

Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria.

Brahm HS, Herbrecht R, Stevens DA et al., Clin Infect Dis 47, 2008, 674-683.

Úvod: Práce přináší definice hodnocení odpovědi na antimykotickou léčbu u invazivních mykotických onemocnění (IFD). Doporučení byla vypracována panelem expertů EORTC a MSG pro hodnocení léčebných odpovědí v klinických studiích týkajících se IFD. Hlavní IFD, která jsou v článku diskutována, zahrnují onemocnění způsobená *Candida* sp., *Aspergillus* sp. a ostatními vláknitými houbami, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* a *Coccidioides immitis*.

Zásadní výsledky:

Tabulka 1. Obecná kritéria pro hodnocení odpovědi na antimykotickou léčbu

Hodnocení	Kritéria
Dosažení remise IFD	
Kompletní remise	Přežívání bez klinických, radiologických a mykologických příznaků IFD
Parciální remise	Přežívání se zlepšením klinických a radiologických příznaků IFD a negativními kultivacemi nebo redukcí houbové nálože zhodnocené pomocí kvantitativního validovaného laboratorního ukazatele
Selhání léčby IFD	
Stabilní onemocnění ^a	Přežívání s žádnou nebo minimální regresí IFD, nejsou však známky klinické, radiologické nebo mykologické progresy IFD
Progrese	Progrese klinických, radiologických nebo mykologických nálezů
Úmrtí	Úmrtí během hodnoceného období, bez ohledu na příčinu úmrtí

^a U určitých IFD (např. invazivní onemocnění způsobená vláknitými houbami) může být stabilizace onemocnění během období těžkého imunodeficitu hodnocena přechodně do obnovy imunity jako úspěšná odpověď.

Tabulka 2. Kritéria odpovědi na antimykotickou léčbu u pacientů s kandidémií a ostatními formami invazivních kandidóz

Hodnocení	Kritéria
Dosažení remise	
Kompletní remise	Přežívání s vymizením všech klinických příznaků IFD + negativní hemokultury (HMK) v případě kandidémie + vymizení patogenů z infekčních ložisek, která jsou přístupná opakovaným odběrům vzorků Pokud nejsou možné další kultivace (např. u kandidóz postihujících vnitřní orgány), přežívání a vymizení všech klinických a radiologických příznaků IFD může být hodnoceno jako kompletní remise
Parciální remise	Přežívání s částečným vymizením klinických příznaků IFD ^a + negativní HMK u kandidémie + vymizení infekčních ložisek, která jsou přístupná opakovaným odběrům vzorků Pokud nejsou možné další kultivace (např. u kandidóz postihujících vnitřní orgány), pak přežívání a vymizení všech klinických příznaků a částečné vymizení nebo stabilizace radiologických nálezů IFD může být hodnoceno jako parciální remise ^b
Selhání léčby	
Stabilní onemocnění	Přežívání s minimální nebo žádnou regresí klinických příznaků IFD + přetrvávající průkaz <i>Candida</i> sp. v HMK nebo vzorcích z jiných sterilních míst Pokud nejsou možné další kultivace, pak přežívání s minimální nebo žádnou regresí klinických příznaků IFD a stabilizace radiologických nálezů IFD může být hodnoceno jako stabilní onemocnění ^b
Progrese	Klinické zhoršení + přetrvávající průkaz <i>Candida</i> sp. v HMK nebo vzorcích z jiných sterilních míst a/nebo objevení se nových infekčních ložisek nebo progrese již prokázaných ložisek
Úmrtí	Úmrtí během hodnoceného období, bez ohledu na příčinu úmrtí

POZNÁMKY. Minimální doba pro zhodnocení odpovědi na léčbu jsou 4 týdny od jejího zahájení. Odůvodněním pro tuto dobu je možnost detekce relapsů. Průkaz relapsu onemocnění obecně vyžaduje pozitivní hemokulturu nebo kultivaci vzorků z jiných sterilních míst, tedy nestačí pouze navrácení klinických příznaků onemocnění, které jsou nespecifické. Při postižení vnitřních orgánů (např. endokarditida, meningitida, retinitida nebo chronická diseminovaná kandidóza) je doporučována délka observace minimálně 12 týdnů od zahájení léčby.

