

# ipoc

Anno 2 · 3 · 2014

Periodico  
di Attualità  
sulla Clinica  
e Terapia  
delle Infezioni  
Fungine

**Infezioni nel Paziente Critico**

a cura di  
**Francesco G. De Rosa**



Anno 2 • Numero 3 • 2014

#### *Editorial Board*

Chiara Adembri  
Francesco Cristini  
Valerio del Bono  
Maurizio Sanguinetti

#### *Coordinamento di Redazione*

Francesco Giuseppe De Rosa  
*Prof. Associato, Malattie Infettive  
Vice-Direttore,  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università di Torino  
Ospedale Amedeo di Savoia,  
Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino  
E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it*

#### *Direttore Responsabile*

Paolo E. Zoncada

Autorizzazione Tribunale di Milano  
n. 27 del 30/01/2014

#### **Editore**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

**Edizioni Medico Scientifiche - Pavia**

*Edizioni Internazionali Srl*  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

## SOMMARIO

- » **La candidosi invasiva nella pratica quotidiana: aspetti diagnostici e farmacologici della terapia antifungina in salsa stewardship?** **3**  
*Francesco Giuseppe De Rosa*
- » **Il consulente infettivologo e la terapia antifungina** **5**  
*Marco Falcone*
- » **Stewardship antifungina** **17**  
*Stefano Di Bella, Nicola Petrosillo*
- » **Farmacologia degli antifungini e strategie di individualizzazione terapeutica** **35**  
*Andrea Novelli*

## NORME REDAZIONALI

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style).

Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi.

Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.

*Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia S.r.l.*

*Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD S.r.l.*

*Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*



© Copyright 2014 Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

# La candidosi invasiva nella pratica quotidiana: aspetti diagnostici e farmacologici della terapia antifungina in salsa *stewardship*?

**Francesco Giuseppe De Rosa**

*Prof. Associato, Malattie Infettive, Vice-Direttore, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino*

In questo numero di IPC ci soffermiamo sulla figura e sulla competenza del consulente infettivologo nei diversi reparti, sulla farmacologia degli antifungini e sulla crescente necessità di programmi di *antifungal stewardship*.

Negli ultimi anni il consulente infettivologo ha avuto ampia possibilità di accrescere la propria conoscenza delle candidemie e delle candidosi invasive. In Terapia Intensiva (TI) abbiamo imparato le strategie diagnostiche, a partire dalla colonizzazione multifocale da *Candida* e utilizzando poi il *Candida score*; in oncematologia abbiamo applicato concetti di stratificazione del rischio; nei pazienti internistici abbiamo verificato direttamente come siano spesso subdole le manifestazioni cliniche, come la febbre possa essere aspecifica e a volte tardiva (1-3).

Nell'attività di consulenza i fattori di rischio per candidemia si intersecano ampiamente tra fattori endogeni ed esogeni fino alla cateterizzazione venosa centrale ed alla precedente somministrazione di antibiotici, suggerendo di considerare il paziente ospedalizzato per un certo numero di giorni (dieci?) comunque a rischio per un'infezione invasiva da *Candida*. In un articolo recente abbiamo cercato di mettere in evidenza le problematiche relative alla tempistica delle candidemie, con risultati forse non pienamente compresi ancora oggi (4). Dal punto di vista farmacologico, la conoscenza degli antifungini è migliorata nel corso degli anni grazie a criteri di classificazione facili per il clinico che oggi ha a disposizione un buon armamentario antifungino. Tre sono le classi principali di antifungini disponibili per utilizzo clinico-terapeutico: polieni, triazoli ed echinocandine. Il grande numero di pubblicazioni sulla farmacocinetica e farmacodinamica degli antifungini negli ultimi anni ha permesso di sintetizzare le evidenze sul monitoraggio terapeutico (TMD) nel 2014 (5). Il TDM, ad esempio, può migliorare la probabilità di un *outcome* favorevole, consentendo di evitare tossicità farmacologica e, almeno in teoria, di evitare l'emergenza di resistenza agli antifungini. Tuttavia,

non ci sono evidenze definitive che siano basate su studi clinici appropriati che possano essere utilizzate a supporto in così tante e diverse circostanze cliniche critiche, chirurgiche, intensivistiche o internistiche. Il TDM, inoltre, può essere costoso e richiedere tempo per l'elaborazione e la comprensione dei dati, con impatto clinico difficile da stimare. Si ravvisa quindi una necessità di *stewardship* dei farmaci antifungini prendendo spunto dalla morbilità e mortalità delle infezioni fungine e dal crescente utilizzo di antifungini ed affrontando il problema da un punto di vista tridimensionale, includendo profilassi, diagnosi e strategia diagnostica, terapia e strategie terapeutiche (6). Programmi efficaci sono caratterizzati dalla multidisciplinarietà per discutere gli aspetti che sottendono all'utilizzo di antifungini in vari reparti.

Il programma dovrebbe specificamente occuparsi di epidemiologia locale, tassi di resistenza agli antifungini, discussione ed implementazione di linee guida, di strategie diagnostiche e terapeutiche, di gestione dei cateteri venosi centrali. Lo spirito di questo numero di IPC è quello del consulente infettivologo che ha imparato da specifici ambiti oncoematologici ed intensivistici ed esporta la propria esperienza in pazienti complessi internistici, laddove esistono reali e quotidiane criticità diagnostiche e terapeutiche. L'infettivologo mette così a disposizione di diverse figure professionali la significativa esperienza maturata in ambienti più squisitamente specialistici, inquadrandola in un progetto di *antifungal stewardship*.

Arrivederci al prossimo numero.

## » Bibliografia

1. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med* 2014; 40(10): 1429-48.
2. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, González de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ, Charles PE, Martín E, Hernández-Viera MA; Cava Study Group. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1624-33.
3. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(6): E281-4.
4. De Rosa FG, Trecarichi EM, Montrucchio C, Losito AR, Raviolo S, Posteraro B, Corcione S, Di Giambenedetto S, Fossati L, Sanguinetti M, Serra R, Cauda R, Di Perri G, Tumbarello M. Mortality in patients with early- or late-onset candidaemia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(4): 927-35.
5. Ashbee HR(1), Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(5): 1162-76.
6. Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive Candida infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl. 6):11-8.

# Il consulente infettivologo e la terapia antifungina

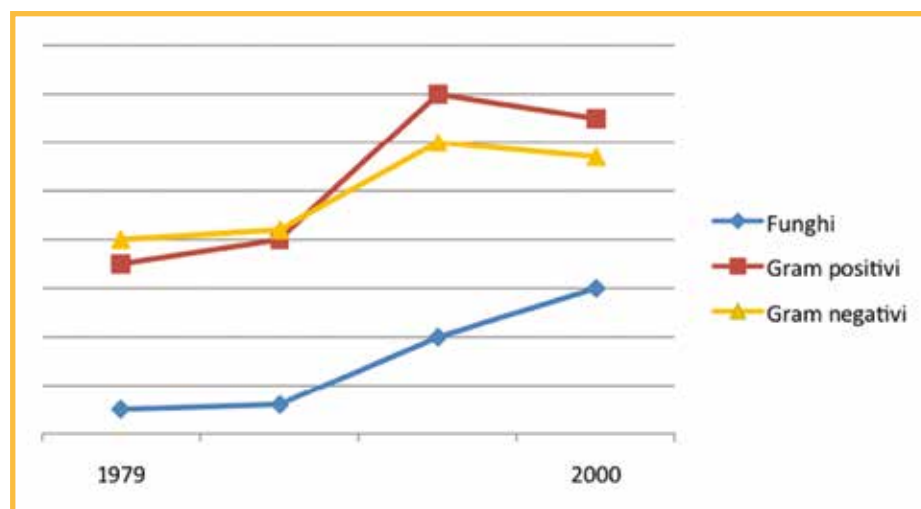
**Marco Falcone**

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive,  
Policlinico Umberto I, DSapienzaS Università di Roma

## ►► Evoluzione della terapia antifungina

Nel corso delle ultime decadi le micosi invasive sono diventate una patologia di crescente riscontro tra i pazienti ospedalizzati, fino a diventare oggi uno degli argomenti di maggiore interesse per il clinico infettivologo in termini di prevalenza e di gravità. I dati epidemiologici hanno infatti dimostrato a partire dagli anni '80 un progressivo “shift” epidemiologico tra i patogeni causali di infezione del torrente circolatorio, con il progressivo aumento degli isolamenti di *Candida*. Come descritto in *Figura 1*, negli Stati Uniti il numero di episodi di candidemia ha subito dal 1979 al 2000 un incremento del 207% (1), ed oggi *Candida* rappresenta la quarta specie di più frequente isolamento dal sangue, essendo causa del 5-10% di tutte le infezioni del torrente ematico (2).

L'emergenza di tale specie è correlata a una serie di fattori, primo fra tutti



**Figura 1** - Incidenza dei casi di sepsi negli USA, in relazione all'agente eziologico (adattato da Martin et al.) (1).

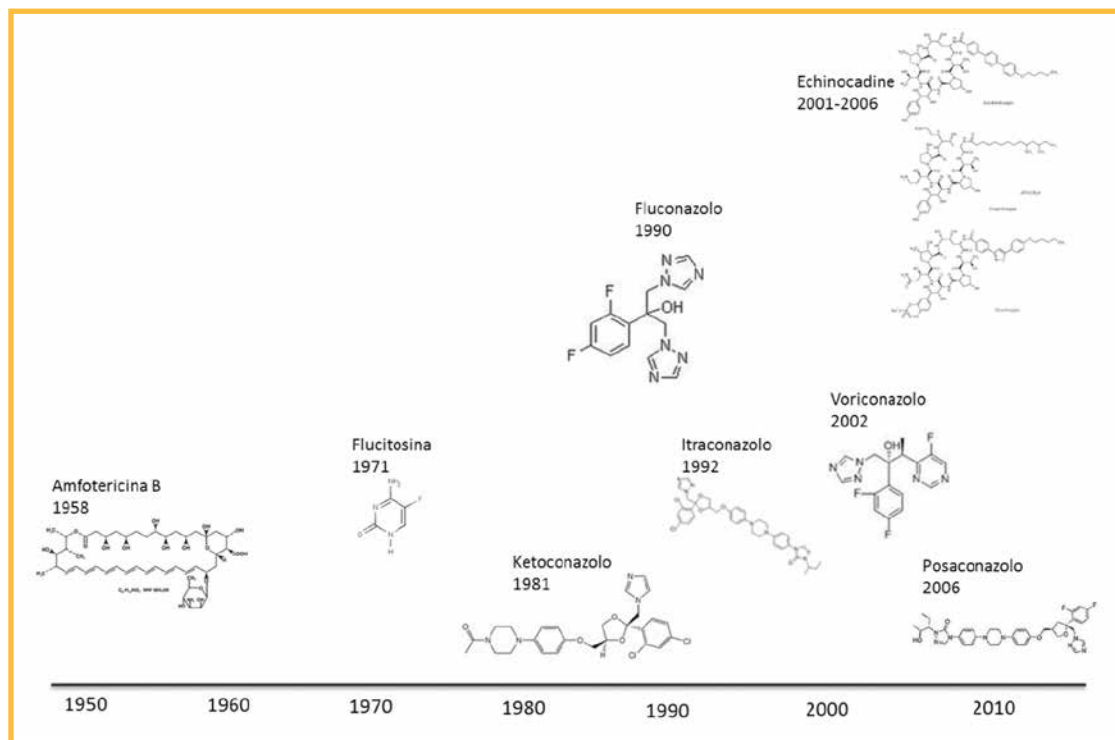
il sempre più frequente uso di dispositivi intravascolari e cateteri venosi centrali (CVC) che hanno selezionato specie produttrici di biofilm e con uno specifico tropismo per i corpi estranei quali *Candida* spp, nonché il crescente uso di farmaci immunosoppressivi e antitumorali, l'utilizzo di terapie antibiotiche ad ampio spettro, la nutrizione parenterale totale (NPT), l'aumento dei pazienti critici con vari fattori di rischio contemporaneamente presenti ricoverati nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) (3). Un ulteriore cambiamento epidemiologico è rappresentato dall'emergenza di infezioni sostenute da specie di *Candida* non-*albicans*, che oggi rappresentano circa il 50% di tutti gli isolati in varie realtà epidemiologiche (3). Questo fenomeno pone dei nuovi problemi sia per ciò che riguarda la resistenza delle specie non-*albicans* ad alcune classi di antifungini quali per esempio gli azoli, sia per l'emergenza di specie dotate di maggiore patogenicità quali *C. tropicalis* (4).

Tradizionalmente, la candidiasi invasiva ha rappresentato un problema clinico rilevante in alcuni setting di malati, quali i pazienti neutropenici oncologici e i pazienti ricoverati in UTI. Tuttavia, negli ultimi anni un numero sempre crescente di episodi di candidemia si registra nei reparti di Medicina Interna, coinvolgendo tutti gli ambiti internistici (geriatrico, cardiologico, pneumologico ecc.). Pertanto al momento attuale il consulente infettivologo deve confrontarsi con pazienti profondamente diversi tra loro per caratteristiche di base, fattori di rischio e presentazione clinica.

Le *Tabella 1* e la *Figura 2* sintetizzano le tappe principali di immissione in commercio di nuove molecole antifungine nel corso degli anni. L'amfotericina B, appartenente alla classe dei polieni, è stata introdotta in commercio nel 1957 dopo la scoperta negli anni precedenti della sua attività fungici-

**Tabella 1** - Terapie antifungine approvate dall'FDA.

Classe	Farmaco	Anno di approvazione
Polieni	Amfotericina B	1957
	Amfotericina B lipid complex	1995
	Amfotericina B liposomiale	1996
Antimetaboliti	Flucitosina	1972
Azoli	Ketoconazolo	1981
	Fluconazolo	1990
	Itraconazolo	1992
	Voriconazolo	2002
	Posaconazolo	2006
Echinocandine	Caspofungina	2001
	Micafungina	2005
	Anidulafungina	2006



**Figura 2 - Timeline della terapia antifungina.**

da. Tale molecola lega selettivamente ed irreversibilmente gli steroli della membrana cellulare dei funghi, fenomeno che determina la formazione di pori transmembrana, danno e morte cellulare. Amfotericina B ha una forte avidità per l'ergosterolo, il principale sterolo presente nella membrana dei miceti. Per circa 40 anni, prima dell'introduzione dei nuovi azoli e delle echinocandine, l'amfotericina B desossicolato ha rappresentato il gold standard della terapia delle micosi invasive. Tuttavia il limite più importante della terapia con amfotericina B desossicolato risiede negli importanti effetti collaterali legati al suo utilizzo, quali febbre, insorgenza di aritmie, ipotensione, distress respiratorio, disturbi elettrolitici, anemia e soprattutto acidosi tubulare renale e conseguente insufficienza renale. Gli eventi avversi legati alla somministrazione e il rischio di tossicità renale hanno spinto la ricerca clinica a cercare nuove soluzioni, altrettanto efficaci ma gravate da tossicità minori; per tale motivo sono state introdotte in commercio nuove forme di amfotericina, in particolare le forme liposomiali, meno sfavorevoli come profilo di tossicità ma comunque somministrabili unicamente per via sistemica e nettamente più costose.

Un passo in avanti importante è stato realizzato negli anni '90 con l'introduzione in commercio del fluconazolo. Infatti, diversamente dall'amfotericina



B e dai primi agenti antifungini imidazolici (miconazolo e ketoconazolo), il fluconazolo possedeva una buona biodisponibilità orale, una farmacocinetica lineare con un'elevata distribuzione nei tessuti incluso il liquor e le camere oculari vitreali, minor rischio di interazioni farmacologiche e minor tossicità (4). Per tale motivo il fluconazolo dagli anni '90 in poi è diventato l'antifungino più prescritto per trattare infezioni fungine sistemiche o mucosali. Tuttavia, non scevro da limiti, il fluconazolo manca di attività contro altri funghi, incluso *Aspergillus* e *Mucor*, e la resistenza intrinseca contro alcune specie di *Candida* (*C. glabrata* e *C. krusei*) hanno reso necessaria la disponibilità di nuove molecole (5).

L'introduzione dei triazoli (voriconazolo e posaconazolo) ha ulteriormente facilitato il management di molte micosi profonde. Essi hanno infatti dimostrato di essere efficaci non solo contro *Candida* ma anche contro *Aspergillus*, sono disponibili anche in somministrazione orale e inoltre si sono dimostrati efficaci in specifiche indicazioni cliniche, quali ad esempio la terapia di profilassi in ambito ematologico. La pietra miliare finale della scoperta di nuove terapie antifungine è avvenuta tuttavia con l'introduzione in commercio delle echinocandine, che oggi sono considerate il farmaco di scelta nel trattamento della candidiasi invasiva (5).

### ►► La nuova era: studi clinici su efficacia, sicurezza e profilo farmacocinetico/farmacodinamico delle echinocandine

L'introduzione in commercio delle echinocandine (anidulafungina, caspofungina e micafungina) ha dato l'avvio a una nuova era della terapia antifungina. Tali farmaci si distinguono per un'attività fungicida, una potente azione sul biofilm prodotto da *Candida*, un ampio spettro di azione e un profilo di sicurezza estremamente favorevole. Tutte e tre le molecole sono state approvate per uso clinico dopo trial randomizzati registrativi di confronto con terapie standard (anidulafungina vs fluconazolo, caspofungina vs amfotericina B convenzionale, micafungina vs amfotericina B liposomiale) (6-8).

La tre echinocandine hanno dimostrato sicurezza ed efficacia clinica in vari studi: per esempio caspofungina ha dimostrato superiorità rispetto a fluconazolo sia in termini di risposta (aumento del 15% di successo) che di riduzione di effetti collaterali come reazioni nel sito di infusione, epatotossicità e comparsa di vomito (incidenza inferiore del 15-50%), e inoltre una maggiore rapidità nella risoluzione dei sintomi rispetto ad amfotericina B (circa 3 giorni in meno) (9). Confrontata ad amfotericina B in un trial randomizzato su pazienti con candidosi invasiva neutropenici e non neutropenici, caspofungina ha mostrato un'equivalenza in termini di successo terapeutico, definito come risoluzione dei sintomi e clearance microbiologica, ma con il

vantaggio di un numero di eventi avversi nettamente inferiore (10, 11). L'efficacia delle echinocandine si è anche confermata in uno studio che ha confrontato anidulafungina e fluconazolo, in cui si documentava una maggiore efficacia di anidulafungina in termini di risposta globale e una più veloce clearance della fungemia calcolata come tempo alla negativizzazione delle emocolture (12). Il ruolo delle echinocandine è stato confermato da una recente *review* quantitativa di sette trials randomizzati che coinvolgevano tutte e tre le molecole in commercio, la quale ha documentato come gli unici fattori associati a sopravvivenza in pazienti con candidemia siano la rimozione del CVC e il trattamento con un farmaco appartenente a questa classe (2).

Le echinocandine sono farmaci utilizzabili anche nel trattamento della candidosi esofagea. Micafungina, al dosaggio di 150 mg/die, ha dimostrato una efficacia confrontabile a fluconazolo 200 mg/die nel trattamento della candidosi esofagea (13). In un ulteriore studio randomizzato controllato Arathoon et al. hanno confrontato 140 pazienti con candidiasi delle mucose a ricevere amfotericina B o caspofungina a diversi dosaggi; una risposta clinica favorevole, endoscopicamente dimostrata, è stata osservata nel 67-90% dei pazienti nel braccio in terapia con caspofungina e nel 61% nel braccio in terapia con amfotericina B (14). Anche altri studi hanno dimostrato la non inferiorità di caspofungina verso fluconazolo in pazienti con esofagite da *Candida* (15), e vi è evidenza che caspofungina può essere utilizzata in pazienti con candidosi esofagea clinicamente refrattari o con ridotta suscettibilità *in vitro* al fluconazolo (16).

I dati clinici derivanti dagli studi registrativi e post-market hanno portato la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) nelle ultime linee guida del 2012 a raccomandare le echinocandine come farmaco di prima scelta in caso di candidemia (5), relegando il fluconazolo a un ruolo marginale (eccezion fatta in caso di isolamento di *C. parapsilosis* che è una specie con intrinseca ridotta sensibilità alle echinocandine). La terapia con queste ultime appare mandatoria in pazienti con condizioni cliniche gravi, ad esempio emodinamicamente instabili o con coinvolgimento d'organo, in pazienti sottoposti a precedenti trattamenti con azoli ed in quelli con sospetta infezione da ceppi di *Candida* quali *C. glabrata* e *C. krusei* (5).

In termini farmacocinetici-dinamici, tutte e tre le echinocandine esibiscono una potente azione fungicida contro *Candida* ed alcuni dati suggeriscono che caspofungina può presentare dei picchi di concentrazione ematica spesso superiori rispetto alle altre due echinocandine, permettendo a tale caratteristica una maggior probabilità di soddisfare i criteri cinetico-dinamici (17). Dal punto di vista clinico, tale rapporto va calcolato sulla MIC sulla quale al momento non vi è *consensus* EUCAST.

