

# Pregled zdravil za zdravljenje glivičnih okužb

Tatjana Lejko-Zupanc

# Dejavniki, ki vplivajo na porast invazivnih glivičnih okužb

- porast okužbe z virusom HIV;
- intenzivnost kemoterapevtskih režimov;
- večje število presaditev krvotvornih matičnih celic;
- naraščanje presaditev solidnih organov;
- enote EIT – bolniki po težkih kirurških posegih, na totalni parenteralni prehrani, dolgotrajni CVK...

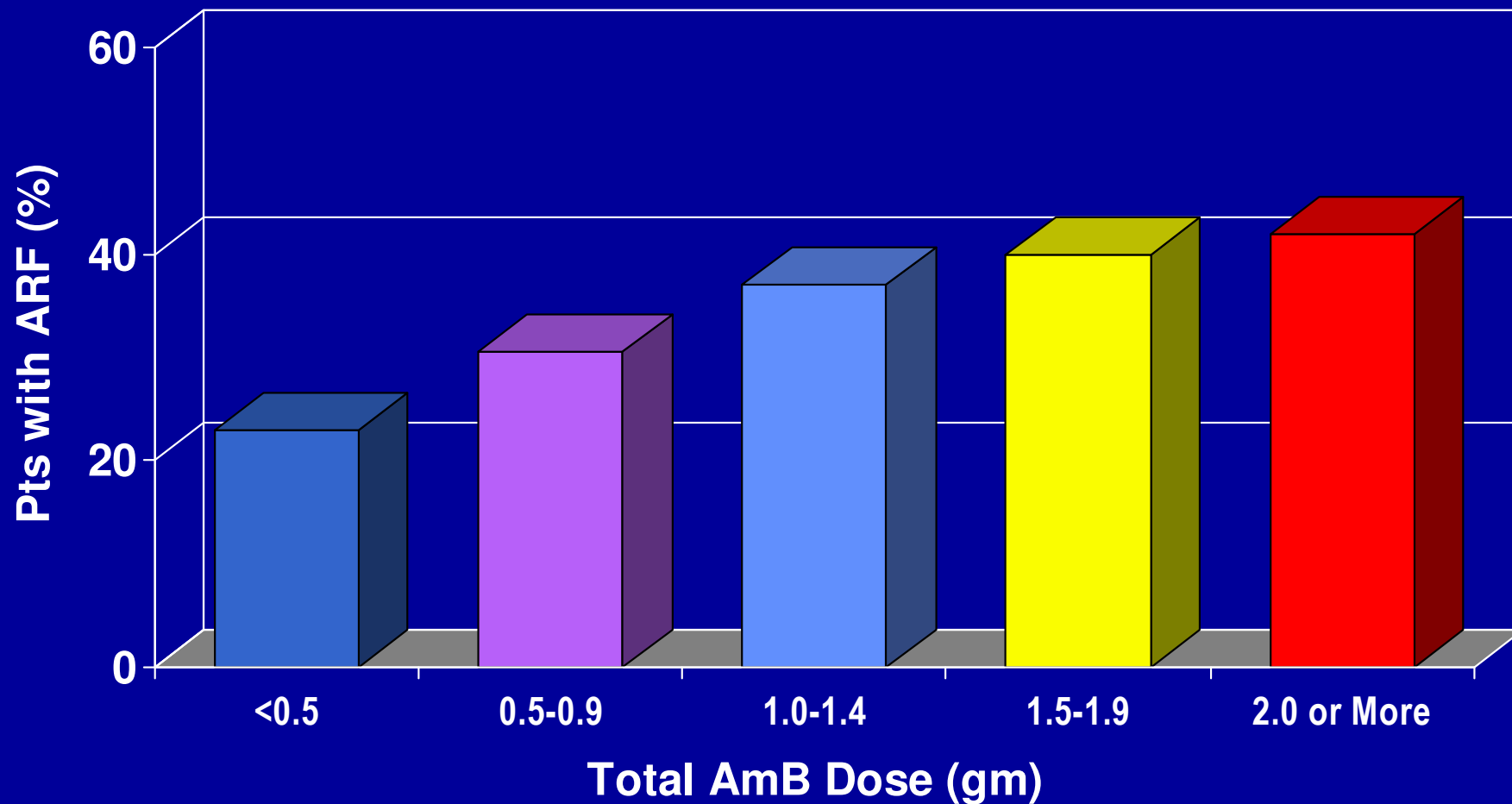
## V zadnjih 15 letih

- 3 lipidne oblike amfotericina B (liposomalni (*Ambisome*), lipidni kompleks (*Abelcet*), koloidna disperzija (*Amphocil*));
- 2 azola (vorikonazol (*Vfend*), posakonazol (*Noxafil*));
- 3 ehinokandini (kaspofungin (*Cancidas*), anidulafungin (*Ecalta*), mikafungin\* .

