

STANOVISKO ODBORNÝCH SPOLEČNOSTÍ K INDIKACI A POUŽITÍ ANTIMYKOTIK SE SYSTÉMOVÝM ÚČINKEM

STANOVISKO ODBORNÝCH SPOLEČNOSTÍ K INDIKACI A POUŽITÍ ANTIMYKOTIK SE SYSTÉMOVÝM ÚČINKEM

¹HABER J. A ODBORNÉ SPOLEČNOSTI ⁽¹⁻⁶⁾

¹ČERMÁK J., ¹INDRÁK K., ³KLENER P., ⁴MAREŠOVÁ V., ²STARÝ J., ⁵RYSKA M., ⁶ŠVIHOVEC J., ³VORLÍČEK J.

¹ČESKÁ HEMATOLOGICKÁ SPOLEČNOST; ²PRACOVNÍ SKUPINA DĚTSKÉ HEMATOLOGIE ČR;

³ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST; ⁴SPOLEČNOST INFEKČNÍHO LÉKAŘSTVÍ;

⁵SPOLEČNOST TRANSPLANTOLOGICKÁ; ⁶FARMAKOLOGICKÁ SPOLEČNOST

Na podzim roku 2002, v rámci Komise pro lékovou politiku a kategorizaci ČLS JEP, probíhala jednání zástupců odborných společností (Společnost infekčního lékařství, Česká hematologická společnost, Onkologická společnost, Farmakologická společnost), jejichž výsledkem bylo společné stanovisko ke kategorizaci a zejména k racionálnímu použití antimykotik se systémovým účinkem. Na vypracování závěrečné verze racionální indikace antimykotik se následně účastnila i společnost transplantologická (IKEM) a pracovní skupina dětské hematologie ČR. Podklady byly předloženy MZd a VZP a v říjnu 2002 projednány na kategorizační komisi MZd ČR. Materiály připravené k jednání v říjnu 2002 byly počátkem roku 2003 aktualizované v odborné oblasti o výsledky dokončených studií. Odborné společnosti vyjádřily již dříve v dopisech MZd a i ve společné diskusi při jednání se zástupci MZd a VZP nutnost plné úhrady těchto velmi drahých antimykotik mimo paušál. Půlroční zkušenosť roku 2003 potvrzuje názor odborných společností, že významným limitujícím faktorem použití je dosud vysoká cena, jejíž úhrada z paušálu nemocnic překračuje ekonomické možnosti těchto pracovišť a vede k podléčení pacientů s tragickými následky. Proto předkládají MZd žádost o vyjmutí vyjmenovaných antimykotik z paušálu a jejich hrazení - v uvedených centrech - plně mimo paušál. Následující text obsahuje stanovisko uvedených odborných společností k racionální indikaci vybraných systémových antimykotik: 1. Seznam vybraných pracovišť s nejvyšší incidencí život ohrožujících systémových mykóz. 2. Obecné stanovisko k použití antimykotik se systémovým účinkem pro návrh plné úhrady mimo paušál. 3. Základní charakteristiky vybraných antimykotik pro návrh plné úhrady mimo paušál. 4. Přehled antimykotik v indikaci 1. a 2. volby u vybraných diagnóz. 5. Kvalifikovaný odhad počtu nemocných /rok, u nichž je možné předpokládat použití těchto antimykotik. 6. Kalkulace nákladů za rok, spojených s použitím systémových antimykotik ve vybraných centrech.

ad 1. Seznam vybraných pracovišť s nejvyšší incidencí život ohrožujících systémových mykóz.

Hematoonkologická centra

Interní klinika hematoonkologická FN Brno

Hematoonkologická klinika FN Olomouc

II. interní klinika OKH FN Hradec Králové

Praha (ÚHKT, I. interní klinika VFN, OKH FN KV)