Un recente studio ha mostrato come i parametri farmacocinetici di caspo-

fungina non sono influenzati da variabili intra ed inter-individuali quali peso, ipoalbuminemia e insufficienza epatica (18); inoltre i parametri farmacocinetici del farmaco in questo studio non sono risultati modificati dallo stato di sepsi. Tuttavia va considerato che gli autori dello studio citato hanno studiato la cinetica del farmaco al terzo giorno di terapia e non nelle prime 24-48 ore in cui è più evidente la disfunzione da stato settico. Al contrario Hall et al. ha dimostrato che in pazienti obesi l'AUC di caspofungina può essere inferiore rispetto a quanto osservato in pazienti normopeso, effetto che giustificerebbe un aumento della dose in questa categoria di pazienti (19).

Le raccomandazioni internazionali consigliano una durata del trattamento di almeno 14 giorni dalla data dell'ultima emocoltura positiva (5). Tuttavia va ricordata l'indicazione ad eseguire precocemente un esame del fondo oculare in tutti i pazienti con diagnosi di candidemia e di utilizzare, in caso di positività, farmaci che penetrano la camera vitreale (azoli, amfotericina B liposomiale). Inoltre tutti i pazienti con valvulopatia di base o con protesi valvolare cardiaca dovrebbero essere sottoposti ad ecocardiogramma transesofageo per escludere una complicanza endocarditica.

### »» Il consulente infettivologo in UTI

Il ruolo del consulente infettivologo in UTI è finalizzato al precoce riconoscimento dei pazienti con fattori di rischio multipli per candidemia, in maniera tale da iniziare il più precocemente possibile una terapia antifungina adeguata nei pazienti più critici. È noto che l'inizio precoce della terapia antifungina è l'unico parametro capace di ridurre la mortalità.

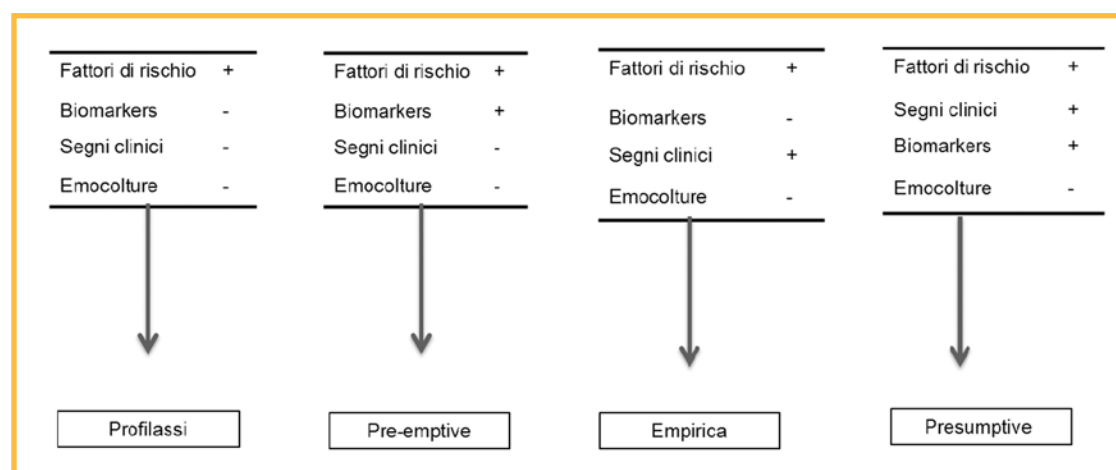
Nel paziente ricoverato in UTI la diagnosi non è semplice in quanto i segni e sintomi di una micosi invasiva sono estremamente aspecifici, ed esistono dei ben noti limiti legati alle tecniche diagnostiche. Se infatti il caposaldo della diagnosi è costituito senza dubbio dalle emocolture, queste ultime tuttavia necessitano di tempi di incubazione spesso lunghi (soprattutto per alcune specie quali *C. glabrata*) e la sensibilità è di poco superiore al 50%. Per tale motivo, data l'elevata mortalità legata al ritardo terapeutico e la mancanza di metodi diagnostici ad alta sensibilità e specificità, sono stati individuati fattori di rischio, spesso organizzati in score, per l'identificazione di quei pazienti critici candidati alla terapia antifungina. Esistono diversi punteggi di rischio di facile applicabilità per il clinico, riportati in *Tabella 2*, e di cui il più utilizzato è il cosiddetto Candida score, studiato in ambiente intensivistico.

L'approccio terapeutico, escludendo gli ambiti specifici di profilassi antifungina, può distinguersi in: terapia empirica, terapia mirata, terapia *pre-emptive* e terapia *presumptive* (20). Per terapia empirica, cosiddetta dalle

**Tabella 2** - Prediction rules per l'individuazione di pazienti in UTI candidati a una precoce terapia antifungina.

Autori	Setting	Prediction rule
Leon	Pazienti chirurgici	Candida score (considerare terapia se >3) - Colonizzazione multifocale - Chirurgia con ricovero in UTI - Sepsi severa - Nutrizione parenterale
Agvald-Ohman	Pazienti in UTI con degenza >7 giorni	Candida colonization index $\geq 0,8$ e recente chirurgia gastrointestinale
Pittet	Pazienti in UTI chirurgici o neonati	Candida colonization index $\geq 0,5$
Ostrosky-Zeichner	UTI (mediche o chirurgiche)	Terapia antibiotica sistemica o CVC e almeno due dei seguenti: nutrizione parenterale, dialisi, chirurgia maggiore, pancreatite, steroidi, farmaci immunosoppressori
Ostrosky-Zeichner	UTI	Ventilazione meccanica e CVC e almeno due dei seguenti: nutrizione parenterale, dialisi, chirurgia maggiore, pancreatite, steroidi, farmaci immunosoppressori

linee guida “*fever-driven*” per lo più in ambiente ematologico, si intende la terapia somministrata a paziente con segni/sintomi di infezione e quadro clinico compatibile con candidiasi ma senza positività di biomarkers o emocolture. Per terapia *pre-emptive* (“*diagnosis driven*” per gli anglosas-



**Figura 3** - Tipi di terapia per candidiasi sospetta in pazienti critici in UTI (Riadattato da Paramythiotou et al.) (21).

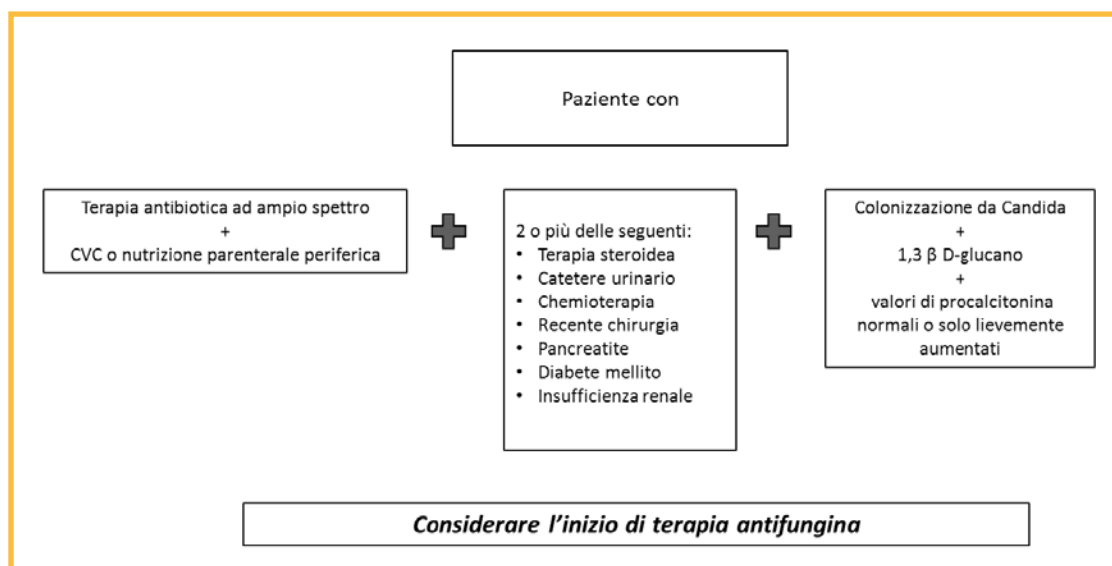
soni) si intende la terapia somministrata a pazienti con biomarkers positivi per *Candida* ma senza segni e sintomi clinici. Infine la terapia *presumptive* consiste nella somministrazione di farmaci antifungini a pazienti con segni e sintomi di candidiasi invasiva e biomarkers positivi (Figura 3). Tra i markers sierologici, il più collaudato è il dosaggio del 1,3- $\beta$ -D-glucano (BG). Il BG è comune a tutte le specie fungine per cui non è specifico di una candidosi ma la sua positività nel siero correla con una infezione da funghi. Il problema della positività del BG è legato all'alta percentuale di falsi positivi che possono risultare in pazienti in terapia con immunoglobuline o albumina, in emodialisi o con batteriemia da Gram-positivi (21). Al contrario, un BG negativo può essere di maggiore aiuto in considerazione dell'alto valore predittivo negativo del test.

Le linee-guida forniscono indicazioni per la terapia antifungina (20). Per quanto riguarda la terapia *pre-emptive* e *presumptive*, è necessario come premessa che il consulente infettivologo conosca innanzitutto l'epidemiologia locale delle infezioni e i pattern di resistenza, oltre che le comorbidità del paziente, i precedenti trattamenti e lo stato clinico del malato. Inoltre appare oggi necessaria anche la conoscenza dei parametri PK/PD dei farmaci che ci si appresta ad utilizzare. La scelta del farmaco antifungino potrà ricadere sul fluconazolo in caso di paziente stabile, senza precedente esposizione ad azoli e in un contesto epidemiologico di bassa prevalenze di specie di fluconazolo-resistenti. Al contrario in caso di instabilità emodinamica del paziente o di pre-trattamento con azoli le echinocandine sono senz'altro la terapia più indicata e raccomandata (22). Per quanto riguarda la terapia mirata (presenza di evidenza colturale di infezione da *Candida*) le linee guida indicano con raccomandazione di grado A l'utilizzo di una echinocandina, senza preferenza tra le tre (5, 22). Fluconazolo è raccomandato solo in caso di infezione da *C. parapsilosis*, mentre amfotericina B liposomiale e voriconazolo sono considerati farmaci con qualità della raccomandazione (5). Esistono pochi casi in UTI in cui è raccomandata una profilassi antifungina dal momento che un trial randomizzato in UTI ha documentato come il fluconazolo in profilassi non migliora la prognosi dei pazienti critici rispetto al placebo (23). Le linee guida ESCMID 2012 indicano con una forza di raccomandazione B profilassi contro candidiasi invasive in pazienti con recente intervento di chirurgia addominale e ricorrenti perforazioni o *leakage* anastomotico e con forza di raccomandazione molto bassa (C) la scelta di un trattamento profilattico in pazienti chirurgici con una aspettativa di degenza maggiore di tre giorni in ICU, pazienti ventilati da 48 ore e che necessitano di ventilazione per almeno altre 72 ore, ospedalizzati per più di 3 giorni, in terapia antibiotica, CVC e con almeno un fattore di rischio per candidiasi (NPT, emodialisi, chirurgia maggiore, pancreatite, terapia con corticosteroidi o immunosoppressione) (5).

## Il consulente infettivologo in Medicina Interna

I pazienti ricoverati nei reparti di Medicina Interna mostrano una notevole complessità, in termini di comorbidità, polipatologia e polifarmacoterapia. Pertanto presentano spesso diversi fattori di rischio che li predispongono a una infezione invasiva da *Candida*. Un cenno particolare merita l'anziano fragile, tipologia di paziente sempre più comune nei reparti internistici. La fragilità è uno stato biologico età-dipendente caratterizzato da ridotta resistenza agli stress, secondario al declino cumulativo di più sistemi fisiologici e correlato a comorbidità, disabilità, rischio di istituzionalizzazione, aumentata vulnerabilità e più alta mortalità (24). Il paziente fragile è soggetto a maggior rischio di prognosi sfavorevole in caso di candidemia; oltretutto la scelta della terapia antifungina più appropriata in un paziente fragile solleva problemi clinici legati ad un maggior rischio di tossicità e alla maggiore probabilità di interazioni farmacologiche che spesso limitano l'aggressività e l'efficacia terapeutiche e che il consulente infettivologo non può sottovalutare in questa categoria di pazienti.

Il paziente internistico che sviluppa una candidiasi invasiva differisce dal paziente in UTI per diversi fattori: generalmente si riscontra un'età più avanzata, una maggiore frequenza di tumori solidi, una maggiore frequenza di CVC, una prevalenza maggiore di *Candida non-albicans* e una più alta mortalità a 30 giorni. Basandosi sulle evidenze attuali, selezionare in maniera standardizzata una categoria di pazienti internistici a maggior rischio



**Figura 4** - Approccio clinico al paziente in Medicina Interna (Tratto da Falcone et al.) (25).

di candidiasi invasiva risulta compito arduo, dal momento che non esiste uno score validato e specifico per questa tipologia di pazienti. È necessario quindi che il clinico consideri i fattori di rischio predisponenti quali il diabete mellito, le procedure invasive, incluso il cateterismo urinario e venoso (dispositivi come CVC e PICC sono diventati sempre più comuni nei reparti internistici), la nutrizione enterale e la NPT.

Il sospetto clinico deve includere pazienti con febbre persistente o peggioramento delle condizioni cliniche in presenza di fattori di rischio per micosi invasive sopra citati (25). La scelta di iniziare una terapia antifungina in pazienti internistici in assenza di diagnosi definitiva (emoculture positive per *Candida*) può basarsi sull'algoritmo di gestione di tipo puramente esemplificativo che è riportato nella *Figura 4*.

Anche nel paziente in Medicina Interna, soprattutto in condizioni di criticità, la terapia antifungina deve avvalersi dei farmaci già precedentemente descritti, con indicazione maggiore alle echinocandine (25). È importante in questi casi considerare la possibilità di una *de-escalation therapy* precoce al fluconazolo in caso di ceppo sensibile (5, 22).

### »» La terapia antifungina in oncoematologia

Le infezioni fungine costituiscono un'importante causa di morbidità e mortalità nei pazienti oncoematologici, in particolare in quelli sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Anche in questo ambito dobbiamo ragionare su diversi approcci ovvero terapia in profilassi, terapia empirica, *pre-emptive* e mirata.

La profilassi è raccomandata solo nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali, mentre la stessa non è indicata nei casi di trapianto autologo per mancanza di evidenza di un chiaro beneficio nel trattare preventivamente questi pazienti (26). Per la profilassi anti-*Candida* durante la fase precoce di neutropenia post-trapianto, tutti gli azoli disponibili sono contemplati dalle linee guida ESCMID 2012, ma con diverso grado di raccomandazione.

In uno studio randomizzato controllato in pazienti neutropenici, posaconazolo è risultato associato ad una percentuale minore di infezioni fungine (2%) rispetto al gruppo di pazienti riceventi fluconazolo o itraconazolo (8%). Inoltre, nonostante un numero maggiore di eventi avversi, i pazienti in terapia con posaconazolo mostravano una sopravvivenza maggiore rispetto al gruppo controllo (27).

La pubblicazione di un ulteriore studio randomizzato in doppio cieco ha confermato il ruolo di posaconazolo come terapia di scelta nella profilassi delle micosi invasive in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali che abbiano sviluppato GVHD (28). Unico problema di questo

farmaco rimane l'assorbimento variabile in rapporto all'assunzione di cibo per cui è raccomandabile la misurazione dei livelli sierici. Tra le echinocandine, caspofungina ha indicazione nella terapia empirica antifungina della neutropenia febbrile, mentre micafungina può essere adoperata nella profilassi del trapianto.

Tra i farmaci indicati nella terapia empirica del paziente neutropenico febbrile va menzionata anche l'anfotericina b liposomiale, mentre ad oggi non esistono studi specifici che abbiano confrontato i diversi farmaci disponibili in terapia pre-emptive (26).

In conclusione oggi il consulente infettivologo, imparando da specifici ambiti quale quelli oncoematologico ed intensivistico, esporta la propria esperienza in pazienti complessi internistici, laddove esistono reali e quotidiane criticità diagnostiche e terapeutiche. L'infettivologo mette a disposizione di diverse figure professionali la significativa esperienza maturata in ambienti più squisitamente specialistici, inquadrandola in un progetto di *antimicrobial stewardship* che comprende sempre di più una parte di *antifungal stewardship*.

## ▄▄▄ Bibliografia

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M., The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000, *N Engl J Med* 2003; 348(16): 1546-54.
2. Wisplinghoff H., Bischoff T. Tallent et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3): 309-17.
3. Luzzati R, Allegranzi B, Antozzi L et al.. Secular trends in nosocomial candidaemia in non-neutropenic patients in an Italian tertiary hospital. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 908-13.
4. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-22.
5. ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
6. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
7. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein CC et al. comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
8. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-27.
9. Zhang C, Cheng J, Jiang Y, Liu J. Application of caspofungin in China compared with amphotericin B and fluconazole. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 737-41.
10. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Caspofungin vs. amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic and non-neutropenic patients: a multi-centre, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.



11. Stanley C, Deresinski and David A. Stevens. Caspofungin. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 1445-57.
12. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 261.
13. de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21:899-907.
14. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 451-7.
15. Illanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 1529-35.
16. Kartsonis N, Di Nubile MJ, Bartizal K, Hicks PS, Ryan D, Sable CA. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 31: 183-7.
17. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs.* 2011; 71(1): 11-41.
18. Muilwijk EW, Schouten JA, van Leeuwen HJ et al. Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients. *J Antimicrob Chemother* 2014. Aug 19. [Epub ahead of print].
19. Hall RG, Swancutt MA, Meek C, Leff R, Gumbo T. Weight drives caspofungin pharmacokinetic variability in overweight and obese people: fractal power signatures beyond two-thirds or three-fourths. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2259-64.
20. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection* 2014; 42: 263-79.
21. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules* 2014; 19: 1085-119.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-535.
23. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149:83-90
24. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 255-63.
25. Falcone M, Concia E, Iori I, Lo Cascio G, Mazzone A, Pea F, Violi F, Venditti M. Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a roadmap for physicians. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 501-11.
26. ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG), ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 53-67.
27. Cornely O, Maertens J, Winston DJ et al.. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 51: 738-45.
28. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-47.

# Stewardship antifungina

**Stefano Di Bella, Nicola Petrosillo**

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", Roma

## »» Introduzione

Le infezioni fungine rappresentano da sempre un'importante sfida per il clinico. Nonostante i considerevoli passi avanti compiuti dalla medicina, le infezioni fungine sono ancora una delle principali cause di mortalità nei pazienti ematologici e/o trapiantati.

L'epidemiologia di queste infezioni varia continuamente nel tempo, sia in relazione al variare della popolazione (invecchiamento e aumento dei pazienti immunocompromessi), sia come risposta di adattamento all'ambiente ospedaliero (nuovi sistemi per dialisi, dispositivi intravascolari, ecc.), sia come risposta alla pressione farmacologica.

Un quadro epidemiologico ci è dato da uno studio italiano che ha comparato i dati relativi alle candidemie raccolte da 34 laboratori di microbiologia, in un periodo di circa 10 anni (dal 1997-1999 al 2009). Gli autori osservavano un aumento dell'incidenza delle candidemie di tre volte e un aumento dal 12,8% al 20,3% degli isolati di *Candida glabrata*. Infine, riscontravano nel 24,9% degli isolati testati una diminuita sensibilità al fluconazolo (MIC >4 mg/l) (1). Il tasso di mortalità nei pazienti ematologici e/o trapiantati di midollo osseo o di organo solido con infezione fungina invasiva è spesso superiore al 50% (2). Uno studio italiano di sorveglianza ha raccolto dati su 1.858 trapiantati di midollo osseo (allogenico) per un periodo di 3 anni (2008-2010): il tasso di mortalità a 100 giorni per infezione fungina invasiva probabile/provata era 48,5% per aspergilloso invasivo, 39% per candidosi invasiva e 75% per altre infezioni fungine (3).

Non solo nel paziente ematologico ma anche nel panorama delle terapie intensive la mortalità per infezioni fungine invasive rimane elevata. Uno studio multicentrico italiano (2007-2008) ha dimostrato una mortalità per infezioni da lieviti del 40% e per infezioni da funghi filamentosi del 61%. Inoltre questo studio ha evidenziato come più della metà (59,8%) delle candidemie fossero causate da ceppi di *Candida non-albicans* (4).

