

Worikonazol i caspofungina – nowe leki w leczeniu grzybic układowych

Voriconazole and caspofungin – novel drugs in treatment of systemic fungal infections

ANNA MLECZKO

Oddział Dermatologii Szpitala im. J. Strusia, ZOZ Poznań Stare Miasto, ordynator Oddziału prof. dr hab. med. Ryszard Żaba

Abstract

Voriconazole and caspofungin – novel drugs in treatment of systemic fungal infections.

In this study voriconazole and caspofungin mechanism of action has been shown and efficacy and safety of both drugs have been compared with liposomal and conventional amphotericin B. Indications and contraindications for prophylaxis, empirical antifungal therapy, pre-emptive therapy and invasive treatment of fungal infections were described.

Key words: fever, persistent fever, neutropenia, randomized studies, fungaemia, zygomycosis, pre-emptive therapy.

Streszczenie

W pracy przedstawiono mechanizm działania Worikonazolu i Caspofunginy – nowych leków w leczeniu grzybic układowych oraz porównano skuteczność i bezpieczeństwo w odniesieniu do konwencjonalnej i liposomalnej amfoterycyny B. Omówiono wskazania i przeciwwskazania do stosowania w profilaktyce, leczeniu empirycznym, wyprzedzającym pre-emptive oraz leczeniu inwazyjnym układowych zakażeń grzybiczych.

Słowa kluczowe: gorączka, stan gorączkowy, neutropenia, randomizacja, fungaemia, zygomycyza, leczenie wyprzedzające pre-emptive.

(PDiA 2004; XXI, 5: 240–246)

Wprowadzenie

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost infekcji grzybiczych. Wynika to m.in. ze stosowania coraz to nowych antybiotyków, szczególnie tych o szerokim spektrum działania, które powszechnie stosowane (często nawet nadużywane) naruszają równowagę mikroflory człowieka, stwarzając korzystne warunki do rozwoju grzybicy.

Szczególnie narażeni na różnego rodzaju infekcje grzybicze (w tym zagrażające zdrowiu i życiu grzybice układowe) są pacjenci z chorobami nowotworowymi, z AIDS, w neutropenii, po transplantacji szpiku i innych narządów, będący w trakcie leczenia immunosupresyjnego (steroidami, lekami przeciwnowotworowymi, cyklosporyną, takrolimusem) [1].

Według wielu analiz zakażenia grzybicze stanowią ok. 9–10% wszystkich infekcji. Najczęstsze są infekcje

wywołane przez *Candida* (85,6%), na drugim miejscu infekcje wywołane przez *Aspergillus* (1,3%). Ponadto jest cała rzesza chorobotwórczych patogenów, wywołujących w ustroju człowieka grzybice układowe [1].

O ile grzyby oportunistyczne u osób zdrowych wywołują zakażenia samoograniczające się, o tyle wśród pacjentów z obniżoną odpornością immunologiczną przebiegają często jako ciężkie zakażenia inwazyjne (aspergioza, kandydoza, kryptokokoza o szczególnie ciężkim przebiegu w zakażeniu płuc i centralnego układu nerwowego, mukormikoza wywołwana przez grzyby strzępkowe z rodzaju *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Absida*, czy fusarioza).

Zagrażające życiu grzybice układowe rozwijają się u 20–30% pacjentów z ostrą białaczką, u 10–15% pacjentów z chłoniakami i u 5% pacjentów z nowotworami litymi [1].

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Mleczko, Oddział Dermatologii Szpitala im. J. Strusia, ul. Szkolna 8/12, Poznań, e-mail: annamleczko@op.pl

W ostatnich latach obserwuje się również, wraz ze wzrostem infekcji grzybiczych, niepokojący wzrost śmiertelności wśród pacjentów z tymi zakażeniami.

Najczęstszą przyczynę śmierci stanowi aspergioza [2]. U pacjentów ze znacznym upośledzeniem odporności immunologicznej inwazyjna aspergioza prowadzi do śmierci w ciągu 7–14 dni od pojawienia się pierwszych objawów klinicznych lub radiologicznych [3].

Całkowitą śmiertelność w inwazyjnej aspergiozie szacuje się na 58% – w tym 87% dla biorców przeszczepionego szpiku i 88% dla pacjentów z aspergiozą uogólnioną lub aspergiozą centralnego układu nerwowego [4].

Według jednej z ostatnio opublikowanych analiz 64% pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu szpiku lub z neutropenią, z których krwi hoduje się *Aspergillus*, ma inwazyjną postać zakażenia. Natomiast wśród pacjentów z dodatnim posiewem u 50% chorych ze złośliwymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego i u 17% biorców przeszczepów narządowych aspergioza ma charakter inwazyjny [5].