# Starejši antimikotiki

- amfotericin B – toksičen, vendar dober spekter; deluje na celično membrano glive preko vezave na ergosterol;
- flukonazol – zelo varen, vendar ozek spekter
- itrakonazol – širok spekter, problemi z resorbcijo in interakcijami

# Akutna ledvična odpoved in odmerek amfotericina B



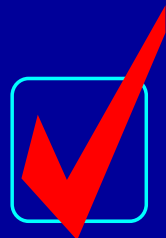
Bates et al. *CID* 2000;32:686-93

# Lipidne oblike amfotericina

- Liposomalni amfotericin B - Ambisome® - trenutno edina registrirana oblika na tržišču v Sloveniji;
- Manjša toksičnost, zlasti nefrotoksičnost;
- Možna uporaba v visokih odmerkih;
- Problem visoka cena

## Lipidne oblike amfotericina B za aspergilozo

- Amfotericin B lipidni kompleks (Walsh, 1998)
  - Popoln ali delen odgovor pri IA: 42% (n=130)
- Liposomalni AmB 5 mg/kg (Leenders, 1998)
  - verjetna/dokazana IPA:  
13/25 (52%) vs 8/28 (29%) z AmB 1 mg/kg
- Liposomalni AmB 1 vs 4 mg/kg (Ellis, 1998)
  - dokazana IA: 3/8 (37%) vs 7/12 (58%)
- Primarna terapija: ABCD 6 mg/kg vs AmB (Bowden, 2002)
  - dokazana IA: 9/50 (18%) vs 12/53 (23%)



“Breakthrough” infekcije in progres pri nižjih odmerkih; pri progresu je potrebno odmerke zvišati.

# Učinkovitost in vitro

	Kvasovke		Plesni	
	n	MIC <sub>90</sub>	n	MIC <sub>90</sub>
POS	18.351	1	4499	1
ITRA	15.673	1	3204	4
FLU	16.105	16	1779	256
VOR	7772	0,5	1826	2
AMB	13.353	1	3013	2



# Učinkovitost in vitro

Gliva	n	POS	MIC <sub>90</sub>		
			ITRA	VOR	AMB
Plesni	1702	1,0	2,0	2,0	2,0
<i>Aspergillus spp.</i>	1423	0,5	2,0	0,5	1,0
Dimorfne glive	234	0,5	2,0	2,0	2,0
<i>Fusarium spp.</i>	67	32	32,0	16,0	2,0
Pigmentirane	31	1,0	2,0	1,0	4,0
Zigomicete	86	4,0	32,0	128,0	2,0
Drugo	58	0,5	1,0	0,5	2,0

# Toksičnost

	L-amb	Vori	Posa	Anidula	Kaspo	Mika
jetrna	++	+	+	+	+	+
ledvična	++	-	-	-	-	-
hemato	+	NR	+	NR	+	+
infuzija	++	-	NA	+	+	+
elektroliti	++	+	+/-	+	+	NR

# Farmakokinetika starejših azolov

	Ketokonazol	Flukonazol	Itrakonazol
Biološka uporabnost	75	90	55-75
Vezava na B	99%	11%	99%
Razpolovni čas	7-10 ur	30 ur	21 ur
Presnova v jetrih	da	ne	da
Pot izločanja	jetra	ledvice	jetra
Prehod preko KM bariere	< 10%	> 79%	< 10%

# Razlike med azoli

- vorikonazol in posakonazol aktivna proti sevom odpornim na flukonazol; možna navzkrižna rezistenca;
- fungicidna proti aspergilusu posa > vori;
- posa aktiven proti zigomicetam, vori ne;
- oba delujeta na kriptokoke;
- potencial za interakcije vori >> posa;
- aktivna proti glivam vrste *Fusarium* in *Scedosporium*.