Un altro studio condotto nel nostro Paese ha analizzato i dati delle candidemie in terapia intensiva dal 1999 al 2007. Dal 1999 al 2002 il fluconazolo

veniva utilizzato per profilassi nei pazienti critici e dal 2003 veniva stretta una collaborazione tra intensivisti e infettivologi con successiva riduzione del consumo di fluconazolo negli anni successivi. In seguito a tale intervento, gli autori assistevano a un significativo decremento delle candidemie causate da ceppi di *Candida non-albicans* e ipotizzavano una relazione tra questo riscontro epidemiologico e la diminuzione del consumo di fluconazolo nel tempo (5). Dai lavori sopracitati si evince come l'epidemiologia delle infezioni fungine subisca, seppur in maniera più lenta rispetto alle infezioni batteriche, importanti variazioni anno per anno. Sulla falsa riga di quanto accaduto per le infezioni batteriche con l'istituzione, con buoni risultati, di programmi di *antimicrobial stewardship*, negli ultimi cinque anni si è assistito a un crescente interesse per la creazione ed attuazione di programmi di *stewardship* antifungina.

### »» Stewardship antimicrobica. Concetti generali

Il termine “*antimicrobial stewardship*” compare nella letteratura medica nel 1999. È un termine generico, creato per riassumere procedure volte all'applicazione giudiziosa e critica delle evidenze scientifiche in campo di antibioticoterapia. Gli obiettivi della *stewardship* antimicrobica sono (6):

- 1) ottimizzare la terapia per il singolo paziente;
- 2) prevenire l'uso eccessivo non necessario degli antibiotici;
- 3) minimizzare lo sviluppo di resistenze;
- 4) migliorare la sicurezza e l'*outcome* dei pazienti.

La *stewardship* antimicrobica prevede la collaborazione tra specialisti, l'istituzione di un team e la creazione di un programma condiviso tramite il quale supervisionare e dettare linee di condotta per la gestione degli antimicrobici. Il programma solitamente prevede la compartecipazione di più figure professionali, tra cui l'infettivologo, il farmacologo clinico o farmacista ospedaliero, il microbiologo, l'epidemiologo, personale addetto all'*infection control* e personale amministrativo (7).

La *stewardship* antimicrobica è stata fino a tempi recenti focalizzata soprattutto nell'ambito delle infezioni sostenute da batteri. Per quanto riguarda gli antifungini l'attenzione è stata minore, infatti il termine “*antifungal stewardship*” compare in letteratura soltanto nel 2010. È sicuramente vero che seppur in maniera più lenta rispetto ai batteri, l'emergenza delle resistenze agli antifungini inizia a rappresentare un problema di larga portata. È verosimile che l'ingresso delle echinocandine sul mercato abbia avuto un ruolo propulsivo per l'implementazione di programmi di *stewardship* antifungina, poiché, sebbene il principale obiettivo dichiarato dei programmi di *stewardship* sia l'*outcome*, è innegabile che la riduzione dei costi rappresenti un importante obiettivo secondario per le strutture sanitarie.

### ►► Antifungal stewardship: evidenze a favore dell'implementazione di programmi di stewardship antifungina

Uno studio retrospettivo osservazionale statunitense pubblicato nel 2011 mostrava che, in assenza di un programma di *stewardship* antifungina, meno del 40% dei pazienti con candidemie trattati con echinocandine venivano “de-escalati” a ricevere fluconazolo nonostante il ceppo fungino fosse sensibile agli azolici (8).

In Danimarca, dal 2002 al 2011, il consumo di antifungini sistemici è raddoppiato e il 96,9% di questi farmaci erano appartenenti alla classe degli azolici (9).

Un importante studio pubblicato nel 2010 raccoglieva i test di sensibilità al fluconazolo per 256.882 isolati di *Candida* e i test di sensibilità al voriconazolo per 197.619 isolati di *Candida*. I dati erano stati raccolti dal 1997 al 2007 in 41 Paesi. Gli autori osservarono un aumento delle resistenze al fluconazolo nel tempo per *C. parapsilosis* (da 2,5 a 3,6%), *C. guilliermondi* (da 12,5 a 14,2%), *C. lusitanae* (da 2,9 a 6,6%), *C. sake* (da 10 a 11,9%) e *C. pelliculosa* (da 0 a 15%) (10).

Anche per *Aspergillus* si è assistito ad un incremento delle resistenze agli azolici nel corso degli anni.

In particolare questo fenomeno è stato analizzato con attenzione in Olanda: uno studio pubblicato nel 2011 riportava i dati di 2.062 isolati di *Aspergillus* raccolti da Giugno 2007 a Gennaio 2009. Gli autori riscontrarono una prevalenza della resistenza a itraconazolo in *A. fumigatus* del 5,3% (range 0,8%-9,5%). Successivamente, tra il 2009 e il 2011, sempre in Olanda, venivano isolati 15 ceppi clinici di *A. fumigatus* resistenti al voriconazolo (MIC  $\geq$ 16 ml/l); l'analisi genetica di tali ceppi permise di identificare il meccanismo di resistenza TR46/Y121F/T289A (lo stesso riscontrato da isolati di *Aspergillus* prelevati da campionamenti ambientali) (11). In entrambi i lavori veniva ipotizzato un ruolo dei fungicidi utilizzati in agricoltura come *primum movens* per lo sviluppo delle resistenze agli azolici in *A. fumigatus* (12).

È infatti importante sottolineare che la pressione esercitata da agenti esterni agli ambienti sanitari, ad esempio pesticidi, composti xenobiotici industriali, biocidi, scarti farmaceutici, ecc. sui funghi, in particolare sulle muffe che sono in grado di formare spore ubiquitarie nell'ambiente (es. *Aspergillus*), debba essere considerata con buona probabilità una componente di rilievo per quanto riguarda le resistenze agli antifungini (13).

È verosimile infatti che, mentre per *Candida*, la pressione antifungina sia prettamente riconducibile all'uso clinico degli antifungini, per i funghi filamentosi (es. *Aspergillus*) questa componente assuma un ruolo molto più marginale, tuttavia questo campo è ancora in corso di definizione.

Non sempre le linee guida riescono a coprire l'ampia gamma di situazioni cliniche differenti che si presentano nella pratica clinica, specialmente nel paziente critico, data la complessità delle situazioni.

Vista la necessità in molti casi di infezioni fungine sospette di iniziare una terapia antifungina empirica, nel corso degli anni sono stati creati "score" per ottimizzare la terapia empirica in base al rischio di candidosi invasiva del singolo paziente. Tra i vari *score* il più utilizzato è il "Candida- *score*" (14) che può essere considerato a tutti gli effetti un efficace strumento di *stewardship* antifungina.

Descriveremo ora alcuni punti chiave della *stewardship* antifungina.

### »» Ottimizzazione dell'uso degli antifungini e utilizzo di monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM)

La conoscenza dei principi di farmacocinetica e farmacodinamica degli antifungini è un presupposto basilare per la creazione e l'impiego di un programma di *stewardship* antifungina. Il sito di infezione, il tipo di microorga-

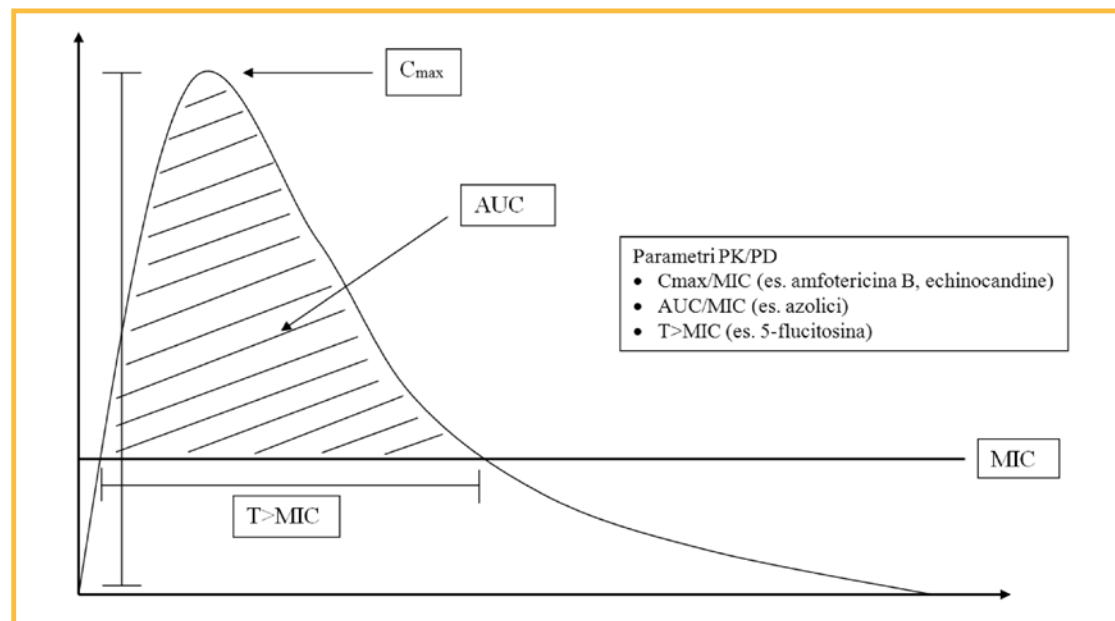
**Tabella 1** - Proprietà farmacocinetiche dei principali antifungini sistemici utilizzati nella pratica clinica.

	Antifungino	Penetrazione SNC/oculare	Escrezione urinaria	Aggiustamento posologico se IR	Aggiustamento posologico se IE	Formulazioni disponibili	Effetti collaterali principali	Interazioni
Azolici	Fluconazolo	Buona	Buona	Si	No	OS + EV	Gastrointestinali ↑ QTc	↑↑
	Itraconazolo	Molto bassa	Non apprezzabile	No	No	OS + EV	Gastrointestinali ↑ QTc Ipertensione Ipokaliemia	↑↑
	Posaconazolo	ND	Non apprezzabile	No	No	OS	Gastrointestinali ↑ QTc	↑
	Voriconazolo	Buona	Non apprezzabile	No*	Si	OS + EV	Epatotossicità Disturbi del visus Fotosensibilità Neurotossicità	↑↑
Echinocandine	Anidulafungina	Molto bassa	Non apprezzabile	No	No	EV	Solitamente ben tollerata	↓
	Caspofungina	Molto bassa	Non apprezzabile	No	Si	EV	Solitamente ben tollerata	=
	Micafungina	Molto bassa	Non apprezzabile	No	No	EV	Solitamente ben tollerata	=
Polieni	Amfotericina B liposomiale	Modesta	Non apprezzabile	No	No	EV	Nefrotossicità	=
Antimetaboliti	5-flucitosina	Buona	Buona	Si	No	OS + EV	Epatite Mielosoppressione	=

EV: endovenoso; IE: insufficienza epatica; IR: insufficienza renale; SNC: sistema nervoso centrale; \*l'aggiustamento posologico è richiesto per la formulazione endovenosa di voriconazolo.

**Tabella 2** - Indici di PK/PD degli antifungini.

Tipo di azione antifungina	Indice PK/PD	Tipo di antifungino
Tempo-dipendente	$T > MIC$	5-flucitosina
Concentrazione-dipendente	$C_{max}/MIC$	Amfotericina B Echinocandine
Concentrazione-dipendente con tempo-dipendenza	$AUC_{0-24}/MIC$	Azolici

**Figura 1** - Parametri di PK/PD.

nismo, le condizioni cliniche del paziente (es. paziente dializzato, settico), nonché le interazioni farmacologiche sono tutti fattori che influenzano la scelta e la gestione degli antifungini.

L'utilizzo del monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) rientra in questo capitolo; infatti il TDM è stato proposto come uno strumento per ottimizzare le terapie con itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo (15). Questi farmaci infatti hanno una farmacocinetica poco prevedibile, una finestra terapeutica ristretta e un range terapeutico ben definito.

Alcuni autori hanno anche proposto l'utilità del controllo delle concentrazioni plasmatiche in regimi di profilassi, come PDM (prophylaxis drug measurement) (16).

In *Tabella 1* e *Tabella 2* illustriamo le principali caratteristiche degli antifungini da un punto di vista di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD). In *Figura 1* presentiamo un'illustrazione schematica dei parametri di PK/PD relativi alle diverse categorie di antifungini.

### »» Ruolo del timing della rimozione dei dispositivi colonizzati/infetti da funghi

Un'ampia gamma di dispositivi può essere sede di colonizzazione/infezione fungina e quindi fungere da focolaio sepsigeno. Tra i dispositivi, i più frequentemente coinvolti sono i cateteri venosi centrali, i dispositivi intracardiaci, i cateteri per dialisi peritoneale e le protesi articolari di ginocchio e d'anca. Il fungo più frequentemente implicato in questo tipo di infezioni è sicuramente *Candida*. In corso di infezioni dei dispositivi la terapia antifungina è importante, ma al contempo la tempestiva rimozione di dispositivi colonizzati o infetti da funghi è fondamentale per la risoluzione del quadro infettivo e per l'*outcome* clinico del paziente.

La formazione del *biofilm*, con conseguente difficoltà di accesso dei farmaci ai microorganismi in esso imbricati, contribuisce a rendere insufficiente la sola terapia antifungina per questo tipo di infezioni. Sebbene l'avvento delle echinocandine abbia rappresentato un miglioramento farmacologico dal punto di vista della penetrazione antifungina nel biofilm con miglioramento dell'*outcome* dei pazienti, persiste la necessità di rimozione del dispositivo quando esso sia colonizzato o infetto.

I cateteri venosi centrali rappresentano i dispositivi più frequentemente fonte di infezioni fungine; essi sono considerati il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di candidemie nei pazienti non-neutropenici e non-immunodepressi (17). Contrariamente alle colonizzazioni/infezioni batteriche dei cateteri venosi centrali, in cui, in alcuni casi è contemplata una terapia di salvataggio del dispositivo (es. *lock therapy*), in corso di candidemie tali dispositivi vanno rimossi indipendentemente dal fatto che siano colonizzati o infetti (18). In corso di candidemie la raccomandazione è di rimuovere i cateteri vascolari il prima possibile. È proprio sul tempo di rimozione che si gioca la partita della *stewardship* antifungina; infatti una diagnostica rapida e un sistema di *alert* automatico possono ridurre ulteriormente i tempi di rimozione del catetere vascolare, riducendo quindi la durata della candidemia e la mortalità ad essa associata.

### »» Educazione e formazione

L'educazione e l'aggiornamento del personale sanitario costituiscono il fondamento per portare avanti un programma di *stewardship* antifungina. Una *survey* condotta in Spagna su 200 medici mediante questionari ha evidenziato come solo il 31,5% fosse consapevole di quale fosse il trattamento di prima linea per l'aspergillosi invasiva (19). Nel Regno Unito è stato istituito un programma nazionale di sorveglianza per l'utilizzo e le resistenze degli antimicrobici (ESPAUR); la formazione sarà uno dei punti chiave di

**Tabella 3** - Interventi educativi e relativa efficacia (38).

Attività e interventi	Efficacia dell'intervento
Programmi didattici per grandi gruppi	Bassa
Sessioni di gruppo per piccoli gruppi	Moderata
e-Learning	Moderata
Distribuzione di materiale informativo stampato	Bassa
Reminders	Bassa/Moderata
Protocolli locali	Basso/Moderata
"Outreach" educativa	Moderata/Alta
Audit retrospettivi periodici e feedback	Moderata
Educazione uno-a-uno diretta al paziente	Moderata/Alta

questo programma (20). In Svezia, un'esperienza positiva è stata riportata dal programma STRAMA (Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance) (21). Questo programma, introdotto nel 1994 e mirato al controllo delle prescrizioni antibiotiche in comunità, ha visto una riduzione da 15,7 a 12,6 della Dose Definita Giornaliera (DDD) per 1.000 abitanti per giorno dal 1995 al 2004. Tra le attività prefissatesi dal programma c'era l'identificazione di "gaps in knowledge" ed i programmi di educazione sono stati alla base della riuscita di questo progetto.

Esistono varie attività di educazione, ognuna con un diverso impatto in termini di efficacia (Tabella 3). È chiaro che, in tema di *stewardship*, la formazione deve essere continuativa proprio perché il modello ospite/infezione/resistenze è in continuo divenire.

### ▄▄ Rivalutazione delle prescrizioni

Il team del programma di *stewardship* può avvalersi anche della possibilità di rivedere le prescrizioni effettuate mediante gli ordini ricevuti dalla farmacia oltre alla possibilità di adottare strategie restrittive sull'utilizzo dei farmaci. A posteriori quindi, il team (solitamente farmacista, infettivologo e microbiologo) revisiona le prescrizioni alla luce delle più recenti evidenze scientifiche e delle strategie prefissatesi.

La comunicazione tra le diverse figure del team può giovare anche di sistemi computerizzati che informino in tempo reale tutti i vari componenti del team. Recentemente, in due ospedali Italiani sono stati implementati sistemi di comunicazione/alert mediante social network (22). L'approccio restrittivo e/o di revisione delle prescrizioni è un utile supporto in particolare nei periodi iniziali dell'implementazione di un programma di *stewardship*, in cui risultati rapidi sono necessari. Tuttavia l'obiettivo finale è quello, me-



diante formazione, educazione e scambio di conoscenze di rendere il personale sanitario delle varie specialità il più possibile preparato per non aver più bisogno di un controllo capillare delle prescrizioni a posteriori o di una strategia restrittiva.

### »» Ruolo della diagnostica come strumento di supporto alla *stewardship*

La diagnostica micologica rappresenta un importante strumento di ausilio per la *stewardship* antifungina, con un elevato impatto potenziale soprattutto nel ridurre i tempi di somministrazione di una terapia antifungina adeguata. Infatti, la diagnosi di certezza di infezione fungina non è sempre possibile e spesso è tardiva. Una rapida e corretta identificazione del fungo può permettere il tempestivo instaurare di una terapia mirata con miglioramento dell'*outcome*.

La diagnosi di certezza di infezione fungina invasiva si avvale spesso di prelievi biotici che però raramente sono possibili date le condizioni di base dei pazienti (anemia, piastrinopenia, ecc.), per cui spesso si ricorre alle emocolture con grossi limiti in termini di sensibilità diagnostica. Infatti, pochi funghi sono in grado di crescere dalle emocolture e comunque spesso la diagnosi viene mancata.

*Candida* è il fungo che più facilmente può essere rilevato dalle emocolture; nonostante ciò le emocolture sono negative nel 50% dei pazienti con candidiasi disseminata (dimostrata bioticamente) e nel 30% delle candidosi di un singolo organo (23). Per di più, mediamente sono necessarie 24-72 ore per l'identificazione di *Candida* a livello di specie (24). Per quanto riguar-

**Tabella 4** - Principali marcatori diagnostici rapidi per le infezioni fungine invasive.

Marcatore diagnostico	Pro	Contro
Betaglucano	"Panfungino" Buon VPN	Non rileva <i>Mucor</i> e <i>Cryptococcus</i>
Galattomannano	Buon VPN Precoce	Poco utile per infezioni non causate da <i>Aspergillus</i>
MALDI-TOF	Rapidità Buona accuratezza identificativa su lieviti e muffe	Test relativamente "giovane" (letteratura relativamente limitata)
Mannano/antimannano	Rapidità	Utile solo per infezioni da <i>Candida</i> Non brillante sensibilità/specificità
Multiplex PCR	Buona accuratezza identificativa per infezioni da <i>Candida</i>	Pochi dati su utilità per infezioni causate da funghi filamentosi
PNA FISH	Buona accuratezza identificativa per infezioni da <i>Candida</i>	Non ci sono dati su funghi filamentosi

PNA FISH: peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization; VPN: valore predittivo negativo.

da i funghi filamentosi, invece, la crescita dalle emocolture è evento raro. Alla luce delle sopracitate difficoltà diagnostiche legate alle infezioni fungine, le linee guida nei pazienti ad alto rischio con sospetto di infezione fungina consigliano l'inizio di una terapia empirica che vari in base alle situazioni cliniche (neutropenico, non-neutropenico) (18).

Alla luce di tali premesse, la ricerca in campo diagnostico per le infezioni fungine ha visto apparire negli ultimi anni diversi metodi per una diagnosi più rapida e auspicabilmente più accurata delle infezioni fungine invasive. Sotto descriveremo le principali tra queste metodiche diagnostiche.

### ***Betaglucano***

Il betaglucano è un polisaccaride presente nella membrana cellulare della maggior parte dei funghi patogeni, per questo viene anche denominato marcatore panfungino. In realtà, esistono funghi nella cui parete non è presente, come *Mucor* e *Cryptococcus*. Il betaglucano ha il vantaggio di poter rilevare un'ampia gamma di infezioni fungine e possiede elevata sensibilità e specificità. Inoltre grazie al suo elevato valore predittivo negativo, il betaglucano è un ottimo marcatore per escludere una infezione fungina invasiva. Un elegante studio giapponese ha dimostrato che, utilizzando 80 pg/ml come *cut-off*, il betaglucano ha un valore predittivo positivo dell'86,7% e un valore predittivo negativo del 97,1% (25).

### ***Galattomannano***

Galattomannano è un antigene solubile rilasciato durante la crescita delle ife fungine nei tessuti. Il galattomannano viene utilizzato principalmente per diagnosticare infezioni causate da *Aspergillus*, sebbene anche altri importanti funghi patogeni per l'uomo possano determinare positività del galattomannano (*Geotrichum* e *Penicillium*) (26).

In particolare il galattomannano ha un buon valore predittivo negativo per rilevare aspergillosi invasiva nei pazienti ad alto rischio, viene testato per lo più su sangue e su liquido di broncolavaggio alveolare. In uno studio, il valore predittivo negativo del galattomannano sierico (*cut-off* 1,5) in pazienti con allotrapianto di cellule staminali era del 94,2% e nei pazienti con autotrapianto di cellule staminali del 82,7% (27).

L'utilizzo del galattomannano può portare a formulare una diagnosi precoce di aspergillosi; infatti la positivizzazione del galattomannano precede di 7 giorni circa le alterazioni polmonari patologiche visibili alla TC del torace (26, 28).

### ***MALDI-TOF***

Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) è una metodica diagnostica estremamente rapida

che si basa sulla ionizzazione e la disintegrazione di una molecola target per poi generare uno spettro di massa specifico per quel microorganismo che viene comparato con spettri già presenti nei database. Per quanto riguarda le infezioni da *Candida*, uno studio del 2013 ha valutato due sistemi MALDI-TOF (Andromas<sup>®</sup> e Bruker Biotyper<sup>®</sup>) su 1.383 isolati di *Candida*. Gli autori hanno comparato i sistemi MALDI-TOF con i metodi fenotipici convenzionali.

I risultati hanno mostrato che entrambi i sistemi MALDI-TOF identificavano correttamente a livello di specie il 98,3% degli isolati (1.359/1.383 per Andromas<sup>®</sup>; 1.360/1.383 per Bruker Biotyper<sup>®</sup>) vs 96,5% per i metodi convenzionali (29).

Un altro recente studio ha comparato metodi convenzionali e MALDI-TOF per l'identificazione su 625 isolati di funghi filamentosi di 58 specie differenti. Gli autori osservavano che l'80% e l'89% venivano correttamente identificati dai metodi convenzionali e dal MALDI-TOF rispettivamente (30).

### ***Mannano/antimannano***

L'antigene mannano (parte della parete cellulare di *Candida*) e gli anticorpi antimannano hanno dimostrato utilità per la diagnosi rapide di infezione da *Candida*. Infatti, se usati insieme (mannano e antimannano) raggiungono una sensibilità dell'83% e una specificità dell'86% per la diagnosi di candidiasi invasiva (31).

### ***Multiplex PCR***

Multiplex PCR utilizza una sonda marcata con molecole fluorescenti ma più di un primer. Nell'ambito della diagnostica fungina multiplex PCR viene utilizzata soprattutto per le infezioni da *Candida*. La tecnologia multiplex PCR è in grado di testare simultaneamente più microorganismi, tra cui *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (32). In uno studio su 63 pazienti con sospetta candidiasi invasiva ricoverati in terapia intensiva, di cui 27 casi confermati, la sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e valore predittivo negativo di multiplex PCR erano rispettivamente del 96,3%, 97,3%, 92,8% e 98,7% rispettivamente (33).

### ***PNA FISH***

PNA FISH è stato uno dei primi test diagnostici rapidi per emocolture ad essere introdotto sul commercio (34). La tecnologia PNA FISH utilizza sonde sintetiche con oligonucleotidi marcati con fluorocromi. Il processo di identificazione del microorganismo si basa sul riconoscimento dell'RNA ribosomiale specie-specifico e quindi sulla successiva ibridazione; a questo punto la fluorescenza viene rilevata mediante microscopio a fluorescenza. PNA

FISH è attualmente approvato per *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. Un recente studio ha dimostrato una percentuale di successo del 96% (48/50) nell'identificazione dei ceppi di *Candida* da emocolture positive (35).

Alla luce dei risultati sopra riportati è auspicabile che i programmi di antifungal *stewardship* antifungina prevedano tra gli obiettivi anche quello di implementare o acquisire per le strutture sanitarie i test microbiologici rapidi di cui sopra. È importante ricordare che l'acquisizione di moderni test microbiologici senza un concomitante utilizzo della *stewardship* antifungina verosimilmente porterebbe ad un aumento dei costi senza necessariamente migliorare l'*outcome* e/o ridurre gli effetti collaterali dei farmaci.

### ►►► **Importanza della conoscenza dell'epidemiologia locale**

La conoscenza dell'epidemiologia locale è di fondamentale importanza per una *stewardship* antifungina efficace. Una precisa conoscenza dell'epidemiologia locale può permettere l'interpretazione critica delle linee guida per un loro utilizzo "su misura" sul paziente. Un recente studio nordamericano (36) ha raccolto dati su 2.496 pazienti con infezioni da candida non-*albicans* dal 2004 al 2008 (23 centri negli Stati Uniti e 2 in Canada). Gli Autori osservarono considerevoli differenze epidemiologiche tra un'area geografica e l'altra e sottolineavano l'importanza dell'epidemiologia locale nel guidare la scelta della terapia antifungina più appropriata.

L'epidemiologia locale varia anche all'interno di stesse aree geografiche da ospedale a ospedale, per cui la sua conoscenza, anche in termini di andamento temporale, si rivela di grande utilità all'interno di un programma di *stewardship* antifungina per formulare raccomandazioni individualizzate in base al centro, con possibilità di modificarle nel tempo in base all'evolversi dell'epidemiologia locale.

Le linee guida per la gestione delle infezioni da *Candida* nel paziente non neutropenico sottolineano l'importanza dell'epidemiologia locale come guida per scegliere una terapia antifungina empirica nel paziente febbrile con presunta fungemia (37).

### ►►► **Switch a terapia orale**

Lo *switch* a terapia antifungina *per os*, prettamente praticato se vi è la possibilità di trattare il paziente con farmaci ad elevata biodisponibilità (fluconazolo, voriconazolo) non ha impatto sulle resistenze o sulla mortalità ma ha sicuramente un impatto sui costi e in alcuni casi potrebbe avere un impatto sugli effetti collaterali (es. voriconazolo ev è formulato con ciclodestrina mentre non lo è nella formulazione *per os*). Esempi comuni nella pratica

**Tabella 5** - Risultati di programmi di stewardship antifungina.

<b>Autore /Anno</b>	<b>Intervento di SAF</b>	<b>Risultati post intervento</b>
Alfandari 2014 (39)	11 anni (2002-2012) Collaborazione, formazione, stesura linee guida e algoritmi	↓ del 40% del consumo degli antifungini = incidenza di candidemie o infezioni da funghi filamentosi = tassi di recidive = resistenza al fluconazolo per le Candide = tasso di mortalità a 12 mesi
Antworth 2013 (40)	7 mesi (Giugno-Dicembre 2011) Candidemia bundle	↑ esecuzione esame fundus oculi ↑ prescrizioni terapia antifungina appropriata ↑ terapia adeguate per durata = durata della degenza = tempo di candidemia = tasso di candidemie persistenti e/o ricorrenti
Apisamthanarak 2010 (41)	Un mese (Giugno 2007) Introdotti moduli per richieste alla farmacia di antifungini	↓ del 59% delle prescrizioni di antifungini ↓ dal 71 al 24% dell'uso inappropriato degli antifungini ↓ dell'incidenza delle infezioni da Candida glabrata e Candida krusei ↓ costi ↑ delle infezioni da Candida albicans
Guarascio 2013 (42)	6 mesi (Febbraio-Luglio 2011) Bundle focalizzato su caspofungina	↓ dell'uso di caspofungina in ICU = outcome
Huang 2013 (43)	3 mesi (Settembre-Novembre 2012) MALDI-TOF + SAF	↓ tempo di identificazione del microorganismo ↓ tempo di somministrazione di terapia ottimale
Lopez-Medrano 2012 (44)	12 mesi (2008-2009) Revisione delle prescrizioni di voriconazolo, caspofungina e L-AMB	↓ della DDD di voriconazolo EV del 31% ↓ della DDD caspofungina rispettivamente del 20% ↑ della DDD di voriconazolo per OS dell'8% ↑ della DDD di L-AMB del 14% ↓ del 12% della spesa per antifungini = incidenza di infezioni fungine e mortalità
Mondain 2013 (45)	6 anni (2003-2010) Revisione di 636 prescrizioni antifungine	↑ aderenza alle linee guida ↓ costi degli antifungini
Reed 2014 (46)	12 mesi (Gennaio-Dicembre 2010) Utilizzo di nuova linea guida	↓ del tempo di somministrazione della terapia efficace = mortalità = durata della degenza (associata all'infezione) = costi in pazienti con candidemia

ICU: unità di terapia intensiva; L-AMB: amfotericina B liposomiale; SAF: stewardship antifungina.

clinica di *switch* a terapia orale possono essere: *switch* da fluconazolo ev a fluconazolo *per os* nelle candidiasi invasive; *switch* da echinocandina a fluconazolo (dopo l'identificazione di specie e/o l'antimicogramma) nelle candidemie; *switch* da voriconazolo ev a voriconazolo *per os* nelle aspergillosi; *switch* da amfotericina B liposomiale ( $\pm$  flucitosina) a fluconazolo *per os* nelle infezioni fungine del sistema nervoso centrale. Ai fini della *stewardship* è il tempo in cui avviene lo *switch* a fare la differenza.

### »» Risultati di programmi di *stewardship* antifungina

In *Tabella 5* abbiamo riassunto gli studi presenti in letteratura in cui un programma di *stewardship* antifungina sia stato implementato e siano stati comparati il periodo pre-intervento e quello post-intervento.

Diminuzione del consumo degli antifungini, diminuzione del tempo per formulare una diagnosi con identificazione di specie e diminuzione del tempo di somministrazione di una terapia adeguata sono tra i principali obiettivi raggiunti dai programmi di *stewardship* antifungina illustrati in *Tabella 5*.

**Tabella 6** - Principali indicatori proposti per valutare l'efficacia dell'implementazione di un programma di *stewardship* antifungina.

Indicatore	Voce bibliografica
Aderenza alle linee guida	(45)
Analisi dei costi	(47)
Consumo di farmaco prima e dopo implementazione	(47, 48)
De-escalation (compreso switch da terapia ev a terapia per os)	(34, 48)
Durata dell'ospedalizzazione	(40, 47)
Mortalità attribuibile a infezione	(47)
Numero di ricoveri ripetuti	(34)
Patterns di resistenza degli isolati fungini	(47)
Questionari per valutare educazione personale sanitario	(19)
Tasso di ricorrenze infettive	(34, 47)
Tasso di mortalità	(34)
Tempo per identificazione fungo	(48)
Tempo per ottenere consulenza infettivologica	(34)
Tempo per ricevere terapia efficace	(34)
Tempo per sospendere o de-escalare	(48)
Utilizzo del TDM	(48)

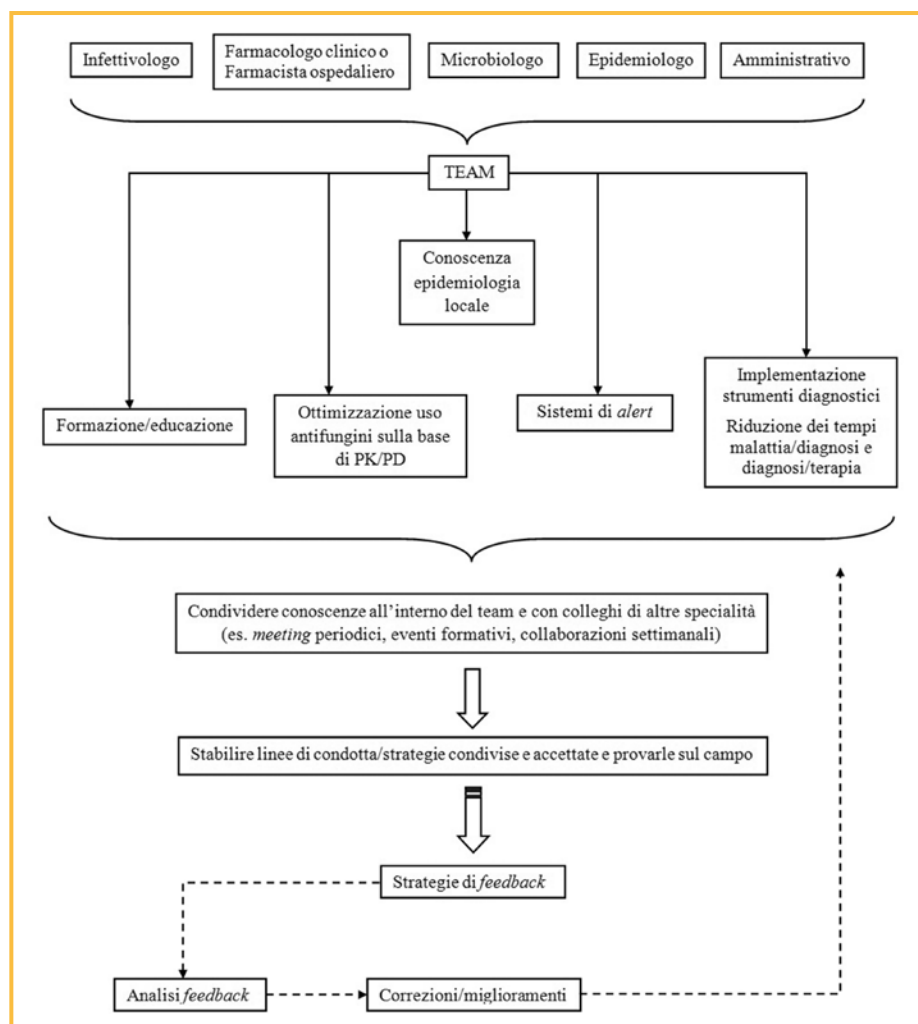
TDM: monitoraggio terapeutico dei farmaci.

### Valutare l'efficacia del programma di *stewardship* antifungina

È importante avere un “feedback” per valutare quanto il programma di *stewardship* sia stato in grado di realizzare gli obiettivi prefissati. Esistono una serie di indicatori che vengono solitamente utilizzati per valutare l'efficacia del programma, li illustriamo in *Tabella 6*.

### Conclusioni e possibili applicazioni future

Un crescente interesse scientifico sarà rivolto verso il settore della *stewardship* antifungina negli anni a venire. In *Figura 2* viene mostrata un'immagine riassuntiva dei principali costituenti della *stewardship* antifungina.



**Figura 2** - *Stewardship* antifungina in una pagina.

Le moderne tecnologie in campo di diagnostica si stanno dimostrando importanti strumenti capaci di far compiere ulteriori passi avanti ai programmi di *stewardship* antifungina, mediante la creazione di algoritmi terapeutici che tengano conto del test utilizzato, con la possibilità di modificare “in corso” la terapia antifungina somministrata. Tutto questo porterà ad un approccio quanto più personalizzato al paziente con infezione fungina. L'utilizzo dei *social network* o comunque di *software* che semplifichino e velocizzino la comunicazione tra i vari specialisti potrebbe rivelarsi un'importante frontiera nel breve futuro, con stravolgimento delle attuali modalità di comunicazione. Infine, l'educazione e la formazione continua degli operatori sanitari rappresentano le finalità a cui dovrebbe tendere un programma di *stewardship* antifungina, specialmente per una strategia a lungo termine.

### » Bibliografia

1. Tortorano AM, Prigitano A, Lazzarini C, Passera M, Deiana ML, Cavinato S, et al. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection*. 2013; 41(3): 655-62.
2. Bodro M, Sabe N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, et al. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2012; 44(9): 2682-5.
3. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(6): 872-80.
4. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013; 41(3): 645-53.
5. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, Malfatto E, Molinari MP, Mussap M, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64(3): 625-9.
6. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(11): 1113-23.
7. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(4): 638-56.
8. Shah DN, Yau R, Weston J, Lasco TM, Salazar M, Palmer HR, et al. Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(9): 2146-51.
9. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(8): E343-53.
10. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(4): 1366-77.



11. van der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, Arends JP, Debets-Ossenkopp YJ, Haas PJ, et al. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(4): 513-20.
12. van der Linden JW, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJ, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands, 2007-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(10): 1846-54.
13. Hull CM, Purdy NJ, Moody SC. Mitigation of human-pathogenic fungi that exhibit resistance to medical agents: can clinical antifungal stewardship help? *Future Microbiol*. 2014; 9(3): 307-25.
14. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006; 34(3): 730-7.
15. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(1): 24-34.
16. Baietto L, F GDR, D'Avolio A, Marra C, Pace S, Biasin E, et al. Prophylactic drug monitoring of itraconazole in an oncohematological pediatric patient population. *Ther Drug Monit*. 2012; 34(5): 604-6.
17. Cauda R. Candidaemia in patients with an inserted medical device. *Drugs*. 2009; 69 (Suppl. 1): 33-8.
18. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5): 503-35.
19. Valerio M, Munoz P, Rodriguez-Gonzalez C, Sanjurjo M, Guinea J, Bouza E. Training should be the first step toward an antifungal stewardship program. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Jul 24.
20. Ashiru-Oredope D, Cookson B, Fry C. Developing the first national antimicrobial prescribing and stewardship competences. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep 11.
21. Molstad S, Erntell M, Hanberger H, Melander E, Norman C, Skoog G, et al. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(2): 125-32.
22. Magrini P, Capizzi S, Ferrari A, Nicastrì E, Zuliani D, Ballardini M, et al. Programma di implementazione dell'Antimicrobial Stewardship tramite l'utilizzo di un social network in un grande ospedale di Roma. VI Congresso Nazionale SIMPIOS. 2014;Montesilvano (PE), 19-21 maggio 2014.
23. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993; 17(2): 103-9.
24. Wengenack NL, Binnicker MJ. Fungal molecular diagnostics. *Clin Chest Med*. 2009; 30(2): 391-408, viii.
25. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1->3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections--a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12): 1864-70.
26. Aquino VR, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia*. 2007; 163(4): 191-202.
27. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F, et al. Asper-

- gillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2002; 20(7): 1898-906.
28. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(1): 299-305.
  29. Lacroix C, Gicquel A, Sendid B, Meyer J, Accoceberry I, Francois N, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(2): 153-8.
  30. Ranque S, Normand AC, Cassagne C, Murat JB, Bourgeois N, Dalle F, et al. MALDI-TOF mass spectrometry identification of filamentous fungi in the clinical laboratory. *Mycoses*. 2014; 57(3): 135-40.
  31. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*. 2010; 14(6): R222.
  32. FilmArray Blood Culture Identification Panel. Accessibile da <http://filmarray.com/assets/pdf/Info-Sheet-BCID-Panel-FLM1-PRT-0069-03pdf>.
  33. Fortun J, Meije Y, Buitrago MJ, Gago S, Bernal-Martinez L, Peman J, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(11): 3134-41.
  34. Bauer KA, Perez KK, Forrest GN, Goff DA. Review of rapid diagnostic tests used by antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (Suppl. 3): S134-45.
  35. Gorton RL, Ramnarain P, Barker K, Stone N, Rattenbury S, McHugh TD, et al. Comparative analysis of Gram's stain, PNA-FISH and Sepsityper with MALDI-TOF MS for the identification of yeast direct from positive blood cultures. *Mycoses*. 2014; 57(10): 592-601.
  36. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, et al. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004-2008. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101510.
  37. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
  38. Ohl CA, Luther VP. Health care provider education as a tool to enhance antibiotic stewardship practices. *Infect Dis Clin North Am*. 2014; 28(2): 177-93.
  39. Alfandari S, Berthon C, Coiteux V. Antifungal stewardship: implementation in a French teaching hospital. *Med Mal Infect*. 2014; 44(4): 154-8.
  40. Antworth A, Collins CD, Kunapuli A, Klein K, Carver P, Gandhi T, et al. Impact of an antimicrobial stewardship program comprehensive care bundle on management of candidemia. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(2): 137-43.
  41. Apisarnthanarak A, Yatraserit A, Mundy LM. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(7): 722-7.
  42. Guarascio AJ, Slain D, McKnight R, Petros K, Parker J, Wilson A, et al. A matched-control evaluation of an antifungal bundle in the intensive care unit at a university teaching hospital. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(1): 145-8.
  43. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-

- of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(9): 1237-45.
44. Lopez-Medrano F, San Juan R, Lizasoain M, Catalan M, Ferrari JM, Chaves F, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(1): 56-61.
  45. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Poiree M, Lions C, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection*. 2013; 41(3): 621-8.
  46. Reed EE, West JE, Keating EA, Pancholi P, Balada-Llasat JM, Mangino JE, et al. Improving the management of candidemia through antimicrobial stewardship interventions. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 78(2): 157-61.
  47. Leuthner KD, Doern GV. Antimicrobial stewardship programs. *J Clin Microbiol*. 2013; 51(12): 3916-20.
  48. Ananda-Rajah MR, Slavin MA, Thursky KT. The case for antifungal stewardship. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25(1): 107-15.

# Farmacologia degli antifungini e strategie di individualizzazione terapeutica

**Andrea Novelli**

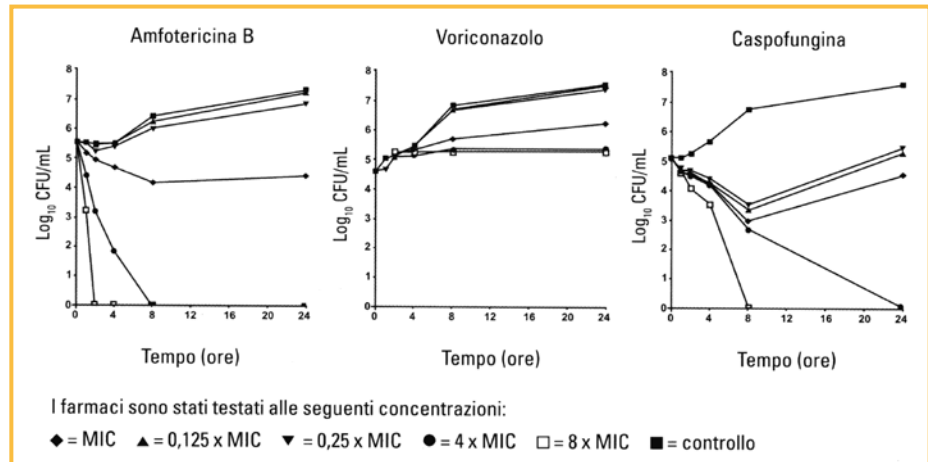
Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Farmacologia Clinica & Oncologia,  
Università degli Studi di Firenze

## ►► Introduzione

La chemioterapia delle infezioni fungine sistemiche si è basata per molti anni su un numero limitato di chemioterapici antimicrobici quali l'amfotericina B, la flucitosina ed i derivati azolici, con particolare riferimento ai triazolici (fluconazolo ed itraconazolo). Negli ultimi anni l'armamentario del clinico si è arricchito di ulteriori molecole quali le formulazioni lipidiche dell'amfotericina B, sviluppate al fine di contenere gli effetti collaterali tipici dei polieni, nuovi e più potenti triazoli, con spettro di azione più ampio e discreto indice terapeutico e nuove classi di farmaci con meccanismo di azione sulla parete fungina come le echinocandine, molto attive sia sui lieviti che sui funghi filamentosi e generalmente ben tollerate (1-3). Parallelamente, negli ultimi anni sono stati ottenuti importanti progressi nella valutazione dinamico-cinetica degli antifungini, sulla base delle informazioni ottenute per i chemioterapici antimicrobici (4-7).

Come sappiamo, negli ultimi 15 anni abbiamo puntualizzato gli aspetti dinamico-cinetici degli antibiotici definendo fondamentalmente due tipi di comportamento farmacodinamico legato alla prevalente modalità di azione. Dalla correlazione tra i principali parametri farmacocinetici e farmacodinamici sono stati inoltre individuati gli indici di previsione di efficacia antibatterica e di ottimizzazione posologica degli antibiotici, validi sia nei modelli di infezione sperimentale nell'animale che nell'uomo (8, 9).

Analogamente agli antibiotici anche per alcuni farmaci antifungini è possibile evidenziare, sia *in vitro* che *in vivo*, un effetto post-antifungino (PAFE) a concentrazioni pari o superiori alla minima inibente pur con una diversa intensità, in parte imputabile ad alcune variabili metodologiche o correlata alla specie fungina (5, 6, 10). Inoltre, è possibile riconoscere due prevalenti



**Figura 1 - Farmaci antifungini e *Candida non albicans* - Curve di killing per i seguenti farmaci: amfotericina B nei confronti di *C. guilliermondii*; caspofungina nei confronti di *C. kefyr*; e voriconazolo nei confronti di *C. lusitanae* (7).**

**Tabella 1 - Principali correlazioni PK/PD degli antifungini (5, 6).**

Farmaco	Curve di killing in vitro	Correlazioni PK/PD in vivo associate all'efficacia terapeutica <sup>a</sup>
<b>Amfotericina B</b>	Attività fungicida concentrazione-dipendente nei confronti di <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp. e <i>Aspergillus fumigatus</i>	$C_{max}/MIC$ 4-10
<b>Flucitosina</b>	Attività fungistatica concentrazione-indipendente nei confronti di <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp.	Tempo/MIC >40%
<b>Triazoli</b> Fluconazolo Itraconazolo Voriconazolo Posaconazolo	Attività fungistatica concentrazione-indipendente nei confronti di <i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp.  Attività fungicida tempo-dipendente e concentrazione-dipendente nei confronti di <i>Aspergillus</i> spp.	$AUC/MIC \geq 25$ ( <i>Candida</i> spp.)  Non ben determinata per <i>Aspergillus</i> spp. ma per l'efficacia di itraconazolo e voriconazolo è necessario $C_{min}$ plasmatica >0,5 mg/l; la risposta di posaconazolo aumenta con concentrazione plasmatiche fra 0,7 e 1,5 mg/l
<b>Echinocandine</b> Caspofungina Micafungina Anidulafungina	Attività fungicida concentrazione-dipendente nei confronti di <i>Candida</i> spp.; attività fungistatica concentrazione-dipendente nei confronti di <i>Aspergillus</i> spp.	$C_{max}/MIC >4$ ( <i>Candida</i> spp.) $AUC/MIC >250$ (tessuti o plasma) $C_{max}/MEC 10$ ( <i>Aspergillus</i> spp.) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Se non altrimenti specificato, si riferisce alla farmacocinetica plasmatica; <sup>b</sup>MEC (minima concentrazione efficace); utilizzata in luogo di MIC dal momento che l'unico modello di inibizione di crescita è stato osservato con le echinocandine nei confronti di *Aspergillus* spp.

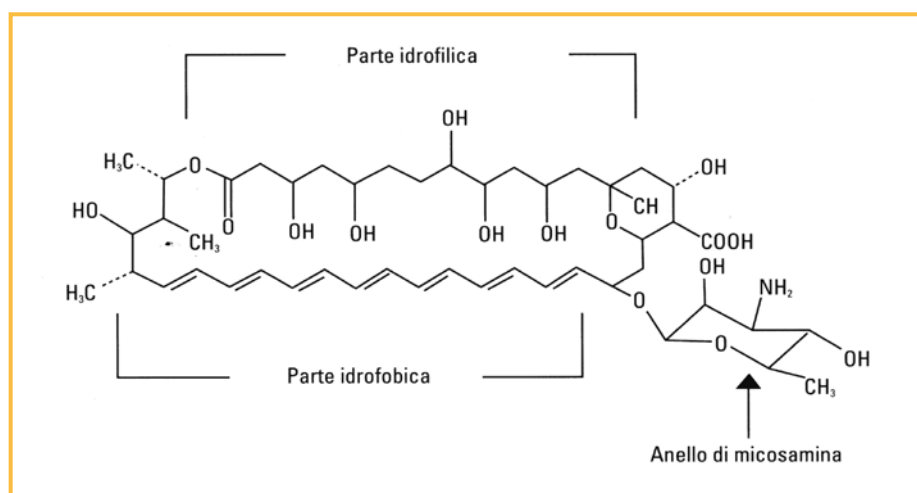
comportamenti farmacodinamici, correlati o meno alla concentrazione (*Figura 1 e Tabella 1*). L'amfotericina B e le echinocandine dimostrano una consistente attività concentrazione-dipendente.

Al contrario, la flucitosina e tutti i derivati azolici sono caratterizzati da una attività prevalentemente concentrazione-indipendente o tempo-dipendente, correlata alla durata della esposizione e possono quindi necessitare di mantenere a lungo concentrazioni adeguate in sede di infezione. La valutazione farmacodinamica e farmacocinetica dei chemioterapici antifungini è fondamentale per definirne l'attività e la sicurezza. In particolare, la caratterizzazione delle correlazioni tra concentrazioni ematiche e tissutali ed effetto antifungino *in vitro* ed *in vivo* ha importanti implicazioni per la definizione di un regime posologico razionale.

Di seguito saranno descritte le principali caratteristiche farmacologiche delle varie classi di antifungini, inclusa la loro valutazione dinamico-cinetica e le possibili modificazioni e/o problematiche che possano manifestarsi in particolare nel paziente critico.

### Amfotericina B

L'amfotericina B è macrolide polienico scoperto nel 1956 nei laboratori Squibb (oggi Bristol Meyers Squibb) da prodotti di fermentazione dello *Streptomyces nodosus*, un actinomicete della valle del fiume Orinoco in Venezuela (11). La molecola presenta sette doppi legami nell'anello macrociclico ed una catena laterale aminoglicosidica ed è stata selezionata in funzione di una minore tossicità per somministrazione endovenosa rispetto ad altri polieni naturali (*Figura 2*).



**Figura 2** - Formula di struttura dell'amfotericina B.

L'amfotericina B è entrata nell'uso clinico alla fine degli anni '50 sotto forma di dispersione colloidale con il sodio desossicolato per via endovenosa (AmB-d).

Il trattamento con amfotericina B ha costituito per molti anni la terapia standard delle gravi infezioni sistemiche, nonostante un indice terapeutico non ottimale con reazioni avverse anche gravi, sia acute che croniche. Le prerogative tossicologiche hanno pertanto stimolato lo sviluppo di nuove formulazioni lipidiche allo scopo di migliorarne l'indice terapeutico. Tutte e tre le formulazioni, amfotericina B complesso lipidico (ABLC), amfotericina B liposomiale (L-AmB) ed amfotericina dispersione colloidale (ABCD) sono teoricamente presenti anche nel ciclo distributivo italiano, anche se in pratica solo le prime due hanno un effettivo impiego.

L'amfotericina B, come ricordato nel nome stesso, è una molecola anfotera, capace di formare sali solubili in ambiente sia acido che basico, virtualmente insolubile in acqua, non assorbita *per os* o per iniezione intramuscolare.

#### ***Aspetti Farmacodinamici***

Questo derivato polienico ha un'attività fungicida nei confronti di numerosi miceti quali praticamente tutte le specie di *Candida albicans* e *non-albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix scbenckii*, *Coccidioides immitis*, *Fusarium*, *Paracoccidioides braziliensis*, *Aspergillus* spp., *Penicillium marneffeii* e *Mucor* spp.

Il meccanismo di azione è riconducibile alle sue caratteristiche di ionoforo con legame all'ergosterolo contenuto nella membrana fungina delle specie sensibili e conseguente formazione di pori dai quali fuoriescono sostanze cellulari vitali.

L'affinità di legame è decisamente più elevata per l'ergosterolo, costituendo così la base della tossicità selettiva; tuttavia, la molecola si lega in misura minore anche ad altri steroli come lo stesso colesterolo e questa prerogativa è alla base della sua tossicità (12, 13).

Accanto a questo meccanismo d'azione fondamentale è stato descritto anche un danno ossidativo della membrana con formazione di radicali liberi e con una aumentata permeabilità soprattutto per i cationi monovalenti (14).

Le formulazioni lipidiche (ABLC, ABCD e L-AmB) possono sicuramente vantare una maggior tossicità selettiva nei confronti della cellula fungina che si estrinseca con vari meccanismi: il principale consiste in una penetrazione all'interno dei macrofagi e monociti del sangue periferico che veicolano il principio attivo nella sede di infezione o comunque lo rilasciano più lentamente nel torrente circolatorio.

Non meno importante è la loro captazione preferenziale a livello del sistema reticolo endoteliale (fegato, milza, linfonodi) con minor distribuzione nel rene e nel midollo osseo.

**Tabella 2** - Caratteristiche fisico-chimiche e farmacocinetiche delle formulazioni lipidiche di amfotericina B rispetto a AmB desossicolato (3, 16-18).

	<b>AmB-d</b>	<b>L-AmB</b>	<b>ABLC</b>
Nome commerciale	Fungizone	AmBisome	Abelcet
Lipidi (rapporto molare)	Desossicolato	HPC/CHOL/DSPG (2:1:0.8)	DMPC/DMPG (7:3)
% Mol AmB	34%	10%	35%
Configurazione lipidica	Micelle	SUVs	Nastri
Diametro (mm)	<0,4	0,08	1,6-11,0
Dosaggio standard (mg AmB/kg)	1 mg/kg	3 mg/kg	3-5 mg/kg
C <sub>max</sub> (relativa ad AmB)	--	Aumentata	Ridotta
AUC	--	Aumentata	Ridotta
Vd	--	Ridotto	Aumentato
Cl	--	Ridotto	Aumentato
Nefrotossicità relativa	+++	±	±
Tossicità da infusione	Alta	Lieve	Moderata

AmBd, amfotericina B desossicolato; L-AmB, AmB liposomiale; ABLC, AmB in complesso lipidico; HPC, fosfatidilcolina idrogenata; CHOL, colesterolo; DSPG, distearyl fosfatidilglicerolo; DMPC, dimiristoil fosfatidilcolina; DMPG, dimiristoil fosfatidilglicerolo; SUV (small unilamellar vesicles) piccole vescicole unilamellari (liposomi); +++ =incidenza alta; ± =incidenza bassa; -- =non sussiste.

La resistenza all'amfotericina B è molto rara e può consistere nella presenza nella membrana di precursori dell'ergosterolo.

Come abbiamo ricordato, l'amfotericina B ha una prevalente attività concentrazione-dipendente con un prolungato effetto post-antifungino (PAFE) nei confronti di *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* ed *Aspergillus* sp (Tabella 1 e Figura 1) e la migliore correlazione dinamico-cinetica (PK-PD) è rappresentata dal quoziente tra il picco ematico e la MIC (C<sub>max</sub>/MIC) con valori compresi tra 4 (per un effetto semimassimale) e 10 (efficacia massimale) (Tabella 1) (5, 6, 15-19).

Di conseguenza, ai fini terapeutici è importante raggiungere picchi ematici ottimali sia con dosi giornaliere elevate che incrementando progressivamente la posologia (in caso di infezioni refrattarie), con evidenti problemi legati alle particolari caratteristiche cinetiche e tossicologiche della molecola. La dose massima giornaliera del desossicolato (AmB-d) ha come fattore limitante la nefrotossicità ed è praticamente impossibile somministrare dosi giornaliere superiori a 1,2-1,3 mg/kg di peso corporeo e la maggior parte dei pazienti non tollera posologie superiori a 0,8-1,0 mg/kg (1, 3, 19-21).

Il dosaggio delle nuove formulazioni è superiore a quello di AmB-d ed è generalmente di 3 mg/kg per il derivato liposomiale (L-AmB) e di 3-5 mg/kg per il complesso lipidico (ABLC) (Tabella 2) (3, 19-23).



### Farmacocinetica

Le caratteristiche cinetiche di amfotericina B sono state valutate in numerosi studi condotti a partire dagli anni settanta. La molecola non viene assorbita dal tratto gastrointestinale e deve essere pertanto somministrata per via endovenosa. Il farmaco si trova legato nel sangue per più del 90%, principalmente alle  $\beta$ -lipoproteine; ha una semivita plasmatica iniziale di circa 24 ore e terminale di circa 15 giorni. Il 2-5% del farmaco viene eliminato molto lentamente con le urine in forma biologicamente attiva. L'escrezione biliare è senz'altro più importante, rappresentando il 20% circa della dose somministrata. Tuttavia, sia la funzionalità renale che quella epatica non sembrano avere effetti significativi sul metabolismo ed eliminazione della molecola.

Le formulazioni lipidiche di amfotericina B hanno, in funzione delle loro varie dimensioni, cariche elettriche e composizione dei veicoli lipidici, un profilo farmacocinetico plasmatico diverso l'una dall'altra e rispetto all'amfotericina B convenzionale (3, 16-18) (Tabella 2).

In particolare, L-AmB ha livelli ematici più elevati ( $C_{max}$  e AUC), ma volume di distribuzione e semivita minori. Tuttavia, il volume di distribuzione del derivato liposomiale è pur sempre uguale all'acqua corporea totale e l'entità della semivita è tale da permettere comunque la monosomministrazione giornaliera. Al contrario, ABLC ed ABCD presentano concentrazioni ematiche inferiori, con un volume di distribuzione ancora più elevato (3, 16-18, 21) (Tabelle 2 e 3).

Le conoscenze attuali sulle prerogative cinetiche delle varie formulazioni sono ancora relativamente limitate e l'interpretazione delle differenze (picchi ematici, AUC, volumi di distribuzione maggiori o minori dell'amfotericina B convenzionale) è incerta e complicata da vari fattori: in primo luogo, le metodologie di dosaggio chimico non consentono di distinguere quantitativamente l'amfotericina B libera o legata al veicolo lipidico (3, 20, 24-28). Non meno importante è la mancanza di correlazione fra livelli ematici e risposta clinica o tossicità, anche se nei modelli sperimentali di infezione sistemica da *C. albicans* con interessamento cerebrale è stato possibile evidenziare una chiara corrispondenza tra eradicazione in sede cerebrale e livelli ematici ( $C_{max}$ ,  $C_{min}$  e AUC) e tissutali (29).

Amfotericina B ha un volume di distribuzione ampio e pari a circa 4 l/kg.

**Tabella 3** - Caratteristiche farmacocinetiche delle formulazioni lipidiche di amfotericina B in confronto al desossicolato (21 mod).

Parametro	AmB-d (1 mg/kg)	ABCD (3-4 mg/kg)	ABLC (5 mg/kg)	L-AmB (3 mg/kg)
$C_{max}$ (mg/l)	1-2	2,8	1,7	30
$t_{1/2}$ (h)	24	32	173	7
Vd (l/kg)	2	4	130	0,6

In generale, i dati riguardanti la distribuzione tissutale sono spesso riferiti all'animale da esperimento mentre i dati riferiti all'uomo sono scarsi e prevalentemente autoptici: le concentrazioni più elevate sono a livello splenico ed epatico, ma sono discrete anche a livello polmonare e renale. I livelli pleurici, peritoneali e nell'umor acqueo sono molto inferiori rispetto a quelli plasmatici e la penetrazione nel liquido cefalorachidiano è molto scarsa (2-4%), mentre le concentrazioni nel tessuto cerebrale sono decisamente più elevate (1, 3, 19, 20).

In generale, la tollerabilità della formulazione liposomiale è elevata e migliore rispetto al desossicolato ed anche alle altre preparazioni lipidiche, con una ridotta incidenza di ipokalemia (30). Una nostra recente esperienza nel paziente ematologico ha confermato una buona tollerabilità anche dopo singola somministrazione di 15 mg/kg ed Alvarez-Lerma et al. (2012) hanno dimostrato l'assenza di modificazioni significative dovute a L-AmB sull'emuntorio renale dei pazienti in Terapia Intensiva (31, 32). Più recentemente, gli stessi Autori hanno pubblicato i risultati di uno studio comparativo, retrospettivo in pazienti ricoverati in Terapia Intensiva e sottoposti o meno ad emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH), riportando efficacia e tollerabilità sovrapponibili indipendentemente dal ricorso o meno alla emofiltrazione od alla emodiafiltrazione, anche se nei pazienti in CVVH è stata impiegata una dose significativamente superiore di antifungino e corrispondente in media a 4,3 mg/kg (33).

L'amfotericina B si presta anche alla somministrazione per aerosol ed anche in questo caso la formulazione liposomiale in particolare è in grado di garantire concentrazioni terapeuticamente efficaci (9-11 mg/l a 48 h dalla somministrazione di 50 mg) unite ad una buona tollerabilità, che non può essere ottenuta con il desossicolato (34-36). Può essere somministrata anche per via intratecale con risultati molto promettenti, come dimostrato sia a livello sperimentale nella criptococchi meningea che in casi clinici di mucormicosi cerebrale (37-39).

Infine, dobbiamo riconoscere a questo antifungino la prerogativa di molecola base per eventuali terapie di associazione, sia classicamente con flucitosina, con particolare riferimento alla criptococchi cerebrale ed all'endocardite da lieviti o funghi filamentosi, che con echinocandine o triazoli con possibilità di sinergismo o effetto additivo almeno *in vitro* (mucormicosi) o nel modello sperimentale (aspergilloso polmonare invasiva) (40-42).

