

# Terapia slizničných mykóz u pacientov v terminálnych fázach života

MUDr. Andrea Škripeková<sup>1</sup>, MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Interná klinika, Národný onkologický ústav, Bratislava

<sup>2</sup> II. Onkologická klinika LF UK, Bratislava

Prehľadný článok sa komplexne zaoberá problematikou slizničných mykóz u pacientov v paliatívnej starostlivosti vrátane ich liečby, komplikácií a prevencie.

**Kľúčové slová:** slizničné mykózy, paliatívna medicína, antimykotiká.

## Therapy of mucose mycoses in patients in terminal phases of life

A review article with complex coverage of the problem of superficial fungal infections in patients on palliative care setting including its therapy, complications and prevention.

**Key words:** fungal mucositis, palliative medicine, antifungal antibiotics.

Paliat. med. liec. boles., 2009, 2(1): 9–11

### Úvod

Slizničné mykotické infekcie svojimi prejavmi významne narušujú kvalitu života pacientov s onkologickým ochorením v terminálnej fáze ochorenia. Okrem toho, práve slizničné mykózy sú najčastejším zdrojom invazívnej kvasinkovej infekcie – kandidémie a diseminovanej kandidózy (1).

### Klinická manifestácia slizničných mykóz

Suchosť v ústach s pocitom pálenia, nechutenstvo, dysfágia, gastroenteritída, pruritus, bolesť... celá škála príznakov, ktorými sa slizničné mykózy môžu prejavovať. **V ústnej dutine** sa manifestuje ako soor s typickými belavo-žltkavými povlakmi alebo akútna atrofická kandidóza s erytematóznymi léziami, s depapiláciou jazyka, často s dysgeuziou. Ďalšou formou býva chronická atrofická kandidóza so svetločerveným povrchom sliznice, často sprevádzaná angulárnou cheilitídou, niekedy bolestivá, krvácajúca, často s dysgeuziou. Ako asymptomatická forma s leukoplakiami sa prejavuje chronická hyperplastická kandidóza (3). Aj keď môžu panovať rozdielne formálne názory ohľadom posúdenia **ezofagitídy** ako invazívnej alebo „len“ slizničnej infekcie, uvádzame túto problematiku na tomto mieste z dôvodu komplexnosti pohľadu na slizničné infekcie.

Napriek faktu, že väčšinou je príčina ezofagitídy neinfekčná, **mykotické infekcie sliznice pažeráka** sú častou a vážnou infekčnou komplikáciou zdravotného stavu najmä imunokompromitovaných pacientov. Klinicky sa zápal prejavuje dysfágiou a odynofágiou, zriedkavejšie môže

imitovať kardiálnu bolesť na hrudníku bez väzby na hltací akt. Horúčka nie je typickým prejavom kvasinkovej infekcie pažeráka. Prítomnosť orofaryngeálnej kandidózy je prediktívnym faktorom u cca 70 % rizikových imunokompromitovaných pacientov (pacienti s nádormi, AIDS, ťažké malnutricie a pod.). Predisponujúce faktory sa zhodujú s vyššie uvedenými. Treba podotknúť, že kolonizácia kvasinkami sa objavuje asi u 20 % pacientov liečených H2-blokátormi (8).

Základom diagnostiky je klinický obraz u rizikového pacienta a endoskopické vyšetrenie pažeráka. Typický endoskopický obraz hyperemickéj sliznice pokrytej belavými a žltkavými povlakmi býva patognomický, lézie bývajú najčastejšie v distálnej časti ezofágu. Pravidlom by malo byť odobratie vzorky na kultiváciu a podľa výsledku kultivácie je potrebné nezriedka upraviť antimykotickú liečbu. V prípade nemožnosti endoskopického výkonu je treba sa riadiť klinickými symptómami. V diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť aj na infekcie vyvolané HSV, CMV.

Kvasinková infekcia **v nižších častiach gastrointestinálneho traktu** sa manifestuje ako gastroenteritída s tenezmami, dehydratáciou, hypokaliémiou.

Veľmi nepríjemnou formou sú aktivované **vaginálne mykózy** prejavujúce sa nepríjemnou dlhotrvajúcou podprahovou bolesťou – svrbením, u mužov je prítomná menej klinicky závažná erytematózna balanitída. Táto forma slizničných mykóz je však veľmi dobre manažovateľná.

