyń krwionośnych prowadzi do ciężkich powikłań, takich jak zakrzepica naczyniowa, zawał oraz martwica tkanek, które towarzyszą klinicznym objawom aspergilozy płucnej. Może być ona również źródłem ogólnoustrojowego rozsięwu zakażenia do zatok przynosowych oraz do osrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawami klinicznymi ze strony OUN są napady padaczkowe, niedowład połowiczny oraz porażenie nerwu czaszkowego [12].

Izolacja *A. fumigatus* lub *A. flavus* z wydzielin układu oddechowego od chorych gorączkujących z granulocytopenią wiąże się ściśle z inwazyjną postacią zakażenia. Obec-

ność w surowicy galaktomannanu, D-mannitolu oraz wykrycie grzybiczego DNA techniką PCR potwierdzają kliniczne rozpoznanie inwazyjnej aspergilozy.

Leczenie

W profilaktyce i terapii grzybic głębokich znalazło zastosowanie zaledwie kilka antymykotyków, należących do polienowych (amfoterycyna B), pochodnych azolowych (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worikonazol), fluoropirymidyn (5-flucytozyna) oraz echinokandyn (kaspofungina).

Oporność wśród szczepów *C. albicans* na leki azolowe, zgodnie z notowaniami w USA obejmującymi okres od 1992 do 1998 roku, dotyczyła 1–3% szczepów [17]. Gatunek *C. krusei* jest naturalnie oporny na flukonazol, natomiast *C. glabrata* charakteryzuje się zmniejszoną wrażliwością. Wrodzoną oporność na amfoterycynę B mają *C. lusitanae* oraz *C. guilliermondii* [4, 17].

Przy izolacji *Candida* spp. z krwi, lekiem z wyboru jest amfoterycyna B, podawana dożylnie w dawce 0,5–1 mg/kg/dobę. Toksyczność leku wprowadziła ograniczenia w jego

stosowaniu, szczególnie u chorych z niewydolnością nerek, w związku z jego działaniem nefrotoksycznym. Opracowano nowe formy leku – postać liposomalną (AmBisome), koloidalną (Amphocil) oraz kompleks lipidowy (Abelcet) o zredukowanej toksyczności. Okres leczenia amfoterycyną B zależy od stanu klinicznego chorego. U pacjentów z granulocytopenią powinien być dłuższy, co najmniej do uzyskania normalizacji w zakresie liczby leukocytów. Przy wrażliwym na azole szczepie *Candida*, w terapii niektórych postaci układowych kandydoz oraz kandydemii, u chorych hemodynamicznie stabilnych, można zastosować alternatywnie flukonazol w dawce 800 mg/dobę przez trzy dni, a następnie 400 mg/dobę przez siedem dni, jednak tylko w przypadkach bez granulocytopenii. W zakażeniach układu moczowego – kandydurii, flukonazol jest stosowany w dawce 200 mg/dobę przez 7–14 dni. U chorych z kandydemią, której źródłem zakażenia był wewnątrznaczyniowy cewnik, leczenie po jego usunięciu trwa 7–10 dni. Rozpoczyna się dawką 800 mg/dobę, a następnie 400 g/dobę. W przypadku granulocytopenii lekiem alternatywnym jest amfoterycyna B w dawce 0,5–0,75 mg/kg/dobę [3, 4, 19]. W grzybiczym endocarditis, endophthalmitis oraz zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych zalecana jest terapia skojarzona amfoterycyny B z flucytozyną [18].

W leczeniu inwazyjnych zakażeń wywołanych przez grzyby pleśniowe *Aspergillus* stosowana jest amfoterycyna B w dawce 1 mg/kg/dobę w połączeniu z flucytozyną 150 mg/kg/dobę, itraconazol oraz, od niedawna zarejestrowany w Polsce, należący do triazoli vorikonazol, który ma szeroki zakres działania ze wskazaniem do leczenia inwazyjnej aspergilozy, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida*, z włączeniem szczepów *C. krusei* oraz zakażeń wywołanych przez *Fusarium* spp. i *Scedosporium* spp.

Rezultaty ostatnich badań klinicznych przeprowadzonych wśród chorych z inwazyjną aspergilozą potwierdziły przewagę stosowania, podczas wstępnej terapii, vorikonazolu (w dawce 6 mg/kg w pierwszym dniu, następnie 4 mg/kg 2 razy/dobę przez co najmniej 7 dni) nad amfoterycyną B zarówno pod względem efektywności, bezpieczeństwa, jak również przeżywalności pacjentów [20].

