

Projekt badawczy “Epidemiologia profilaktyki wtórnej zakażeń grzybiczych” grupy roboczej ds. chorób zakaźnych Niemieckiego Towarzystwa Hematologicznego i Onkologicznego

Wprowadzenie

Profilaktyka pierwotna.

Profilaktyka pierwotna zakażeń grzybiczych u pacjentów ze schorzeniami nowotworowymi była tematem wielu projektów badawczych¹. Wykazano w nich m.in. znaczny spadek występowania grzybic układowych i związanej z nimi śmiertelności w grupie pacjentów leczonych allogenicznym przeszczepem szpiku, u których stosowano fluconazol w dawce 400mg/dzień w ramach profilaktyki pierwotnej²⁻⁴. Fluconazol jest jednak nieskuteczny w terapii zakażeń *Aspergillus ssp.* oraz nie w pełni skuteczny w przypadku niektórych grzybów z gatunku *Candida ssp.* Skuteczność innych leków przeciwgrzybiczych w profilaktyce pierwotnej zakażeń grzybiczych jest słabo poznana¹.

Profilaktyka wtórna.

Wśród pacjentów ze diagnozowaną, a następnie wyleczoną grzybicą układową, występuje wysokie ryzyko powtórnego rozwinięcia zakażenia grzybiczego w przypadku wystąpienia kolejnej fazy pancytopenii. Brak jest badań prospektywnych, które opisujących prawdopodobieństwo wystąpienia powtarzającej się grzybicy układowej. Terapia następnego zakażenia grzybiczego jest z reguły jeszcze bardziej skomplikowana, długotrwała i obciążona wysokim odsetkiem śmiertelności. W celu zapobieżenia kolejnej infekcji coraz częściej stosowane są różne schematy profilaktyczne bazujące najczęściej na doświadczeniu osobistym leczących. Brak jest jednak danych charakteryzujących działania niepożądane, powikłania, skuteczność poszczególnych schematów.

Cel projektu.

Celem niniejszego projektu jest opis i skuteczność obecnie dostępnych schematów terapeutycznych stosowanych w ramach profilaktyki wtórnej zakażeń grzybiczych. W szczególności zaś odpowiedź na następujące pytania:

1. Jak wysokie jest prawdopodobieństwo wystąpienia powtarzającej się grzybicy układowej w trakcie kolejnej fazy pancytopenii?
2. Jakie schematy terapeutyczne są obecnie stosowane w ramach profilaktyki wtórnej?
3. Jaką skutecznością charakteryzują się poszczególne schematy?

Czas trwania projektu.

Zbieranie danych rozpoczęto 1 2001 roku, przewidywane zakończenie to 31 października 2003. Ewentualna decyzja o przedłużeniu tego okresu będzie podana do wiadomości.

Charakterystyka pacjentów (patrz także załącznik 1 i 2)

Kryteria kwalifikujące:

- przebyta grzybica układowa, „proven” lub „probable” wg kryteriów EORTC/MSG
- zdiagnozowana pierwotna lub wtórna ostra białaczka szpikowa (AML). W tej fazie badań nie przewiduje się włączenia do projektu pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej, chłonnika czy guza tkanek litych.
- przeprowadzona profilaktyka wtórna zakażeń grzybiczych po 1 października 2001

Załącznik 1:

Od 1 stycznia 2002 pacjenci z rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną mogą także być włączeni do badań.

Załącznik 2:

Od 1 lutego 2002 pacjenci z przebyłą grzybicą układową „proven” wg kryteriów EORTC/MSG mogą być włączani do badań retrospektywnie, będą oni oceniani jako oddzielna grupa.

Kryteria wykluczające

- przebyta grzybica układowa, definiowana jako „possible” wg kryteriów EORTC/MSG

Formularz CRF

Formularz CRF, przez który dokonywana jest dokumentacja pacjentów jest dostępny na stronie internetowej www.neutropen.de. Dane są automatycznie przesyłane i rejestrowane w bazie danych Filemaker Pro 4.0™ 5. Wymagana jest dokumentacja następujących danych:

- informacje ogólne o pacjencie
- informacje o chorobie podstawowej
- informacje dotyczące przebiegu pierwszej zdiagnozowanej grzybicy układowej: rodzaj patogenu, organy zajęte procesem chorobotwórczym, leczenie, wynik leczenia grzybicy układowej choroby podstawowej oraz ewentualnego opóźnienia leczenia choroby podstawowej
- informacje dotyczące przebiegu profilaktyki wtórnej: takie jak dotyczące przebiegu pierwszej diagnozowanej grzybicy układowej, dodatkowo obejmujące początek i koniec profilaktyki wtórnej oraz użyte leki
- Czynniki ryzyka

Warunki hospitalizacji pacjenta takie jak stosowanie systemów laminarnego przepływu powietrza, filtrów HEPA, ekspozycja na kurz w trakcie robót budowlanych, status choroby podstawowej w momencie rozpoczęcia profilaktyki wtórnej, czas trwania pancytopenii, mucositis stopnia 3-4 (wg CTC), cukrzyca, centralne wklucie, wysokokaloryczne odżywianie pozajelitowe, wysoko dawkowany arabinosid, kortykosteroidy >2mg/kg > 7 dni, przeciwciała anti-tymocytarne, anti-limfocytarne oraz anti-CD3, analogii puryn, liczba stosowanych antybiotyków i czas ich stosowania

•Informacje dotyczące ewentualnie diagnozowanej kolejnej grzybicy układowej: rodzaj patogenu, organy zajęte procesem chorobotwórczym, wynik leczenia grzybicy układowej i choroby podstawowej, przeżycie, w przypadku zgonu przyczyna śmierci i wynik sekcji zwłok

Opracowanie danych i metody statystyczne

Interpretacja wyników dokonana będzie deskryptywnie. Używane metody statystyczne to test X^2 oraz test Fischera. Jako znamienne statystycznie uznaje się $p < 0,05$.

Honorarium

Za właściwie przygotowany i przesłany formularz CRF wypłacane będzie honorarium w wysokości 127,82 €.

Kontakt

Oliver A. Cornely, MD
Klinikum der Universität zu Köln
BH E13 R55-56
50924 Koeln
Germany
oliver.cornely@uni-koeln.de

Andrew J. Ullmann, MD
Universitaetsklinik Mainz
Langenbeckstraße 1
55101 Mainz
Germany
a.ullmann@3-med.klinik.uni-mainz.de

Literatura

1. Kern WV, Beyer J, Bohme A, et al. [Prophylaxis of infection in neutropenic patients. Guidelines of the Working Party on Infections in Hematology and Oncology]. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125:1582-8.
2. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation [see comments]. N Engl J Med 1992; 326:845-51.
3. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood. 2000; 96:2055-61.
4. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis 1995; 171:1545-52.
5. FileMaker Pro. Santa Clara, Ca.: Claris Corporation, 2000.