

Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia.

Cornely, O, Maertens, J, Winston, D et al., *NEJM* 356, 2007, 348-359.

Úvod: Invazivní mykotické infekce představují v současné době jednu z nejčastějších příčin úmrtí u nemocných s neutropenií. Na rozdíl od prokázané redukce morbidity a mortality u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorné tkáně při profylaxi flukonazolem je síla dat o použití profylaxe flukonazolem u nemocných s neutropenií menší. Navíc tento lék není použitelný pro profylaxi infekcí způsobených vláknitými houbami, které jsou v současné době stále častější. Metaanalýza studií sledujících význam antimykotické profylaxe u neutropenických pacientů prokázala větší efektivitu v prevenci invazivních mykóz u itraconazolu ve srovnání s flukonazolem. Nicméně jeho použití je vzhledem k nedostatečné biologické dostupnosti po perorálním podání velmi omezené.

Posakonazol je nové azolové antimykotikum s účinkem na kvasinky i řadu vláknitých hub (a to nejen na kmeny aspergilů, ale i na ostatní včetně zygomycet).

Vzhledem k možnosti použít orální formu tohoto léku se nabízí možnost jeho využití v profylaxi invazivních mykotických infekcí u neutropenických jedinců.

Metodika: K profylaktickému podávání antimykotika byli vybráni vysoce riziková pacienta s AML a MDS s přítomnou nebo předpokládanou neutropenií pod $0,5 \cdot 10^9/l$ trvající déle než 7 dní způsobenou základní chorobou nebo indukční/ reindukční léčbou. Studie srovnávala profylaxi posakonazolem v orální suspenzi v dávce 200mg 3krát denně (n=304) s profylaxí flukonazolem (kapsle v dávce 400mg 1krát denně) nebo itraconazolem (soluce v dávce 200mg 2krát denně) (n=298; flukonazol 240, itraconazol 58). Profylaxe byla podávána při každé sérii chemoterapie a pokračovala do odeznění neutropenie, kompletní remise onemocnění, rozvoje invazivní mykózy nebo 12 týdnů – dle toho co nastalo jako první.

Zásadní výsledky: Na konci léčby bylo dosaženo následujících výsledků

Parametr	posakonazol	flukonazol/itraconazol	p
Incidence invazivních mykóz	2%	8%	<0,001 (signifikantní)
Incidence pravděpodobné a jisté invazivní aspergilózy	1%	7%	<0,001 (signifikantní)
Celková mortalita	16 %	22 %	0,048 (signifikantní)
Mortalita ve dni 100	14%	21%	0,04 (signifikantní)
Mortalita na invazivní mykotické infekce	2 %	5 %	0,01 (signifikantní)
Incidence závažných nežádoucích příhod spojených s léčbou	6%	2%	0,01 signifikantní

Kaplan-Meierova křivka úmrtí prokázala ve dni 100 od randomizace signifikantní zlepšení přežití u nemocných s profylaxí posakonazolem ve srovnání se skupinou léčenou flukonazolem, nebo itraconazolem (p=0,04). Relativní redukce mortality ve dni 100 při profylaxi posakonazolem byla 33%.

Ze závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou (které byly častější při léčbě posakonazolem) dominovaly jaterní a gastrointestinální obtíže. Prodloužení QT/QTc a nebo torsade de pointes s vyskytlo u 2 nemocných léčených posakonazolem (< 1%).

Plazmatická koncentrace posakonazolu byla měřena u 215 nemocných s průměrnou hodnotou 582±381 ng/ml.

Interpretace a závěry: Posakonazol je v profylaxi invazivních mykotických infekcí u neutropenických nemocných po chemoterapii pro AML nebo MDS účinnější než flukonazol anebo itrakonazol. Profylaxe posakonazolem vede nejen ke snížení mortality na invazivní mykotické infekce, ale dokonce i ke snížení celkové mortality a zlepšení celkového přežití nemocných. Profylaxe posakonazolem tak umožňuje další zvýšení pravděpodobnosti na přežití u nemocných s AML a MDS podstupujících chemoterapii.

Zpracoval: MUDr. Zdeněk Ráčil, Interní hematoonkologická klinika FN Brno a Mgr. Iva Kocmanová, Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno