

Reversible skeletal disease and high fluoride serum levels in hematologic patients receiving voriconazole

Bernhard Gerber, Roman Guggenberger, David Fasler, et al.

Division of Hematology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; Division of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; and Division of Hematology, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland.

Blood 20 September 2012, Vol. 120, No. 12, pp. 2390-2394

Vorikonazol je fluorované triazolové antimykotikum používané k léčbě závažných systémových mykóz. Ve většině mezinárodních směrnic je doporučován jako lék první volby u invazivní aspergilózy. Jeho nejběžnější vedlejší účinky jsou dobře známy. Zahrnují přechodné poruchy zraku, halucinace, periferní edémy, hepatotoxicitu, fototoxicitu, bolesti žaludku, poruchy dýchání a lékové interakce, způsobené inhibicí cytochromu p450. Navíc upozornily některé nedávné publikace na multilokální nodulární periostitidu spojenou s prodlouženou terapií vorikonazolem u pacientů s orgánovou transplantací plic. Radiologický obraz připomínající "subakutní fluorózu" vedl k podezření, že patogenetickou roli by mohl hrát fluor v molekule vorikonazolu. Až dosud však pouze jedna práce stanovovala hladiny fluoridu na malém souboru 10 pacientů, z toho byl pouze jeden pacient po transplantaci kostní dřeně. Efekt novějšího fluorovaného triazolového antimykotika posakonazolu na hladiny sérového fluoridu není znám.

Předmětem této práce jsou výsledky první klinické studie zaměřené na systematickou analýzu dopadu vorikonazolu na hladiny fluoridu a souvislost s patologickým nálezem na skeletu u hematologických pacientů. Studie se zabývala (1) stanovením hladiny fluoridu, renální funkcí, symptomy souvisejícími s bolestmi kostí a radiologickými změnami na skeletu u hematologických pacientů léčených vorikonazolem, posakonazolem nebo itraconazolem, který na rozdíl od předchozích dvou látek nemá v molekule fluor ale chlor; (2) srovnáním studovaných parametrů se skupinou podobných hematologických pacientů bez antimykotické terapie.

Soubor, metody a výsledky. Práce shrnuje klinická, laboratorní a radiologická data u celkového počtu 43 pacientů s hematologickými malignitami. Z nich 32 pacientů dostávalo antimykotickou léčbu: vorikonazol (n = 20), posakonazol (n = 8), itraconazol (n = 4), kontrolní skupina (n = 11) nedostávala žádnou antimykotickou léčbu. Z tohoto celkového počtu se u 3 pacientů na dlouhodobé terapii vorikonazolem objevily výrazné bolesti v kostech a patologické radiologické nálezy na skeletu. Diseminovaná bolest v kostech se objevila mezi 3 a 7,5 měsíci léčby vorikonazolem. Jednalo se o pacientky ve věku 46, 37 a 55 roků s AML, AML a ALL po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Klinická a laboratorní charakteristika těchto 3 pacientek jsou uvedena v samostatné tabulce, data všech pacientů v podskupinách podle antimykotika a v kontrolní skupi-

ně jsou uvedena v druhé tabulce. Z biochemických nálezů vyplývá, že hladina fluoru v séru byla zvýšena u pacientů s vorikonazolem a ne u pacientů ostatních srovnávaných skupin ($P < 0,001$). Byla v nepřímé korelaci s hodnotou glomerulární filtrace ($P < 0,001$). Radiologicky typické nálezy kostního postižení (periostální apozice, abnormální kalcifikace) byly zjištěny na skenu CT u jednoho asymptomatického pacienta (5 %) ve vorikonazolové skupině a u žádného v ostatních léčebných skupinách. Diseminovaná bolest v kostech v souladu s radiograficky a scintigraficky prokázaným kostním postižením byla u 3 (15 %) pacientů ve vorikonazolové skupině a u žádného v ostatních lékových skupinách. Radiografické a scintigrafické nálezy jsou doloženy obrázky s podrobným popisem nalezených změn. Souborné výsledky klinické analýzy ukázaly, že hladiny fluoru v séru byly signifikantně zvýšeny v průměru pětinašobně nad normální hladiny u všech hematologických pacientů s vorikonazolem bez ohledu na trvání léčby. Klinicky relevantní postižení skeletu (diseminované bolesti kostí s doloženým průkazem změn na skeletu) bylo spojeno s renální insuficiencí a zvýšenými hladinami fluoru v séru nad desetinašobek. Bylo reverzibilní v období po ukončení léčby vorikonazolem. **Diskuse.** Autoři uvádějí, že klinická manifestace a radiologické změny u postižených pacientů jsou velmi působivé a mohou vést k nesprávné diagnóze, na příklad jako je chronická muskuloskeletová GVHD. Také není jasné, proč pouze u některých pacientů na vorikonazolu dojde k relevantnímu kostnímu postižení. Autoři dávají k úvaze čtyři možné příčinné souvislosti. Jsou si také vědomi tří limitujících faktorů této studie: (1) retrospektivní analýza jen z jednoho centra (2), nebyl k dispozici systematický radiologický screening (3), potřeba více dat pro dlouhodobou léčbu posakonazolem k definičnímu závěru o vztahu k fluoru.

Závěr. Práce je první systematickou analýzou dopadu fluorovaného triazolového antimykotika vorikonazolu na hladiny fluoridu v séru a kostní změny u hematologických pacientů. Opírá se o vysoké hladiny a u tří případů těžké změny na skeletu s reverzibilitou za určitou dobu po ukončení léčby vorikonazolem. I když kauzalita není zatím prokázána, je třeba věnovat pozornost tomuto nežádoucímu efektu a předejít nesprávné diagnóze a nevhodné terapii.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.