OKH FN Plzeň

Centra pediatrické hematologie

II. dětská klinika FN Motol

Klinika dětské onkologie FN Brno

Dětská klinika FN Olomouc

Dětská klinika FN Ostrava

Dětská klinika FN Hradec Králové

Dětská klinika FN Ústí nad Labem

Dětská klinika FN Plzeň

Dětská klinika NsP České Budějovice

Centra HIV/AIDS pacientů

Infekční klinika, FN Na Bulovce Praha

Infekční klinika, FN Plzeň

Infekční klinika, FN Hradec Králové

Infekční klinika, FN Brno-Bohunice

Infekční oddělení, Nemocnice České Budějovice

Infekční oddělení, MN, Ústí nad Labem

Infekční oddělení, FN Ostrava

Centra transplantace solidních orgánů

Praha IKEM

ad 2. Obecné stanovisko k použití antimykotik se systémovým účinkem

1/ Antimykotika se systémovým účinkem jsou indikována zejména u imunoalterovaných nemocných, u nichž je porucha imunity predisponujícím faktorem vzniku oportunních mykóz. Incidence invazivních mykóz narůstá, mortalita na systémové mykózy se pohybuje mezi 40–90%. Ohroženi jsou zejména nemocní po alogenní transplantaci kostní dřeně, akutní leukémie v indukční léčbě, jiné hematologické malignity léčené vysokodávkovanou agresivní chemoterapií včetně autologních transplantací periferních kmenových buněk. Dále nemocní s HIV, nemocní po transplantaci orgánů (zvláště plic, jater) a někteří nemocní na jednotkách intenzivní péče.

2/ Indikace antimykotika se řídí z hlediska

- stavu pacienta v době zahájení antimykotické léčby, a to zejména podle a/ předpokladu délky přežití (měsíce), b/ stavu renálních a jaterních funkcí, c/ současné medikace nefro (hepato) toxickými léky,

- léčiva a/ charakterem účinku (fungicidní-fungistatické) b/ farmakokinetickými vlastnostmi (dosažení účinných tkáňových koncentrací, včetně koncentrace v moči a v likvoru;

cestou biotransformace), c/ farmakodynamickými vlastnostmi (spektrum účinku, orgánová toxicita, snášenlivost), lékovými interakcemi, možností antimykotické kombinace, - **výsledků klinických studií** („evidence based“) a doporučení mezinárodních odborných společností - nejsou-li přesvědčivé klinické studie z nichž vyplývá indikace určitého antimykotika jako léku 1. volby (např. aspergilóza - Vfend), pak, není-li kontraindikace podání konvenčních antimykotik z důvodů stavu nemocného nebo rizik závažných lékových interakcí, podávat nová antimykotika až jako 2. linii po selhání léčby 1. řady. - **stavu epidemiologické situace** na pracovišti, na oddělení (stavu rezistence)

3/ U vybraných imunoalterovaných nemocných je včasné nasazení adekvátní antimykotické léčby život zachraňujícím postupem.

4/ Plně racionálnímu použití systémových antimykotik brání nedostatečné diagnostické možnosti včasného průkazu invazivní mykózy (jistá diagnóza = cílená léčba). Proto jsou systémová antimykotika podávána převážně preemptivně (= pravděpodobná diagnóza) a u těžce imunosuprimovaných nemocných často i empiricky (= možná diagnóza). (Haber 2002).

5/ Lékem volby leishmaniózy je amfotericin B na tukových nosičích (u nás importovaná náka do 5 pacientů ročně).

ad. 3. Základní charakteristiky vybraných antimykotik pro návrh plné úhrady mimo paušál.

Uvedeny jsou pouze zásadní údaje relevantní pro klinickou praxi a systémové mykózy.

a/ polyeny	1/ Abelcet (i.v.) (lipidový komplex amfotericinu B)
	2/ Amphocil (i.v.) (koloidní disperze amfotericinu B)
b/ azoly	3/ Vfend (inf., tbl) (vorikonazol)
	4/ Sporanox (i.v., p.o. susp.) (itraconazol)
c/ echinokandiny	5/ Cancidas (i.v.) (casprofungin)
d/ antimetabolity	6/ Ancotil (i.v.) (flucytosin)(5-FC)

ad a/ polyeny

Amfotericiny na lipidovém nosiči

1/ Abelcet (i.v.) (lipidový komplex amfotericinu B)

2/ Amphocil (i.v.) (koloidní disperze amfotericinu B)

Mechanismus antimykotického účinku: fungistatický (fungicidní pouze *in vitro*).