Dlatego do ograniczenia śmiertelności niezwykle istotne jest określenie stopnia ryzyka zakażenia grzybiczego i wczesne wdrażanie odpowiedniego leczenia [3].

Tab. 1. Czynniki ryzyka predysponujące do wystąpienia inwazyjnej aspergiozy [6]

1. Stan po przeszczepieniu szpiku (32%)
2. Choroby hematologiczne (29%)
3. Stan po przeszczepieniu narządowym (9%)
4. Choroba płuc (9%)
5. AIDS (8%)
6. Inne (11%)

Badania kliniczne

Zasadniczym standardem leczenia empirycznego chorych gorączkujących w neutropenii była do niedawna klasyczna postać amfoterycyny B. Ostatnio jednak ze względu na dużą toksyczność wypierają ją preparaty liposomalnej amfoterycyny B (np. AmBisome).

Prentice i wsp. [7] przeprowadzili randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo konwencjonalnej i liposomalnej amfoterycyny B (AmBisome) w empirycznej terapii gorączki nieznanego pochodzenia u pacjentów z neutropenią (<0,5 razy 10⁹/l). Badaniem objęto 134 dorosłych i 204 dzieci.

Wielkość dawki dla AmBisome wynosiła 1 mg/kg/dobę lub 3 mg/kg/dobę *i.v.*, a dla konwencjonalnej amfoterycyny B 1 mg/kg/dobę *i.v.*

Oceniano częstość występowania działań niepożądanych, występowanie ciężkich powikłań, nefrotoksycz-

ność (na podstawie co najmniej 2-krotnego wzrostu poziomu kreatyniny), zmiany parametrów biochemicznych we krwi (fosfatazy alkalicznej, bilirubiny, transaminaz, potasu) oraz ogólną odpowiedź na leczenie.

Wykazano, iż AmBisome w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B charakteryzuje się większym profilem bezpieczeństwa.

Częstość występowania działań niepożądanych u dorosłych wynosiła 6% dla pacjentów otrzymujących 1 mg preparatu AmBisome, 11% dla pacjentów otrzymujących 3 mg AmBisome, a 44% dla pacjentów otrzymujących konwencjonalną amfoterycynę B.

W przypadku dzieci częstość działań niepożądanych była taka sama (6%), jak u dorosłych dla dawki AmBisome 1 mg; wyższa dla dawki AmBisome 3 mg (17%), natomiast dla konwencjonalnej amfoterycyny B wynosiła 36%.

Częstość występowania bardzo ciężkich powikłań u dorosłych wynosiła 0% dla preparatu AmBisome, zarówno w dawce 1 mg, jak i 3 mg, a 16% dla konwencjonalnej amfoterycyny B.

U dzieci ilość ciężkich powikłań wynosiła 1% dla AmBisome 1 mg i 3 mg, a 8% dla konwencjonalnej amfoterycyny B.

AmBisome wykazał 2-6-krotnie razy mniejszą toksyczność w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B. W grupie pacjentów leczonych konwencjonalną amfoterycyną B wielkość dawki leku została zredukowana aż 35 razy lub przerwano leczenie ze względu na działania niepożądane, natomiast w grupie osób otrzymujących liposomalną amfoterycynę B dawkę zredukowano tylko 9 lub 6 razy.

Toksyczny wpływ na nerki zanotowano odpowiednio: u 12% dorosłych pacjentów leczonych AmBisome w dawce 1 mg i u 13% dorosłych pacjentów leczonych AmBisome w dawce 3 mg; dla konwencjonalnej amfoterycyny B częstość toksycznego oddziaływania na nerki wynosiła aż 31%.

U dzieci częstość toksycznego oddziaływania na nerki była nieco niższa – w przypadku preparatu AmBisome 8 i 11%, a w przypadku konwencjonalnej amfoterycyny B 21%.

U pacjentów, którzy poza liposomalną amfoterycyną B nie przyjmowali żadnych innych leków nefrotoksycznych, wśród dzieci, a także dorosłych (ale tylko leczonych dawką 1 mg/kg/dobę) nie zaobserwowano toksycznego oddziaływania na nerki (0%), natomiast wśród dorosłych dla dawki 3 mg AmBisome wynosiło ono 7%. Oddziaływanie toksyczne na nerki wystąpiło u 17% dzieci i 29% dorosłych przyjmujących konwencjonalną amfoterycynę B.

