

haematologica

h

ISSN 1592-8721
educational edition

Volume 88
Supplement no. 16
October 2003

Published by the
Ferrata-Storti
Foundation,
Pavia, Italy

16

**Nuove evidenze per la terapia empirica
del paziente ematologico
immunodepresso con sospetta micosi invasiva**

*Simposio Satellite al
XXXIX Congresso della Società Italiana di Ematologia*

*Roma, Italia
26-29 ottobre 2003*

GUEST EDITORS: ANDREA BACIGALUPO, PIETRO MARTINO



editorial board

editor-in-chief
Mario Cazzola (Pavia)

deputy editors
Carlo Brugnara (Boston), Francesco Lo Coco (Roma), Paolo Rebulla (Milano), Gilles Salles (Lyon),
Jordi Sierra Gil (Barcelona), Vicente Vicente Garcia (Murcia)

assistant editor
Luca Malcovati (Pavia)

scientific societies committee
Michele Baccarani (Bologna, Italian Society of Hematology), Maria Benedetta Donati (Campobasso, Italian Society of Hemostasis and Thrombosis), Gianluca Gaidano (Novara, Italian Society of Experimental Hematology), Momcilo Jankovic (Monza, Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology), Fernando Martínez Brotons (Barcelona, Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis), Ciril Rozman (Barcelona, Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)

consulting editors
Adriano Aguzzi (Zürich), Claudio Anasetti (Seattle), Justo Aznar Lucea (Valencia), Carlo L. Balduini (Pavia), Yves Beguin (Liège), Javier Batlle Fonrodona (A Coruña), Marie Christine Béné (Vandoeuvre Les Nancy), Dina Ben-Yehuda (Jerusalem),
Mario Boccardo (Torino), David T. Bowen (Dundee), Juan A. Bueren (Madrid), Dario Campana (Memphis), Marco Cattaneo (Milano), Michele Cavo (Bologna), Thérèse L. Coetzer (Johannesburg), Francesco Dazzi (London), Valerio De Stefano (Roma), Judith Dierlamm (Hamburg), Ginés Escolar Albadalejo (Barcelona), Elihu H. Estey (Houston), J.H. Frederik Falkenburg (Leiden), Lourdes Florensa (Barcelona), Jordi Fontcuberta Boj (Barcelona), Renzo Galanello (Cagliari), Paul L. Giangrande (Oxford), Paolo G. Gobbi (Pavia), Lawrence T. Goodnough (St. Louis), Rosangela Invernizzi (Pavia), Sakari Knuutila (Helsinki), Mario Lazzarino (Pavia), Ihor R. Lemischka (Princeton), Franco Locatelli (Pavia), Gabriel Márquez (Madrid),
Estella Matutes (London), Cristina Mecucci (Perugia), Charlotte Niemeyer (Freiburg), Ulrike Nowak-Göttl (Münster), Alberto Orfao (Salamanca), Antonio Páramo (Pamplona), Stefano A. Pileri (Bologna), Giovanni Pizzolo (Verona), Susana Raimondi (Memphis), Alessandro Rambaldi (Bergamo), Vanderson Rocha (Paris), Guillermo F. Sanz (Valencia),
Jerry L. Spivak (Baltimore), Alvaro Urbano-Ispizua (Barcelona), Elliott P. Vichinsky (Oakland), Giuseppe Visani (Pesaro),
Neal S. Young (Bethesda)

editorial office
Luca Arcaini, Gaetano Bergamaschi, Igor Ebuli Poletti, Paolo Marchetto, Michele Moscato, Lorella Ripari, Vittorio Rosti, Rachel Stenner

official organ of

AEHH (Spanish Association of Hematology and Hemotherapy)
AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology)
SETH (Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis)
SIE (Italian Society of Hematology)



Associated with USPI, Unione Stampa Periodica Italiana.
Premiato per l'alto valore culturale dal Ministero dei Beni Culturali ed Ambientali

Haematologica is sponsored by educational grants from the following institutions and companies



IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy



University of Pavia, Italy

José Carreras International Leukemia Foundation

information for authors, readers and subscribers

Haematologica (print edition, ISSN 0390-6078) publishes peer-reviewed papers across all areas of experimental and clinical hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and the way it serves the scientific community is detailed online: <http://www.haematologica.org/main.htm> (journal's policy).

Papers should be submitted online: <http://www.haematologica.org/submission>. For the time being the journal considers also papers submitted via surface mail (Editorial Office, Haematologica, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy) or as attachments to email messages (office@haematologica.org). However, these submission modalities are discouraged and will be abolished shortly.

Haematologica publishes editorials, research papers, decision making & problem solving papers, review articles and scientific letters. Manuscripts should be prepared according to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and fully available online (<http://www.icmje.org>). Additional information is available online: <http://www.haematologica.org/instructions.htm> (instructions to authors).

Additional papers may be considered for the purely online journal (Haematologica on Internet, ISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica on Internet will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images, educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

Galley Proofs and Reprints. Galley proofs should be corrected and returned by email, fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will require editorial re-evaluation and will be possibly charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Preprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

Haematologica is published in two printed editions: International (worldwide except Spain, Portugal and Latin Americas) and Spanish (in Spain, Portugal and Latin Americas). Detailed information about subscriptions is available online: <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> (subscriptions). While access to the online journal is free, online access to additional items of the website <http://www.haematologica.org/> will require either institutional or personal subscription. Rates of the International edition for the year 2003 are as following:

	Institutional	Personal
Print edition and full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 150
Full access to the online journal plus additional items of haematologica.org	Euro 350	Euro 75

To subscribe to the International edition, please visit our web site <http://www.haematologica.org/subscribe.htm> or contact: Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail office@haematologica.org). To subscribe to the Spanish print edition, please contact: Ediciones Doyma SA, Travesera de Gracia, 17-21, 08021 Barcelona, Spain (phone +34.3.4145706, fax +34.3.414-4911, E-mail: doyma@doyma.es).