L'attività concentrazione-dipendente dell'amfotericina B potrebbe risultare meno evidente con le dosi ripetute anche in funzione della limitata solubilità e dalla presenza di un elevato legame proteico a livello tissutale che potrebbe comportare una marcata riduzione della componente microbiologicamente attiva del farmaco accumulato nell'organismo (28, 43, 44). Perciò è probabile che l'impiego delle nuove formulazioni (complesso lipidico e

**Tabella 4** - Opportunità del monitoraggio terapeutico (TDM) per il dosaggio dei farmaci antifungini d'impiego sistemico (50).

Antifungini	Grado di evidenza e forza della raccomandazione	Profilassi	Trattamento	Tossicità
Polieni	Evidenza Raccomandazione	Alta Fortemente contraria	Alta Fortemente contraria	Alta Fortemente contraria
Flucitosina	Evidenza Raccomandazione	NA	Bassa Debole	Moderata Forte
Fluconazolo	Evidenza Raccomandazione	Alta Fortemente contraria	Alta Fortemente contraria	Alta Fortemente contraria
Itraconazolo	Evidenza Raccomandazione	Moderata Forte	Moderata Forte	Moderata Debole
Voriconazolo	Evidenza Raccomandazione	Bassa Debole	Alta Forte	Alta Forte
Posaconazolo soluzione orale	Evidenza Raccomandazione	Moderata Forte	Moderata Forte	Alta Fortemente contraria
Echinocandine	Evidenza Raccomandazione	Alta Fortemente contraria	Alta Fortemente contraria	Alta Fortemente contraria

soprattutto derivato liposomiale) possa richiedere non solo un incremento della posologia fino anche a 6 mg/kg/die nel trattamento di infezioni difficili, ma anche il ricorso a nuove strategie posologiche come ad esempio, dopo una dose di carico, la somministrazione a giorni alterni od addirittura ogni 2-3 giorni, visto che, proprio per le caratteristiche di accumulo in particolare nella porzione di lipoproteine HDL, una posologia giornaliera elevata (10 mg/kg) e protratta, se da un lato può garantire una elevata penetrazione tissutale, dall'altro può comportare un incremento significativo della tossicità e delle conseguenti interruzioni di trattamento (28, 43-46). Comunque, pur in assenza di una completa conoscenza delle caratteristiche cinetiche dell'amfotericina B la correlazione dinamico-cinetica è sufficientemente chiara ed al pari delle echinocandine, non è necessario alcun monitoraggio terapeutico durante il trattamento per motivi di efficacia e/o di tossicità, al contrario di quanto avviene con i derivati azolici (*Tabella 4*) (47-50).

### »» Flucitosina

La flucitosina è un antifungino di vecchia istituzione che è stato utilizzato associato prevalentemente all'amfotericina B, soprattutto per il trattamento della criptococcosi e della candidosi disseminata e che riveste attualmente un ruolo minore in funzione della introduzione dei nuovi derivati triazolici, delle echinocandine e delle formulazioni lipidiche dell'amfotericina B.

### **Farmacodinamica**

Si tratta di una fluoropirimidina, antimetabolita analogo strutturale della citosina che presenta una peculiare tossicità selettiva. Infatti la fluorocitosina penetra elettivamente nella cellula fungina ad opera della citosina-permeasi dove viene deaminata a fluorouracile ad opera dell'enzima fungino citosina-deaminasi; a sua volta il fluorouracile, competendo con l'uracile, agisce come analogo fraudolento, interferendo con il metabolismo pirimidinico e la sintesi dell'RNA. Tale processo di attivazione non si verifica invece nelle cellule eucariote umane (51).

Lo spettro d'azione è piuttosto limitato ed include le principali specie di *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*) ed il *Cryptococcus neoformans*. La resistenza alla flucitosina è un fenomeno noto da tempo ed è riconducibile sia ad una modificazione degli enzimi citosina-permeasi e deaminasi, nonché all'aumentata produzione di substrato pirimidinico e l'impiego della flucitosina in monochemioterapia è praticamente assente (51).

La flucitosina ha attività tempo-dipendente ed il parametro dinamico-cinetico predittivo dell'efficacia è rappresentato dal T>MIC (*Tabella 1*) (5, 16-18).

### **Farmacocinetica**

La flucitosina presenta un'elevata biodisponibilità orale (75-90%) ed il picco ematico è ottenuto entro 1-2 ore a digiuno. La presenza di cibo comporta un ritardato assorbimento. Possiede un modesto legame farmaco-proteico (<5%), un volume di distribuzione che comprende l'acqua corporea totale e si distribuisce ampiamente all'interno dell'organismo, raggiungendo concentrazioni terapeuticamente efficaci anche a livello liquorale (pari al 60-90% di quelle plasmatiche), giustificandone così l'impiego nella meningite criptococcica (51).

La molecola viene scarsamente metabolizzata a livello epatico ed è eliminata prevalentemente in forma immodificata per via renale mediante filtrazione glomerulare, con correlazione direttamente proporzionale alla clearance della creatinina e quindi alla funzionalità dell'emuntorio renale. Pertanto, la posologia deve essere ridotta in presenza di insufficienza renale, dal momento che la semivita plasmatica, pari a 3-4 ore in condizioni normali, si può allungare fino a 85 ore nella grave insufficienza (51). È consigliato il monitoraggio terapeutico di routine per il rischio di tossicità, soprattutto quando vi sia la possibilità di interazioni farmacologiche (*Tabella 4*) (47-51).

## **Triazoli**

Gli azoli rappresentano la classe di antifungini più numerosa con oltre 20 molecole differenti e sono suddivisi in due gruppi principali che hanno in

comune il meccanismo di azione: i derivati imidazolici, spesso usati solo topicamente in funzione della loro tossicità, ed i triazoli, più potenti, caratterizzati da una azione più selettiva, da una farmacocinetica più favorevole e da una migliore tollerabilità. Sono oggi disponibili per il trattamento delle infezioni fungine sistemiche quattro molecole triazoliche ottenute per sintesi chimica: fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo (*Figura 3*). In fase avanzata di sviluppo abbiamo un quinto triazolo, l'isavuconazolo (*Figura 3*). Itraconazolo e fluconazolo sono stati introdotti per primi ed hanno assunto un ruolo importante nella terapia antifungina. I più recenti voriconazolo e posaconazolo sono stati sviluppati nel primo caso soprattutto con l'intento di allargare lo spettro di azione e aumentare l'efficacia sul genere *Aspergillus* e nel secondo allo scopo di migliorare le caratteristiche cinetiche, la tollerabilità e ridurre il rischio di interazioni farmacologiche. L'isavuconazolo presenta in particolare una buona biodisponibilità orale, un elevato legame farmaco-proteico (>90%) ed una lunga semivita (52, 53).

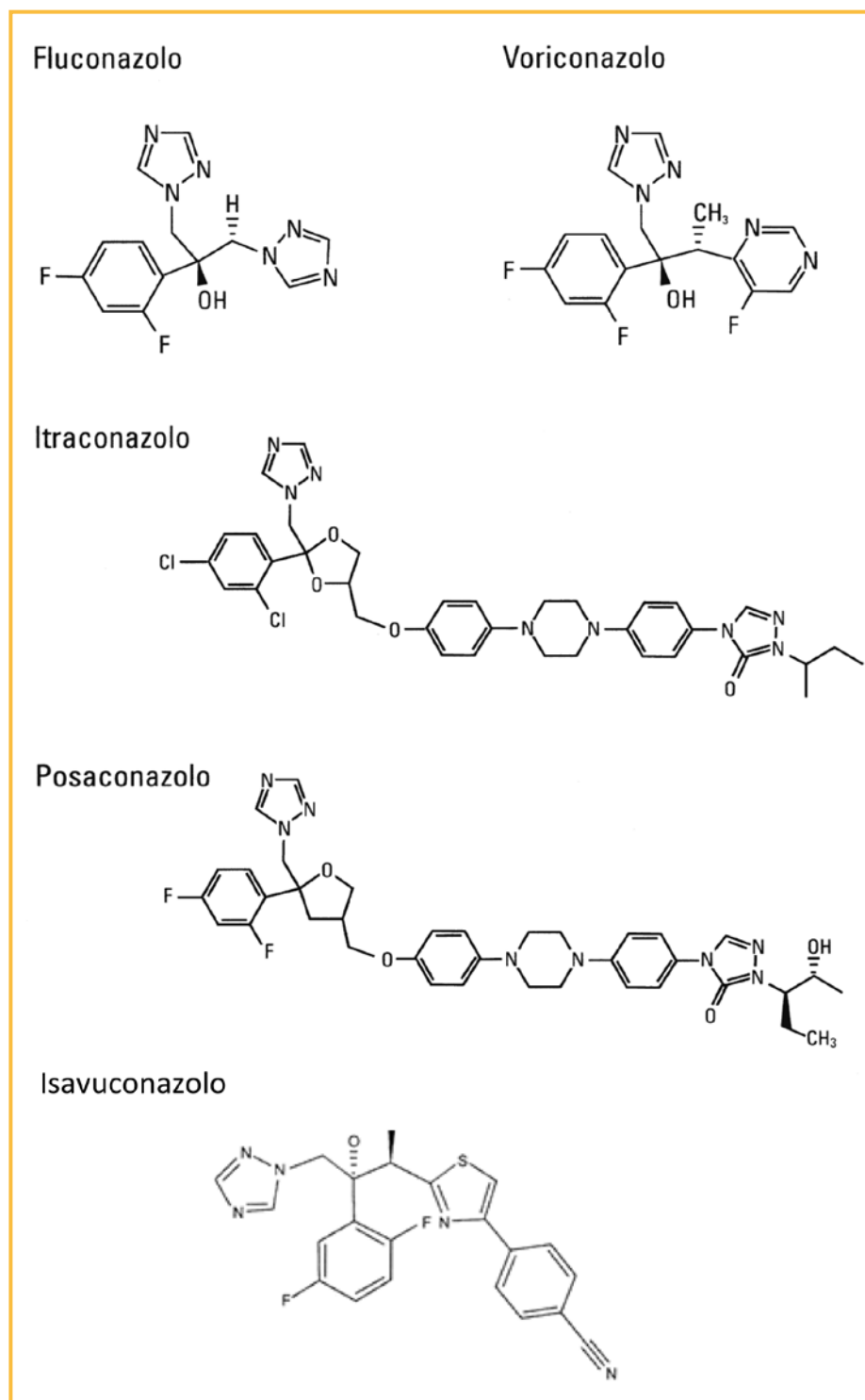
### ***Farmacodinamica***

I triazoli sono caratterizzati strutturalmente dalla presenza di almeno un anello triazolico, responsabile del meccanismo di azione che consiste nella inibizione di un enzima indispensabile per la sintesi dell'ergosterolo nella membrana sia di lieviti che di funghi filamentosi, una lanosterolo-C<sub>14</sub>α-demetilasi citocromo P450-dipendente (*Figura 3*) (54-58).

Sono molecole ad ampio spettro di attività antifungina, con importanti differenze: tutti sono attivi sia nei confronti di *Candida albicans* che di *Coccidioides*; itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo hanno inoltre attività, sebbene con potenze diverse, nei confronti di *Candida non-albicans* e *Aspergillus* spp., mentre solo posaconazolo allarga lo spettro verso *Scedosporium*, *Fusarium*, *Mucor* e Zigomiceti.

Negli ultimi dieci anni è comunque aumentata la resistenza di molte specie di lieviti nei confronti di questa classe di antifungini: si tratta frequentemente di pompe di efflusso (correlate alle ATP binding cassette), ma coesistono spesso anche modificazioni quali-quantitative del bersaglio (*Erg11p*) sia in termini di affinità o aumentata quantità dell'enzima bersaglio. Spesso la resistenza è crociata, come ad esempio in *C. glabrata* per voriconazolo dopo esposizione a fluconazolo, ma in generale si può affermare che le molecole di 2<sup>a</sup> generazione, voriconazolo, posaconazolo ed isavuconazolo, sono più attive di fluconazolo o itraconazolo nei confronti di tutte le specie di *Candida* (53, 58, 59).

È nota da tempo la possibile resistenza intrinseca di alcune specie appartenenti al cosiddetto *Aspergillus fumigatus* complex (*A. lentulus*, *A. pseudofischeri*, and *A. fumigati-affinis*) (60). Più recentemente è stata osservata anche la possibile resistenza a livello clinico di stipiti di *Aspergillus fumigatus*



**Figura 3 - Formule di struttura dei triazoli.**

e tra i vari meccanismi riconosciuti sembra particolarmente importante la mutazione a livello mitocondriale *Cyp51A* che comporta alterazioni dell'enzima bersaglio lanosterolo 14- $\alpha$ -demetilasi, come ad esempio la mutazione TR/L98H che *in vitro* comporta resistenza a itraconazolo, ridotta sensibilità a posaconazolo e sensibilità variabile a voriconazolo e che in parte è riconducibile all'uso di azoli come anticrittogamici (60-62).

Dal punto di vista dinamico-cinetico, tutti i triazoli hanno *in vitro* una attività fungistatica e concentrazione-indipendente nei confronti di specie di *Candida*, insieme ad un prolungato PAFE (*Figura 1 e Tabella 1*) (5-7, 15). Il parametro maggiormente predittivo di efficacia in modelli murini di candidiasi sistemica è il rapporto AUC/MIC, prendendo in considerazione i livelli di farmaco libero (*Tabella 1*) (5, 6, 48): anche in pazienti con candidiasi orofaringea o sistemica trattati con fluconazolo, la probabilità di successo clinico è significativamente più alta quando l'AUC/MIC è uguale o superiore a 25.

### **Farmacocinetica**

Anche se i triazoli condividono il meccanismo d'azione, dal punto di vista farmacocinetico esistono alcune importanti differenze di biodisponibilità, metabolismo, distribuzione tissutale ed eliminazione tra le diverse molecole (*Tabella 5*) (53-55, 63-67); fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo sono prescrivibili sia come formulazione orale che parenterale, mentre, ad oggi, posaconazolo è disponibile soltanto in formulazione orale (soluzione orale e compresse) (68).

Dato che il voriconazolo non è praticamente solubile in acqua (circa 0,7 mg/ml a 37°C), la preparazione endovenosa di voriconazolo contiene ciclodestrina per incrementarne la solubilità.

Sappiamo che esiste una stretta correlazione tra i valori della clearance della creatinina e della ciclodestrina, tanto che quest'ultima tende ad accumularsi in pazienti con insufficienza renale di grado moderato. Anche se la ciclodestrina sembra essere non irritante e praticamente non tossica, le conoscenze tossicologiche sull'argomento sono limitate e potrebbe essere necessaria una certa cautela (63, 65, 66).

Fluconazolo e voriconazolo hanno una biodisponibilità quasi totale, mentre itraconazolo e posaconazolo soluzione orale hanno un assorbimento pH e cibo-dipendente. In particolare, itraconazolo sotto forma di capsule, se assunto a stomaco vuoto o in condizioni di pH gastrico più elevato, presenta un assorbimento peggiore mentre la sua formulazione orale con ciclodestrina ha, nelle stesse condizioni, una migliore biodisponibilità. Al contrario, per voriconazolo è importante evitare la contemporanea assunzione di un pasto grasso che potrebbe ridurre la biodisponibilità di almeno un 20% e si raccomanda cautela nella somministrazione di voriconazolo in sospensione orale in pazienti sottoposti a nutrizione enterale (66).

**Tabella 5** - Principali parametri farmacocinetici dei triazoli (53-55, 63-67).

Caratteristiche	Farmaci antifungini				
	Fluconazolo	Itraconazolo	Voriconazolo	Posaconazolo soluzione orale	Isavuconazolo
Formulazione disponibile	OS-EV	OS	OS-EV	OS (EV)	OS-EV
Biodisponibilità (%)	>90	30 cps 50 sol	≥95	8-47 sol*	>90
Legame proteico (%)	1-10	>99	58	99	98
Effetto del cibo	No	Positivo per cps Negativo per sol	Negativo	Positivo	No
Vd (l/kg)	Basso (0,7-0,8)	Alto (10,7)	Alto (4,6)	Alto (6,5)	Alto (4,4-7,7)
Penetrazione nel SNC	Elevata (60-80%)	Scarsa (<1-10%)	Elevata (>50%)	Scarsa (≤5%?)	Scarsa nel LCF, elevata nel tessuto cerebrale
CL (l/h)	Bassa (0,8-1,5)	Alta (15,9)	Alta (8,4)	Alta (21,7)	Bassa (1,9-2,8)
t <sub>1/2</sub> (h)	27-37	24-30	6-12	16-35	56-104
Recupero urinario (%)	80	<1	<5	<1	<1
Probabilità di interazioni	Alta	Alta	Alta	Moderata	Moderata
Modificazioni in corso di insufficienza epatica**	No	Ridurre la dose	Ridurre la dose	No	Ridurre la dose

\*biodisponibilità maggiore con compresse (68).

\*\*evitare l'uso nelle epatopatie gravi.

Il posaconazolo possiede una farmacocinetica lineare, tuttavia la formulazione in soluzione orale presenta un assorbimento orale limitato, correlato alla sua bassa solubilità in acqua e nei mezzi basici, tanto che a pH ≤1 raggiunge una solubilità di circa 790 mg/L, che scende a valori inferiori ad 1 mg/L a pH >4. Per questo motivo, sono state valutate diverse strategie per aumentarne l'assorbimento gastrointestinale. L'assorbimento esterno di posaconazolo in soluzione orale aumenta se il farmaco è assunto con dosi frazionate, con un pasto ad alto contenuto di grassi oppure insieme ad un supplemento nutrizionale o ad un bevanda acida tipo coca cola (63).

Tali accorgimenti non sono invece necessari con la formulazione orale in compresse gastroresistenti (68 + RCP Noxafil compresse).

Itraconazolo e posaconazolo hanno un elevato legame alle proteine plasmatiche (>95%), posaconazolo ha un ampio volume apparente di distribuzione



dopo somministrazione orale (circa 5-25 L/kg), significativamente superiore a quella degli altri azolici; questo evidenzia una notevole distribuzione extravascolare ed un'elevata penetrazione negli spazi intracellulari. A tale proposito possiamo ricordare come proprio le concentrazioni intracellulari elevate e stabili nel tempo di posaconazolo possano essere alla base della efficacia di questo antifungino nella profilassi nel paziente ematologico (69, 70).

Recentemente è stata evidenziata la possibilità che la quota parte di farmaco libero del voriconazolo, pur in presenza di un legame farmaco-proteico apparentemente non elevato (58%) possa incrementarsi notevolmente nel paziente critico ipoalbuminemico in Terapia Intensiva, con il rischio di un possibile incremento degli effetti collaterali (71). Tutti i triazoli, eccetto il voriconazolo, hanno una lunga semivita di eliminazione (>20 h), ma solo fluconazolo viene somministrato una sola volta al giorno: sia itraconazolo che posaconazolo debbono essere invece dati più volte al giorno per supplire all'assorbimento erratico (63, 65, 66).

Fluconazolo e posaconazolo non sono metabolizzati da isoenzimi del citocromo P450 e sono escreti il primo immodificato nelle urine ed il secondo per circa il 70% nelle feci o, come metabolita glucuronato, nelle urine.

Al contrario, sia itraconazolo che voriconazolo sono in grande misura metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450: il primo è trasformato in idrossitraconazolo, metabolita attivo, mentre i principali derivati del voriconazolo non sono dotati di attività antifungina (63, 65, 66).

Il principale isoenzima che trasforma il voriconazolo è il citocromo 2C19, la cui attività è determinata geneticamente: in generale i nostri pazienti tendono ad avere concentrazioni relativamente basse di antifungino, perché i caucasici sono in prevalenza (75%) estesi metabolizzatori omozigoti. Gli scarsi metabolizzatori, che costituiscono solo l'1-3% della popolazione caucasica, ma sono ben il 15% di quella asiatica, presentano invece livelli ematici almeno tre volte superiori rispetto ai normali metabolizzatori (66, 72, 73).

