Лечение инвазивных грибковых инфекций у больных с лейкозами

Рекомендации по лечению инвазивных грибковых инфекций у больных лейкозами

Адаптировано из рекомендаций по противогрибковой терапии ECIL-2, 2007,
http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.Antifungaltherapy.pdf.

Европейская конференция по инфекциям у больных лейкозами (European Conference on Infections in Leukemia – ECIL[1])

- ECIL выработала одни из наиболее всеобъемлющих рекомендаций по терапии инвазивных грибковых инфекций (ИГИ) у гематологических больных с высоким риском развития ИГИ
- В рекомендациях представлено лечение инвазивного аспергиллёза и инвазивного кандидоза у больных лейкозами и реципиентов трансплантата костного мозга
- Новые рекомендации – часть непрерывного процесса по созданию и широкому распространению современных методов эффективной терапии ИГИ

Данные обновлённые рекомендации подготовлены в 2008 г. (ECIL-2)

Следующее обновление ожидается в 2009 г.

Классификационная система CDC[2]

Уровни доказательности данных

I Данные как минимум одного хорошо спланированного рандомизированного исследования

II Данные: как минимум одного хорошо спланированного клинического исследования без рандомизации; когортных или аналитических исследований «случай-контроль» (предпочтительно более чем в одном центре); множественных исследований «до-после»; или значимые результаты неконтролируемых исследований

III Мнения экспертов, основанные на клиническом опыте, описательные исследования или отчёты экспертных групп

Сила рекомендаций

A Однозначное доказательство эффективности лечения и значимая клиническая польза:
Однозначно рекомендовано

B Однозначное или умеренное доказательство эффективности лечения при ограниченной клинической пользе:
В целом рекомендовано

C Недостаточно доказательств эффективности, или эффективность терапии не перевешивает её возможные неблагоприятные последствия (например, лекарственную токсичность или взаимодействия), стоимость самой терапии или альтернативных вариантов лечения:
Применение возможно

D Умеренное доказательство неэффективности лечения или неблагоприятного исхода:
В целом не рекомендовано

E Однозначное доказательство неэффективности или неблагоприятного исхода:
Не рекомендовано

2. ECC 2 introduction http://www.aorc.be/services/uploads/dfg/ECC%20Introduction.pdf, slide 11.

Определение чувствительности возбудителей *in vitro*: когда это рекомендовано?[1]

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЁЗ

- Чувствительность возбудителей аспергиллёза *in vitro* рутинно не определяют
- Нет корреляции между чувствительностью *in vitro* и клиническим эффектом терапии
- *Рекомендуется идентификация возбудителя до вида* — C III

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ

Следует проводить определение чувствительности к антимикотикам *in vitro* для возбудителей, выделенных из крови или других стерильных в норме биосубстратов, с целью:

- Определения причины недостаточной клинической или микологической эффективности терапии — A II
- Обоснования смены начальной противогрибковой терапии — B II
- Обоснования перехода с внутривенной на пероральную терапию — A II

Какова оптимальная продолжительность терапии противогрибковыми препаратами?[1]

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЁЗА

- Чётко не определена

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНОГО КАНДИДОЗА

Современные данные свидетельствуют, что продолжительность первично эффективной терапии кандидемии составляет 10-21 день, а терапии «спасения» – 30-60 дней. Однако не было проведено исследований для определения оптимальной продолжительности терапии кандидемии у пациентов с лейкозами и/или нейтропенией.

- **Взрослые без нейтропении:** как минимум 14 дней после последней положительной культуры крови и исчезновения клинических и лабораторных признаков кандидемии: **B III**
- **Пациенты с нейтропенией:** как минимум 14 дней после последней положительной культуры крови и исчезновения клинических и лабораторных признаков кандидемии, а также разрешения нейтропении: **C III**

У пациентов с лейкозами после восстановления количества нейтрофилов необходимо активно выявлять очаги диссеминации кандидоза (исследование глазного дна и КТ/УЗИ брюшной полости).

Инвазивный аспергиллёз лёгких: рекомендованная терапия первой линии[1]

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

• **Вориконазол*** (2 х 6 мг/кг – первые 24 ч, затем 2 х 4 мг/кг) (начало с пероральной формы: **C III**)	**A I**
• Липосомальный амфотерицин B** (3-5 мг/кг)	**B I**
• Липидный комплекс амфотерицина B (5 мг/кг)	**B II**
• Каспофунгин	**C III**
• Итраконазол (начать с в/в введения)	**C III**
• Коллоидная дисперсия амфотерицина B**	**D I**
• Обычный амфотерицин B	**D I**
• Комбинация	**D III**
• В отсутствие данных о применении в качестве препарата первой линии позаконазол не был классифицирован	