Spektrum účinnosti: (odpovídá c-AmB) - širokospektré - kandidy (vč. flukonazol rezistentních), aspergily, kryptokoky; v zásadě shodné s itraconazolem a „novými“ antimykotiky s protiaspergilovým účinkem (vorikonazol, casprofungin) + další včetně parazitů (Leishmania, Plasmodium). Jediný AmB je účinný proti zygomycetám, hůře proti *Malassezia furfur*, některým kmenům *Candida lusitanae*, *Fusarium* (viz vorikonazol), *Trichosporon* spp., neúčinný u *Pseudoallescheria boydii*, aktinomykózy.

Farmakokinetika: viz tabulka (podle: Dodds 2000)

Lék – dávka	(t _{1/2}) (hod)	C _{max} (μg/ml)	Clearance (ml/h/kg)	V _{dss} (L/kg)
c-AmB (Amphotericin B) 0.5-1 mg/kg/den	24-48	1.2-2.4	10.2	4
ABLC (Abelcet) 5 mg/kg/den	173.4	1.7	436	131
ABCD (Amphocil) 3 mg/kg/den	27.5	2.6	105	3.8
L- AmB (AmBisome)* 5 mg/kg/den	6.8	83	11	0.1

Zkratky: t_{1/2} = biologický poločas eliminace z plazmy; C_{max} = maximální (vrcholové) koncentrace v plazmě; CL = celková plazmatická clearance; V_{dss} = distribuční objem za ustáleného stavu; * v ČR není dostupný

Proti amfoternímu c-AmB mají amfotericiny vázané na tukový nosič, vzhledem k lipofilnímu charakteru molekuly, jiné farmakokinetické (tkáňové distribuce - s depozicí nejvyšších koncentrací v RES systému jater, sleziny a plic) a farmakodynamické vlastnosti, které jsou podstatou snížené (20 %) nefrotoxicity. I když jsou některé farmakokinetické vlastnosti lipidových amfotericinů odlišné (rozdílné koncentrace ABLC a ABCD v plazmě, plocha pod křivkou včetně distribučního objemu, rozdíly v dosažených koncentracích v různých tkáních souvisí s rozdílnou velikostí molekuly /1600-6000 nm, 122 nm resp/), z hlediska klinického použití mají zásadní přínos stejný. Vazba na lipidový nosič umožňuje „dopravit“ amfotericin specificky do infikované tkáně, k fungální membráně, kde se z vazby na lipidový nosič uvolňuje, a jako volný AmB v lokálně vysoké koncentraci eliminuje infekci. Tak jen malá část volného AmB postupně interaguje s cholesterolem savčích membrán včetně tubulárního aparátu ledvin (výrazně nižší koncentrace AmB v ledvině). U ABLC slouží cirkulující makrofágy (granulocyty, monocyty) jako transportér AmB do místa fungální infekce.

Lékové interakce jsou minimální, cave' nefrotoxicke léky.

Bezpečnostní profil: Nefrotoxicita ve srovnání s c-AmB pouze 20%; při léčbě nemocných s renální insuficiencí nedochází k progresi nefropatie. Komplexace AmB do lipidových struktur omezuje výskyt akutních projevů toxicity (horečka, třesavka...) jen nevýznamně.

Dávkování: ABLC: 5 mg/kg/den; ABCD: 3 mg/kg/den. U obou preparátů lze dávky zvyšovat.

Klinické použití (klinické studie), souhrn:

Postavení lipidových forem amfotericinu charakterizuje aktuálně panel expertů (Kontoyiannis, 2001) a předchozí rozsáhlá metaanalýza (Johansen 2000). K objektivnímu posouzení účinnosti však chybí dostatečné dvojité slepé srovnávací studie. Tým expertů doporučuje použití lipidových forem AmB pouze v následujících případech:

a) Kandidóza. Empirická léčba druhé řady u refrakterní febrilní neutropenie, u nemocných při toxickém poškození ledvin po předchozí léčbě konvenčním amfotericinem B nebo jako záchrannou léčbu invazivní kandidózy způsobené non-albicans kandidami po selhání 1. linie (flukonazol, c-AmB, casprofungin). V první linii ve vzácných případech chronické diseminované kandidózy.

b) Invazivní aspergilóza. Údaje o efektivitě léčby ABLC (a dalšími lipidovými AmB) jsou získány ve studiích většinou bez kontrolních, srovnávacích souborů. Účinnost je cca u 40-60 % nemocných, u nichž předchozí léčba c-AmB selhala nebo musela být pro toxicitu přerušena. Není pochyb o účinnosti léčby, avšak limitujícím faktorem je cena léku, i přes „zlevnění“ nákladů na léčbu při snížení rizika nefrotoxicity a kratšímu pobytu v nemocnici.