Również czas rozwinięcia niewydolności nerek był znacznie krótszy u pacjentów leczonych konwencjonalną amfoterycyną B (cAmB).

Zmiany poszczególnych parametrów biochemicznych we krwi (wzrost fosfatazy alkalicznej ≥ 1000 IU/l, wzrost stężenia bilirubiny ≥ 35 $\mu\text{mol/l}$, wzrost transaminaz ≥ 110 IU/l i spadek potasu $< 2,5$ mmol/l) były prawie 2-krotnie wyższe wśród pacjentów otrzymujących konwencjonalną amfoterycynę B w porównaniu z postacią liposomalną.

AmBisome okazał się być bardziej skuteczny w leczeniu gorączki nieznanego pochodzenia zarówno u pacjentów z, jak i bez neutropenii. Skuteczność konwencjonalnej amfoterycyny B w leczeniu gorączki nieznanego pochodzenia u pacjentów bez neutropenii wynosiła 49%, preparatu AmBisome dla dawki 1 mg – 58%, a dla dawki 3 mg – 64%. Natomiast skuteczność w leczeniu gorączki nieznanego pochodzenia u pacjentów z neutropenią wynosiła 32% dla konwencjonalnej amfoterycyny B, 36% dla 1 mg AmBisome i aż 61% dla 3 mg AmBisome.

Walsh i wsp. [8] na podstawie randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą wykazali porównywalną skuteczność liposomalnej amfoterycyny B z postacią klasyczną (50 i 49%) w empirycznej terapii pacjentów z neutropenią. Jednak w tzw. leczeniu wyprzedzającym *pre-emptive* (będącym intensyfikacją leczenia empirycznego; leczeniem ukierunkowanym na profilaktykę) skuteczność AmBisome była znacznie wyższa.

Badanie przeprowadzono w 32 ośrodkach; 343 pacjentom podawano AmBisome w dawce 3 mg/kg/dobę *i.v.*, a 344 pacjentom konwencjonalną amfoterycynę B w dawce 0,6 mg/kg/dobę *i.v.*

Oceniano częstość występowania działań niepożądanych, takich jak gorączka i dreszcze pierwszego dnia, tachykardia, nadciśnienie, częstość toksycznego oddziaływania na nerki u pacjentów otrzymujących inne leki nefrotoksyczne, konieczność zredukowania dawki ze względu na działania niepożądane, skuteczność w zapobieganiu rozwinięciu się stwierdzonej początkowej infekcji grzybiczej.

Badania wykazały znacznie mniejszą toksyczność AmBisome w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B. Znacznie mniej pacjentów otrzymujących AmBisome miało działania niepożądane lub zaburzenia ze strony układu oddechowo-kръżeniowego, zaburzenia związane z infuzją leku, w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B.

Częstość występowania działań nefrotoksycznych była wyraźnie zredukowana u pacjentów otrzymujących AmBisome. Wynosiła ona 6% dla AmBisome, a 15% dla cAmB, gdy pacjent przyjmował 0–1 lek nefrotoksyczny; 22 i 40%, gdy pacjent przyjmował 2 lub więcej leki nefrotoksyczne, i 30 i 45%, gdy liczba leków nefrotoksycznych wynosiła 3 i więcej.

Również znacznie więcej pacjentów leczonych konwencjonalną amfoterycyną B (aż 29%) w porównaniu z AmBisome (10%) otrzymało niższą od standardowej dawkę, aby zapobiec wystąpieniu działań niepożądanych.

Ponadto udokumentowano mniej przypadków kandydozy i aspergiozy wśród pacjentów otrzymujących AmBisome w leczeniu wyprzedzającym *pre-emptive*.

Skuteczność preparatu AmBisome i konwencjonalnej amfoterycyny B była również sprawdzana u pacjentów z neutropenią z rozpoznaną grzybicą inwazyjną.

W badaniu Leenders i wsp. [9] wzięło udział 9 pacjentów z udokumentowaną fungemią, 17 pacjentów z inną inwazyjną formą infekcji grzybiczej i 40 pacjentów z podejrzeniem aspergiozy płuc.

Wielkość dawki dla AmBisome wynosiła 5 mg/kg/dobę *i.v.*, a dla konwencjonalnej amfoterycyny B – 1 mg/kg/dobę *i.v.*

Oceniano całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie w 14. dniu terapii, całkowitą odpowiedź na leczenie po zakończeniu terapii, częstość występowania działań niepożądanych (szczególnie nefrotoksyczność) oraz liczbę zejść śmiertelnych.

