

Systémová antimykotická terapie u dětí – trendy, zkušenosti, doporučení

doc. MUDr. Petr Sedláček, CSc., MUDr. Petra Keslová

Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol a 2. LF UK Praha

Navzdory rozšiřujícímu se spektru antimykotik narůstá mezi příčinami morbidity a mortality u dětí s významnou primární či sekundární poruchou imunity podíl invazivních mykotických infekcí (IFI). Nejčastějšími původci jsou *Candida species* nebo *Aspergillus species*, ale narůstá incidence rezistentních a méně častých oportunních patogenů. Limitem použití řady nových účinných antimykotik u dětí (především novorozenců, kojenců a batolat) je nedostatek farmakokinetických a farmakodynamických dat. Proto některá antimykotika nemají licenci ani doporučené dávkování pro děti, některá mají doporučená dávkování pro děti až od určitého věku. Výsledkem špatně zvoleného dávkování může být inefektivita při poddávkování nebo neúměrné toxické projevy při předávkování antimykotika. Komplexní diagnostika a terapie IFI u dětí je specifická a vyžaduje široký tým zkušených specialistů s pediatrickou erudicí.

Klíčová slova: invazivní mykotické infekce, systémová léčba, antimykotika, kvasinky, vláknité houby, děti.

Systemic antifungal therapy in children – trends, experience, recommendation

Despite enlarged spectrum of antifungal drugs invasive fungal infection (IFI) as a proportion of morbidity and mortality in children with severe primary or secondary immunodeficiency is increasing. *Candida species* and *Aspergillus species* are the most common pathogens, but incidence of resistant and other less frequent opportunistic pathogens is increasing. Use of several new effective antifungal drugs in children (especially neonates, infants and toddlers) is limited by lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic data. Therefore some of these drugs are not licensed in children and dosing is not established. Some recommendation is available only in children since certain age category. Inappropriate dosing may result in ineffective therapy when underdosed or excessive toxicity if overdosed. Complex diagnostics and therapy of IFI in children is specific and requires broad team of experienced specialists with proper pediatric background.

Key words: invasive fungal infection, systemic therapy, antifungal agents, yeasts, molds, children.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(5): 316–321

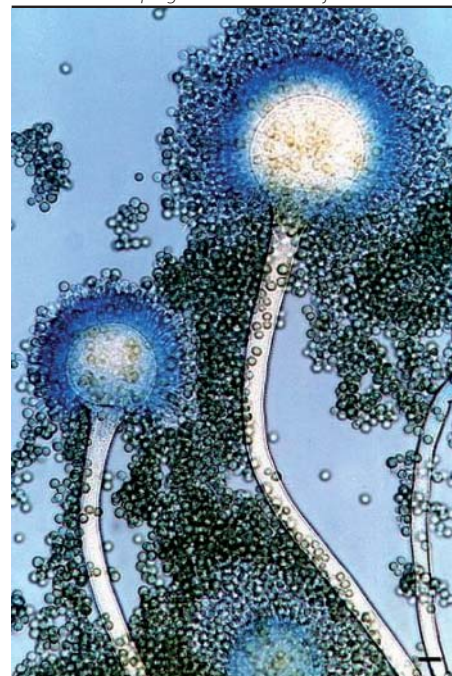
Úvod

Navzdory rozšiřujícímu se spektru nových a zdokonalených antimykotik narůstá mezi příčinami morbidity a mortality u dětských pacientů s významnou primární či sekundární poruchou imunity podíl invazivních mykotických infekcí (IFI) (1). Vysokodávkovaná chemoterapie a/nebo imunosuprese, alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby s narůstajícím podílem nepříbuzenských dárců, to vše je příčinou významného počtu pacientů s touto život ohrožující komplikací. Další rizikovou skupinou v rámci pediatrie jsou nedonošenci, patologičtí novorozenci a pacienti hospitalizovaní na jednotkách intenzivní péče s orgánovými dysfunkcemi. Pro péči o pacienty s maligním onemocněním a/nebo po alogenní transplantaci krvetvorby jsou publikována různá doporučení v prevenci a léčbě IFI, jejich lokální uplatnění se může lišit v závislosti na místní epidemiologické situaci, dostupnosti léků a diagnostických metod. U dětských pacientů jiných rizikových skupin ale nejsou vzhledem k malým počtům pacientů a vysoké heterogenitě souborů k dispozici žádná jednoznačná doporučení. Nejčastějšími původci IFI u významně imunosuprimovaných pacientů

jsou houby rodů *Candida* a *Aspergillus* (obrázek 1). Nárůstem počtu pacientů s hlubokou poruchou imunity a selektivním tlakem antimykotik narůstá též incidence rezistentních kmenů (především v rámci kandid) a méně častých oportunních patogenů (*Zygomycetes*, *Fusarium*). U dětí hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče jsou nejčastějším patogenem kandidy. Diagnostika IFI u dětí má také svá specifika. Setkáváme se s falešně pozitivními i falešně negativními výsledky sérologických vyšetření (především galaktomananu) a s méně typickými nálezy na zobrazovacích vyšetřeních (CT obraz plicní aspergilózy, ...). Vyšetření CT jsou u dětí do 5–7 let prováděna v celkové anestézii a interpretace hypoventilačních změn pak může být obtížnější. Vyšetření sputa je u mladších dětí prakticky nemožné pro nedostatečnou spolupráci. Invazivní diagnostika může být především u velmi malých dětí též rizikovější a technicky hůře proveditelná. Proto je komplexní diagnostika u dětí limitována a nelze automaticky a nekriticky převzít zkušenosti získané na souborech dospělých pacientů. Byl prokázán velmi dobrý efekt nových antimykotik ze skupin triazolů 2. generace a echinokandinů

v první léčebné linii či v záchranné léčbě při nižší toxicitě léčby. Limitem jejich použití u dětí (především novorozenců, kojenců a batolat) je však nedostatek farmakokinetických a farmakodynamických dat. Některá antimykotika

Obrázek 1. *Aspergillus flavus* – zdroj: www.vscht.cz



proto nemají licenci ani doporučené dávkování pro děti, některá mají doporučená dávkování pro děti až od určitého věku (tabulka 1) (2–8). Výsledkem špatně zvoleného dávkování může být na straně jedné inefektivita při podávání, na straně druhé neúměrné toxické projevy při předávkování antimykotika. Při podávání především perorálních forem azolů je zvláště u dětí nezbytné pravidelně monitorovat jejich hladiny v krvi, ale pro polyeny či echinokandiny tato možnost není v klinické praxi zavedena. Dalším problémem dlouhodobé léčby či prevence IFI perorálními triazoly u dětí je velká míra nedostatečné spolupráce (compliance) ze strany dospívajících (9).

Dávkování antimykotik

Z důvodů dramatických změn poměrů mezi povrchem těla a tělesnou hmotností od narození do věku dospívání není v celkové pediatrické populaci možné stanovit konzistentní dávkování na základě hmotnosti či povrchu. Vhodnější je zvláště u mladších dětí vypočítávat dávku podle tělesného povrchu. Je nutno vzít do úvahy i na věku závislé funkční charakteristiky jater a ledvin. Zjevně samostatnou kategorií v rámci dětského věku jsou proto nedonošenci a novorozenci. Obecně je eliminace léků u dětí proti dospělým významně rychlejší, poměrné dávky léků jsou proto u dětí zpravidla vyšší. V některých případech je vhodné zkrácení intervalu mezi jednotlivými dávkami (3, 7, 10). Dávkování antimykotik se též řídí indikací, protože v případě profylaktické léčby je u řady antimykotik používána nižší než terapeutická dávka. V případě cílené léčby známého patogena je vhodné dávku přizpůsobit s ohledem na citlivost patogenů vůči užitému antimykotiku (vyšetření citlivosti in vitro; tabulka 2). Infekce způsobené dobře citlivými kvasinkami je možno úspěšně léčit nižšími dávkami, jiné kvasinky však vyžadují vyšší dávky pro citlivost v závislosti na dávce. V případě onemocnění způsobených vláknitými houbami je nutno používat dávky vysoké, a to především v situaci méně optimální citlivosti patogenů na použité antimykotikum či v případě infekce v místě, do kterého je průnik antimykotika snížen (například u hemato-encefalické bariéry). V takovém případě je často doporučováno kombinovat systémovou léčbu s místním chirurgickým ošetřením (odstraněním ložiska plísňe). Problematika účinnosti antimykotika při léčbě mykotické infekce lokalizované v centrálním nervovém systému (CNS), v závislosti na koncentraci léku dosahované v mozkomíšním moku, je předmětem mnoha experimentálních studií.

Řady kazuistik totiž potvrzují příznivý empirický účinek antimykotik (polyenů, echinokandinů, posakonazolu) navzdory jejich nízkému průniku do mozkomíšního moku. Důležitým parametrem k průkazu event. účinnosti konkrétního antimykotika je zřejmě též koncentrace dosahovaná v jednotlivých kompartmentech tkáně CNS. V souvislosti se souběžným podáváním antimykotik a jiných léků (imunosupresiva, antibiotika, cytostatika) dochází především ve skupině azolů k významným lékovým interakcím, které mohou v důsledku výrazně snižovat i zvyšovat hladiny antimykotik i ostatních léků. Důsledkem takového ovlivnění pak může být selhání terapie, nebo naopak vystupňování nežádoucích účinků léčiva. Je proto vhodné volit léky, u kterých je riziko interakcí malé nebo žádné, a tam, kde je to možné, hladiny používaných léků pravidelně monitorovat.

Antimykotika

Amfotericin B a jeho preparáty

Amfotericin B deoxycholát (cAmB) je po řadu desetiletí známé antimykotikum se širokým spektrem účinnosti proti různým druhům kvasinek a vláknitých plísň. Hlavní indikací je proto pravděpodobná či možná mykotická infekce. Lékem první volby je především u prokázané zygomykózy. Zkušenosti s jeho podáváním jsou proto velké, a to i v dětské populaci včetně novorozenců. Patří do skupiny polyenů. Je vhodný pro systémové podávání, jeho perorální forma se ve střevě prakticky nevstřebává, a nemá proto významnější roli v profylaxi a vůbec ne v léčbě systémových mykóz. V systémovém podání překračuje placentární bariéru, jeho průnik hemato-encefalickou bariérou je problematický, pravděpodobně vyšší při narušení bariéry probíhající infekcí. Kromě standardního podání do žilního řečiště se parenterální forma amfotericinu může podávat inhalačně při prevenci respirační infekce vláknitými houbami, nebo v podpůrné léčbě infekce plic či vedlejších nosních dutin. Amfotericin lze též aplikovat přímo do tělních dutin, mozkomíšního moku, sklivce apod. Přestože eliminace amfotericinu B je u dětí rychlejší a tolerance léku lepší, základní dávkování je stejné jako u dospělých. Při závažné infekci (zygomykóza, postižení CNS) je možno dle tolerance podávat dávky vyšší (u lipidových forem minimálně 5 mg/kg). Mezi nežádoucí účinky patří například iontová dysbalance, preventivní zvýšená substituce především draslíku, hořčíku a sodíku je proto nezbytná. Amfotericin je významně nefrotoxický, jeho nefrotoxicitu dále zvyšuje souběžné podávání dalších nefrotoxických

léků (cyklosporin A, aminoglykosidy, cytostatika, virostatika, ...). Součástí podpůrné léčby je proto adekvátně zvýšená hydratace pacienta. Při infuzi amfotericinu dochází k uvolnění řady cytokinů z monocytů do krve, což může způsobovat klinické obtíže – třes, teplotu, nevolnost, bolesti svalů a kloubů apod. Proto je vhodné před podáním především prvních dávek amfotericinu použít premedikaci (antipyretika, hydrokortizon, antihistaminika, meperidin, ...) a/nebo infuzi podávat pomaleji. S delší dobou pravidelného podávání riziko těchto projevů klesá a premedikaci je pak možno postupně redukovat. V kombinované léčbě mykóz je nevhodné kombinovat amfotericin s azoly (riziko antagonizmu), naopak kombinace s echinokandiny je vhodná (aditivní či synergický efekt) a v léčbě zygomykóz pravděpodobně velmi účinná (11). Nové lipidové formy amfotericinu (ABLC – lipidový komplex, ABCD – koloidní disperze a L-AmB – liposomální) jsou méně nefrotoxické, mají nižší výskyt reakcí spojených s infuzí (12) a některé mají pravděpodobně lepší průnik přes hemato-encefalickou bariéru. Účinnost lipidových forem je však bez významnějších rozdílů. Hlavní výhodou při nižší toxicitě je skutečnost, že léčbu není nutno přerušovat či dávky redukovat, proto celkový efekt v léčbě mykózy je proti hůře tolerovanému amfotericin B deoxycholátu lepší. Jejich širšímu použití brání především významně vyšší cena. Pro zajištění stejného efektu je nutno podávat ve srovnání se standardním amfotericinem (cAmB) vyšší dávky. Nejlépe tolerovaný L-AmB není v České republice běžně dostupný.

Azoly

Jsou v užívání již od 70. let 20. století. Azoly jsou metabolizovány v játrech. Inhibují biotransformační enzymy fungálního cytochromu P450, které mají klíčovou roli v syntéze ergosterolu buněčné membrány hub. Různá afinita azolů též k některým izoenzymům lidského cytochromu P450 je podkladem lékových interakcí či kompetice v metabolických procesech u člověka. K dalším mechanismům, které ovlivňují lékové interakce, patří interakce azolů s transportními proteiny a nukleárními receptory. Spektrum účinnosti azolů se liší a vývoj dalších léků v této skupině jistě není u konce (13).

Flukonazol

Nejužší spektrum ve skupině triazolů má triazolový derivát první generace – flukonazol. Je citlivý na většinu patogenů rodu *Candida* species s horší citlivostí na *C. glabrata* a primární rezistencí na *C. krusei*. Vzácně se objevuje zřejmě získaná rezistence flukonazolu i na některé kme-

Tabulka 1. Dávkování antimykotik u dětí v léčbě systémové mykotické infekce (2–8)

	antimykotikum	věk – roky	dávka/den	interval	licence od
azoly	Flukonazol				
	cps., susp.	0–18	8–12 mg/kg	1–2 x denně	novorozenci
	Flukonazol				
	inj.	1–2 týdny	8–12 mg/kg	1x/72 hod.	novorozenci
		3–4 týdny	8–12 mg/kg	1x/48 hod.	
		0–18	8–12 mg/kg	1–2x denně	
	Itrakonazol				
	cps., susp.	0–18	6–10 mg/kg	2x denně	od 18 let
	Itrakonazol				
	inj.	0–18	5–10 mg/kg	2x denně	od 18 let
	Vorikonazol				
	cps., susp.	pod 40 kg	4–8(–10) mg/kg (max. 200 mg)	2x denně	od 2 let
		nad 40 kg	400 mg		
	Vorikonazol				
	inj.	2–12	14(–20) mg/kg		
		13–18		2x denně	od 2 let
		1. den	12 mg/kg (max. 100 mg)		
		od 2. dne	8 mg/kg (max. 100 mg)		
echino- kandiny	Posakonazol				
	cps., susp.	0–7	18–20 mg/kg		
		8–18	800 mg	2–4x denně	od 18 let
	Kaspofungin				
	inj.	nedonošenci	25 mg/m ²		
		kojenci		1x denně	od 2 let
		1. a 2. den	1 mg/kg		
		od 3. dne	2 mg/kg		
		2–18			
		1. den	70 mg/m ² (max. 70 mg)		
		od 2. dne	50 mg/m ² (max. 50 mg)		
	Mikafungin				
polyeny		0–8	(2–)4,5 mg/kg (max. 100 mg)		
	inj.	pod 40 kg	2–4,5 mg/kg (max. 100 mg)	1x denně	novorozenci
		nad 40 kg	100 mg/den		
	Anidulafungin				
		2–18			
	inj.	1. den	3 mg/kg (max. 100 mg)	1x denně	od 18 let
		od 2. dne	1,5 mg/kg (max. 100 mg)		
	Amfotericin B				
	deoxycholat	0–18	1–1,5 mg/kg	1x denně	novorozenci
	cAmB				
	inj.				
	Amfotericin B				
	lipidový komplex	0–18	5 mg/kg	1x denně	novorozenci
	ABLC				
	inj.				
	Amfotericin B				
	koloidní disperze	0–18	(3–) 5 mg/kg	1x denně	novorozenci
	ABCD				
	inj.				
	Amfotericin B				
	lipozomální	0–18	3–5 (10) mg/kg	1x denně	novorozenci
	L-AmB				
	inj.				

Tabulka 2. Přehled senzitivity a rezistencí plísň na systémová antimykotika

	S	R, I, SDD
Flukonazol	<i>Candida sp.</i>	<i>C. krusei</i>
	<i>Cryptococcus sp.</i>	<i>C. glabrata</i>
	<i>Coccidioides</i>	<i>Aspergillus sp.</i>
	<i>Histoplasma</i>	<i>Zygomycetes</i>
	<i>Trichosporon sp.</i>	<i>Scedosporium sp.</i>
		<i>Fusarium sp.</i>
Itrakonazol	dtto	<i>C. krusei</i>
	<i>Aspergillus sp.</i>	<i>C. glabrata</i>
		<i>Zygomycetes</i>
		<i>Scedosporium sp.</i>
		<i>Fusarium sp.</i>
Vorikonazol	dtto	<i>C. glabrata</i>
	<i>Aspergillus sp.</i>	<i>Zygomycetes</i>
	<i>Fusarium sp.</i>	
	<i>Scedosporium sp.</i>	
Posakonazol	dtto	
	<i>Aspergillus sp.</i>	<i>C. glabrata</i>
	<i>Fusarium sp.</i>	
	<i>Scedosporium sp.</i>	
Polyeny	dtto	<i>C. lusitaniae</i>
	<i>Aspergillus sp.</i>	
	<i>Fusarium sp.</i>	
	<i>Scedosporium sp.</i>	
Echinokandiny	<i>Candida sp.</i>	<i>C. parapsilosis</i>
	<i>Aspergillus sp.</i>	<i>Zygomycetes</i>
		<i>Fusarium sp.</i>
		<i>Scedosporium</i>
		<i>Cryptococcus sp.</i>
		<i>Histoplasma</i>
		<i>Trichosporon sp.</i>

Pozn.: Ačkoliv rod je obecně citlivý (S – susceptible), některé druhy mohou být primárně nebo sekundárně rezistentní (R – resistant), popřípadě citlivé intermediárně nebo v závislosti na dávce (I – intermediately susceptible, SDD – susceptible dose – dependent)

ny *Candida albicans*. Významnou je jeho citlivost vůči *Cryptococcus neoformans* (kryptokoková meningitida). Flukonazol je netoxický, dobře tolerovaný a má vhodnou parenterální i perorální formu (kapsle, soluce). Dobře proniká do tkání i tělesných tekutin – do mozkomíšního moku i tkání centrálního nervového systému, do moči, do střeva, do nitroočních tekutin, do mateřského mléka. Bezpečnost flukonazolu je prověřena u dětí ve všech věkových kategoriích. Dávkování je u dětí s ohledem na rychlejší eliminaci (výjimkou jsou nedonošenci a novorozenci) doporučováno na horní hranici doporučených dávek (až 12 mg/kg). Přestože je poločas eliminace u dětí kratší, není nutno podávat lék v kratších intervalech, protože podstatným farmakodynamickým parametrem pro účinnost je expozice

v čase (4, 14). Vzhledem k narůstajícímu výskytu non-albicans species, méně citlivých či rezistentních na flukonazol, je vhodnější s přihlédnutím k lokální epidemiologické situaci nemocnice i pacienta (kolonizace) zahájit léčbu systémové kandidové infekce echinokandinem s možností deeskalace na flukonazol po ověření druhu a citlivosti kandidy (E-test).

Itrakonazol

Itrakonazol je druhým zástupcem triazolů první generace. Oproti flukonazolu má mnohem širší spektrum účinku, a to i proti některým vláknitým houbám. Méně citlivým druhem bývá *Candida glabrata*. Zkušenosti s jeho podáváním v prevenci či léčbě u dětí ale nejsou dostatečné (8). Oficiálně není jeho podávání u dětí indiko-

váno. Perorální forma v kapslích je velmi špatně vstřebatelná. Orální suspenze se vstřebává lépe, ale u mnohých pacientů je limitem jejího použití vysoký výskyt gastrointestinální intolerance. Lék ve formě suspenze (na rozdíl od kapslí) by měl být z důvodu lepšího vstřebávání podáván nalačno. Nezbytnou součástí léčby itrakonazolem je monitorování plazmatických hladin a úprava dávek. S parenterálním podáváním itrakonazolu je málo zkušeností jak u dospělých, tak u dětí (8, 15). Itrakonazol neproniká přes hemato-encefalickou bariéru. Itrakonazol má také v rámci azolů nejvíce vyjádřené lékové interakce a jeho souběžné podávání s některými léky je relativně kontraindikováno. Souběžné podávání s rifampicinem vede k rychlé eliminaci itrakonazolu, takže je neúčinný. Podávání itrakonazolu (ale i posakonazolu) souběžně s vinkristinem významně zvyšuje riziko neurotoxicity s obrazem těžké periferní neuropatie, křečí, afonie u kojenců, obstipace až paralýzy střev (16). Konkomitantní podávání s busulfanem zřejmě zvyšuje riziko následné venookluzivní nemoci jater.

Vorikonazol

Vorikonazol, fungicidní triazol druhé generace, je dostupný v parenterální i v orální formě (tablety, suspenze). Je indikován u dospělých a u dětí od dvou let věku. Preparát je účinný v léčbě většiny druhů *Candida* a *Aspergillus* species, i když má sníženou citlivost vůči některým zástupcům kandid (*C. glabrata* a *C. krusei*) a není vůbec aktivní proti *Zygomycetes*. Je lékem první volby u prokázané aspergilózy. Velmi dobře proniká do tkání a mozkomíšního moku, je proto plně indikován u aspergilózy postihující centrální nervový systém (CNS). Z hlediska lékových interakcí je nutno zvažovat souběžné podávání jiných léků stejně jako v případě itrakonazolu či posakonazolu (vinkristin, omeprazol, cyklosporin A, takrolimus, sirolimus, busulfan, rifampicin, benzodiazepiny, fenytoin). Vzhledem k rozdílnému metabolismu v konkrétních situacích či u konkrétního pacienta je nutno pravidelně monitorovat plazmatické hladiny léku a upravovat dávku. Eliminace vorikonazolu u dětí je vyšší, proto potřebná dávka je u dětí vyšší, a to odlišně v rámci různých věkových kategorií dětské populace (17). Proti itrakonazolu je vorikonazol mnohem lépe tolerován ze strany gastrointestinálního traktu. V průběhu podávání může mj. dojít k vzestupu transamináz a k přechodným zrakovým obtížím (18). Vlastní vorikonazol není nefrotoxický, proto při nefropatii není nutná úprava dávkování perorálního preparátu. U parenterální

formy není nefrotoxicita způsobena aktivní léčivou substancí, ale akumulujícím se nefrotoickým vehikulem (SBECD – sulfobutyléter-beta-cyklohextrín). Tato nefrotoxicita je ale signifikantně nižší i proti liposomálnímu amphotericinu B (L-AmB) (19, 20).

Posakonazol

Posakonazol je lipofilní triazol druhé generace s vysokou účinností vůči širokému spektru kvasinek i vláknitých hub, a to včetně patogenů s rezistencí vůči jiným azolům, polyenům či echinokandinům (*C. glabrata*, *C. krusei*, *A. terreus*, *Fusarium species*, *Zygomycetes*). Jeho širšímu užívání u dětí brání nedostatek dat o farmakokinetice, preparát nemá proto oficiální schválení pro podávání dětem (6). Posakonazol je dostupný pouze v perorální formě. Jeho dostupnost je významně závislá na kvalitě vstřebávání z trávicího traktu. Nejlepší vstřebávání je při podání soluče s tučnou stravou, nízké hladiny jsou detekovány při standardním dávkování u pacientů s mukozitidou, průjem a/ nebo s příjmem soluče nalačno. V případě mukozitidy je doporučováno celkovou denní dávku rozdělit až do 4 denních dávek. Na rozdíl od ostatních azolů metabolismus posakonazolu neprobíhá přes cytochrom P450, a spektrum interakcí s jinými léčivy je proto menší (metabolismus přes cytochrom P3A4). Indikací k podání posakonazolu je v rámci široké senzitivity preparátu léčba druhé volby invazivních mykóz při netoleranci jiných antimykotik a primární profylaxe u pacientů v průběhu intenzivní chemoterapie akutní myeloidní leukémie, myelodysplastického syndromu a u pacientů po transplantaci kmenových buněk krvetvorby i v případě souběžné reakce štěpu proti hostiteli. Lék je hodnotnou alternativou k dlouhodobé sekundární ambulantní profylaxi u pacientů s prokázanou či pravděpodobnou mykotickou infekcí.

Echinokandiny

Echinokandiny jsou svébytnou a rozšiřující se skupinou antimykotik. Inhibují syntázu 1,3-beta-D-glukanu, který je významnou součástí buněčné stěny (polymery glukanu) velké části patogenních hub, ale nevyskytuje se u savců. Proto jsou echinokandiny pro savce netoxické. Dosud získaná data ukazují, že momentálně dostupné preparáty (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) se v principu od sebe neliší v senzitivě, farmakokinetice, bezpečnosti či antifungálním účinku. Echinokandiny jsou dostupné pouze v parenterální formě. Echinokandiny podle dosavadních zkušeností nepronikají dostatečně přes hemato-encefalickou bariéru, koncentrace

dosahované v mozkomíšním moku jsou minimální. V této indikaci probíhají experimentální studie s podáváním významně vyšších dávek (mikafungin).

Jsou účinné v léčbě infekcí způsobených především kvasinkami a aspergily. Oficiální indikaci v léčbě (refrakterní) aspergilózy má ale zatím pouze kaspofungin. Novou kapitolou je tzv. „class efekt“ kombinace lipidových forem polyenů s echinokandiny (ABLC + kaspofungin, L-AmB + mikafungin nebo anidulafungin) v léčbě invazivní zygomykózy. Klinické zkušenosti jsou zatím velmi omezené, ale výsledky jsou překvapivě nadějně. Echinokandin zřejmě narušuje buněčnou stěnu zygomycet a usnadňuje průnik účinného amfotericinu B (11). Lékové interakce jsou proti azolům méně významné, ale vyskytují se.

Kaspofungin

Kaspofungin je používán již řadu let, schválené použití u dětí od dvou let věku má od počátku roku 2009. Původně u dětí doporučované dávkování, stanovované výpočtem dávky z hmotnosti (1 mg/kg), bylo často nedostatečné, dosahované plazmatické hladiny byly nízké a zřejmě neúčinné. Eliminace u dětí od dvou do 11 let je totiž proti starším dětem a dospělým urychlená. V současné době je proto doporučováno dávkou stanovovat podle tělesného povrchu (50 mg/m²). Naopak podávání vysokých dávek není doporučováno pro kontraproduktivní efekt vysokých dávek na růst kvasinek (21). Kaspofungin je indikován jako lék první volby především u oběhově nestabilních pacientů s orgánovým selháváním, u kterých je pravděpodobná či prokázaná kvasinková infekce. Kaspofungin je lékem další volby při intoleranci jiných antimykotik v léčbě kvasinkové či refrakterní aspergilové invazivní infekce. Je výborným lékem v kombinacích při invazivní mykóze nejasné etiologie, ale i pro pacienty v pokročilé fázi aspergilózy a nepřímým efektem zřejmě i zygomykózy. Rezistence kandid vůči kaspofunginu je velmi raritní.

Mikafungin

Mikafungin je dosud jediným zástupcem echinokandinů, který je schválen pro užití u dětí včetně nedonošenců (22), novorozenců a kojenčů. V prevenci a léčbě invazivních kandidových infekcí prokázal stejnou účinnost (non-inferioritu) a signifikantně nižší toxicitu ve srovnání s L-AmB (23). Spektrum aktivity je velmi podobné s kaspofunginem a srovnávací studie prokázala stejnou účinnost i bezpečnost obou prepa-

rátů v léčbě invazivní kandidové infekce (24). Mikafungin má lineární farmakokinetiku, pro zajištění lepšího efektu je proto možno dávky eskalovat. Dávka 2 mg/kg u dětí je srovnatelná s denní dávkou 100 mg u dospělých, ale u mladších dětí, především nedonošenců, novorozenců a dětí do dvou let věku, je vhodné v léčebné indikaci (mimo profylaxi) k zajištění účinných plazmatických hladin léku používat dávky vyšší (až 4,5 mg/kg). Mikafungin podávaný ve vyšších dávkách (nad 2 mg/kg) proniká do některých kompartmentů CNS, ale koncentrace léku dosahované v mozkomíšním moku jsou velmi nízké. K nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkům mikafunginu patří průjem, zvracení a bolesti hlavy.

Anidulafungin

Anidulafungin je indikován v léčbě invazivní kvasinkové infekce u dospělých pacientů mimo neutropenii. Spektrum účinnosti je zcela srovnatelné s ostatními echinokandiny (tzv. „class efekt“). Zkušenosti s podáváním u dětí jsou sporadické, proto anidulafungin nemá schválenou indikaci pro podávání u dětí (25). V rámci echinokandinů má nejpříznivější metabolismus, je proto nejšetrnější variantou u pacientů s multi-orgánovým selháváním a/ nebo s významnou hepatopatií.

