

S infuzí spojená akutní nežádoucí reakce různých lékových forem Amphotericinu B

Renata Foralová¹, Peter Múdry¹, Lenka Dubská², Michal Kýr¹, Stefan Weiler³,
Romuald Bellmann³, Dalibor Valík², Jaroslav Štěrbá¹

¹Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

²Oddělení laboratorní medicíny Masarykův onkologický ústav Brno

³Department of Internal Medicine, Inflammation Research Laboratory, Innsbruck Medical School

Invasivní mykotická onemocnění patří k závažným život ohrožujícím stavům imunokompromitovaných pacientů. Zavedení antimykotika Amphotericinu B (AmB), respektive jeho různých lékových forem, do klinické praxe vedlo k výraznému zlepšení léčebných výsledků a ke snížení mortality imunokompromitovaných pacientů s prokázanou nebo předpokládanou invazivní mykózou (1). Limitací zůstává jeho toxicita – akutní a opožděná nefrotoxicita a akutní s infuzí spojená nežádoucí reakce (Infusion – related reaction – IRR). Nefrotoxicita je nyní ovlivnitelná volbou vhodné lékové formy AmB a adekvátní podpůrnou péčí, především hyperhydratací (2). IRR v podobě pyrexie, třesavky, zimnice však zatím zcela odstranitelná není a ani zavedení premedikace s výjimkou kortikoidů příliš neovlivnilo incidenci IRR (3). Vzhledem k nejasné patogenезi IRR a jen ojedinělým systematickým prospektivním studiím, vedly snahy o minimalizaci IRR k prospektivní studii u pediatrických onkologických pacientů s indikovaným podáním AmB. Flowcytometrické stanovení subpopulací lymfocytů a stanovení hladin interleukinů v korelaci s plazmatickými hladinami AmB, s klinickou incidencí IRR, lékovou formou AmB a s typem premedikace svědčí pro intimní vztah změny v množství paměťových efektorových Th lymfocytů a v interleukinovém spektru a incidenci IRR.

Klíčová slova: Amphotericin B, toxicita, invazivní mykóza, akutní nežádoucí reakce.

Infusion – related acute reaction in patient receiving different forms of Amphotericin B

The invasive mycotic infections belong to serious life-threatening diseases. The therapy using different forms of Amphotericin B (AmB) improved treatment outcomes for immunocompromised patients with invasive mycosis (1). Recently the mortality for invasive mycosis is lower than it was before AmB introduction (1), however the acute and even the late nephrotoxicity of AmB as well as the Infusion-related reaction (IRR) limit its use in clinical practice. The choice of AmB's form and the adequate supportive care (hyperhydration) can minimize the AmB's nephrotoxicity (2). There was an endeavor to pre-medicate patients to minimize fevers, chills and rigor as IRR's most common symptoms. But there were almost no successful results except steroids. Only corticosteroids are known to be able to decrease IRR's incidence (3). Because of just limited knowledge of IRR's pathogenesis and almost no prospective studies there is a need of more clinical data. The prospective study in pediatric oncology patients treated with AmB was initiated in order to improve our understanding of IRRs. Flowcytometric measurement of lymphocytes' subpopulations and plasma cytokines' levels in comparison with plasmatic AmB levels, clinical incidence of IRRs, type of AmB and type of premedication point out the causal nexus among the changes of a count of Th-memory effectors, cytokine levels and the incidence of IRR.

Key words: Amphotericin B, toxicity, invasive mycosis, acute adverse event.

Onkologie 2009; 3(4): 219–222

Úvod

Problematika invazivních mykotických onemocnění a jejich terapie je závažným problémem v léčbě imunokompromitovaných pacientů. Adekvátní léčba výrazně zlepšuje výsledky a vede ke snižování mortality s invazivními mykotickými onemocněními spojené (1). Mezi vysoce účinná léčiva patří Amphotericin B (AmB) – polyenové antibiotikum s širokospektrým antimykotickým účinkem. Uvedení první lékové formy AmB – tzv. „konvenčního“ Amphotericinu B deoxycholátu (AmBD) změnilo osud mnoha imunokompromitovaných nemocných. AmB, vzhledem ke svému širokému spektru účinnosti (např. *Candida* sp.,

Cryptococcus neoformans, *Aspergillus* sp., *Mucor* sp., *Toluopsis glabrata*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix*, druhy *Leishmania* a parazity *Plasmodium falciparum*), velkému distribučnímu prostoru a vysokému průniku AmB do tkání a zánětlivých exudátů, se stal během krátké doby po uvedení do klinické praxe (1957–1959) lékem volby v léčbě invazivních mykóz (1). Limitací pro podání AmBD je dnes především četnost a závažnost nežádoucích účinků. Nejzávažnějším se jeví být nefrotoxicita, a to jak akutní, tak pozdní. Akutní nefrotoxicita, s elevací laboratorních markerů – urea, kreatinin, byla natolik závaž-

ná, že vyžadovala deeskalaci dávky AmB a tím snižovala možnost dosáhnout terapeutické koncentrace léčiva ve tkáních a tak zhoršovala i léčebné výsledky AmB. Pozdní nefrotoxicita zase limituje kvalitu života imunokompromitovaných pacientů a obzvláště v kombinaci s další nefrotoxickou léčbou zhoršuje celkový zdravotní stav jedince (1). Z dalších nežádoucích účinků limituje podání AmBD s infuzí spojená akutní toxicita AmB v podobě třesavky, pyrexie, zimnice, ale i dušnosti, hypoxemie, nauzey a zvracení, anafylaktické reakce. Byť ve většině případů nevede IRR k ohrožení zdraví či života pacienta, je nepříjemnou komplikací podání AmB a může vést až k odmítnutí další efektivní

terapie pacientem nebo jeho rodiči. Především významné riziko nefrotoxicity v průběhu podání AmB vedlo k vývoji dalších lékových forem AmB, postupně byly v letech 1995–1997 do klinické praxe zavedeny lékové formy – koloidní disperze Amphotericinu B (ABCD – Amphocil®), lipidový komplex Amphotericinu B (ABLC – Abelcet®) a lipozomální Amphotericin B (L-AmB – AmBisome® – není doposud registrován v ČR). Farmakokinetiku jednotlivých lékových forem AmB shrnuje tabulka 1. Zavedení lipidových lékových forem AmB signifikantně významně snížilo výskyt akutní, ale i pozdní nefrotoxicity (4), avšak nevedlo k eliminaci IRR, naopak u některých z nich i ke zvýšení rizika vzniku IRR. Patogeneze vzniku IRR je doposud nejasná. Jednotlivé studie jak na modelech in vitro, tak na zdravých dobrovolnících ukazují na možný princip aktivace makrofágů a tím zvýšenou produkci prozánětlivých cytokinů – především IL-1, IL-6 a TNF-α (5, 6, 7). Avšak dosud publikované soubory jsou příliš malé, eventuálně vedené především in vitro, což významně komplikuje aplikaci výsledků v běžné klinické praxi.

Metodika

Na Klinice dětské onkologie FN Brno proběhla v letech 2007–2008 pilotní prospektivní studie IRR u dětských neutropenických pacientů. Do studie byli zařazeni všichni pacienti KDO s předpokládaným či prokázaným invazivním mykotickým onemocněním, u nichž byl lékem volby Amphotericin B. Léková forma AmB byla stanovena lékařem a zohledňuje klinický stav a další nefrotoxickou léčbu pacientů. Sledován pak byl průběh 1. infuzního podání AmB, a to v aspektech: 1. typ antimykotika, 2. typ premedikace, 3. přítomnost IRR hodnocená klinickým dětským onkologem,

4. změny hladin interleukinu IL-5, IL-4, IL-6, IL-8 před a 3 hodiny po začátku infuze AmB a 5. KO +diff v korelaci se zastoupením CD4+ a CD8+ subpopulací lymfocytů stanovené flowcytometrem. Výsledky byly statisticky hodnoceny Mann-Whitneyovým testem na hladině významnosti α = 0.05.