Okazało się, że aż 50% wszystkich pacjentów (z udokumentowaną infekcją grzybiczą i aspergiozą płuc) odpowiedziało w 14. dniu terapii na podawany AmBisome, natomiast na konwencjonalną amfoterycynę B – 24%.

Całkowita odpowiedź po zakończeniu terapii na leczenie AmBisome wynosiła 44%, a na podawaną konwencjonalną amfoterycynę B tylko 18%.

Śmiertelność pacjentów z postępującą złośliwą chorobą nowotworową była 2 razy wyższa w grupie leczonej konwencjonalną amfoterycyną B niż preparatem AmBisome (75 i 37%).

Poza tym preparat AmBisome w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B wykazał większy profil bezpieczeństwa – ponaddwukrotny wzrost poziomu kreatyniny nastąpił u 12% pacjentów otrzymujących AmBisome i aż u 40% pacjentów leczonych konwencjonalną amfoterycyną B.

Amfoterycynę B w postaci klasycznej i liposomalnej charakteryzuje podobne spektrum działania i zastosowanie kliniczne zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci.

Obie postaci antybiotyku są aktywne wobec *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Mucor*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*; ponadto postać liposomalna jest aktywna również wobec *Rhodotorula sp.* i *Leishmania infantum*.

Konwencjonalna i liposomalna amfoterycyna B jest stosowana w leczeniu głębokich grzybic układowych, uogólnionych infekcji grzybiczych, szczególnie aspergiozy (lek z wyboru), mukormikozy (lek z wyboru),

kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i rozsianej kandydozy [10].

Mechanizm działania polega na zmianie przepuszczalności błony komórkowej grzyba przez blokowanie syntezy ergosterolu [10].

Postać liposomalna, mimo większej dawki (dawka początkowa 1 mg/kg/dobę *i.v.* zwiększana w razie potrzeby do 3 mg/kg/dobę *i.v.* w porównaniu z postacią klasyczną, w której dawka początkowa wynosi 0,3–0,5 mg/kg/dobę *i.v.* zwiększana do 0,6–1 mg/kg/dobę *i.v.*), wykazuje znacznie mniej działań niepożądanych i znacznie mniejszą toksyczność.

Wśród działań niepożądanych konwencjonalnej amfoterycyny B należy wymienić: nefrotoksyczność (może być odwracalna po przerwaniu leczenia, jeśli całkowita dawka w czasie kuracji nie przekroczyła 5,0 g), leukopenię, trombocytopenię, anemię normochromiczną, zakrzepowe zapalenia żył w miejscach iniekcji, hipokaliemię, hipomagnezemię, zaburzenia rytmu serca, uszkodzenia wątroby. Konwencjonalna postać jest przeciwwskazana w niewydolności nerek i ciężkiej niewydolności wątroby, w przeciwieństwie do postaci liposomalnej, u której ww. działań niepożądanych raczej nie stwierdza się – co prawda u niektórych chorych otrzymujących AmBisome występowało pogorszenie czynności nerek, jednak bez konieczności przerwania leczenia [10].

W czasie leczenia postacią konwencjonalną należy przynajmniej 2 razy w tygodniu kontrolować czynność nerek. Zaletą postaci konwencjonalnej w porównaniu z postacią liposomalną jest doustna forma preparatu (tabletki 100 mg).

Worikonazol

Worikonazol jest nowym lekiem przeciwgrzybiczym z grupy leków azolowych, pochodną triazolu. Wskazany do stosowania w leczeniu inwazyjnej aspergiozy, w leczeniu ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*), leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium sp.* i *Fusarium sp.* Przede wszystkim jest stosowany u pacjentów z upośledzoną odpornością, z postępującymi, potencjalnie zagrażającymi życiu zakażeniami [11].

Mechanizm działania

- ▶ Worikonazol zaburza biosyntezę ergosterolu poprzez hamowanie enzymu 14- α demetylazy zależnej od cytochromu P450.
- ▶ Biologiczna dostępność preparatu po podaniu doustnym wynosi ok. 96%, co pozwala na zamianę doustnej drogi podania na doustną (możliwość terapii doustnej i doustnej).
- ▶ Po podaniu doustnym lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1–2 godz.

▶ Wartość pH soku żołądkowego nie wpływa na wchłanianie preparatu (ale pokarm o dużej zawartości tłuszczu zmniejsza wchłanianie, dlatego lek powinien być przyjmowany na godzinę przed lub godzinę po jedzeniu).

▶ Lek jest metabolizowany z udziałem zależnych od wątrobowego cytochromu P-450 izoenzymów CYP 2C19, CYP 2C9 i CYP 3A4.