# Mehanizem delovanja

- inhibicija sinteze ergosterola (encim lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaza;
- ergosterol poglavitna sestavina glivične celične membrane;
- zaradi posebne strukture posakonazola manjša možnost za nastanek odpornosti oz. za navzkrižno odpornost z drugimi azoli

# Vorikonazol

- triazol, strukturno podoben flukonazolu;
- fungiciden za plesni (*Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*);
- ne deluje na zigomicete;
- metabolizem preko jetrnih citokrom P450 encimov;
- povezan s prehodnimi motnjami vida pri ~30% bolnikov.



# Farmakokinetične lastnosti vorikonazola

- biološka uporabnost peroralne oblike: 90%
- dobra porazdelitev, tudi v likvor
- nelinearna farmakokinetika pri odraslih
- nepredvidljiva presnova v jetrih (CYP450)  
→ nepredvidljiva serumska koncentracija
- nosilec parenteralne oblike se pri ledvični odpovedi ne more izločati

# Součinkovanja vorikonazola CYP 450!

Več zdravil sočasno!

## ↓ vorikonazol

- karbamazepin
- dolgo delujoči barbiturati
- rifampicin
- rifabutin 
- fenitoin 

## Povišane koncentracije

- astemizol
- cisaprid
- ergot alkaloidi
- kvinidin
- sirolimus
- terfenadin
- omeprazol
- cikosporin
- takrolimus
- varfarin
- sulfoniluree
- statini
- vinka alkaloidid
- zaviralci Ca kanalov
- benzodiazepini



# POSAKONAZOL

- Širok spekter (tudi plesni; deluje na Zigomicete);
- odlična aktivnost na živalskih modelih (Kirkpatrick, 2001)
- Oralen (variabilna biološka razpoložljivost); dobra toleranca, linearna kinetika do 800 mg
- Ni še intravenskega preparata
- Študije za invazivne okužbe, profilaksa pri visokem tveganju.