Výsledky

Bylo vyhodnoceno 48 infuzí různých lékových forem AmB u celkem 35 pacientů, 17 hochů a 18 dívek, narozených v letech 1986–2007, s diagnózou hematologické malignity nebo solidního tumoru: 11× sarkom, 9× ALL, 4× AML, 4× neuroblastom, 2× meduloblastom, 2× tumor z germinálních buňek, 2× Non-Hodgkinský lymfom, 1× Hodgkinova choroba, 1× CML. Jako epizoda IRR byla považována přítomnost třesavky, zimnice, febrilie nad 38 °C v kombinaci či samostatně, eventuálně hypotenze, dušnost a kašel. IRR se vyskytla celkem u 55 % podaných infuzí AmB: teplota > 38 °C 19 (39,6 %), třesavka 16 (33 %), zimnice 7 (14,6 %), hypotenze 1 (2,1 %), dyspnoe 5 (10,4 %), bez reakce zůstalo 22 (45 %) podání AmB. Pro jednotlivé lékové formy AmB, vyskytla se IRR u 22,2 %, resp. 25 % infuzí ABLC, resp. AmBD oproti 63 % ABCD. U všech pacientů byla podána před infuzí AmB premedikace,

a to kombinace hydrocortisonu, bisulepinu, metamizolu nebo paracetamolu, s nebo bez pethidinu. Žádná s užitých kombinací léčiv (s či bez pethidinu) v našem souboru nevedla k výraznému ovlivnění vzniku IRR u dětských pacientů. Data získaná z flowcytometrických měření sledovaných interleukinů poukazují na statisticky signifikantní změny v hladinách interleukinů u pacientů s IRR, oproti pacientům bez IRR (tabulka 2). Změny můžeme vidět i v počtech efektorových paměťových Th-Lymfocytů u dětských pacientů před 1. podání AmB (tabulka 3).

Diskuze

Podání prakticky všech lékových forem AmB u některých pacientů provází s infuzí spojená akutní nežádoucí reakce (IRR). Z nejčastějších příznaků IRR se vyskytuje třesavka, febrilie, zimnice, ale i výše zmiňované hypotenze, hypoxemie, dušnost, bronchospasmus, anafylaxe, křeče, rigor, nauzea či zvracení. IRR se dostavuje nejčastěji do 3 hodin od začátku infuzního podávání AmB a ač ve většině případů neohrožuje pacienta na životě, je však nepříjemnou komplikací, která zvyšuje metabolické nároky pacienta, zhoršuje katabolismus a svou tíží může vést až k diskvalifikaci AmB z možnosti terapie invazivní mykó-

Tabulka 1. Farmakokinetika jednotlivých lékových forem AmB, Frothingham 2002 ClinInfect Dis35: 896

	AmBD	L-AmB	ABCD	ABLC
Vss L/kg	0.5–2.4	0.1	4.1	131
Cmax mg/l	2	83	2.9	1.7
AUC mgxh/l	1.4–2.8	555	36	14
t1/2 h	15–30	7	28	173
Dose mg/kg	0.6–1.5	3–4	3–4	5

Vss – distribuční objem na 1 kg tělesné hmotnosti L/kg; C max – maximální koncentrace léčiva dosažené v séru; AUC – plocha pod křivkou koncentrace léčiva v séru; t1/2 h – biologický poločas eliminace AmB, Dose – denní dávka na 1 kg tělesné hmotnosti

Tabulka 2. Změny hladin cytokinů v závislosti přítomnosti IRR

Změny interleukinů před a po podání Amphotericinu B											
reakce			před podáním				po podání				rozdí
ano/ne	N		medián (min-max)	P	N	medián (min-max)	P	N	medián (min-max)	p	
IL-6	ne	22	44.7 (0–378.6)	0.871	21	51.8 (0–2369.5)	0.016	20	0 (-130.1–1990.9)	0.023	
	ano	10	34.9 (0–414.9)		10	307.2 (37.8–2628.5)		10	296.5 (-346.1–2584.9)		
IL-8	ne	22	46.2 (0–814.7)	0.684	21	50.9 (0–598.6)	0.019	20	0 (-410.3–443)	0.078	
	ano	10	39.8 (0–319.4)		10	164 (35.7–2305.4)		10	39.2 (-59.9–2068.8)		
IL-4	ne	7	148 (0–181.7)	0.845	6	167 (0–3639.9)	0.193	6	93 (0–3491.9)	0.034	
	ano	10	0 (0–45.9)		10	0 (0–232.3)		10	0 (-457.9–160.4)		
IL-5	ne	7	0 (0–116.2)	0.558	6	141.7 (0–5360.3)	0.104	6	141.7 (-40.5–5360.3)	0.03	
	ano	10	0 (0–1117.6)		10	0 (0–662.2)		10	0 (-455.4–0)		

N – počet hodnocených podání AmB, P – statistická významnost, reakce ano/ne–přítomnost/nepřítomnost IRR

Tabulka 3. Změny v paměťových efektorových Th Lymfocytech (CD4+RO+27-)

		Změny v paměťových efektorových Th lymfocytech (pouze u třesavky)							
		CD4+RO+27-							
reakce		před aplikací		po aplikaci				Rozdíl	
ano/ne	N	medián (min-max)	P	N	medián (min-max)	p	N	medián (min-max)	p
Ne	22	6.3 (1.0–34.0)	0.038	26	6.5 (1.4–37)	0.019	21	0 (-6–3)	0.453
Ano	18	12.5 (0–46)		11	17 (4–34)		16	0 (-17–5)	

N – počet hodnocených podání AmB, P – statistická významnost, reakce ano/ne-přítomnost/nepřítomnost IRR

zy u jednotlivých pacientů. Četnost výskytu IRR závisí na typu lékové formy AmB a počtu podaných infuzí AmB. Více než polovina pacientů dostávajících AmB zažije jednu nebo více epizod IRR. Jednotlivé studie sledující výskyt IRR v čase uvádí maximum IRR v průběhu 1., eventuálně 2. podání léčiva. Riziko vzniku IRR v průběhu 1. infuzního podání AmB se odhaduje na 55–65 %, klesá na 30–40 % s 2. podáním a dále pak pod 10–15 % následující dny v případě v ČR dostupných lékových forem AmBD, ABCD, ABLC. Pouze u L-AmB je pravděpodobnost vzniku IRR nižší než 20 % již v průběhu 1. infuze (3). Snahy o minimalizaci výskytu IRR vedly k zavedení premedikace do běžné klinické praxe užití AmB, kombinace různých léčiv na základě předpokladu možné imunologické etiologie IRR a na principu symptomatické terapie jednotlivých nežádoucích účinků měly vést ke snížení incidence IRR. Z běžně užívaných léčiv v rámci premedikace AmB jmenujme Hydrocortison, Dexamethason, Methylprednisolon, Pethidin, Bisulepin, Metamizol či Paracetamol. Efektivitu těchto léčiv v rámci premedikace ABCD zjišťovala prospektivní studie ProACT. Celkem bylo hodnoceno 1 230 infuzí ABCD u 170 neutropenických pacientů. Kromě kortikoidů, které signifikantně snižují riziko vzniku IRR (8,1 % verus 19,9 % bez kortikoidů, $p < 0.001$) však nebyl prokázán přínos ostatních léčiv ve smyslu snížení vzniku IRR. Vedou však ke zkrácení doby trvání IRR a snižují její intenzitu. Mají tedy své místo v terapii již vzniklé IRR, ale neovlivní její incidenci (3, 8). Patogeneze

vzniku IRR však nebyla doposud dostatečně objasněna. Předpokládá se princip zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů v průběhu podávání AmB. In vitro koncipované studie IRR poukazují na aktivaci tkáňových makrofágů, u kterých AmB zvyšuje produkci TNF- α , stejně tak na zvýšení oxidativního stresu u objektů dostávajících AmB (5, 9). Studie na zdravých dobrovolnících poukazují na měřitelný vzestup TNF- α u těch z nich, kteří vyvinuli IRR (7). Chybí však data získaná na větších souborech pacientů.

Z pilotních dat získaných na souboru dětských pacientů KDO je patrná provázanost vyššího počtu IRR s ABCD oproti AmBD či ABLC. Zvýšení hladiny prozánětlivých cytokinů IL-6 a IL-8 pak koreluje s výskytem IRR a naopak poukazuje na protektivní roli IL-4 a IL-5. Zda s výše zmíněnými změnami cytokinů u pacientů s a bez IRR souvisí i predominance vyšších hladin efektorových paměťových Th-lymfocytů u pacientů s výskytem IRR je otázkou dalšího studia a především dalšího rozšiřování souboru. Nutné je také připomenout, že jde o data získaná u dětských pacientů, eventuálně mladých dospělých, a aby bylo možné tato data vztahovat i na pacienty dospělého věku, měli by být dále do studie také zahrnuti. Další nezodpovězenou otázkou zůstává možnost racionálního ovlivnění IRR na základě dostupných informací. Za doposud jedinou vhodnou premedikaci lze tedy považovat léčiva ze skupiny kortikosteroidů a případnou IRR řešit symptomaticky další podpůrnou medikací (3).

Literatura

1. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B. Time for a New „Gold Standard“. *Clinical Infect. Dis.* 2003; 37: 415–425.

2. Mayer J, Doubek M, Doubek J, Holý D, Scheer P, Štěpánek M. Reduced nephrotoxicity of coventional Amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: snímal experiment and clinical study. *J Infect. Dis.* 2002; 1; 186(3): 379–388.

3. Paterson DL, David K, Mrrsic M, et al. Pre-medication practices and incidence of infusion-related reactions in patients receiving AMPHOTEC®: data from the Patient Registry of Amphotericin B Cholesterol Sulfate Komplex for Injection Clinical Tolerability (ProACT) registry. *J Antimicrob Chemoter* 2008; 62(6): 1392–1400.

4. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid Formulations of Amphotericin B: Clinical Efficacy and Toxicities. *J Clinical Infect. Dis.* 1998; 27: 603–618.

5. Chia J, McManus EJ. In vitro tumor necrosis factor induction assay for analysis of febrile toxicity associated with amphotericin B preparations. *J Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34(5): 906–908.

6. Tokuda Y, Tsuji M, Yamazaki M, Komára S, Abe S, Yamaguchi H. Augmentation of Murine Tumor Necrosis Factor Production by Amphotericin B In Vitro and In Vivo. *J Antimicrob Agents and Chemoter.* 1993; EU: 2228–2230.

7. Pai MP, Norenberg JP, Tepelak RA, Sydney DS, Yang S. Assessment of Effective Renal Plasma Flow, Enzymuria and Cytokine Release in Healthy Volunteers Receiving a Single Dose of Amphotericin B Deoxycholate. *J Antimicrob. Agents and Chemoter.* 2005; 49: 3784–3788.

8. Bellmann R, Cleary JD, Štěrbá J. Safety and Efficacy of Lipid-based Amphotericin B. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2009; 7(4), suplement 10. P 1–8.

9. Arabi M, Legrand P, Appel M, et al. Reduction of NO Synthese Expression and Tumor Necrosis Factor Sloha Production in Macrophages by Amphotericin B Lipid Carriers. *J Antimicrob. Agents and Chemoter.* 2001; 45: 553–562.

MUDr. Renata Foralová
Klinika dětské onkologie LF MU a FN
Černopolní 9, 635 00 Brno
renata.foralova@fnbrno.cz