

Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial

Walsh T, Raad I, Patterson T et al., *Clin Infect Dis*, 44, 2007, 2-12

Úvod: Invazivní aspergilóza je významnou příčinou morbidity a mortality u imunosuprimovaných nemocných. Současné léčebné možnosti mají jen omezené výsledky. Posakonazol je širokospektré azolové antimykotikum, které má in vitro a in vivo aktivitu na kmeny aspergilů.

Pacienti a metody: V otevřené multicentrické studii byla sledována účinnost a bezpečnost orální suspenze posakonazolu v záchranné léčbě invazivní aspergilózy u nemocných rezistentních nebo netolerujících standardní antimykotickou léčbu první linie. Dávka posakonazolu byla 800mg/den rozděleně per os nebo do nasogastrické sondy (v iniciační fázi během hospitalizace bylo dávkování 4 krát denně 200mg, následně pak při ambulantní péči 400mg 2 x denně). Pro porovnání byla analyzována kontrolní referenční retrospektivní skupina nemocných léčených jinými antimykotiky v této indikaci.

Zásadní výsledky: MITT analýza (Modified Intent-to-Treat) zahrnovala 107 nemocných ve větví s posakonazolem a 86 kontrolních jedinců. Populace byly vyrovnané jak ze strany základních demografických dat tak i ze strany vlastního onemocnění. Procento zařazených nemocných netolerujících primární léčbu bylo 12% ve větví posakonazolu a 21% v kontrolní souboru. Většinu pacientů tak v obou souborech představovali nemocní se skutečně progredující IA i přes podávání antimykotika první linie. V absolutní většině případů se jednalo o selhání polyenů (včetně lipidových forem) a nebo itraconazolu. Pouze u 10 nemocných šlo o selhání primární léčby vorikonazolem nebo echinokandinem.

Medián délky léčby posakonazolem byl v MITT populaci 56 dní (1-372) a v kontrolní skupině 22 dní (3-360). Léčebné odpovědi ukazuje tabulka 1.

Tabulka 1.: Léčebné odpovědi

	Posakonazol (n=107)	Kontrolní skupina (n=86)
Celková odpověď		
Kompletní a parciální odpověď	45 (42%)	22 (26%)
Stabilní stav	10 (9%)	7 (8%)
Selhání	39 (36%)	52 (60%)
Kompletní a parciální odpověď dle místa postižení		
Plicní	31/79 (39%)	17/67 (25%)
Mimoplicní (vše)	10/19 (53%)	5/11 (45%)
CNS	2/4 (50%)	0/2 (0%)
Diseminovaná	4/9 (44%)	0/8 (0%)

Vyšší terapeutická odpověď ve skupině léčené posakonazolem byla nezávislá na počtu neutrofilů (a to jak vstupně tak na konci léčby).

Výsledky farmakokinetické analýzy prokázaly, že vyšší plazmatická koncentrace byla asociována s vyšší léčebnou odpovědí (Tabulka 2.). Tento nálezn pak zdůrazňuje důležitost podávání posakonazolu s jídlem, tak aby byla maximalizována expozice lékem.

Tabulka 2.: Léčebné odpovědi dle plazmatické koncentrace posakonazolu

Kvartil	Počet pacientů	Průměrná plazmatická koncentrace (průměr v ng/ml)	Počet (%) léčebných odpovědí
1	17	134	4 (24%)
2	17	411	9 (53%)
3	17	719	9 (53%)
4	16	1250	12 (75%)

47 (44%) nemocných léčených posakonazolem mělo s léčbou spojenou nežádoucí událost. Nejčastěji šlo o gastrointestinální abnormality (22%), elevace jaterních enzymů (5%) a vyrážka (4%). Ostatní vedlejší reakce byly vzácné a v souvislosti s podáváním posakonazolu nebylo zaznamenáno prodloužení QT intervalu nebo negativní inotropní působení.

Souhrn: Přesto, že tato studie předchází svým provedením extenzivní používání echinokandinů a vorikonazolu, výše prezentovaná data demonstrují možnost použití posakonazolu jako alternativy v záchranné léčbě invazivní aspergilózy u nemocných rezistentních nebo netolerujících předchozí antimykotickou léčbu.

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