Onychomykózy ako špecifickú formu dermatomykóz nebudeme v našom prehľade preberať.

**Rizikové faktory** sú nasledovné:

- dlhodobá liečba antibiotikami, imunosupresívami, kortikosteroidmi, chemoterapiou,
- neutropénia,
- dlhodobá parenterálna výživa s hyperalimentáciou,
- zmeny na epitely – vlhkosť, oklúzia ciev, trauma,
- poškodenie anatomických bariér, ktoré umožňujú vstup infekcie u pacientov podrobených diagnostickým a liečebným zákrokom,
- mukozitída,
- reakcia štetu proti hostiteľovi (GVHD),
- cytomegalovírusová infekcia,
- hemodialýza, peritoneálna dialýza a ďalšie eliminačné metódy,
- kolonizácia – izolácia kandid z viac než dvoch nesusediacich miest.

### Patogény

Hlavným patogénom slizničných mykóz sú **kvasinkové mikroorganizmy *Candida spp.***, ktoré sú komezitómom u zdravých jedincov. U zdravých asymptomatických jedincov je kandida zvyčajne prítomná vo vegetatívnej forme blastospór. Keď sa stáva patogénom, môže existovať aj vo hyfálnej forme. U asymptomatických hospitalizovaných pacientov sú kultivácie na kvasinky pozitívne v 75 % (2).

Pri infekcii kvasinkami ide takmer vždy o **endogénnu infekciu**. Kandidy patria medzi dimorfné huby a záleží na tom, v akej forme sa vyskytujú. Forma kvasinkovitá (blastospóry) sa považuje väčšinou za saprofytickú a forma vláknitá (hyfy) za patogénnu. Neutrofily oveľa

ľahšie zničia formu kvasinkovú, sú schopné prichytiť sa i na hýfy a zničiť ich. Pri systémovej mykóze pri neutropénii je dôležité, aby prišlo k úprave neutropénie, inak je prognóza infekcie napriek najintenzívnejšej antimykotickej liečbe nepriaznivá. Kľúčové postavenie v obrane proti plesniam majú fagocyty bunky, granulocyty a monocyty. Samotné neutrofile a monocyty zabránia in vitro rastu hýf (1).

Endogénne infekcie sú zvyčajne spôsobené *Candida albicans*, ktorá je normálnym vaginálnym a črevným komenzálom. Pri prerastaní na sliznici, za čo je takmer vždy zodpovedné zničenie normálnej bakteriálnej flóry, sa uplatnia faktory virulencie, ktoré sú zodpovedné za klinickú manifestáciu infekcií. Sú to adhézia k epitelom, produkcia fosfolipáz a proteínkináz a formácia hýf, čo sú najúčinnejšie faktory virulencie (11).

Úloha kolonizácie pri rozvoji mykotickej infekcie je dávno známa. Každý katéter, cievka, na ktorej sa predispozične kvasinkové organizmy kolonizujú, môžu za určitých situácií spôsobiť klinickú manifestáciu infekcie so systémovými príznakmi. Incidencia invazívnej infekcie u hospitalizovaných pacientov sa za posledných 10 rokov zvýšila desiatnásobne: *Candida spp.* sú teraz najčastejšími nozokomiálnymi izolátmi z hemokultúr z jednotiek intenzívnej starostlivosti v USA (2). Riziko stúpa hlavne na operačných sálach, kde sa často realizujú črevné anastomózy, kde môže dochádzať k leaku. Preto je dôležité práve v tejto skupine rizikových pacientov vykonávať monitorovanie kvasinkovej kolonizácie.

**Hlavnými patogénmi**, ktoré sú zodpovedné za manifestáciu slizničnej či systémovej mykózy, sú:

- ***Candida albicans*** a
- **Nonalbicans kandidy:**
  - *Candida glabrata* (často býva sekundárne rezistentná na fluconazol),
  - *Candida krusei* (ktorá je primárne rezistentná na fluconazol),
  - *Candida tropicalis*,
  - *Candida kefyr*,
  - *Candida parapsilosis*,
  - *Candida lusitanae*.

## Komplikácie

Najviac obávanou komplikáciou slizničných mykóz je systémová mykotická infekcia, **invazívna kandidóza**. Väčšinou vzniká pri kumulácii lokálnych a systémových predispozičných faktorov a hematologický rozsev je zväčša prítomný len pri trvalom i.v. prístupe.

Klinické spektrum je rôzne: intraperitoneálna infekcia, ktorá môže vzniknúť po liečbe vážnej sepsy, endoftalmitída, endokarditída alebo hepatolienálna kandidóza.

V paliatívnej medicíne sa často stretávame s mykotickou ezofagitídou po rádioterapii, mykotickou superinfekciou pri postradiačnej enterokolitíde, ktoré pri neliečení zvyšujú riziko vzniku neskorých komplikácií v zmysle ulcerácií, striktúr a zriedka môžu vyústiť aj do perforácie.

## Prevenčia

Prevenčia zahŕňa všeobecné a špecifické postupy. Pri všeobecných postupoch sa snažíme ovplyvniť rizikové faktory. Pri progredujúcom pokročilom nádorovom ochorení sa vždy snažíme, aby sliznice u pacientov boli hydratované. **Xerostómia je významným predispozičným faktorom** orálnej kandidózy (7). Pacienti, ktorí sú slabí, často bezvládni, väčšinou nemajú fyzickú ani mentálnu silu sa starať o celkovú hydratáciu organizmu. Parenterálna hydratácia najmä u pacientov, ktorí majú hypoalbuminémiu nie je schopná zabezpečiť napríklad hydratáciu ústnej dutiny. Naopak v terminálnom stave je u pacienta „výhodnejšia“ ľahká dehydratácia, ktorá zmierni napríklad terminálny chrapot. Parenterálnu hydratáciu indikujeme uvážlivo, napríklad na zmiernenie pomerne často sa vyskytujúceho terminálneho delíria. Hydratáciu dutiny ústnej sa snažíme realizovať mechanicky, jednoduchým zvlhčovaním slizníc vodou, cmúľaním ľadových kociek alebo mechanickým utieraním sliznice s použitím boraxglycerínu. Pri prevencii sooru sa nám osvedčilo utieranie slizníc roztokom sódy bikarbóny. Genciánovú violet nepoužívame najmä pre jej farbivú schopnosť, ale aj pre možný karcinogénny potenciál (zistil sa v pokusoch na plazoch a myšiach).

Potrebné je pozastaviť sa nad indikáciou antibiotickej liečby v paliatívnej medicíne. **Antibiotická liečba je významným rizikovým faktorom** pri vzniku slizničných a aj systémových mykóz. Je však dôležitá pri kontrole infekcie, ktorá býva u pacientov s pokročilým progredujúcim ochorením častá. Maligne ochorenie môže zhoršovať priebeh infekcie a zvyšuje riziko vzniku akejkoľvek infekcie. Je to spôsobené rôznymi mechanizmami. Inflamatórne prostredie v okolí tumoru suprimuje aktivitu imunitného systému priamou cytokínovou reakciou, kde TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) hrá centrálnu úlohu pri tumorom indukovanvej imunopresii (6). Funkcia imunitných buniek

môže byť poškodená infiltráciou kostnej drene a kachexia pri progresii ochorenia je zodpovedná za redukciu humorálnej odpovede. Ako teda správne indikovať antibiotiká v tejto špecifickej životnej situácii?

**Priority indikácie a pokračovania antibiotickej liečby** sú iné u onkológa a iné u špecialistu v paliatívnej medicíne pri terminálnom chorom pacientovi. Mali by sme si uvedomiť, že rozhodujúcou je tu úloha symptomatickej úľavy. Symptómy niektorých infekcií sú viac asociované s potrebou antibiotickej liečby. Napríklad pneumónia, kde môže byť sprievodným príznakom dýchavica, ktorá pacienta výrazne obmedzuje v kvalite života, je indikáciou na podávanie antibiotík. Iné je to v prípade infekcie rany, ktorá je priamo asociovaná s rastom nádoru, iné pri inflamácii pri enterokutánnej fistule pri progresii intraabdominálneho tumoru a podobne. Pri indikácii antibiotickej liečby u terminálneho pacienta neexistuje konsenzus, rozhodovanie je vždy prísne individuálne a z našej praxe musím povedať, že nestojí na jednom človeku, ale po predchádzajúcej diskusii s viacerými členmi paliatívneho tímu. Uvádžam niekoľko princípov, ktoré pri tomto rozhodovaní používame:

1. aplikačná forma antibiotika,
2. nežiaduce účinky antibiotika,
3. expektácia života pacienta,
4. súvislosť nepodania antibiotík so zhoršením symptómov u pacienta,
5. závažnosť infekcie,
6. cieľ antiinfekčnej liečby.