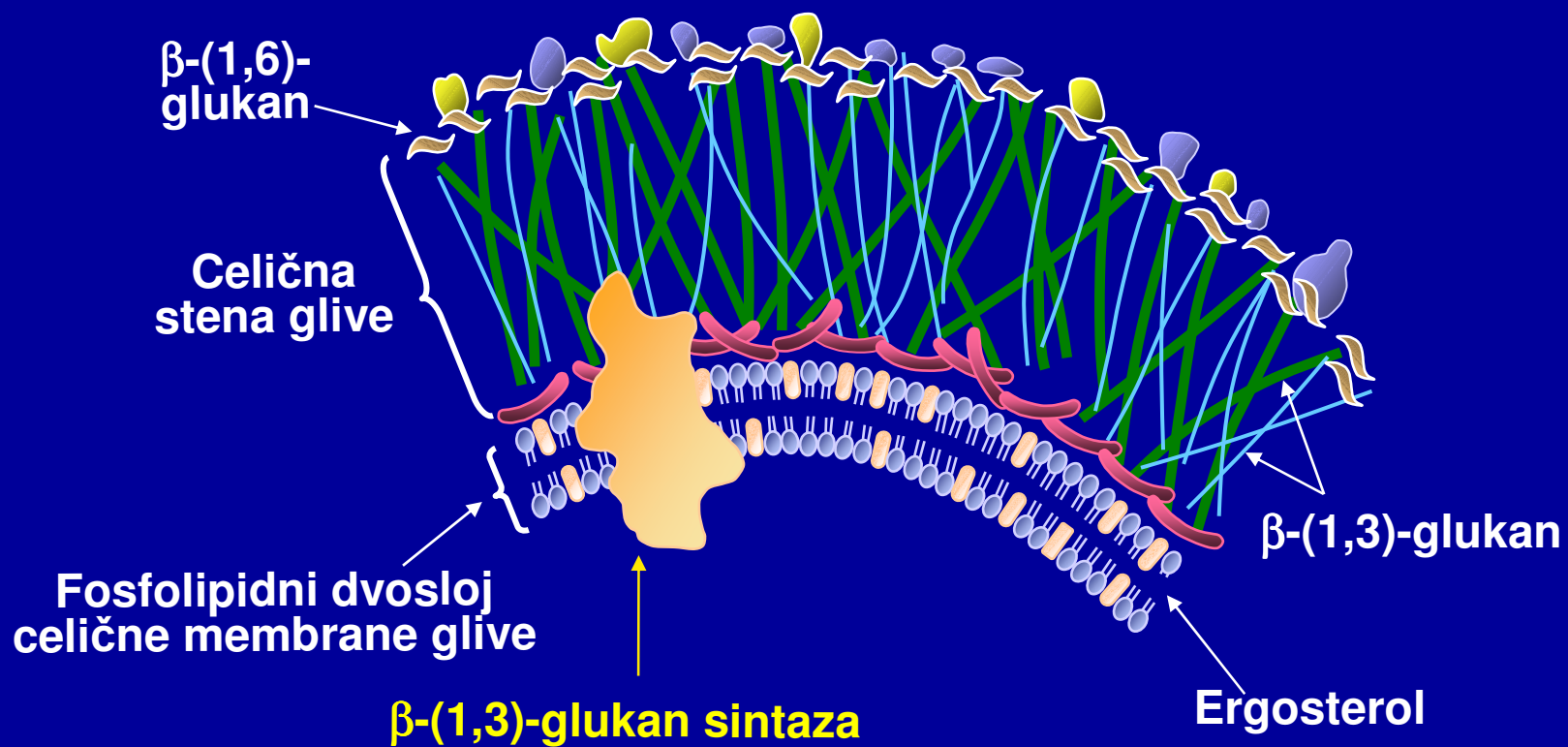
# Farmakokinetika posakonazola

- se dobro resorbira; zaužitje skupaj s hrano (maščobe) dvigne koncentracije; absorbcija je nasičena pri odmerku 800 mg/dan;
- presnova v 14%;
- 66% se eliminira nespremenjenega v blatu;
- se ne izloča skozi ledvice;
- pri hujši jetrni okvari se  $t/2$  lahko podaljša.

# Ehinokandini (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin)

- družina kandinov
- niso topni v vodi
- samo parenteralne oblike;
- od odmerka odvisna linearna farmakokinetika z dolgim razpolovnim časom, zato odmerjanje enkrat dnevno;
- močna vezava na serumske beljakovine;
- dobra distribucija v vse organe vključno z možgani, vendar malo ali nič v možganski tekočini.

# Ehinokandini - mehanizem delovanja



Povzeto po Sable C.A., Symp Advances in Antifungal Therapy, 11th ECCMID, April 2, 2001.

# Protimikotični spekter ehinokandinov

- fungicidno delujejo na glive rodu *Candida*;
- fungistatično na glive rodu *Aspergillus*;
- NE delujejo na bazidiomicete (npr. kriptokok), glive rodu *Fusarium*, zigomikoze.

# Komparativna farmakokinetika

	Anidula	Kaspo	Mika
AUC, mg x h/L	99	119	158
Vezava na b. %	84? (99?)	97	99
Likvor, %	< 5	< 5	< 5
Oko, %	0	0	<1
Urin, %	< 2	< 2	< 2
Metabolizem	NI	Jetra	Jetra
Eliminacija	Feces	Urin	Feces
T/2, ure	26	9 - 11	11 - 17

# Prilagajanje odmerka

Okvara	Anidula	Kaspo	Mika
Jetra	Ni potrebno	Zmanjšanje odmerka	Ni potrebno
Ledvica	Ni potrebno	Ni potrebno	Ni potrebno

Dodds Ashley CID 2006; 43 (suppl 1)

# Toksičnost ehinokandinov

- posebnost ehinokandinov – sproščanje histamina (pri prehitrem infundiranju);
- vendar v praksi ZELO redko;
- anidulafungin – vsebuje etanol; previdnost pri ogroženi skupinah; potencialno antabusna reakcija ob istočasnem dajanju metronidazola;



# Grizeofulvin

- Starejši antimikotik;
- Zavira delitev glivične celice;
- Deluje predvsem na pobzorčitelje kožnih glivičnih okužb (ne *Candida*, *Malassezia furfur*);
- Indikacija zdravljenje glivičnih okužb kože in nohtov;
- Dnevni odmerek 500 do 1000 mg

# Terbinafin

- Deluje na sintezo ergosterola (encim skvalenska epoksidaza);
- Izloča se z izločki lojnic in prehaja v roženo plast kože in nohtov;
- Deluje zlasti na glive, ki povzročajo okužbe kože;
- Odmerek 250 mg 1x dnevno

## Zdravljenje kandidemije

1. *Candida sp.* ni znana – flukonazol (400 mg) ali ehinokandin
2. ehinokandin za hujše oblike ali za tiste, ki so že prejeli azole; prehod na flukonazol pri klinično stabilnih in z občutljivim izolatom
3. flukonazol za manj kritično bolne ali brez predhodne ekspozicije azolom;
4. pri sumu na *C. glabrato* začetna terapija kandin; prehod na azole le po predhodnem testiranju občutljivosti;

