

ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients

O. Marchetti, F. Lamothe, M. Mikulka et al. And the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups, Bone Marrow Transplantation (2012) 47:846-854

Úvod:

Vzhledem k omezeným možnostem kultivačních metod v diagnostice invazivních mykotických infekcí (IFD = invasive fungal diseases) u pacientů s leukémiemi a u příjemců periferních kmenových buněk, výrazně roste využívání nekultivačních metod.

V pořadí již 3. setkání ECIL-3 (European Conference on Infections in Leukemia) bylo zaměřeno na společné vytvoření evidence-based – tedy na důkazu založených doporučení pro využívání mykotických markerů. Hodnotilo se využití následujících markerů jako screeningové metody : galaktomannan (GM) pro invazivní aspergilózu (IA) , BetaGlukan (BG) pro invazivní kandidózu (IC), Cryptococcus Ag pro kryptokokózu a mannan Ag/ antimannan pro invazivní kandidózu a využití PCR metod pro diagnostiku IA. Hlavní snahou ECIL bylo vytvořit doporučení pro hematologické pacienty, kteří jsou v riziku vzniku IFD > 5-10% - tzn. pacienti s akutní leukémií a prolongovanou neutropenií či pacienti po allogenní transplantaci – u pacientů s jinými diagnózami není vhodné řídit se těmito návody závazně řídit.

Metody:

Stupeň doporučení je hodnocen na základě United States public health service grading:

A – silně doporučeno, existují dobré důkazy – důkaz z 1 a více randomizovaných, kontrolovaných studií

B - středně doporučeno – důkazy na základě nerandomizovaných studií – kohortové, případ kontrola nebo soubor případů

C- slabě doporučeno – doporučení vzniká na základě názoru odborníků, deskriptivních studií či na v závislosti na klinické zkušenosti

Vyhodnocení vzniklo na základě systematického zhodnocení literatury, studií – na PubMed, Emfaze abstraktů a závěrech ze všech hlavních infekcionistačických a hematologických setkání do října 2010.

Výsledky:

Galaktomannan

- Součást stěny Aspergilů i jiných hub, přítomen v séru, bronchoalveolární tekutině, likvoru i dalších tělních tekutinách
- testován metodou ELISA, výsledky udávány jako IPI index positivity - cut off = 0,5
- sensitivita i specificita > 95% u rizikové populace
- patří mezi EORTC/MSG kritéria – pravděpodobná IA
- u rizikové skupiny vhodné pravidelné testování k rychlé diagnostice a zahájení terapie (pravidelně 3-4x týdně)
- vhodné i pro monitoring léčby
- doporučení zhodnoceno jako All

B-D-Glukan

- analyzováno bylo 13 studií případ-kontrola, 10 kohortových studií – rozličná data ukazující

nutnost jakékoliv výsledky hodnotit v kontextu s dalšími metodami

-častá falešná pozitivita i negativita, vysoká cena, nízká prediktivní hodnota vyžaduje další zkoumání než bude možnost vhodně screenigově využívat v běžné praxi

- míra doporučení BII

Cryptococcus Antigen

- přítomnost v séru či v likvoru patří mezi EORTC/MSG kritéria pravděpodobné IFD

- senzitivita i specifita vysoké v případě diseminované infekce či meningitidy

- nejrizikovější populací jsou HIV pozitivní pacienti

- All pro diagnostiku, sledování titrů k zhodnocení léčebné odpovědi však nepřilíš vhodné - CIII

Mannan/Antimannan

- Mannan součást stěny kandid

- obtížně hodnotitelné, velmi variabilní data, nutno testovat jak mannan tak antimannan k zvýšení senzitivity

- je vhodné k potvrzení suspektní invazivní kandidózy např. hepatosplenické formy (BIII)

PCR u IA

- obtížně hodnotitelné - obrovské rozdíly v metodologii – využití různých cílových genů, detekčních systémů, primerů i biologických vzorků

- není zahrnuta v EORTC kritériích – chybí standardizace, tedy jednotlivé výsledky nelze reprodukovat

- velmi vysoká negativní prediktivní hodnota i specifita, problémem je častá falešná pozitivita – kontaminace a její následná amplifikace

- nevýhodou je vysoká cena metody

Závěr:

Výsledky nekultivačních metod je vždy třeba hodnotit v kontextu s klinickým stavem, laboratorními výsledky i zobrazovacími metodami. Jako poměrně spolehlivé se jeví Galaktomannan a Cryptokokový antigen, nicméně vzhledem k nedostatku zkušeností a dat bude třeba dalších randomizovaných studií, které by nám umožnily i vytvoření jednoznačnějších skórovacích systémů, umožnily lepší, rychlejší a efektivnější diagnostiku IFD a omezily nadužívání empirické antimykotické terapie u pacientů bez prokázané IFD.