Závěr

Stále narůstá počet dětí v riziku invazivní mykózy v důsledku léčby maligního onemocnění, systémových autoimunit, transplantací kmenových buněk krvetvorby či orgánových transplantací, vrozených či získaných poruch imunity (včetně pacientů s AIDS). Nové triazoly mají širší spektrum účinnosti. Vorikonazol je lékem první volby v léčbě invazivní aspergilózy, posakonazol je vhodným lékem pro primární či sekundární profylaxi mykóz včetně zygomykózy. Velmi dobře tolerované, netoxické echinokandiny s nízkým rizikem lékových interakcí jsou vysoce účinné v léčbě invazivní kandidové infekce a jsou velmi dobrým lékem do kombinované léčby. Bohužel užití velké části širokospektrých antimykotik je u dětí v různých věkových kategoriích komplikováno nedostatkem dat, na jejichž základě by bylo možné stanovit správnou dávku a interval podávání k zajištění účinných a netoxických hladin antimykotik. Příčin neúspěchu systémové léčby invazivní mykotické infekce může být řada, patří mezi ně pozdní a nepřesná diagnóza, setrvalé špatný stav imunity, orgánové selhávání, špatná místní dostupnost *in vitro* účinného antimykotika apod.

Podpořeno výzkumným záměrem
VZ MZ ČR – FN v Motole č. 0064203.

Literatura

1. Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007; 166(11): 1099–1117.
2. Zaoutis TE, Benjamin DK, Steinbach WJ. Antifungal treatment in pediatric patients. *Drug Resist Updat* 2005; 8(4): 235–245.
3. Steinbach WJ, Benjamin DK. New antifungal agents under development in children and neonates. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18(6): 484–489.
4. Almirante B, Rodríguez D. Antifungal agents in neonates: issues and recommendations. *Paediatr Drugs* 2007; 9(5): 311–321.
5. Lehnbecher T, Mousset S, Sorensen J, Bohme A. Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses* 2009; 52(2): 107–117.
6. Groll AH, Lehnbecher T. Posaconazole for paediatric patients: status of development and future perspectives. *Mycoses* 2008; 51 Suppl 2: 5–11.
7. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics* 2007; 119(4): 772–784.
8. Grigull L, Kuehlke O, Beilken A, et al. Intravenous and oral sequential itraconazole antifungal prophylaxis in paediatric stem cell transplantation recipients: a pilot study for evaluation of safety and efficacy. *Pediatr Transplant* 2007; 11(3): 261–266.
9. Lehnbecher T, Laws HJ, Boehm A, et al. Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *Eur J Cancer* 2008; 44(13): 1861–1865.
10. Nath CE, McLachlan AJ, Shaw PJ, Coakley JC, Earl JW. Amphotericin B dose optimization in children with malignant diseases. *Chemotherapy* 2007; 53(2): 142–147.
11. Reed C, Bryant R, Ibrahim AS, et al. Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3): 364–371.
12. Kolve H, Ahlke E, Fegeler W, Ritter J, Jurgens H, Groll AH. Safety, tolerance and outcome of treatment with liposomal amphotericin B in paediatric patients with cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(2): 383–387.
13. Krausova L, Grim J, Pavek P. Azole antimycotics: mechanism of drug-drug interactions. *Klin Farmakol Farm* 2009; 23(2): 86–89.
14. Chiou CC, Walsh TJ, Groll AH. Clinical pharmacology of antifungal agents in pediatric patients. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(15): 2465–2489.
15. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, 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. *Clin Infect Dis* 2001; 33(8): e83–90.
16. Bermudez M, Fuster JL, Llinares E, Galera A, Gonzalez C. Itraconazole-related increased vincristine neurotoxicity: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(7): 389–392.
17. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single – or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(6): 2166–2172.
18. Eiden C, Peyriere H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007; 41(5): 755–763.
19. Walsh TJ, 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; 346(4): 225–234.
20. Abel S, Allan R, Gandelman K, Tomaszewski K, Webb DJ, Wood ND. Pharmacokinetics, safety and tolerance of voriconazole in renally impaired subjects: two prospective, multicentre, open-label, parallel-group volunteer studies. *Clin Drug Investig* 2008; 28(7): 409–420.
21. Stevens DA, White TC, Perlin DS, Selitrennikoff CP. Studies of the paradoxical effect of caspofungin at high drug concentrations. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51(3): 173–178.
22. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD, et al. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(12): 1110–1115.
23. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(9): 820–826.
24. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(7): 883–893.
25. Benjamin DK, Jr., Driscoll T, Seibel NL, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(2): 632–638.

doc. MUDr. Petr Sedláček, CSc.

Klinika dětské hematologie a onkologie
FN v Motole a 2. LF UK
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
petr.sedlacek@lfmotol.cuni.cz