# Zdravljenje kandidemije

<b>Bolezen</b>	<b>Zdravilo izbire</b>	<b>Alternativno zdravilo</b>
Kandidemija – nenevtropenični odrasli*	Flukonazol ali ehinokandin*	Liposomalni amfotericin B konvencionalni amfotericin B vorikonazol
Kandidemija – nevtropenični odrasli	Ehinokandin ali liposomalni amfotericin B	Flukonazol ali vorikonazol

# Empirično zdravljenje suspektne kateterske kandidemije

Septični bolniki s sledečimi dejavniki tveganja:

- totalna parenteralna prehrana;
- daljše zdravljenje s široko-spektralnimi antibiotiki;
- hematološki malignom;
- presaditev krvotvornih matičnih celic ali organov
- femoralni kateter;
- kolonizacija s kandido na več mestih.

# Odstranitev katetra?

- **OBVEZNO**, če okužba porta ali absces tunela;
- **DA**, če je le možno, kadar intravaskularna okužba s kandido;
- **NE** – če okužba izstopnega mesta (zdravljenje lokalno);
- zdravimo še 14 dni po zadnji negativni HK (tudi če klinika takoj po odstranitvi izzveni)

# Aspergiloza

Aspergiloza predstavlja spekter bolezni, ki jih povzročajo člani rodu *Aspergillus*.

Te bolezni so:

- (1) mikotoksikoza zaradi uživanja kontaminirane hrane;
- (2) alergija in njene posledice zaradi prisotnosti konidijev ali prehodne rasti organizma v telesnih odprtinah;
- (3) kolonizacija v pre-eksistentnih votlinah in mrtvih tkivih;
- (4) invazivna, vnetna, granulomatozna, nekrotizirajoča bolezen pljuč in drugih organov;
- (5) sistemska, diseminirana bolezen.

# Glavni dejavniki tveganja za nastanek invazivne aspergiloze

- Prolongirana nevtropenija;
- Starost;
- Moški spol;
- Osnovne bolezni pljuč;
- Reakcija presadka proti gostitelju (GVHD);
- Izpostavljenost iz okolja npr. gradbena dela



# Klinična slika, sumljiva za aspergilozo

- vročina, ki ne odgovori na antibiotično terapijo??
- **Glava in vrat:**  
bolečina in oteklina v področju sinusov, sinusitis  
Propotosis, epistaxis,
- **Pljuča**  
– kašelj, plevralna bolečina, hemoptize

# Klinična slika, sumljiva za aspergilozo

- **Izpuščaj**
  - eritematozni, nekrotični, makulopapularni
- **CŽS**
  - krči, kap, pareza možganskih živcev;
- **Generalizirana**
  - odvisno od prizadetega organa.

# Zdravljenje invazivne aspergiloze

Okužba	Zdravilo izbire	Alternativna zdravila
Invazivna pljučna aspergiloza	Vorikonazol 6 mg/kg i.v. na 12 ur prvi dan, nato 4 mg/kg i.v. na 12 ur; oralni odmerek 200 mg na 12 ur	Liposomalni amoftericin 3-5- mg/kg/dan; kaspofungin 70 mg/dan 1. dan, nato 50 mg/dan; posakonazol 200 mg 4 x na dan, nato 400 mg 2 x dnevno; itrakonazol (odmerek odvisen od oblike zdravila)

## Pre-emptivna terapija IA (neutropenični)

- galaktomanan + CT ----- redni screening pri bolnikih s tveganjem;
- uporaba antimikotikov za empirično terapijo se je zmanjšala od 35% na 7,7%;
- v 10 (7,3%) epizodah so na osnovi screeninga uvedli terapijo kljub temu da klinično ni bilo suma na glivično okužbo;
- spregledali so 1 primer zigomikoze in nobenega primera invazivne aspergiloze; preživetje 63%

# Kandida pljučnica?

- kako jo dokazati?
- kdaj zdraviti?
- ali sploh obstaja?