W profilaktyce zakażeń o etiologii *Candida*, lekiem o dużej skuteczności jest flukonazol. Zakres działania leku, dobra tolerancja, dostępność w formie doustnej oraz dożylniej zadecydowały o szerokim wykorzystaniu, szczególnie u chorych z grupy ryzyka. W zapobieganiu aspergilozie może być stosowany

itraconazol w dawce 400 mg/dobę oraz amfoterycyna B w aerozolu donosowym [12].

Obserwowany wzrost inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz trudności związane z ich rozpoznaniem skłaniają do ścisłej selekcji chorych z grupy ryzyka, u których należy zastosować prawidłową profilaktykę lub leczenie przeciwgrzybicze. ■

Piśmiennictwo:

1. Vincent J. L., Anaissie E., Bruining I. in.: *Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care*, Intensive Care Med 1998, 24, 206–216.
2. Kroschinsky F., Naumann R., Ehninger: *Candida-Mykosen in der Hämatologie/Onkologie. Aspekte zu Epidemiologie, Diagnostik, Prophylaxe und Therapie*, Mycoses 1999, 42 (Suppl. 1), 53–59.
3. Ruhnke M., Maschmeyer G.: *Management of mycoses in patients with hematologic Disease and cancer – review of the literature*, Eur J Med Res 2002, 7, 227–235.
4. Heslet L., Mosgaard F., Tvede M.: *Fungal infection in critically ill patients*, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, J.-L. Vincent (Ed.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2001, 162–174.
5. Hamal P., Rappe R., Rimek D.: *Rate of transmission and endogenous origin of Candida albicans and Candida glabrata on adult intensive care units studied by pulsed field gel electrophoresis*, J Hosp Infect 2001, 49, 37–42.
6. Santucci S. G., Gobara S., Santos C. R. i in.: *Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years*, J Hosp Infect 2003, 53, 6–13.
7. Richards M. J., Edwards J. R., Culver D. V. i in.: *Nosocomial infections in medical intensive units in the United States*, Crit Care Med 1999, 27 (5), 887–893.
8. Kibbler C. C., Seaton S., Barnes R. A. i in.: *Management and outcome of bloodstream infections due to Candida species in England and Wales*, J Hosp Infect 2003, 54, 18–24.
9. Abi-Said D., Anaissie E., Uzun O.: *The epidemiology of hematogenous Candidiasis caused by different Candida species*, Clin Infect Dis 1997, 24, 1122–1128.
10. Krcmery V., Barnes A. J.: *Non-albicans Candida spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance*, J Hosp Infect 2002, 50, 243–260.
11. Leone M., Albanese J., Antonini F. i in.: *Long-term epidemiological survey of Candida species: comparison of isolates found in an intensive care unit and in conventional wards*, J Hosp Infect 2003, 55, 169–174.
12. Walsh T. J., De Pauw B., Anaissie E. i in.: *Recent advances in the epidemiology, prevention and treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients*, J Med Vet Mycol 1994, 32, 33–51.
13. Beyer J., Schwarz S., Heineman V. i in.: *Strategies in prevention of invasive pulmonary aspergillosis in immunosuppressed or neutropenic patients*, Antimicrob Agents Chemother 1994, 38 (5), 911–917.
14. Budak A.: *Epidemiologia grzybiczych zakażeń szpitalnych*, Materiały Konferencyjne, Profilaktyka i zwalczanie zakażeń szpitalnych, 2001, 42–49.
15. Dupont B., Richardson M., Verweij P. E. i in.: *Invasive aspergillosis*, Med Mycol 2000, 38 (Suppl. 1) 215–224.
16. Ellis D., Marriott D., Hajjeh R. A. i in.: *Epidemiology: surveillance of fungal infections*, Med. Mycol. 2000, 38 (Suppl. 1), 173–182.
17. Kontoyiannis D., Lewis R. E.: *Antifungal drug resistance of pathogenic fungi*, Lancet 2002, 359, 1135–1144.
18. Vazquez J. A.: *Combination antifungal therapy against Candida species: the new frontier – are we there yet?*, Med Mycol 2003, 41, 355–368.
19. Graybill J. R.: *Editorial response: can we agree on the treatment of Candidiasis?*, Clin Infect Dis 1997, 25, 60–62.
20. Herbrecht R., Denning D. W., Patterson T. F. et al.: *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*, N Engl J Med 2002, 347, 408–415.