Concentrazioni di farmaco pari o superiori a 5,5 mg/l sono state associate ad un aumento di effetti collaterali, quali encefalopatia, epatotossicità e variazioni degli elettroliti. Dall'altro canto i metabolizzatori ultrarapidi ed i pazienti con alterato assorbimento (mucosite o diarrea) sono a rischio di concentrazioni troppo basse di farmaco associate, in pazienti con aspergillossi, ad un esito sfavorevole del trattamento (66, 74). Studi condotti in pazienti in Terapia Intensiva evidenziano la possibilità di livelli inadeguati di farmaco in circa il 50% dei casi. Di conseguenza, si consiglia per il voriconazolo un monitoraggio (TDM) delle concentrazioni ematiche sia per assicurarne l'efficacia terapeutica che per evitare o limitarne la tossicità (*Tabelle 4 e 6*) (47-50, 63, 66). Infatti, un recente studio randomizzato ha dimostrato che l'uso del TDM significativamente riduce il rischio di interruzione del tratta-

**Tabella 6** - Monitoraggio terapeutico consigliato per i triazoli (47-50, 63, 66, 67, 78, 79).

Farmaco antifungino	Monitoraggio terapeutico consigliato	Indicazioni per il monitoraggio terapeutico	Tempi di campionamento	Valori soglia (mg/l)
Fluconazolo	No	Da considerare se esiste insufficienza renale, sospetta non-compliance o malassorbimento	Dopo 5-10 giorni di terapia	Sconosciuto
Itraconazolo	Mirato	Garantire un adeguato assorbimento, concentrazione terapeutica	Valle dopo il raggiungimento dello stato stazionario (4-5 giorni)	>0,5
Voriconazolo	Mirato	Da determinare le concentrazioni terapeutiche e tossiche	Picco e valle dopo il raggiungimento dello stato stazionario (1-2 giorni)	≥1,7 per efficacia ≥5,5 per tossicità
Posaconazolo soluzione orale	(No)?	Considerare se sospetto malassorbimento, grave mucosite, uso di PPI	Valle dopo il raggiungimento dello stato stazionario (4-6 giorni)	Suggeriti 0,5-0,7 mg/l in profilassi 0,7-1,2 in terapia

mento (dal 17 al 4%) ed incrementa la risposta clinica (dal 57% in assenza di monitoraggio all'81% utilizzando il TDM) (75). In particolare il TDM può risultare particolarmente utile anche in assenza di particolari fattori di rischio laddove si opti per una terapia sequenziale passando così dalla via endovenosa alla somministrazione orale, dato che quest'ultima, a parità di dose, correla spesso con concentrazioni più basse (66, 74, 76).

La stessa raccomandazione è valida per itraconazolo orale che deve superare concentrazioni ematiche di 0,5 mg/l per essere efficace.

Numerosi studi clinici hanno valutato la correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo, soprattutto somministrato in profilassi per la prevenzione delle infezioni fungine invasive, e la sua efficacia clinica. In molti casi i risultati hanno evidenziato che le percentuali più basse di fallimento clinico erano associate alle concentrazioni più elevate di antifungino (77, 78). Attualmente si ritiene che la soglia di efficacia sia da considerarsi pari a 500 o 700 ng/l (78).

Mentre la correlazione esposizione-risposta e l'utilità clinica del TDM sono state ben definite per altri antifungini triazolici come itraconazolo e voriconazolo, questi parametri rimangono tuttora dibattuti per quanto riguarda posaconazolo, con l'eccezione di quei pazienti nei quali si sospetti un malassorbimento o si evidenzi una grave mucosite o sia necessario l'uso contemporaneo di inibitori di pompa protonica (PPI) (Tabelle 4 e 6) (47-50, 78, 79).

Inoltre, dobbiamo ricordare che concentrazioni potenzialmente sub-terapeutiche di farmaco si osservano frequentemente nel paziente critico, con insufficienza acuta multi-organo, quale può essere ad esempio un paziente

in terapia intensiva o sottoposto a trapianto di midollo osseo o con GVHD, poiché la variabilità farmacocinetica è più evidente in questi casi: infatti, in queste popolazioni sono frequenti le alterazioni della mucosa gastrica e la riduzione dell'assunzione di cibo per comparsa di mucosite, grave nausea o enterocolite neutropenica. Il TDM può quindi rappresentare un mezzo per ottimizzare l'impiego di posaconazolo in questi pazienti (80, 81).

Gli azoli possono essere sia substrato sia inibitori degli enzimi del citocromo P450, così come inibitori di trasportatori di membrana come la glicoproteina P, e quindi avere numerose interazioni farmacologiche, che dovrebbero essere evitate quando possibile poiché possono causare sia un sovradosaggio che un sottodosaggio del farmaco e di conseguenza un aumento del rischio rispettivamente di comparsa di effetti collaterali o di perdita di efficacia. Il rischio però è diverso in base alla molecola azolica coinvolta anche in funzione delle proprie caratteristiche di substrato e/o inibitore (47, 63, 66, 82).

### ►► Echinocandine

Le echinocandine, scoperte nel 1974 e denominate inizialmente pneumocandine per la loro attività nei confronti del genere *Pneumocystis*, sono molecole lipopeptidiche semisintetiche, derivati di metaboliti fungini secondari, caratterizzate da un alto peso molecolare (circa 1.200 dalton) e da una struttura ciclica centrale esapeptidica amfifilica con una catena laterale lipidica, differente nei tre derivati, responsabile dell'attività antifungina (*Figura 4*) (83-85). Ad oggi sono state sviluppate tre diverse echinocandine, e precisamente, in ordine temporale di scoperta, l'anidulafungina, derivata dall'*Aspergillus nidulans*, che possiede una catena laterale alcoxitrifenilica, la caspofungina ottenuta dalla *Glarea lozoyensis*, caratterizzata dalla presenza di un acido grasso in catena laterale e la micafungina, ottenuta dal *Coleophoma empedri* per modificazione dell'esapeptide naturale ed aggiunta di una catena laterale aromatica. Caspofungina e micafungina sono solubili in acqua, al contrario di anidulafungina. Quest'ultima, insieme a caspofungina e diversamente da micafungina, è anche moderatamente solubile in alcol.

Per la piena attività biologica sono necessarie l'integrità dell'anello e la presenza di un gruppo acilico legato covalentemente, mentre la catena laterale contribuisce al grado di lipofilia ed alle dimensioni richieste per ottimizzare l'efficacia antifungina e permettere uno spettro di azione sufficientemente esteso (86). L'efficacia dimostrata anche nei confronti di ceppi resistenti ai triazoli od alla amfotericina, ne prevede un possibile ruolo per la terapia di salvataggio in pazienti con infezioni fungine a rischio della vita (83). Tutte le echinocandine sono disponibili solo per somministrazione endovenosa e, in funzione delle caratteristiche farmacodinamiche e delle proprietà cineti-

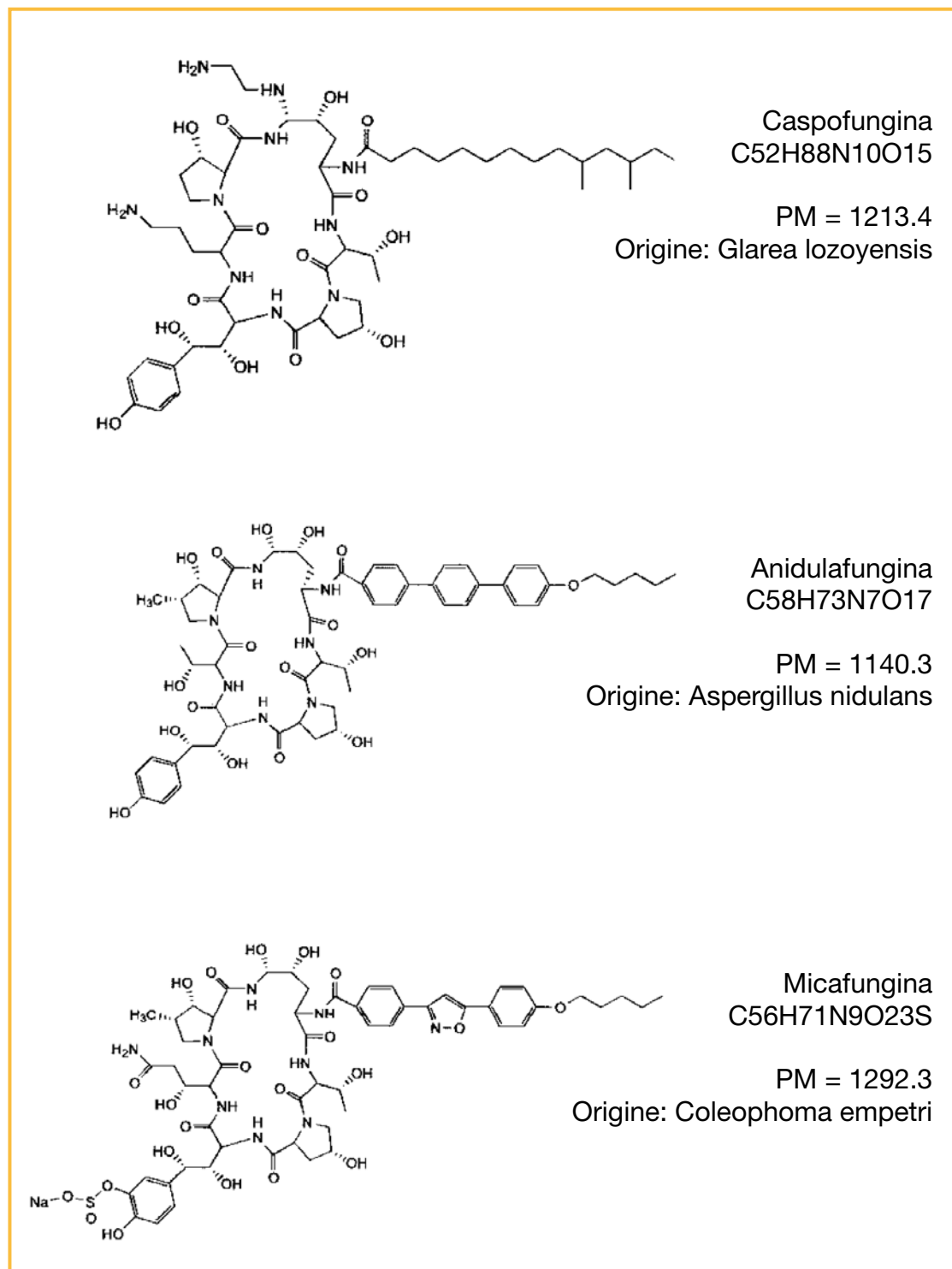


Figura 4 - Struttura chimica delle echinocandine.

che, sono impiegate in monosomministrazione giornaliera, in genere utilizzando una prima dose di carico (87).

### **Aspetti farmacodinamici**

Lo spettro di azione include *Candida* spp. nei confronti della quale esplicano attività fungicida ed *Aspergillus* spp, con attività prevalentemente batteriostatica. L'attività nei confronti di *Cryptococcus neoformans* e *Fusarium* spp è invece limitata. Le echinocandine provocano una lisi osmotica della cellula fungina, legandosi con meccanismo non competitivo alla UDP-glucosio  $\beta$ -(1,3)-D-glucan- $\beta$ -(3)-D-glucosiltransferasi, comunemente nota come  $\beta$ -(1,3)-glucanosintasi, inibendo così la sintesi del  $\beta$ -(1,3)-glucano che, insieme alla chitina, è deputato al mantenimento della forma e dell'integrità della parete cellulare (83, 84). Sono stati riconosciuti nel *Saccharomyces cerevisiae* due geni, *FKS1* ed *FKS2*, che codificano per la subunità catalitica della  $\beta$ -(1,3)-glucanosintasi, le cui proteine translate, fks1p ed fks2p, presentano funzioni essenziali per la crescita e la sopravvivenza fungina. Proprio la proteina fks1p rappresenta il bersaglio delle echinocandine (83). La resistenza a questi antifungini è sostenuta principalmente dalla mutazione di *FKS1* ed inoltre in laboratorio è stata dimostrata la possibilità di produzione di pompe di efflusso (88). Gli studi condotti *in vitro* con la valutazione delle curve di killing hanno dimostrato per tutte le molecole un comportamento concentrazione-dipendente ed un effetto post-antifungino prolungato, simile a quello osservato con i macrolidi polienici (*Tabella 1* e *Figura 1*) (4, 5, 11, 15, 83-85, 89). Anche gli studi condotti *in vivo*, sui modelli sperimentali animali hanno confermato questo tipo di comportamento (4, 5, 85, 90-92). Pertanto, gli studi di valutazione dinamico-cinetica, eseguiti utilizzando vari schemi posologici, sia *in vitro* che *in vivo*, hanno evidenziato quali migliori parametri predittivi dell'efficacia di questi nuovi antifungini i rapporti Picco/MIC ed AUC/MIC (*Tabella 1*) (8, 85, 90-92).

Infatti, con l'impiego delle concentrazioni ematiche il migliore valore predittivo di efficacia è dato proprio dal parametro picco/MIC e con gli studi *in vivo* è stato osservato un effetto massimale per valori del rapporto di almeno 10 ed una netta inibizione per valori di circa 3-4, confermando così per l'intera classe una chiara correlazione dinamico-cinetica, indipendentemente dalla specie fungina saggiata (*Tabella 1*) (8, 85, 90-93). Tuttavia studi di cinetica tissutale hanno suggerito un ruolo importante anche per il parametro AUC/MIC (8, 85, 90, 91).

### **Farmacocinetica**

Tutte le echinocandine hanno una biodisponibilità per via orale estremamente bassa (inferiore al 10%) e, come abbiamo già detto, sono disponibili solo per uso endovenoso. La somministrazione prevede in genere una durata

**Tabella 7** - Farmacocinetica delle echinocandine nell'uomo (67, 83-85, 94-96).

Echinocandina	Dose (mg)	C <sub>max</sub> (mg/ml)	AUC <sub>0-24h</sub> (mg·h/l)	t <sub>½b</sub> (h)	CL (ml/min/kg)	V <sub>d</sub> (L/kg)	Legame proteico (%)
Caspofungina	70	12	93,5	9-11	0,15	0,14 [9,67L]	96-97
Micafungina	75	7,1	59,9	11-17	0,16-0,185	0,215-0,242 [14L]	99,8
Anidulafungina	200	7,5	104,5	24-26	0,16-0,26	0,5-0,6 [30-50L]	>99

delle fleboclisi di almeno un'ora (ad eccezione della anidulafungina che, nella nuova formulazione senza alcol viene somministrata con un flusso di 1,1 mg/min). La farmacocinetica delle singole molecole è stata studiata nel volontario sano sia dopo dose singola che ripetuta (83-85, 94-96). Tutte presentano una farmacocinetica lineare e sono altamente legate alle proteine plasmatiche (*Tabella 7*) con valori superiori al 90%.

L'eliminazione urinaria sotto forma di molecola integra è inferiore al 2% ed inoltre tutte le echinocandine non sono dializzabili. La distribuzione tissutale è sufficientemente elevata in molti distretti inclusi fegato, milza, apparato respiratorio ed emuntorio renale. Al contrario, la penetrazione nel SNC e nell'umor vitreo è minima, probabilmente in funzione sia dell'elevato legame proteico che delle dimensioni (83-85, 94-99). Gli studi di cinetica di popolazione rivelano che esiste con tutte le echinocandine una certa variabilità sia intra che inter-individuale che può essere ricondotta soprattutto ad alcune variabili quali il peso (specie se superiore a 75 kg) e la albuminemia, suggerendo così la necessità di studi adeguati per la definizione della posologia ottimale nei pazienti sovrappeso, obesi o fortemente obesi (83-85, 94-99).

Le principali differenze cinetiche tra le tre molecole sono riscontrabili nei valori della concentrazione ematica al picco, del volume di distribuzione, della semivita e nel metabolismo. A parità di dose impiegata il picco ematico più elevato si osserva con caspofungina con valori praticamente doppi rispetto ad anidulafungina. Caspofungina è inizialmente confinata all'acqua plasmatica e successivamente raggiunge il liquido interstiziale con un volume di distribuzione (Vd) di circa 0,14 l/kg. Micafungina presenta un Vd lievemente superiore (0,21-0,24 l/kg) anche in funzione di un andamento bifasico della distribuzione ed eliminazione ed infine anidulafungina riesce a permeare l'acqua corporea totale con valori di Vd di 0,5-0,6 l/kg, raggiungendo così allo stato stazionario un Vd di 30-50l. Di conseguenza la semivita di eliminazione, comunque lunga e superiore a 9-10 ore per tutte le tre molecole, raggiunge i valori più alti proprio con anidulafungina (24-26 ore)

ed il modello tricompartimentale è quello che più si adatta per la valutazione dei principali parametri cinetici (*Tabella 6*) (83-85, 94-99). L'eliminazione delle echinocandine è lenta con valori della Clearance totale di 0,15-0,25 ml/min/kg. Nel caso di caspofungina, nelle quattro settimane successive alla somministrazione viene eliminato il 41% attraverso l'emuntorio renale, prevalentemente sottoforma di metaboliti, ed il 34% circa con le feci. Micafungina è eliminata per più del 70% attraverso la via biliare e per circa il 10% per via renale e per anidulafungina non vi è in pratica una eliminazione renale, né sottoforma di molecola integra (<1%) né come metaboliti, e nelle feci si ritrova meno del 10% di molecola integra (63-84, 85, 100) (*Tabella 8*). Il metabolismo delle echinocandine è prevalentemente riconducibile all'idrolisi dell'anello esapeptidico che avviene con modalità diverse in funzione della molecola. Caspofungina va incontro ad idrolisi spontanea nel sangue e nei tessuti, N-acetilazione a livello epatico e degradazione con formazione di metaboliti inattivi.

Al contrario, la formazione dei metaboliti della micafungina avviene principalmente ad opera delle arilsulfatasi e delle catecol-O-metiltransferasi epatiche, proprio per la presenza nella struttura di un catecolo ed in misura minore per azione della catena delle ossidasi a funzione mista (Cyp 450). Infine, nel caso di anidulafungina oltre il 90% della molecola è degradata spontaneamente senza coinvolgimento epatico e la molecola non è né substrato né inibitore del sistema enzimatico del citocromo P450 o della glicoproteina P (63, 83-85, 100, 101).

Tutte e tre le echinocandine non richiedono alcun aggiustamento posologico in caso di insufficienza renale anche di grado elevato. Per anidulafungina non sono state osservate differenze significative nei parametri cinetici nel paziente con insufficienza epatica rispetto al volontario sano. Per micafungina non è richiesto un aggiustamento posologico in corso di insufficienza lieve o moderata. La caspofungina, al contrario, sembra essere in grado di accumularsi estesamente negli epatociti. In pazienti adulti con compromissione epatica moderata, l'AUC è aumentata del 75%; in uno studio a dosaggio multiplo, è stato dimostrato che una riduzione del dosaggio giornaliero a 35 mg in pazienti adulti con compromissione epatica moderata determina

**Tabella 8** - Echinocandine: metabolismo ed eliminazione (63, 83-85, 96, 100).

Caspofungina	Anidulafungina	Micafungina
Degradazione >90% per aperture dell'anello nel sangue e nei tessuti, attraverso l'idrolisi peptidica, N-acetilazione a livello epatico, eliminazione renale 41% e fecale 34% in 28 giorni	Degradazione spontanea >90% nel sangue; eliminazione fecale, evitando il metabolismo epatico	Degradazione >90%; metabolismo attraverso arilsulfatasi epatica, COMT e Cyp 450 (minima percentuale), escrezione fecale 71% e renale 10%

una AUC simile a quella ottenuta in soggetti adulti con funzione epatica normale ai quali viene somministrato un regime standard.

Non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti adulti con compromissione epatica grave (RCP Cancidas) (63, 83, 102). Le caratteristiche cinetiche delle tre echinocandine nel paziente critico in terapia intensiva sembrano nel complesso sostanzialmente immutate rispetto al paziente non critico, anche se è evidenziabile una certa variabilità nelle concentrazioni ematiche (103, 104). Parimenti, non si evidenziano particolari modificazioni cinetiche in corso di emofiltrazione, indipendentemente dalla tecnica e dalle dimensioni del filtro prescelte e non sembra quindi richiesto un adeguamento posologico in questi pazienti (105-109). Le echinocandine sono in genere ben tollerate con scarsi effetti collaterali anche nel paziente critico ed in genere si osserva una modesta alterazione degli enzimi epatici ed in alcuni casi ipotensione (110, 111). Tuttavia, sono stati di recente segnalati alcuni casi di alterata funzionalità emodinamica nel paziente settico in terapia intensiva sottoposto a terapia con echinocandine (in particolare anidulafungina) (112, 113). In attesa di ulteriori dati si potrebbe tenere presente la possibilità di uno stretto monitoraggio emodinamico di questi pazienti.

Come abbiamo già ricordato, tutte e tre le echinocandine dimostrano una chiara attività concentrazione-dipendente e posseggono una farmacocinetica lineare. Inoltre, le modalità della prevalente metabolizzazione non depongono per un elevato potenziale di interazioni farmacologiche per l'assenza o la modesta entità del grado di coinvolgimento del sistema enzimatico del citocromo P450 e della glicoproteina P e pertanto tutte le echinocandine, al pari dell'amfotericina B, non necessitano di un monitoraggio terapeutico per motivi di efficacia o di sicurezza (Tabella 4) (47-50, 110, 114).