▶ Ok. 80% dawki preparatu jest wydalanych z moczem, niemal całkowicie w postaci metabolitów.

▶ Nie wykazano istnienia związku między minimalnym stężeniem leku w osoczu a wynikiem klinicznym (farmakokinetyka leku jest nieliniowa, występuje duża zmienność osobniczej farmakokinetyki leku) [11].

Badanie kliniczne

Herbrecht i wsp. [12] przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność worikonazolu (preparat Vfend) i konwencjonalnej amfoterycyny B w leczeniu inwazyjnej aspergiozy.

Badaniem objęto 393 pacjentów, których poddano terapii trwającej do 12 tyg.

W badaniu wzięły udział osoby w wieku ok. 50 lat, głównie mężczyźni z inwazyjną postacią aspergiozy (83% pacjentów z postacią płucną, 17% z postacią pozapłucną), którzy oprócz jednej choroby podstawowej (allogeniczny/autogeniczny przeszczep szpiku kostnego, allogeniczny/autogeniczny przeszczep obwodowych komórek macierzystych, schorzenia hematologiczne, stan po przeszczepieniu narządu, leczenie glikokortykosteroidami, AIDS, lity guz nowotworowy) w 45% mieli neutropenię.

Wyjściowa charakterystyka pacjentów w obu grupach była zbliżona – wyjątek: większy odsetek pewnych rozpoznań aspergiozy występował wśród pacjentów randomizowanych, leczonych preparatem Vfend niż w grupie otrzymującej amfoterycynę B.

Podjeżnienia lub pewnego rozpoznania aspergiozy dokonywano na podstawie obrazu klinicznego, posiewu i obrazu radiologicznego (zgodnie z definicją i kryteriami *National Institute of Allergy and Infectious Diseases [NIAID] Mycoses Study Group* oraz *European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]*) [11–13].

Wielkość dawki worikonazolu wynosiła 6 mg/kg *i.v.* co 12 godz. w ciągu pierwszych 24 godz., następnie 4 mg/kg *i.v.* co 12 godz. (lub 200 mg doustnie 2 razy/dobę). Dla amfoterycyny B dawka wynosiła 1,0–1,5 mg/kg *i.v.* raz/dobę.

W obu grupach istniała możliwość zmiany pierwotnego terapeutycznego na inny zarejestrowany lek przeciwgrzybiczy, jeśli chory nie odpowiadał na leczenie lub nie tolerował leczenia zgodnego z randomizacją.

Oceniano trafność rozpoznania w momencie włączenia do badania, przeżycie w 84. dniu badania, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo i tolerancję terapii.

Vfend okazał się bardziej skuteczny niż amfoterycyna B, niezależnie od lokalizacji zakażenia, wyjściowej neutropenii i rodzaju choroby podstawowej stanowiącej podłoże rozwoju zakażenia. W 12. tyg. badania zadowolająco na leczenie odpowiedziało 53% pacjentów leczonych preparatem Vfend i 31% pacjentów leczonych amfoterycyną B (zadowolająca całkowita odpowiedź na leczenie w 12. tyg. badania oznaczała wyleczenie lub poprawę stanu chorego).

Również mniej działań niepożądanych było wśród chorych leczonych worikonazolem.

U 80% pacjentów otrzymujących początkowo amfoterycynę B musiano zmienić terapię na inny zarejestrowany lek przeciwgrzybiczny (tzn. że nie było odpowiedzi na leczenie lub wystąpił brak tolerancji na lek), natomiast u pacjentów otrzymujących początkowo Vfend należało zmienić rodzaj terapii tylko u 36% z nich.

Worikonazol wykazał się korzystnym wpływem na przeżycie pacjentów z inwazyjną aspergiozą, lepszą całkowitą odpowiedzią na leczenie, szerokim spektrum działania, wykraczającym poza *Aspergillus species*, lepszą tolerancją, dużym profilem bezpieczeństwa oraz skutecznością zarówno postaci doustnej, jak i doustnej.

Na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego Walsh i wsp. porównano skuteczność worikonazolu (Vfend) i liposomalnej amfoterycyny B (preparat AmBisome) w empirycznej terapii przeciwgrzybiczej pacjentów z neutropenią i utrzymującą się gorączką [14].

Badaniem objęto 837 pacjentów z utrzymującą się gorączką ($>38^{\circ}\text{C}$ w ciągu 24 godz. przed randomizacją) i neutropenią (poziom neurocytów poniżej 500 komórek/ mm^3 na 96 godz. przed i poniżej 250 komórek/ mm^3 na 24 godz. przed randomizacją).

