

Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis.

Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, and Paul M, *J Clin Oncol* 2007; 25:5471-5489.

Úvod: Riziko invazivní fungální infekce u onkologických pacientů s neutropenií po chemoterapii se pohybuje v širokém rozmezí 2-40 %, přičemž je vysoké zejména u hematologických pacientů. Mortalita sdružená s dokumentovanými fungálními infekcemi činí 30-60 % a může být i vyšší u nemocných po transplantaci krvetvorných buněk. Práce hodnotí celkový význam antifungální profylaxe u onkologických pacientů léčených chemoterapií.

Metodika: Systematický přehled a meta-analýza 64 randomizovaných kontrolovaných studií z let 1982-2007, srovnávajících systémové antifungální léky s placebem, žádnou intervencí nebo s jinými antifungálními léky pro profylaxi fungální infekce u onkologických nemocných po chemoterapii. Jako zdroje byly využity Cochranova databáze, Medline, závěry konferencí a literární odkazy.

Primárním výstupem byla celková mortalita na konci sledovaného období (definovaného různě v jednotlivých studiích) a za 30 dnů od skončení léčby, ve srovnání se skupinou nemocných buď s placebem nebo žádnou intervencí nebo nesystémovou antifungální medikací. Jako sekundární výstupy byly testovány: výskyt invazivních fungálních infekcí (dokumentované, pravděpodobné a možné), úmrtí na fungální infekci a podání empirické antifungální terapie.

Celkem 19 z uvedených 64 studií srovnávalo dva různé systémově podané antifungální léky. Vzhledem k již dříve prokázané účinnosti flukonazolu šlo většinou o srovnání s tímto lékem, jehož nevýhodou je neúčinnost proti vláknitým houbám.

Výsledky: Výsledky v Tab.1-3 ukazují relativní riziko události z pohledu systémové antimykotické profylaxe proti skupině nemocných, která je léčena buď placebem nebo nemá žádnou intervencí nebo jen nesystémovou antifungální medikaci.

Tab.1. Celková mortalita (primární výstup meta-analýzy)

Výstup	Počet studií <i>n</i>	Relativní riziko <i>RR</i>	Interval spolehlivosti <i>CI</i>	<i>p</i>
Všechny hodnocené studie ¹	31	0,84	0,74-0,95	0,007
alogenní SCT ¹	4	0,62	0,45-0,85	
akutní leukémie ²	24	0,88	0,74-1,06	
Profylaxe flukonazolem ¹	15	0,88	0,75-1,02	0,09
Profylaxe flukonazolem ³	13	0,78	0,64-0,95	
Itraconazol suspenze ¹	4	0,85	0,60-1,21	0,36
Amfotericin B i.v. (0,2 mg/kg/den) ¹	2	0,31	0,13-0,72	0,006

¹ mortalita na konci sledování

² většinou indukční chemoterapie

³ mortalita za 30 dnů od skončení profylaxe

Tab.2. Smrt na fungální infekce (sekundární výstup z meta-analýzy)

Výstup	Počet studií <i>n</i>	Relativní riziko <i>RR</i>	Interval spolehlivosti <i>CI</i>	p
Všechny hodnocené studie	30	0,55	0,41-0,74	0,0001
Fluconazol v profylaxi	13	0,49	0,32-0,75	0,0009
Itraconazol suspenze v profylaxi	4	0,44	0,20-0,99	0,05

Tab.3. Výskyt fungálních infekcí (sekundární výstup z meta-analýzy)

Výstup	Počet studií <i>n</i>	Relativní riziko <i>RR</i>	Interval spolehlivosti <i>CI</i>	p
Dokumentované invazivní fungální infekce	40	0,50	0,41-0,61	0,00001
fluconazol v profylaxi	20	0,43	0,33-0,56	0,00001
itraconazol suspenze v profylaxi	4	0,62	0,36-1,07	0,08
Dokumentované invazivní kandidové inf.		0,31	0,23-0,41	
Dokum. invazivní non-albicans infekce		0,46	0,31-0,67	

Sedm klinických studií srovnávalo v profylaxi flukonazol s itraconazolem. Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v účinnosti podle výše uvedených parametrů, ale itraconazol měl více vedlejších účinků, které vedly k předčasnému ukončení léčby. Srovnání profylaxe flukonazolem s léky, které mají účinnost proti vláknitým houbám, ukazuje Tab.4.

Tab.4. Fluconazol v profylaxi versus léky s účinností proti vláknitým houbám

Výstup	Počet studií <i>n</i>	Relativní riziko <i>RR</i>	Interval spolehlivosti <i>CI</i>	p
Celková mortalita na konci sledování	12	1,14	0,95-1,37	
Mortalita na fungální infekce	11	1,58	1,00-2,50	
Výskyt dokumentovaných invazivních fungálních infekcí	10	1,40	0,91-2,14	
Výskyt dokumentované invazivní aspergilózy	11	2,13	1,10-4,12	0,03

Dvě nedávno publikované klinické studie s novým azolovým antimykotikem posakonazolem prokázaly hraničně významné snížení celkové mortality při perorální profylaxi posakonazolem (3x200 mg denně) proti profylaxi flukonazolem (400 mg denně) nebo itraconazolem (2x200 mg), RR 0,77; 95% CI 0,59-1,01.

Závěr: Prezentovaná meta-analýza onkologických pacientů s neutropenií po chemoterapii prokazuje signifikantní snížení celkové mortality systémovou antifungální profylaxí u nemocných s vysokým rizikem fungálních infekcí. Celková mortalita na konci sledovaného

období byla snížena o 16 % a za 30 dnů po skončení profylaxe o 21 %. Výskyt dokumentovaných invazivních fungálních infekcí byl profylaxí snížen o 50 % a smrt na fungální infekci o 45 %.

Antifungální profylaxe by měla být používána u pacientů s alogenní transplantací krvetvorných buněk a pravděpodobně také u nemocných s akutní leukémií, pokud jsou léčeni indukční chemoterapií nebo mají vysoké riziko fungální infekce.

X/2008, zpracoval doc.MUDr.Miroslav Tomáška, CSc., IHOK MU a FN Brno