Možné kombinace s casprofunginem.

Použití u dětí: Klinické studie potvrzují dobré zkušenosti (účinnost, tolerance) (Lister 1996).

Souhrn: Současné indikace amfotericinů na lipidových nosičích:

- 1/ selhání léčby konvenčního amfotericinu B (c-AmB)
- 2/ potřeba vyšších dávek amfotericinu pro dosažení terapeutického efektu
- 3/ intolerance konvenčního amfotericinu B i přes odpovídající premedikaci
- 4/ preexistující renální postižení (ren. insuf.) vylučuje použití c-AmB
- 5/ zhoršování renálních funkcí při léčbě c-AmB (včetně kome-dikace nefrotoxicitymi léky)
- 6/ při léčbě c-AmB nelze (většinou z kardiálních důvodů) zajistit odpovídající hydrataci s doplněním elektrolytů.

ad b/ azoly

3/ Vfend (inf., tbl) (vorikonazol)

Mechanismus antimykotického účinku: fungicidní (jako jedi-

ný !) u vláknitých hub (aspergily, Fusaria, Scedosporium), fungistický u kandid.

Spektrum účinnosti: široké, stejné jak L-AmB a Itra, navíc je jako jediný skutečně účinný i u Fusarií (!) a Scedosporií.

Farmakokinetika: Malá molekula (350 kD), dobrý průnik do tkání, vazba na bílkoviny plasmy 58%, průnik do likvoru (50%) je vyšší než itra a AmB, nelineární farmakokinetika (vysycovací dávka 1. den - analogie s itraconazolem), kvantitativní biotransformace v játrech (izoenzymy P-450 = analogie s itraconazolem), resorpce orální formy nalačno 96% (= podobný režim jako itra p.o. soluče). Clearance 85% látky/24 hod.

Bezpečnostní profil: Jaterní biotransformace zatíží hepatocyt, u těžších jaterních lézí (Child Pugh A,B) je nutné redukovat dávku na 50% (cave: a/ hepatotoxicita b/ preexistující jaterní léze). Není nefrotoxický, vehikulum (derivát cyklodextrinu - SBECD) má parametry vylučování jako kreatinin. Při renální insuficienci (GF < 0.9 ml/sec) KI nitrožilní formy (kumulace vehikula) – lze podat orální formu.

Hlavní nežádoucí projevy - porucha visu (30%), i když přechodná a elevace JT. Kardiální deprese se nepotvrdila (na rozdíl od Itra-).

Lékové interakce: Biotransformace CyP450 (izoenzymy) je podstatou lékových interakcí, podobně jako u Itra (KI podání = omezení klinického použití). V praxi (transplantologie) nutné redukovat dávku cyklosporinu (50%), takrolimu (na 1/3), omeprazolu (50%), mykofenolát neovlivněn.

Dávkování: Dospělí (nad 40 kg): i.v. 1. den 6 mg/kg à 12 hodin, další dny 4 mg/kg à 12 hodin; per os: 1. den 400 mg à 12 hodin, dále 200 mg à 12 hodin.

Děti: i.v. 1. den 6 mg/kg à 12 hodin, další dny 4 mg/kg à 12 hodin; per os: 1. den 6 mg/kg à 12 hodin, další dny 4 mg/kg à 12 hodin Výhodou je přechod z i.v. formy na orální (stejně jako Itra) s možností dlouhodobější léčby u dlouhodobě neutropenických (high risk) dětí, u nichž většinou tak dlouho c-AmB nelze podávat. Nezanedbatelná je pak i ekonomická úspora p.o. léčby. Redukce dávky: těžší jaterní léze (Child-Pugh A,B) -50% udržovací dávka.