Wielkość dawki dla AmBisome wynosiła 3 mg/kg/dobę *i.v.*; dla worikonazolu dawka obciążająca 6 mg/kg/dobę *i.v.* co 12 godz. (w ciągu pierwszych 24 godz.), następnie dawka podtrzymująca 3 mg/kg/dobę *i.v.* co 12 godz. (lub 200 mg doustnie po co najmniej 3 dniach terapii *i.v.*).

Terapię kontynuowano aż do 3. dnia po osiągnięciu poprawy poziomu neurocytów lub maksymalnie przez 12 tyg. u pacjentów z udokumentowaną inwazyjną infekcją grzybiczą.

Oceniano procent pokonania infekcji grzybiczej w ciągu 7 dni od zakończenia terapii, przeżycie 7-dniowe pacjentów po zakończeniu terapii, toksyczność, brak efektu leczenia, rozkład gorączki podczas neutropenii, całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie u pacjentów z podstawową infekcją grzybiczą.

Celem badania było pokazanie, że worikonazol może być tak samo skuteczny, jak liposomalna amfoterycyna B w empirycznej terapii przeciwgrzybiczej.

Ogólna odpowiedź na terapię empiryczną wynosiła 30,6% wśród pacjentów leczonych liposomalną amfoterycyną B, natomiast wśród otrzymujących worikonazol – 26,0%.

Worikonazol nie spełnił ustalonych na początku badania kryteriów – nie okazał się bardziej skuteczny od liposomalnej amfoterycyny B, jeśli chodzi o ogólną odpowiedź na leczenie w terapii empirycznej.

Pomimo tych wyników użycie worikonazolu stało się powszechne w leczeniu pacjentów z neutropenią i utrzymującą się gorączką, ponadto w leczeniu pacjentów z wysokim ryzykiem zapalenia płuc i w profilaktyce inwazyjnej infekcji grzybiczej. Powszechne stosowanie worikonazolu było uzasadnione ogólną niższą toksycznością leku, możliwością podawania leku doustnie i szerokim spektrum działania wobec wielu ważnych w praktyce klinicznej grzybów, szczególnie wobec *Aspergillus species* [15].

Od września 2002 r., kiedy worikonazol stał się dostępny w *Brigham and Women's Hospital* w Bostonie, zanotowano wśród pacjentów po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznej komórki macierzystej szpiku wzrost częstości przypadków zygomikozy.

Od września 2002 do czerwca 2003 r. 124 pacjentów poddano transplantacji szpiku.

W tym czasie zygomikozę zdiagnozowano u 4 pacjentów. Diagnozę stawiano średnio 125 dni po przeszczepie [15].

Wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowaną chorobę przeszczep przeciw gospodarzowi i byli na nią leczeni. Worikonazol był podawany 3 pacjentom jako profilaktyka przeciwgrzybicza i 1 jako leczenie empiryczne guza płuc (średnio przez 36 dni przed diagnozą i 20 dni, zanim wystąpiły początkowe symptomy, które doprowadziły do zdiagnozowania zygomikozy) [15].

Wstępnie klinicznie nie stwierdzono przełomu ani oporności na inwazyjną infekcję grzybiczą. W czasie powyższych 32 mies. 370 pacjentów poddano transplantacji hematopoetycznej komórki macierzystej szpiku i tylko u 2 udokumentowano zygomikozę [15].

Na podstawie powyższych badań stwierdzono, że grzyby należące do zygomikoz są odporne na worikonazol *in vitro*. Dlatego przedłużanie stosowania worikonazolu wśród pacjentów z głęboką immunosupresją może wyjaśniać zwiększoną częstość występowania zygomikozy w grupie osób wysokiego ryzyka (rozwinęcia inwazyjnej infekcji grzybiczej).

Ta obserwacja podkreśla potrzebę wykonywania badań w kierunku oceny etiologicznej infekcji, żeby móc rozpoznać odporne patogeny i rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z profilaktycznej terapii [15].

Wśród pacjentów, którzy otrzymywali Vfend w dotychczas prowadzonych badaniach klinicznych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku były zaburzenia widzenia, gorączka, wysypka, wymioty, nudności, biegunka, bóle głowy, posocznica, obrzęki obwodowe, bóle brzucha, zaburzenia oddychania, ostra niewydolność nerek i halucynacje.