^a Horečka bez dalších klinických příznaků nebo abnormálních nálezů z fyzikálních vyšetření patří k nejčastější manifestaci kandidémie. Nicméně, jelikož se jedná o nespecifický příznak, je doporučováno při hodnocení odpovědi klást větší důraz na negativní HMK než na vymizení febrilií. Tedy přetrvávání nebo rekurence horeček navzdory negativním HMK by mělo být hodnoceno nejméně jako parciální odpověď.

^b V případě viscerální kandidózy (např. hepatosplenická kandidóza) mohou radiologické abnormality dlouhou dobu přetrvávat. Taková situace, vymizení teplot a stabilní radiologický nález, může být v tomto případě hodnocena jako parciální odpověď. Laboratorní testy, jako PCR a 1,3,β-D-glukan, nejsou u invazivní kandidózy dostatečně validovány jako ukazatelé odpovědi na léčbu.

Tabulka 3. Kritéria odpovědí na antimykotickou léčbu u pacientů s IFD způsobeným vláknitou houbou

Hodnocení	Kritéria
Dosažení remise	
Kompletní remise	Přežívání s vymizením všech klinických příznaků IFD + vymizení radiologických známek IFD (přetrvávání fibrotických a jiných pooperačních změn je hodnoceno také jako kompletní remise) + vymizení patogenů z infekčních ložisek, která jsou přístupná opakovaným odběrům vzorků
Parciální remise	Přežívání s částečným vymizením klinických příznaků IFD ^a + nejméně 25% zmenšení průměru radiologických lézí + vymizení infekčních ložisek, která jsou přístupná opakovaným odběrům vzorků V případě stabilizace radiologických lézí (definované jako zmenšení průměru lézí o 0 – 25%) lze současné vymizení klinických příznaků onemocnění hodnotit jako parciální odpověď. Pokud v případě stabilizace radiologických lézí nejsou v biopsii z infekčního ložiska přítomny hyfy a kultivační vyšetření je negativní, může být stav hodnocen jako parciální odpověď.
Selhání léčby	
Stabilní onemocnění	Přežívání s žádnou nebo minimální regresí klinických příznaků IFD + stabilizace radiologických lézí (definovaná jako zmenšení průměru lézí o 0 – 25%) a/nebo přetrvávající kultivační průkaz vláknitých hub nebo histologický průkaz hyf v materiálu z infekčních ložisek
Progrese	Zhoršující se klinické příznaky IFD + nová infekční ložiska nebo progrese již přítomných radiologických lézí a/nebo přetrvávající průkaz vláknitých hub v materiálu z infekčních ložisek
Úmrtí	Úmrtí během hodnoceného období, bez ohledu na příčinu úmrtí

POZNÁMKY. Minimální doba pro zhodnocení odpovědi na léčbu ve studiích s primární terapií je nejméně 6 týdnů od jejího zahájení, konečné zhodnocení by však mělo být, stejně jako u studií se záchrannou léčbou, provedeno nejdříve 12. týden.

^a Jasný průkaz radiologické odpovědi (redukce průměru lézí nejméně o 25% bez průkazu nových lézí) by měl mít větší váhu než subjektivní, nespecifické a těžko kvantifikovatelné hodnocení klinických příznaků. Tedy v případě mykotické pneumonie při zlepšení radiologického nálezu i přes přetrvávající horečky či kašel je doporučeno hodnotit odpověď jako parciální. Jelikož zlepšení radiologického nálezu přichází často až s časovým odstupem za klinickým, je doporučeno hodnotit stabilizaci radiologických lézí s vymizením klinických příznaků jako parciální odpověď. Většina expertů považuje sérový galaktomanan jako velmi perspektivní pomocný ukazatel odpovědi na léčbu. Data ohledně využití sérového 1,3,β-D glukanu jako ukazatele odpovědi na léčbu jsou v současné době limitovaná.

Interpretace a závěry: V současnosti je hodnocení odpovědi na léčbu IFD založeno na zhodnocení klinických, mykologických a radiologických nálezů nejdříve 6 – 12 týdnů po zahájení léčby. Senzitivní nekultivační laboratorní testy (např. PCR) a funkční zobrazovací vyšetření (např. PET) by mohly v budoucnosti usnadnit nejen včasnou diagnostiku IFD ale i hodnocení odpovědi na léčbu.

Zpracovala: MUDr. Barbora Weinbergerová, Interní hematoonkologická klinika FN Brno