Klinické použití (klinické studie): Výsledky dvojité slepé studie (Vori vs. c-AMB) (Herbrecht 2002) u invazivních aspergilóz (RR 52,8% vs 31,6%; přežití 70,8% vs 57,9%) byly podkladem registrace Vori (FDA) jako léku 1. volby u prokázané (proven) a pravděpodobné (probable) aspergilózy. Empirická srovnávací otevřená studie Vori versus AmBisome (N= 837, Walsh 2002) v globálním hodnocení hraničně (26% vs 30%) neprokázala non-inferioritu (stanovisko FDA), i když v dílčích hodnoceních (vysoce riziková nemocní) byl Vori statisticky signifikantně lepší. Jde o velmi seriózní studii (počet nemocných, srovnání proti AmBisomu), která favorizuje Vori u nejtěžších nemocných.

Použití u dětí: U dětí v otevřené studii „compassionate basis“ po selhání konvenční léčby (Walsh 2002 (a); N= 69; věk 9 měsíců - 15 let; 42 dětí s aspergilózou) byla klinický odpověď ve 45 %, stabilizace u 7 %, přerušení u 7 % pro intoleranci. Hlavní NÚ byly elevace JT. Závěr- 2. linie po selhání jiných antimykotik.

Souhrn: Indikace: Vori je lék 1. volby u prokázané a pravděpodobné aspergilózy (Herbrecht 2002). Má nejlepší pozici u vysoce rizikových nemocných v empirické léčbě, lepší než tukové amfotericiny (Walsh 2002). Kontraindikací je zde těžké jaterní postižení. V jiných, nekomparabilních studiích vykazovaly dobré výsledky i liposomální amfotericiny. Vori je lék 1. volby u Fusarií (FDA) a Scedosporií (u nás našťastí téměř nejsou). Kombinace s caspofunginem. Určitým limitem použití jsou lékové interakce- podobně jako itraconazol (cave!). Nutná redukce dávky Vori u těžších jaterních lézí, u nejtěžších jaterních lézí (Child Pugh C) nejsou zkušenosti.

4/ **Sporanox (i.v., p.o. susp.) (itraconazol)**

Mechanismus antimykotického účinku: fungistický.

Spektrum účinnosti: Širokospektré - kandidy (vč. flukonazol

rezistentních), aspergily, kryptokoky; v zásadě shodné s amfotericiny včetně asociovaných s lipidy, i s „novými“ antimykotiky s protiaspergilovým účinkem (vorikonazol, caspofungin). Velmi dobře účinný i proti blastomykóze, histoplazmóze, sporotrichóze a kokcidioidomykóze u Penicillium marneffei. Liší se pouze u vzácných hub - neúčinný u Fusarií (viz vorikonazol) parazitů (Leishmania, Plasmodium – viz c-AmB, Abelcet, Amphocil), u zygomykózy (viz amfotericiny). Synergní účinek s makrofágy dosahuje až fungicidního efektu.

Farmakokinetika: Vysoká (99%) vazba na plazmatické bílkoviny, terapeutické koncentrace jsou ve většině tkání (včetně mozkové) a tělesných tekutinách, neproniká do likvoru, do moči, proniká do mateřského mléka. Biotransformace v játrech (izoenzymy cytochromu P-450 - CYP3A4), je zpomalena při poškození hepatocytu, je vylučován stolicí (55%) a močí (35%) jako neaktivní metabolity. Biologický poločas 15 - 35 hodin. Není eliminován hemodialýzou ani peritoneální dialýzou.

Farmakodynamika: Možná izolovaná hypokalémie(!), hypertriglyceridémie (9%), přechodná elevace jaterních enzymů (5%) (jaterní léze -relativní kontraindikace).

Lékové interakce, četné, některé velmi závažné (kontraindikace), v praxi např. cyklosporin, vincristin, statiny, antihistaminika...).

Bezpečnostní profil: relativně příznivý, cave interakce, městnavá ICHS.

Dávkování: 2x200 mg i.v. první dva dny, dále 1x 200 mg i.v. (nebo 2x200 mg orální soluče). Dávku nelze zvyšovat (nefrotoxicita vehikula).

Klinické použití (klinické studie): Jediná významnější srovnávací studie empirické léčby i.v. Itra vs. c-AmB (N=384, Boogaerts, 2001) prokázala statisticky nejméně stejný účinek jako c-AmB (RR 47% vs 38%), ale s lepší tolerancí (5% vs 54%). U plicní aspergilózy (Cailot 2001) v nekomparativní studii na malém souboru (N=31) byl RR 15/31=48% a stabilizace u 6/31 = 19%.