Zaburzenia widzenia, takie jak zmieniona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów, światłowstręt występowały u ok. 30% pacjentów, miały charakter łagodny, w pełni odwracalny, ich nasilenie malało wraz z podawaniem kolejnych dawek leku i w większości ustępowały samoistnie w ciągu 60 min. Reakcje skórne występowały głównie u osób z inną ciężką chorobą podstawową, w większości były to wysypki miernie lub umiarkowane nasilone. Poważne reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i rumień wielopostaciowy występowały niezwykle rzadko. Nieprawidłowe testy czynności wątroby występowały u 13% pacjentów, w większości ustępowały samoczynnie w czasie trwania terapii, w mniejszym procencie po zredukowaniu dawki lub całkowitym odstawieniu leku [11].

Na początku terapii i u osób z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby powinno się kontrolować czynność wątroby, ponadto należy w czasie leczenia monitorować czynność nerek i unikać ekspozycji na światło słoneczne.

Worikonazol występuje w postaci dożylniej i doustnej.

Leczenie powinno się rozpocząć podaniem dawki obciążającej, dla postaci dożylniej 6 mg/kg co 12 godz. w ciągu pierwszych 24 godz., a dla postaci doustnej dla osób o masie ciała 40 kg i więcej 400 mg co 12 godz. w ciągu pierwszych 24 godz., dla osób o wadze poniżej 40 kg: 200 mg co 12 godz. przez pierwsze 24 godz. Dawka podtrzymująca dla postaci dożylniej wynosi 4 mg/kg 2 razy/dobę; dla postaci doustnej, odpowiednio dla masy ciała 40 kg i więcej: 200 mg 2 razy/dobę i dla masy ciała poniżej 40 kg 100 mg 2 razy/dobę. W stosunku do dzieci dawkowanie postaci dożylniej leku jest takie same, jak dla dorosłych, natomiast dawka doustna obciążająca to 6 mg/kg co 12 godz. w ciągu pierwszych 24 godz. i dawka podtrzymująca 4 mg/kg 2 razy/dobę [11].

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu Vfend są nadwrażliwość na worikonazol, jakąkolwiek substancję pomocniczą preparatu lub inne pochodne azoli, łączne podawanie z terfenadryną, astemizolem, cisapridem, pimozydem, chinidyną, rifampicyną, karbamazepiną, fenobarbitem, ergotaminą, dihydroergotaminą, sirolimusem. Nie zaleca się stosowania również w skojarzeniu z fenytoiną i ryfabutyną. Ponadto zaleca się szczególną ostrożność u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego [10].

Caspofungina

Caspofungina jest nowym lekiem, stosowanym w leczeniu udokumentowanej inwazyjnej aspergiozy u pacjentów opornych lub u tych, którzy nie tolerują terapii konwencjonalną lub liposomalną amfoterycyną B. Jest stosowana w kombinacji z liposomalną amfoterycyną B w pierwotnej terapii lub terapii ostatniej szansy w udowodnionej lub prawdopodobnej inwazyjnej aspergiozie u pacjentów z białaczką i po przeszczepie szpiku kostnego [16].

Mechanizm działania

Caspofungina zaburza syntezę glukanu – głównego polimeru strukturalnego ściany komórkowej grzybów poprzez hamowanie enzymu β 1,3-syntetazy glukanowej [12].

Badanie kliniczne

Kontoyiannis i wsp. [16] przeprowadzili badanie kliniczne, oceniające skuteczność i toksyczność caspofunginy w kombinacji z liposomalną amfoterycyną B w terapii pierwotnej lub ostatniej szansy w leczeniu inwazyjnej aspergiozy (u pacjentów ze złośliwymi chorobami hematologicznymi).

Badaniem objęli 48 pacjentów. 31 pacjentom z postępującą aspergiozą (w tym 17 pacjentom z udokumentowaną inwazyjną aspergiozą, 14 pacjentom z możliwą postacią inwazyjnej aspergiozy) dołączono caspofunginę do liposomalnej amfoterycyny B, kiedy liposomalna amfoterycyna B okazała się mało skuteczna w monoterapii. 17 pacjentów (w tym 6 osób z udokumentowaną chorobą, 11 z możliwą) otrzymało kombinację liposomalnej amfoterycyny B i caspofunginy jako terapię inicjującą w leczeniu inwazyjnej aspergiozy (pierwotna terapia kombinowana). Średni czas terapii u tych pacjentów wynosił 20 dni.

Wielkość dawki dla liposomalnej amfoterycyny B wynosiła 5 mg/kg/dobę *i.v.*, a dla caspofunginy dawka obciążająca 70 mg/dobę *i.v.* w 1. dniu, następnie 50 mg/dobę *i.v.*

Całkowita odpowiedź na leczenie wynosiła 42% (w tym 22% z udokumentowaną inwazyjną aspergiozą, 60% z możliwą inwazyjną aspergiozą). Odpowiedź na leczenie pacjentów, którym dołączono caspofunginę do liposomalnej amfoterycyny B, wynosiła 18% wśród pacjentów z udokumentowaną inwazyjną aspergiozą i 57% u pacjentów z możliwą inwazyjną postacią aspergiozy.