*У больных с почечной недостаточностью вориконазол следует назначать внутрь

** Не зарегистрирован в РФ

Инвазивный аспергиллёз лёгких: рекомендованная терапия первой линии[1]

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

- **Вориконазол*** (2 х 6 мг/кг – первые 24 ч, затем 2 х 4 мг/кг) (начало с пероральной формы: **C III**) — **A I**
- Липосомальный амфотерицин B** (3-5 мг/кг) — **B I**
- Липидный комплекс амфотерицина B (5 мг/кг) — **B II**
- Каспофунгин — **C III**
- Итраконазол (начать с в/в введения) — **C III**
- Коллоидная дисперсия амфотерицина B** — **D I**
- Обычный амфотерицин B — **D I**
- Комбинация — **D III**
- В отсутствие данных о применении в качестве препарата первой линии позаконазол не был классифицирован

*У больных с почечной недостаточностью вориконазол следует назначать внутрь

** Не зарегистрирован в РФ

Инвазивный аспергиллёз лёгких: рекомендованная терапия «спасения»[1]

ТЕРАПИЯ «СПАСЕНИЯ»

• **Вориконазол**, если не применялся в качестве терапии первой линии		B II
• Позаконазол или каспофунгин	NB: нет данных при неэффективности вориконазола	B II
• Липосомальный* или липидный комплекс АмВ		B III
• Итраконазол	Недостаточно данных	C III

Инвазивный аспергиллёз лёгких: когда применять комбинированную терапию?[1]

ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

• Не рекомендована	D III

ТЕРАПИЯ «СПАСЕНИЯ»

• Вориконазол + каспофунгин	C II
• Липидная форма АмВ + каспофунгин	C II
• Амфотерицин В (любая форма) + азолы	Нет данных

Инвазивный аспергиллез легких: когда применять хирургическое лечение?[1]

- Хирургическое лечение показано при:
  - Переходе очага повреждения на крупный сосуд — C III
  - Кровохарканье при единственном очаге поражения (эмболизация в качестве альтернативы) — C III
  - Локализованных экстрапульмональных очагах поражения, включая ЦНС (в зависимости от конкретного случая) — C III

Кандидемия: рекомендованная терапия до идентификации возбудителя[1]

	Совокупная популяция больных	Гематологические пациенты
Вориконазол	A I*	B II
Анидулафунгин***	A I	B II
Каспофунгин	A I	B II
Флуконазол	A I**	C III
Липосомальный АмВ***	A I	B II
Другие липидные формы АмВ	A II	B II
Микафунгин****	A I	B II

* Не применять у больных с предшествующей профилактикой азолами

** Не применять у тяжёлых больных или у больных с предшествующей профилактикой азолами

Кандидемия: рекомендованная терапия после идентификации возбудителя[1]

		Совокупная популяция больных	Гематологические пациенты
• Анидулафунгин*	*C. albicans*	A I	B II
	C. glabrata	B I	B II
	C. krusei	B I	B II
• Каспофунгин	*C. albicans*	A I	B II
	C. glabrata	B I	B II
	C. krusei	B I	B II
• Микафунгин**	*C. albicans*	A I	B II
	C. glabrata	B I	B II
	C. krusei	B I	B II

* Не зарегистрирован в РФ

** Не зарегистрирован в РФ. Рекомендован только при невозможности использоваия других одобренных EMEA антимикотиков в связи с возможным риском развития опухолей печени[3]

Кандидемия: рекомендованная терапия после идентификации возбудителя[1]

		Совокупная популяция больных	Гематологические пациенты
• Липосомальный АмВ*	*C. albicans*	A I	B II
	C. glabrata	B I	B II
	C. krusei	B I	B II
• Др. липидные формы АмВ	*C. albicans*	A II	B II
	C. glabrata	B II	B II
	C. krusei	B II	B II
• Обычный АмВ	*C. albicans*	A I	C III
	C. glabrata	B I	C III
	C. krusei	B I	C III
• Флуконазол	*C. albicans*	A I	C III
	C. glabrata	C III	D III
	C. krusei	E III	E III
• Вориконазол	*C. albicans*	A I	C III
	C. glabrata	C III	C III
	C. krusei	B I	C III

* Не зарегистрирован в РФ

Кандидемия: рекомендовано удаление катетеров[1]

УДАЛЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО КАТЕТЕРА

- Является общепринятой рекомендацией для **негематологических пациентов** — **A II**
- У **гематологических больных** уровень доказательности ниже — **B III**
- Удаление всегда рекомендовано **при выделении *C. parapsilosis*** — **A II**

Литература

1. ECIL-2 antifungal therapy guidelines, 2007, http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.Antifungaltherapy.pdf.
2. ECIL-2 introduction, 2007, http://www.eortc.be/services/unit/idg/ECIL%20Introduction.pdf.
3. Assessment report for mycamine. EMEA 2008, http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mycamine/H-734-en6.pdf.