## Conclusioni

In conclusione, la valutazione farmacodinamica e farmacocinetica dei chemioterapici antifungini è fondamentale per definirne la attività e la sicurezza. In particolare, la caratterizzazione delle correlazioni tra concentrazioni ematiche e tissutali ed effetto antifungino *in vitro* ed *in vivo* ha importanti implicazioni per la definizione di un regime posologico razionale. Negli ultimi anni sono stati ottenuti importanti progressi nella valutazione dinamico-cinetica degli antifungini basata sui principi ispirati dai chemioterapici antimicrobici. Anche per i farmaci antifungini è possibile riconoscere due prevalenti comportamenti farmacodinamici, correlati o meno alla concentrazione. Riassumendo, l'amfotericina B dimostra una consistente attività concentrazione-dipendente e di conseguenza, ai fini terapeutici è importante raggiungere picchi ematici ottimali sia con dosi giornaliere elevate che incrementando progressivamente la posologia (in caso di infezioni refrat-



tarie), con evidenti problemi legati alle particolari caratteristiche cinetiche e tossicologiche della molecola. A tal proposito è probabile che l'impiego delle nuove formulazioni lipidiche possa permettere un incremento della posologia nel trattamento di infezioni difficili e l'utilizzo anche di vie di somministrazione alternative.

Anche le echinocandine sembrano possedere una predominante attività concentrazione-dipendente, devono quindi garantire concentrazioni adeguate in sede di infezione ed a tal proposito possiamo ricordare come esistano differenze cinetiche tra le tre molecole anche se ad oggi non è possibile correlare queste differenze in termini di diversa efficacia o tollerabilità.

Tutti i derivati azolici, inclusi voriconazolo e posaconazolo, sono caratterizzati da una attività prevalentemente concentrazione-indipendente, correlata alla durata della esposizione e possono quindi necessitare di mantenere a lungo concentrazioni adeguate in sede di infezione.

Un ulteriore aspetto importante è rappresentato dagli aspetti di sicurezza e dal rischio di interazioni farmacologiche. Tutti i triazoli sono substrato e/o inibitore, con diverso grado di attività, di differenti isoenzimi del citocromo P450 e sono quindi soggetti a numerose interazioni farmacologiche, pertanto può risultare necessario, almeno in alcuni casi e circostanze cliniche, un monitoraggio terapeutico al fine di valutarne per tutti l'efficacia e per alcuni anche il rischio di effetti collaterali. Un problema analogo può manifestarsi con la flucitosina.

Al contrario, sia per amfotericina B che per le echinocandine, non è necessario alcun monitoraggio terapeutico durante il trattamento per motivi di efficacia e/o di tossicità.

## » Bibliografia

1. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs*. 2009; 69(3): 361-92.
2. Dimopoulos D, Antonopoulou A, Armaganidis A, Vincent JL, How to select an antifungal agent in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013; 28: 717-27.
3. Adler-Moore JP, Proffitt RT. Amphotericin B lipid preparations: what are the differences? *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14 (Suppl. 4): 25-36.
4. Stevens DA. Advances in systemic antifungal therapy. *Clin Dermatol*. 2012; 30(6): 657-61.
5. Lewis RE. Pharmacodynamic implications for use of antifungal agents. *Curr Opin Pharmacol*. 2007; 7(5): 491-7.
6. Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20 (3): 679-97.
7. Di Bonaventura G, Spedicato I, Picciani C, et al. In vitro pharmacodynamic characteristics of amphotericin B, caspofungin, fluconazole, and voriconazole against bloodstream isolates of infrequent *Candida* species from patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48 (11): 4453-6.

8. Rinaldi S., Novelli A., De Gaudio A.R. Systemic antibiotics, In *Infection Control in Intensive Care Unit.* (van Saene HKF, Silvestri L, de la Cal, M.A. Eds.), Springer Verlag 2nd ed., 2005.
9. Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr. Opin.Infect. Dis.* 2001; 14: 165-72.
10. Anil S, Ellepola AN, Samaranayake LP, Post-antifungal effect of polyene, azole and DNA-analogue agents against oral *Candida albicans* and *Candida tropicalis* isolates in HIV disease. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30(8): 481-8.
11. Jambor WP, Steinberg BA, Suydam LO. Amphotericins A and B: two new antifungal antibiotics possessing high activity against deep-seated and superficial mycoses. *Antibiot Annu.* 1955-1956; 3: 574-8.
12. Kaminski DM. Recent progress in the study of the interactions of amphotericin B with cholesterol and ergosterol in lipid environments. *Eur Biophys J.* 2014; 43(10-11): 453-67.
13. Baginski M, Resat H, Borowski E. Comparative molecular dynamics simulations of amphotericin B-cholesterol/ergosterol membrane channels. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1567(1-2): 63-78.
14. Sokol-Anderson ML, Brajtburg J, Medoff G. Amphotericin B-induced oxidative damage and killing of *Candida albicans*. *J Infect Dis.* 1986; 154(1): 76-83.
15. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44 (4): 1108-11.
16. Venisse N, Grégoire N, Marliat M, et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic models of in vitro fungistatic and fungicidal effects against *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52 (3): 937-43.
17. Andes D, Safdar N, Marchillo K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of amphotericin B (AMB) and two lipid-associated AMB preparations, liposomal AMB and AMB lipid complex, in murine candidiasis models. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50 (2): 674-84.
18. Wiederhold NP, Tam VH, Chi J, et al. Pharmacodynamic activity of amphotericin B deoxycholate is associated with peak plasma concentrations in a neutropenic murine model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50 (2): 469-73.
19. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs.* 2013; 73(9): 919-34.
20. Lemke A, Kiderlen AF, Kayser O. Amphotericin B. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2005; 68 (2): 151-62.
21. Bellmann R, Cleary JD, Sterba J. Clinical roundtable monograph: safety and efficacy of lipid-based amphotericin B. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009; 7(4): 1-8.
22. Khoo SH, Bond J, Denning DW . Administering amphotericin B - a practical approach. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 33 (2): 203-213.
23. Storm G, van Etten E. Biopharmaceutical aspects of lipid formulations of amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16 (1): 64-73.
24. Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woudenberg IA, et al. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. *Clinical pharmacokinetics.* *Clin Pharmacokinet.* 1992; 23(4): 279-91.
25. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis.* 1996; 22 (Suppl. 2): S133-44.
26. Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational

- compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol.* 1998; 44: 343-500.
27. Adedoyin A, Bernardo JF, Swenson CE, et al. Pharmacokinetic profile of ABELCET (amphotericin B lipid complex injection): combined experience from phase I and phase II studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 (10): 2201-8.
  28. Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, et al. Pharmacokinetics, excretion, and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46 (3): 828-33.
  29. Groll AH, Giri N, Petraitis V, Petraitiene R, Candelario M, Bacher JS, Piscitelli SC, Walsh TJ. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000; 182(1): 274-82.
  30. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27(2): 174-83.
  31. Annino L, Chierichini A, Anaclerico B, Finolezzi E, Norata M, Cortese S, Cassetta MI, Fallani S, Novelli A, Girmenia C. Prospective phase II single-center study of the safety of a single very high dose of liposomal amphotericin B for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(6): 2596-602.
  32. Alvarez-Lerma F, Soriano MC, Rodríguez M, Catalán M, Llorente AM, Vidart N, Garitacelaya M, Maraví E, Fernández E, Alvarado F, López M, Alvarez-Sánchez B, Espinosa J, Quintana E; Study Group of Liposomal Amphotericin B in the ICU. Impact of liposomal amphotericin B on renal function in critically ill patients with renal function impairment. *Rev Esp Quimioter.* 2012; 25(3): 206-15.
  33. Álvarez-Lerma F, Rodríguez M, Soriano MC, Catalán M, Llorente AM, Vidart N, Garitacelaya M, Maraví E, Fernández Rey E, Alvarado F, López-Sánchez M, Alvarez-Sánchez B, Granada D, Quintana E; Study Group of Liposomal Amphotericin B in the ICU. Effectiveness of liposomal amphotericin B in patients admitted to the ICU on renal replacement therapy. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26(4): 360-8.
  34. Monforte V, Ussetti P, López R, Gavalda J, Bravo C, de Pablo A, Pou L, Pahissa A, Morell F, Román A. Nebulized Liposomal Amphotericin B Prophylaxis for Aspergillus Infection in Lung Transplantation: Pharmacokinetics and Safety. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28(2): 170-5.
  35. Fauvel M, Farrugia C, Tsapis N, Gueutin C, Cabaret O, Bories C, Bretagne S, Barratt G. Aerosolized liposomal amphotericin B: Prediction of lung deposition, in vitro uptake and cytotoxicity. *Int J Pharmaceutics.* 2012; 436: 106-10.
  36. Hanada S, Uruga H, Takaya H, Miyamoto A, Morokawa N. Nebulized Liposomal Amphotericin B for Treating Aspergillus Empyema with Bronchopleural Fistula. *Am J Resp Critl Care Med.* 2014; 189 (5): 607-8.
  37. Gazzoni AF, Capilla J, Mayayo E, Guarro J. Efficacy of intrathecal administration of liposomal amphotericin B combined with voriconazole in a murine model of cryptococcal meningitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 39: 223-7.
  38. Capilla J, Gazzoni AF, Mayayo E, Guarro J. Efficacy of intrathecal liposomal amphotericin B plus oral posaconazole in the treatment of acute meningeal cryptococcosis in a murine model. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 282-3.
  39. Grannan BL, Yanamadala V, Venteicher AS, Walcott BP, Barr JC. Use of external ventriculostomy and intrathecal anti-fungal treatment in cerebral mucormycotic abscess. *J Clin Neurosci.* 2014; 21(10): 819-21.
  40. Drogari-Apiranthitou M, Mantopoulou FD, Skiada A, Kanioura L, Grammatikou M, Vrioni G, Mitroussia-Ziouva A, Tsakris A and Petrikkos G. In vitro antifungal susceptibility of filamentous fungi causing rare infections: synergy testing of am-

- phothericin B, posaconazole and anidulafungin in pairs. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1937-40.
41. Galiger C, Brock M, Jouvion G, Savers A, Parlato M, Ibrahim-Granet O. Assessment of efficacy of antifungals against *Aspergillus fumigatus*: value of real-time bioluminescence imaging. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(7): 3046-59.
  42. Tattevin P, Revest M, Lefort A, Michelet C, Lortholary O. Fungal endocarditis: current challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44(4): 290-4.
  43. Ellis M. New dosing strategies for liposomal amphotericin B in high-risk patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14 (Suppl. 4): 55-64
  44. Hong Y, Shaw PJ, Tattam BN, et al. Plasma protein distribution and its impact on pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in paediatric patients with malignant diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; 63 (2): 165-72.
  45. Vogelsinger H, Weiler S, Djanani A, Kountchev J, Bellmann-Weiler R, Wiedermann CJ, Bellmann R. Amphotericin B tissue distribution in autopsy material after treatment with liposomal amphotericin B and amphotericin B colloidal dispersion. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(6): 1153-60.
  46. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, Aoun M, Horst HA, Thiebaut A, Ruhnke M, Reichert D, Vianelli N, Krause SW, Olavarria E, Herbrecht R, AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* 2007; 44(10): 1289-97.
  47. Worth LJ, Blyth CC, Booth DL, et al. Optimizing antifungal drug dosing and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological disorders. *Intern Med J.* 2008; 38 (6b): 521-37.
  48. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61(1): 17-25.
  49. Smith J, Andes DA. Therapeutic Drug Monitoring of Antifungals: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Ther Drug Monit.* 2008; 30: 167-72.
  50. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(5): 1162-76.
  51. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46(2): 171-9.
  52. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(8): 805-17.
  53. Livermore J, Hope W. Evaluation of the pharmacokinetics and clinical utility of isavuconazole for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8(6): 759-65.
  54. Aperis G, Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006; 15 (6): 579-602.
  55. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 1-10.
  56. Hossain MA, Ghannoum MA. New investigational antifungal agents for treating invasive fungal infections. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000; 9 (8): 1797-813.
  57. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12 (1): 40-79.

58. Lamb D, Kelly D, Kelly S. Molecular aspects of azole antifungal action and resistance. *Drug Resist Updat.* 1999; 2 (6): 390-402.
59. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2 (2): 73-85.
60. Verweij PE, Howard SJ, Melchers WJ, Denning DW. Azole-resistance in *Aspergillus*: proposed nomenclature and breakpoints. *Drug Resist Updat.* 2009; 12 (6): 141-7.
61. Mavridou E, Bruggemann RJ, Melchers WJ, Verweij PE, Mouton JW. Impact of cyp51A mutations on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of voriconazole in a murine model of disseminated aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (11): 4758-64.
62. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med.* 2008; 5 (11): e219.
63. Lipp HP. Antifungal agents--clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses.* 2008; 51 (Suppl. 1): 7-18.
64. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(12): 775-85.
65. De Sarro A, La Camera E, Fera MT. New and investigational triazole agents for the treatment of invasive fungal infections. *J Chemother.* 2008; 20 (6): 661-71.
66. Mikulska M, Novelli A, Aversa F, Cesaro S, de Rosa FG, Girmenia C, Micozzi A, Sanguinetti M, Viscoli C. Voriconazole in clinical practice. *J Chemother.* 2012; 24(6): 311-27.
67. Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist.* 2013; 22: 163-74
68. Duarte RF, López-Jiménez J, Cornely OA, Laverdiere M, Helfgott D, Haider S, Chandrasekar P, Langston A, Perfect J, Ma L, van Iersel ML, Connelly N, Kartsonis N, Waskin H. Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(10): 5758-65.
69. Campoli P, Al Abdallah Q, Robitaille R, Solis NV, Fielhaber JA, Kristof AS, Laverdiere M, Filler SG, Sheppard DC. Concentration of antifungal agents within host cell membranes: a new paradigm governing the efficacy of prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(12): 5732-9.
70. Campoli P, Perlin DS, Kristof AS, White TC, Filler SG, Sheppard DC. Pharmacokinetics of posaconazole within epithelial cells and fungi: insights into potential mechanisms of action during treatment and prophylaxis. *J Infect Dis.* 2013; 208(10): 1717-28.
71. Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, de Loor H, Maertens J, Lagrou K, Annaert P, Spriet I. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(11): 6782-9.
72. Andes D. Optimizing antifungal choice and administration. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29 (Suppl. 4): 13-8.
73. Owusu Obeng A, Egelund EF, Alsultan A, Peloquin CA, Johnson JA. CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? *Pharmacotherapy.* 2014; 34(7): 703-18.
74. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(9): 4793-9.

75. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, Song KH, Choe PG, Kim NJ, Jang IJ, Oh MD, Yu KS. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(8): 1080-7.
76. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al. Challenging Recommended Oral and Intravenous Voriconazole Doses for Improved Efficacy and Safety: Population Pharmacokinetics-Based Analysis of Adult Patients With Invasive Fungal Infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(3): 381-90.
77. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88(1): 115-9.
78. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(11): 5503-10.
79. Gross BN, Ihorst G, Jung M, Wäsch R, Engelhardt M. Posaconazole therapeutic drug monitoring in the real-life setting: a single-center experience and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(10): 1117-25.
80. Andes A, Pascual A, Marchetti O. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009; 55 (1): 24-34.
81. Howard SJ, Felton TW, Gomez-Lopez A, Hope WW. Posaconazole: the case for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2012; 34(1): 72-6.
82. Bruggemann RJM, Alfenaar JWC, Blijlevens NMA, Billaud EM, Kosterink JGW, Verweij PE, Burger DM. Clinical Relevance of the Pharmacokinetic Interactions of Azole Antifungal Drugs with Other Coadministered Agents. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48: 1441-58.
83. Wagner C, Graninger W, Presterl E, et al. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*. 2006; 78 (4): 161-77.
84. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (3): 369-88.
85. Estes KE, Penzak SR, Calis KA, et al. Pharmacology and antifungal properties of anidulafungin, a new echinocandin. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(1): 17-30.
86. Debono M, Turner WW, La Grandeur L, et al. Semisynthetic chemical modification of the antifungal lipopeptide echinocandin B (ECB): structure-activity studies of the lipophilic and geometric parameters of polyarylated acyl analogs of ECB. *J Med Chem*. 1995; 38 (17): 3271-81.
87. Gumbo T. Impact of pharmacodynamics and pharmacokinetics on echinocandin dosing strategies *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20: 587-591.
88. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat*. 2007; 10(3): 121-30.
89. Ernst EJ, Roling EE, Petzold CR, et al. In vitro activity of micafungin (FK-463) against *Candida* sp: microdilution, time-kill, and postantifungal-effect studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46 (12): 3846-53.
90. Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, et al. In vivo pharmacodynamic characterization of anidulafungin in a neutropenic murine candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52 (2): 539-50.
91. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, et al. Comparative antifungal activities and plasma pharmacokinetics of micafungin (FK463) against disseminated candidia-

- sis and invasive pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46 (6): 1857-69.
92. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, et al. Antifungal activity of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental disseminated candidiasis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43 (9): 2148-55.
  93. Wiederhold NP, Kontoyiannis DP, Chi J, et al. Pharmacodynamics of caspofungin in a murine model of invasive pulmonary aspergillosis: evidence of concentration-dependent activity. *J Infect Dis.* 2004; 190 (8): 1464-71.
  94. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, et al. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44 (6): 590-8.
  95. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, et al. Pharmacokinetic and maximum tolerated dose study of micafungin in combination with fluconazole versus fluconazole alone for prophylaxis of fungal infections in adult patients undergoing a bone marrow or peripheral stem cell transplant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 (4): 1331-6.
  96. Mazzei T, Novelli A. Pharmacological properties of antifungal drugs with a focus on anidulafungin *Drugs.* 2009; 69 (Suppl. 1): 79-90.
  97. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46 (3): 739-45.
  98. Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45 (10): 1145-52.
  99. Eschenauer G, Depestel DD, Carver PL. Comparison of echinocandin antifungals. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(1): 71-97.
  100. Damle BD, Dowell JA, Walsky RL, Weber GL, Stogniew M, Inskip PB. In Vitro and In Vivo Studies to Characterize the Clearance Mechanism and Potential Cytochrome P450 Interactions of Anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(3): 1149-56.
  101. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003; 362 (9390): 1142-51.
  102. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007; 47 (4): 461-70.
  103. Liu P, Ruhnke M, Meersseman W, Paiva JA, Kantecki M, Damle B. Pharmacokinetics of anidulafungin in critically ill patients with candidemia/invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(4): 1672-6.
  104. Muilwijk EW, Schouten JA, van Leeuwen HJ, van Zanten AR, de Lange DW, Colbers A, Verweij PE, Burger DM, Pickkers P, Brüggemann RJ. Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients. *J Antimicrob Chemother.* 2014 [Epub ahead of print].
  105. De Rosa FG, Corcione S, Baietto L, Pasero D, Di Perri G, Ranieri VM, D'Avolio. A. Pharmacokinetics of anidulafungin in two critically ill patients with septic shock undergoing CVVH. *J Chemother.* 2013; 25(6): 376-8.
  106. Leitner JM, Meyer B, Fuhrmann V, Saria K, Zuba C, Jäger W, Böhmdorfer M, Thalhammer F. Multiple-dose pharmacokinetics of anidulafungin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(4): 880-4.
  107. Weiler S, Seger C, Pfisterer H, Stienecke E, Stippler F, Welte R, Joannidis M, Griesmacher A, Bellmann R. Pharmacokinetics of caspofungin in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(8): 4053-7.

108. Aguilar G, Azanza JR, Carbonell JA, Ferrando C, Badenes R, Parra MA, Sadaba B, Navarro D, Puig J, Miñana A, Garcia-Marquez C, Gencheva G, Gutierrez A, Marti FJ, Belda FJ. Anidulafungin dosing in critically ill patients with continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(6): 1620-3.
109. Maseda E, Grau S, Villagran MJ, Hernandez-Gancedo C, Lopez-Tofiño A, Roberts JA, Aguilar L, Luque S, Sevillano D, Gimenez MJ, Gilsanz F. Micafungin pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy for the treatment of invasive candidiasis in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(6): 1624-32.
110. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs.* 2011; 71(1): 11-41.
111. Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, Pahl J, Grigoras I, Sganga G, Menichetti F, Montravers P, Auzinger G, Dimopoulos G, Borges Sá M, Miller PJ, Mar ek T, Kantecki M. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(7): 680-7.
112. Fink M, Zerlauth U, Kaulfersch C, Rab A, Alberer D, Preiss P, Sternad-Klobschauer K, Habernig E, Wandschneider W, Grimm G. A severe case of haemodynamic instability during anidulafungin administration. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38(3): 241-2.
113. Lichtenstern C), Wolff M, Arens C, Klie F, Majeed RW, Henrich M, Uhle F, Weiterer S, Röhrig R, Weigand MA. Cardiac effects of echinocandin preparations - three case reports. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38(5): 429-31.
114. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, et al. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol* 2005; 45 (2): 227-33.





# Cancidas<sup>TM</sup> I.V.

caspofungin

*Prima della prescrizione, consultare il riassunto  
delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*

*Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici*