Pri špecifickej profylaxii sa osvedčilo napríklad podávanie probiotík a oligomérskej výživy pri postradiačnej enterokolitíde. Ide aj o priame zmiernenie ťažkostí pri inflamácii čreva, ktorá má za následok malnutríciu, o zabránenie váhového úbytku pri liečbe a aj o prevenciu sekundárnej mykotickej infekcie pri zmene črevnej mikroflóry (6).

Špecifickou liečbou a aj prevenciou pri jednoduchej stomatitíde pred kvasinkovou superinfekciou je aj používanie tzv. **anestetických koktailov**. Na našom oddelení používame roztok mezokaínu, sukralfátu (ktorý urobí ochranný povlak na deštruovanej sliznici) a boraxglycerínu.

## Antimykotická terapia

V tabuľke sú **farebne vyznačené preparáty, ktoré sú používané v liečbe slizničných mykóz**.

Imidazolový derivát **ketokonazol** používame na Oddelení paliatívnej medicíny NOÚ

**Tabuľka 1.** Antimykotiká – rozdelenie a prípravky

|   | Generický názov  | Obchodný názov                      |
|---|--|-------------------------------------|
| <b>Imidazolové deriváty</b>               | • ketokonazol  | Nizoral                             |
| <b>Triazolové deriváty</b>                |  |                                     |
| <b>I. generácie</b>                       | • flukonazol   | Diflucan<br>Fluco Sandoz<br>Mycamax |
|   | • itraconazol  | Sporanox<br>Itraconazol             |
| <b>II. generácie</b>                      | • posakonazol  | Noxafil                             |
|   | • vorikonazol  | Vfend                               |
| <b>Polyény so širokým spektrom účinku</b> | • Amfotericín B<br>• Lipozomálny Amfotericín B (LAMB)<br>• Amfotericín B v lipidovom komplexe (ABLC) |                                     |
| <b>Echinokandíny</b>                      |  |                                     |
| <b>I. generácie</b>                       | • kaspofungín  | Cancidas                            |
| <b>II. generácie</b>                      | • mikafungín<br>• anidulafungín  | Mycamine<br>Ecalta                  |

relatívne často v liečbe jednoduchej kvasinovej stomatitídy. Takmer všetky subtypy kvasiniek sú naňho výborne citlivé, jeho hepatotoxicita je pri krátkom týždňovom podávaní zanedbateľná. Horšia biologická dostupnosť je vyvážená lokálnym pôsobením pri cmúľaní tabliet (12).

Triazolový derivát I. generácie **flukonazol** je podľa NCCN liekom prvej voľby pri slizničnej mykóze (13), ktorej patogén vykazuje dobrú citlivosť. Výhodná je dostupnosť v rôznych formách – od kapsúl, cez perorálnu suspenziu až po možnosť parenterálneho podávania. Problémom býva primárna a sekundárna rezistencia. Primárne rezistentný kmeň na flukonazol je *Candida krusei*. Avšak čoraz častejšia sekundárna rezistencia kmeňov *Candida glabrata* a iných tzv. nonalbicans kmeňov začína byť vážnym problémom. Na Oddelení paliatívnej medicíny Onkologickej kliniky tento problém riešime podávaním ketokonazolu, aby sme znížili selekčný tlak na spotrebu flukonazolu.

Problém **itraconazolu** nie je len v jeho biologickej dostupnosti, ktorá je asi len 55%, ak sa kapsle užívajú po hlavnom jedle (iné formy itraconazolu na Slovensku nie sú dostupné, preto sa o nich nezmieňujeme). Hlavným problémom je interakcia s podávaním liekov, ktoré jeho biologickú dostupnosť významne ovplyvňujú. Napríklad inhibitory protónovej pumpy, H2 blokátory a iné lieky, ktoré znižujú aciditu žalúdočného obsahu a výrazne znižujú biologickú dostupnosť itraconazolu, preto je dobré

ho zapíjať napríklad nápojom typu kokakoly. Problém itraconazolu je aj pri interakcii s liekmi, ktoré ovplyvňujú cytochróm P450 a jeho izoenzym CYP3A4, ako napr. karbamazepím, statíny, kalciové antagonisy, digoxín.