Použití u dětí: Nejsou k dispozici studie použití nitrožilního Itra u dětí.

Souhrn: Lék 2. volby v léčbě invazivních mykóz (kandidóza, aspergilóza). Kombinace s caspofunginem.

ad c/ **echinokandiny**

5/ Cancidas (i.v.) (caspofungin)

Mechanismus antimykotického účinku: fungicidní (jako jediný !) u kandid, fungistický u vláknitých hub.

Mechanismus účinku: zcela odlišný od dosavadních systémových antimykotik – inhibice syntézy buněčné stěny (inhibice syntézy b(1,3)-D-glukanu) – potenciál pro kombinace s jinými antimykotiky (+ Vori, AmB, Itra...).

Spektrum účinnosti: prakticky stejné (šírokospektré) jak u Itra, tak u L-AmB a vorikonazolu; vedle kandid (méně však na C. parapsilosis) a aspergilů účinný i na Saccharomyces cerevisiae, cystickou formu Pneumocystis carinii.

Významné: nebyla zjištěna primární rezistence kandid vůči caspo (= není substrátem multidrug transporterů (geny ERG11, MDR, CDR) /P-glykoprotein –eflux/.

Farmakokinetika: vysoká vazba na plazmat. bílkoviny (92%), velká molekula (1200 kD), distribuční objem 9,67 l, dobré koncentrace v tkáních, nejvyšší v plicích, slezině, akumulace játra, ledviny, GIT, neproniká do likvoru, do moči; mírně nelineární farmakokinetika (akumulace se zvyšováním dávky - vysycovací dávka - analogie s vori, itra). Biotransformace (spontánní degradace) v játrech, 2 hlavní metabolity potenciálně účinné, enzymatický systém není znám, ale nezatíží cytochrom. systém (není inhibitorem enzym. systému cytochromu P-450). Definitivní metabolity se vylučují do moči (41%), do stolice (34%). Není induktorem metabolismu CYP3A4 jiných látek (potenciál pro kombináční antimykotickou léčbu).

Bezpečnostní profil: je špatným substrátem enzymů cytochromu P-450 (minimum intetrakcí!), velmi (!) dobře tolerován (14% nezávažných nežádoucích účinků).

Lékové interakce: tacrolimus, mykofenolát (transplantologie) = bez omezení

cyklosporin, rifampicin (zvýší hladinu caspo o 30 %, resp. 65%, limit dávky u těžkých jaterních lézí); efavirenz, nevirapin, dexametazon, fenytoin, karbamazepin – zvýšit dávku caspo na 70mg/den.

Dávkování: pouze i.v forma, vysycovací dávka 70 mg l .den, dále 50 mg; u jaterní léze udržovací dávky 35 mg/den. Hmotnost nad 80 kg udržovací dávka 70 mg.

Klinické použití (klinické studie): Ve dvojité slepé studii (Mora Duarte 2002) invazivní kandidózy Caspo (N=109) proti c-AMB (N=115) dosáhl globálně podobných výsledků (RR 73,4% vs 61,7%) a ve specifikované skupině lepších (!) (RR 80,7 vs 64,9%) = alternativa 1. volby pro invazivní kandidózu (vedle c-AMB a flukonazolu) (Walsh 2002).

Zatím lék 2. volby po selhání konvenčních antimykotik (chybí výsledky dvojité slepé empirické studie proti AmBisomu). V otevřené studii (po selhání konvenčních antimykotik) u invazivní aspergilózy (Maertens 2000) RR=45 % (N=58); ve srovnání s c-AMB (historická kontrola N=206) byl caspo významně lepší (RR 49% vs 17%).

Použití u dětí: dosud jen sporadické zprávy (kazuistiky).

Souhrn: Specifický mechanismus účinku, velmi dobrá tolerance. Indikace: alternativa 1. volby invazivní kandidózy; lék 2. volby u těžkých, život ohrožujících mykotických infekcí; synergní v kombinacích (s vori, AmB /i lipidovými/, itra) - předpoklad vysoké účinnosti u kandidóz, aspergilóz. Definitivní postavení bude možné upřesnit po dokončení dvojité slepé prospektivní srovnávací (AmBisome) studie u febrilní neutropenie.

d/ antimetabolity

6/ Ancotil (i.v.) (flucytosin) (5-FC)

Mechanismus antimykotického účinku: fungistatický.