Spośród 28 pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie, 61% pacjentów zmarło; natomiast wśród osób, które zareagowały na terapię kombinowaną liposomalną amfoterycyną B i caspofunginą, śmiertelność wynosiła 0%. Wyniki badań wykazały większą skuteczność kombinacji liposomalnej amfoterycyny B i caspofunginy w terapii pierwotnej (53%) niż w terapii ostatniej szansy (35%).

Wśród pacjentów przyjmujących leki w ramach badań klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi były łagodna do umiarkowanej niewydolność nerek (u 15%) i hipokaliemia (6%).

Wyniki i omówienie wyników

Na podstawie badań [7] udowodniono, że AmBisome w dawce 3 mg może być bardzo skuteczny, w porównaniu z postacią klasyczną amfoterycyny B, w leczeniu empirycznym pacjentów gorączkujących zarówno z, jak i bez neutropenii.

AmBisome jest znacznie mniej nefrotoksyczny w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B nawet wtedy, kiedy równocześnie są podawane inne leki nefrotoksyczne [8].

AmBisome ma większy profil bezpieczeństwa, szczególnie jeśli chodzi o reakcje na dożylne podanie leku i zaburzenia ze strony układu oddechowo-kръżeniowego [8].

AmBisome wykazał większą skuteczność, ponadto udokumentowano mniej przypadków kandydozy i aspergiozy w porównaniu z cAmB w leczeniu wyprzedzającym *pre-emptive* [8].

Worikonazol i caspofungina są nowymi lekami skutecznymi w leczeniu inwazyjnej aspergiozy.

Worikonazol ma korzystny wpływ na przeżycie pacjentów (71%) z inwazyjną aspergiozą w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B (58%) [12].

Worikonazol charakteryzuje się lepszą całkowitą odpowiedzią na leczenie (53%; dla konwencjonalnej amfoterycyny B 31%) i szerokim spektrum działania [12].

Worikonazol jest wygodny ze względu na postać dostępną i jest lepiej tolerowany w porównaniu z cAmB.

Worikonazol ma mniej działań niepożądanych w porównaniu z cAmB.

Worikonazol nie jest bardziej skuteczny od liposomalnej amfoterycyny B w empirycznej terapii pacjentów z gorączką i neutropenią [14].

Caspofungina wykazuje dużą skuteczność w kombinacji z liposomalną amfoterycyną B, szczególnie w terapii pierwotnej, a także w terapii ostatniej szansy u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego i z białaczką [16].

Kombinacja leków liposomalnej amfoterycyny B i caspofunginy stanowi obiecującą, bardzo wczesną terapię w leczeniu inwazyjnej aspergiozy i jest zazwyczaj dobrze tolerowana [16].

Kombinacja może mieć jednak ograniczoną skuteczność jako terapia ostatniej szansy w leczeniu inwazyjnej aspergiozy [16].

Piśmiennictwo

1. Kowalczyk JR: Leczenie grzybic narządowych u dzieci. <http://81.210.123.66/~janusz/alexa/artykuly/leczenie%20grzybic.htm>
2. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al.: Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 641-647.
3. Denning DW: Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998, 26: 781-805.
4. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM: Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 358-366.
5. Perfect JR, Cox GM, Kauffman CA, et al.: Mycoses Study Group. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospitalbased survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 1824-1833.
6. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al.: For the 13 *Aspergillus* Study Group. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practice, and outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79: 250-260.
7. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al.: A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997, 98: 711-718.
8. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999, 340: 764-771.
9. Leenders E, Daenen S, Jansen RL, et al.: Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated fungal infections. *Br J Haematol* 1998, 103: 205-212.
10. Indeks leków medycyny praktycznej, 2004, 60: 602-603.
11. Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich, Kent CT 13 9 NJ. VFE/01/04/12; 7, 18-21.
12. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al.: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England Journal of Medicine* 2002, 347: 408-415.
13. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al.: On behalf of the Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 7-14.
14. Walsh T, Pappas P, Winston DJ, et al.: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002, 347 (4): 225-234.
15. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR: Breakthrough Zygomycosis after Voriconazole Treatment in Recipients of Hematopoietic Stem-Cell Transplants. *The New England Journal of Medicine* Feb 2004, 350; 9.
16. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al.: Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003; 98 (2): 292-299.