# Kriteriji za kandida pljučnico

## Gostitelj

- nevtropenija
- alo-HSCT
- kortikosteroidi
- zdravljenje z zdravili, ki suprimirajo T-celice (alemtuzumab ali nukleozidni analogi)

## Klinika

- pljučni infiltrati+ T<sup>o</sup>, hipoksemija, produktiven sputum kljub antibiotični terapiji;

## Mikološki kriteriji

- glive v razmazu ali kulturi sputuma, BAL-a
- ali  $\beta$ -D-glukan v serumu  $\pm$  BAL-u

# Febrilna nevtropenija

- 1095 bolnikov;
- primerjava kaspofungina in liposomalnega amfotericina B kot empiričnega zdravljenja pri febrilnih nevtropeničnih bolnikih;
- celokupni uspeh 33,9% (kaspo) proti 33,7%;
- kaspo boljši po posameznih točkah opazovanja;

# Empirična uporaba protiglivičnih zdravil v EIT

- ni dobrih kliničnih podatkov;
- sledimo osnovnim principom zdravljenja kandidemije;
- uporaba seroloških metod, nadzornih kultur in sistemov točkovanja;
- trajanje zdravljenja ni določeno; čim krajše oz. ukiniti pri stabilnih in brez dokaza okužbe;
- na splošno ne AmB – razen v okoljih z omejenim dostopom do drugih antimikotikov



# Profilaksa glivičnih okužb pri kritično bolnih

- heterogena skupina bolnikov;
- ekonomske posledice (podaljšanje bivanja v EIT, povečani stroški zdravljenja - do 44.000 \$/ epizodo);
- kljub temu ni konsenza glede protiglivične profilakse;
- 12 študij 1606 randomiziranih bolnikov (8 flukonazol, 4 ketokonazol);
- profilaksa s flu/keto je zmanjšala pogostnost invazivnih glivičnih okužb za polovico in celokupno mortaliteto za 25%; ni bilo signifikantnega povečanja rezistentnih sevov;
- indikacija pri bolnikih, kjer obstaja tveganje (abdominalna kirurgija, CVK, parenteralna prehrana, dializa, preforacija prebavil, kolonizacija s Candido)

## Profilaksa invazivnih glivičnih okužb – ECIL priporočila

- Alo – HSCT : flukonazol 400 mg/d (AI); posakonazol 200 3x/d (AI), itrakonazol (BI)
- Akutna levkemija : posakonazol 3x200 (AI) , vsi ostali CI

Ullmann AJ et al. ICAAC 2005

Maertens J et al EJC 2007

## Profilaksa invazivnih glivičnih okužb pri nevtropeničnih bolnikih z AML/MDS in intenzivno kemoterapijo

- primerjalna randomizirana;
- primerjava FLU/ITRA (standard);
- POS 200 mg 3x/dan;
- boljši kot primerjalna zdravila (manj breakthrough, manj antimikotikov, manjša smrtnost);
- manj dokazanih invazivnih glivičnih okužb;
- manj aspergiloze;
- manjša smrtnost zaradi vseh vzrokov po 100 dneh (14% vs 21%).

## Profilaksa invazivnih glivičnih okužb – bolniki z GVHD po alogenski presaditvi KMC

- randomizirana (flukonazol – 299 b. vs. posakonazol – 301 b.);
- celokupna učinkovitost za preprečevanje invazivnih glivičnih okužb primerljiva;
- POS je bil bolj učinkovit kot FLU za preprečevanje “breakthrough” invazivne aspergiloze;
- smrtnost zaradi invazivnih glivičnih okužb manjša v skupini, ki je prejela POS.

# KOMBINACIJE ANTIMIKOTIKOV

- In vitro
  - sinergija / aditiven učinek (Perea, 2002)
- Eksperimentalne okužbe
  - Kandin plus AmB (Kohn, 2000; Nakajima, 2000)
  - Kandin plus azol (Kirkpatrick, 2002; Petraitis, 2003)
    - izboljšana sterilizacija tkiv
    - zmanjšano tkivno breme

# Klinični podatki - kombinacije

- kontradiktorna sporočila;
- vprašanje kaj kombinirati;
- azol + ehinokandin ali ehinokandin + amfotericin,
- problem vseh študij antimikotikov – populacije bolnikov;
- pomemben imunski status bolnika in osnovna bolezen (GVHD, presaditev KMC...)

# Zaključek

- glivične okužbe pomembno vplivajo na preživetje najtežjih bolnikov, še zlasti tistih z malignim hematološkim obolenjem;
- paleta zdravil je že kar široka, zato je potrebno poznati značilnosti in indikacije za uporabo posameznih antimikotikov;
- neustrezna uporaba antimikotikov pomembno dviguje stroške zdravljenja in povečuje možnost za toksične stranske učinke zdravil,