Spektrum účinnosti: úzké spektrum, časné rezistence; kandidy, kryptokoky, patogeny chromomýkózy (Phialophora, Cladosporium), nejistý proti aspergilům.

Farmakokinetika: hydrofilní; prakticky se neváže na plazmat. bílkoviny; vysoká biologická dostupnost (v účinné formě do moči /100x více než v plasmě/, i do likvoru) a široká orgánová distribuce (podobné flukonazolu). Koncentrace v plazmě pod 25 mg/l vedou k rychlé selekci rezistentních kmenů, hodnoty nad 100 mg/l jsou spojeny s neúměrným vzestupem toxicity - doporučeno monitorovat hladiny. Není biotransformován, v účinné formě vylučován do moči. Biologický poločas 3-6 hodin, při renální insuficienci je prodloužen. Eliminace hemodialýzou, peritoneální dialýzou. Podstata synergismu kombinace s AmB, jehož výsledkem je omezení rezistence k 5-FC a současně rozšíření jeho antimykotického spektra na původně necitlivé nebo málo citlivé původce, spočívá zejména ve snazším průniku do buněk a současně i usnadnění penetrace do těch buněk, do nichž by se 5-FC kvůli chybění transportních mechanismů nedostal. Dávku c-AMB lze v kombinaci efektivně redukovat na 1/3.

Lékové interakce: Cytosin-arabinosid může kompetitivně inhibovat jeho efekt, allopurinol naopak snižuje jeho myelotoxicitu aniž ovlivní antimykotický účinek. Dávku flucytosinu upravit při poruše renálních funkcí, jeho toxicitu zvyšují všechny léky omezující jeho renální vylučování.

Bezpečnostní profil: Určité procento 5-FC je činností anaerobních střevních bakterií konvertováno na cytostatikum 5-fluorouracil a tímto mechanismem je vysvětlována příčina myelotoxicity (granulocytopenie) flucytosinu.

5-FC je dodáván v isotonickém roztoku 0,9% NaCl, takže nemocný vážící 70 kg dostane při dávce 150 mg/kg/den celkem 1000 ml fyziologického roztoku a tedy 8,4 g NaCl denně (přetížení oběhu !). Pokud je 5-FC podáván s amfotericinem B, je přirozená substituce NaCl žádoucí.

Dávkování: 75-150 mg/kg/den - podávat rozděleně ve 3-4 dílčích dávkách po 6-8 hodinách.

Klinické použití: Vyžaduje složitý proces intracelulární aktiva-ce v účinné léčivo. S tím souvisí úzké spektrum účinnosti, vázané na přítomnost příslušných enzymů v buňce mikromycety a relativně časný výskyt získané rezistence. Proto se prakticky nepoužívá v monoterapii (pouze u dětí - kandidóza moč. systému), ale zejména v kombinaci s AmB, azoly a dalšími. Před léčbou i během ní je nutné kontrolovat citlivost. V kombinacích se dávka flucytosinu nemění. Nevýhodou je myelotoxicita a krátký biologický poločas, který vyžaduje časté denní dávkování. Z těchto důvodů se dnes používá jen okrajově.

V kombinaci s AmB se osvědčuje při léčbě kandidové a kryptokokové meningitidy, kandidové oftalmity a hepatosplenické kandidózy. Synergické působení s flukonazolem lze využít zejména při útočné léčbě kryptokokové meningitidy (není však lepší než c-AMB).

Použití u dětí: ano.

Souhrn: Výborné farmakokinetické vlastnosti. Lék do kombinací léčby -fluko, itra, c-AMB, lipidové AmB (kandidóza, kryptokokóza; ± aspergilóza).

ad 4. Přehled antimykotik v indikaci 1.a 2. volby u vybraných diagnóz

Indikace antimykotik u invazivní mykózy (nejčastějších agens):

