proLékaře.cz | 10.9.2025

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 prolongovanou 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 itrakonazolem, 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), itrakonazol (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 skupině 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 pětinásobně 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 desetinásobek. 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.