Pri indikácii **amfotericínu B** u paliatívnych pacientov sa rozhodujeme v podstate podľa zásad, ktoré sú spomenuté vyššie pri indikácii antibiotík. Väčšinou nejde o pacienta v terminálnom štádiu ochorenia, ale o pacienta s pokročilým progredujúcim ochorením, kde má zmysel z hľadiska expektácie a kvality jeho života realizovať parenterálnu liečbu amfotericínom B pri slizničnej mykóze s plnou podpornou liečbou toxicity amfotericínu – zavedenie CVK, zväženie možnosti aplikácie káliovej pumpy...

Ostatné antimykotiká uvedené v tabuľke v zásade nie sú indikované v liečbe slizničnej mykózy, ich definované miesto je v liečbe systémových mykóz. Je potrebné dôsledne rešpektovať túto indikáciu vzhľadom na problém rezistencie antimykotík.

Výnimkou je mykotická ezofagitída a ťažký priebeh mykotickej gastroenteritídy. Liečba systémovými antimykotikami je vždy potrebná. Liekom voľby je flukonazol (200–400 mg p.o., prípadne 400 mg i.v.) ešte pred identifikáciou patogénu alebo v prípade neodobratia vzorky na kultiváciu. Posakonazol (400 mg p.o. suspenzie 2x denne) alebo vorikonazol (200 mg 2x denne i.v. alebo p.o.) sú indikované v liečbe flukonazol-rezistentných ezofagitíd. Alternatívou môže byť

amfotericín B (0,3–0,7 mg/kg/deň) alebo echinokandíny (kaspofungín, anidulafungín a mikafungín vo zvyčajných dávkach). Itraconazol suspenzia alebo i.v. by bolo vhodnou voľbou v tejto indikácii, ale z dôvodov dostupnosti len p.o. kapsúl je jeho použitie značne limitované. Dĺžka liečby by mala byť 14–21 dní. V prípade rekurentných infekcií je vhodné použiť supresívnu terapiu flukonazolom 100–200 mg 3x týždenne.

## Záver

Slizničné mykózy predstavujú riešiteľný problém v onkologickej praxi a v paliatívnej medicíne. Preto je potrebné si zadefinovať ciele ich liečby, myslieť na profylaxiu ich vzniku a myslieť na ďalších pacientov, ktorých stretne, aby sme im mohli podať adekvátnu liečbu bez rizika vzniku sekundárnej rezistencie, ktorú sme si schopní vypestovať nedôslednou liečbou.

## Literatúra

- Jedličková A. Systémové mykózy. Maxdorf 2006.
- Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. The Infectious Diseases Manual. Blackwell Publishing 2003.
- Doyle D, Hanks G, Calman K. The Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press 2005.
- Scevola D, Faga A, Dmitrieva N. Antibiotic choices in palliative care. European Journal of Palliative Care 1997; s. 12–18.
- Radbruch L, Pestinger M, Muller A, Elsner F. Antibiotics and palliative care. European Journal of Palliative Care 2006; s. 5–9.
- Dubinský P. Ovplyvnenie príznakov akútnej radiačnej enteritídy podávaním oligomémernej enterálnej výživy. Onkologija 2008; s. 393–396.
- Mercanante S. Dry mouth and palliative care. European Journal of Palliative Care 2002; s. 182–185.
- Vermeersch B, Rysseleere M, Dekeyser K, et al. Fungal colonisation of the oesophagus. Am J Gastroenterol 1989; 84: 1079–1083.
- Drgoňa L, Trupl J, Mikula J, et al. Diagnostika a liečba invazívnych mykóz - inovovaná verzia 1. 2008 (odporúčané štandardy pre SR). Antibiotiká a rezistencia 2008; 3, 7: 5–13.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 503–535.
- Armstrong D, Cohen J. Infectious Diseases. Harcourt Publishers Ltd 1999; 2.7.9–2.7.12.
- Findori JA, Sordai JA, Igartua EB, Avagnina A. Ketoconazole-induced liver damage. www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vo58-98/3/ketoconazole.htm.
- NCCN Cancer Guidelines. www.nccn.org.

## MUDr. Andrea Škripeková

Interná klinika, Národný onkologický ústav  
Klenova 1, 832 01 Bratislava  
andrea.skripekova@nou.sk