Základní Dg	stupeň dg jistoty	Asp	Kand	lék 1. volby	léky 2. volby
akutní leukémie +	J, P	+		VORI*, c-AMB*	ABLC, ABCD, c-AMB CASPO*, ITRA*
alogení transplantace kostní dřeně	M	+		VORI, c-AMB*	ABLC, ABCD, CASPO*, ITRA*, ± 5-FC*
+ jiné malignity léčené	J		+	c-AMB*, CASPO*, FLU**	ABLC, ABCD, ITRA*, VORI, ± 5-FC*
vysokodávkovanou chemoterapií	P, M		+	c-AMB*	VORI*, CASPO*, ABLC, ABCD, ITRA*
transplantace orgánů	J, P	+		VORI*, c-AMB*	ABLC, ABCD, CASPO*, ITRA*
	M	+		c-AMB*	ABLC, ABCD, CASPO*, ITRA*, VORI
	J		+	c-AMB, FLU**	CASPO*, ABLC, ABCD, ITRA*, VORI
	P, M		+	c-AMB*	CASPO*, ABLC, ABCD, ITRA*, VORI*
HIV	J, P	+	+	VORI*	ABLC, ABCD, CASPO*, ITRA*
	M			c-AMB*	
Leishmaniáza	J			ABCD, ABLC	

Asp: aspergilóza, **Kand:** kandidóza; ◇: s nízkou incidencí, **J:** Dg jistá = cílená léčba, **P:** Dg. pravděpodobná= preemptivní léčba. **M:** Dg. možná = empirická léčba, ±: možné použít do kombinace

*pokud nejsou kontraindikace (lékové interakce, orgán.toxická...), **převážně Candida albicans,

c-AMB: konvenční amfotericin B (Amphotericin); **VORI:** vorikonazol (Vfend), **ABCD:** Abelcet, **ABLC:** Amphocil, **CASPO:** caspofungin (Cancidas), **ITRA:** itraconazol (Sporanox), **FLU:** flukonazol (Mycamax, Diflucan), **5-FC:** flucytosin (Ancotil)

Ad 5. Kvalifikovaný odhad počtu nemocných /rok, u nichž je možné předpokládat použití antimykotik se systémovým účinkem

hematologie cca	100-110
Dětská hematologie	25
HIV infekce	5-10
transplantace solidních orgánů	8-10
Leishmaniáza	5
jiné diagnózy splňující kritéria léčby	20
Celkem	170

ad 7. Kalkulace nákladů/rok spojených s použitím systémových antimykotik ve vybraných centrech (v cenách dle číselníku VZP platného od 1.1.2003). Výpočet vychází z doporu-

čené denní dávky x 14 resp. 21 dní a celková suma je dělena počtem dostupných antimykotik se systémovým efektem (viz výše). Takže celková částka, která vyjadřuje cenový průměr všech antimykotik, je nepřesná v tom smyslu, že některá antimykotika se budou užívat častěji (dražší?- levnější?), jiná méně často.

	Ceny x 14 dní léčby	Ceny x 21 dní léčby
dospělí (N=170) / rok	26 356 334	39 182 855
děti (N=25) /rok	1 916 221	2 858 850
Celkem/ rok	28 272 555	42 041 705

Literatura

Bogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. Ann Int Med 2001, 135,6: 412-22

Caillot D, Bassaris H, McGeer, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. CID; 2001,33:

Dodds ES, Drew RH, Perfect JR. Antifungal Pharmacodynamics: Review of the Literature and Clinical Applications. Pharmacotherapy 2000; 20(11):1335-1355

Haber J: Mezinárodní konsensus k definici invazivních mykotických infekcí u nemocných s maligním onemocněním a po transplantaci hematopoetických buněk. Transfuz.Hemat.dnes, 2002,2:72-76

Herbrecht et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. NEJM 2002; 347: 408-415

Johansen HK; Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia (Cochrane review). Cochrane Database Syst Rev 2000;36(3):CD000969

Lister J. Amphotericin B lipid complex (ABLC) in the treatment of invasive mycoses: The North American experience. Eur. J. Haematol, 1996, 56 (Suplement): 18-23

Kontoyiannis, 2001

Maertens 2000

Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. NEJM 2002;347:2020-9.

Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2000;30:662-678

Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. Clin Ther. 2002; 24(3):351-77

Walsh TJ (a), Lutsar I, Driscoll T et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. Pediatr Infect Dis J 2002 21(3):240-8

Walsh TJ (b), Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. NEJM, 2002; 24;346(4):225-34

Walsh TJ(c). Echinocandins an advance in the primary treatment of invasive candidiasis. NEJM 2002, 347, 5:2001