Advertisements. Contact the Advertising Manager, Haematologica Journal Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail: mikimos@haematologica.org).

Disclaimer. Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

Haematologica (ISSN 1592-8721) is an educational journal of hematology that publishes several items, including educational material from scientific meetings and meeting abstracts. The reader is advised that these items are peer reviewed by the meeting organizers and not by the journal's editorial staff. Accordingly, the guest editors and scientific committees concerned are entirely responsible for the quality of peer review. Although Haematologica (ISSN 1592-8721) is primarily an online journal, educational material from scientific meetings and meeting abstracts may also appear in print supplements.

Nuove evidenze per la terapia empirica del paziente ematologico immunodepresso con sospetta micosi invasiva

Simposio Satellite al

XXXIX Congresso della Società Italiana di Ematologia

Roma, Italia

26-29 ottobre 2003

GUEST EDITORS: ANDREA BACIGALUPO, PIETRO MARTINO

2003; vol. 88; supplement no. 16 - October 2003
(indexed by Current Contents/Life Sciences and in Faxon Finder and Faxon XPRESS, also available on diskette with abstracts)
<http://www.haematologica.org/>

Introduzione Pietro Martino	1
Il paziente ematologico immunodepresso con sospetta micosi invasiva: problematiche diagnostiche e terapeutiche Franco Aversa	2
Caspofungin in terapia empirica della neutropenia febbrile: risultati di un nuovo trial Claudio Viscoli	4
Esiste un nuovo <i>golden standard</i> per la terapia antifungina empirica? Pierluigi Viale, Luigia Sudeller	7
Conclusioni Andrea Bacigalupo	11

Introduzione

PIETRO MARTINO

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "La Sapienza", Roma

La terapia antifungina empirica viene impiegata ormai da due decenni nei pazienti neutropenici con febbre persistente nonostante terapia antibatterica ad ampio spettro. L'elevata letalità correlata alle micosi invasive e l'utilità di un trattamento precoce hanno indotto ad adottare anche per gli antifungini la stessa politica vincente già impiegata nella terapia antibatterica sin dalla fine degli anni '70. In realtà, i risultati positivi ottenuti per le infezioni batteriche non lo sono stati per le infezioni fungine per le quali si è in cerca di strategie alternative con l'impiego di nuovi antifungini ma soprattutto con la rivalutazione critica degli approcci terapeutici. Il problema principale dell'uso empirico dei farmaci antifungini è che una febbre persistente in corso di neutropenia solo in una parte dei pazienti sembra essere correlata ad una micosi profonda, mentre nella maggior parte dei casi altre cause infettive e non sottendono alla sindrome febbrile.

Gli sforzi nella ricerca clinica effettuati negli ultimi dieci anni hanno dato come risultato comune che molti antifungini come i prodotti lipidici di amfotericina B, gli azoli e il caspofungin sono una possibile alternativa, seppur a maggior costo, all'amfotericina B desossicolata nel trattamento empirico. In particolare, in un recente studio nel quale sono stati comparati caspofungin e amfotericina B liposomiale in terapia empirica, l'echinocandina, pur non presentando una migliore risposta complessiva, sembra dimostrare significativi vantaggi in termini di sopravvivenza, risoluzione delle infezioni al baseline ed effetti collaterali.

Lo sforzo futuro della ricerca clinica dovrebbe mirare alla rivalutazione delle indicazioni alla terapia antifungina con la identificazione di segni clinici, strumentali e di laboratorio che permettano di avvicinarsi il più possibile ad una diagnosi di micosi invasiva. Probabilmente, questi nuovi criteri di eleggibilità al trattamento antifungino permetteranno di dimostrare i

Il paziente ematologico immunodepresso con sospetta micosi invasiva: problematiche diagnostiche e terapeutiche

FRANCO AVERSA

Centro Trapianti Midollo Osseo, Sezione di Ematologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Perugia.

L'incidenza delle infezioni fungine invasive (IFI) in pazienti ematologici immunocompromessi è andata aumentando negli ultimi anni e, sebbene l'armamentario farmacologico anti-fungino sia progressivamente migliorato, la mortalità resta ancora elevata, in particolare in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE). In tali pazienti il patogeno più comunemente diagnosticato è il fungo filamentoso *Aspergillus*, il secondo è il lievito *Candida*; sempre più frequenti sono le infezioni sostenute dai ceppi di *Candida non albicans* che talvolta possono risultare resistenti agli azoli; rimangono sensibilmente meno incidenti, anche se in crescita, le infezioni dovute a *Mucor*, *Fusarium* e *Scedosporium*.

La diagnosi, in particolare quella precoce, delle IFI è ancora difficile e nella maggior parte dei casi la terapia viene iniziata su base presuntiva non essendo possibile documentare con certezza la natura fungina dell'infezione sospettata né definire il patogeno in causa. I segni e sintomi delle IFI sono aspecifici, colonizzazione e infezione sono spesso di difficile separazione, le emocolture sono sovente negative. Le difficoltà diagnostiche derivano poi direttamente dalle peculiari condizioni del paziente ematologico sottoposto a chemioterapia e/o a trapianto di CSE. La neutropenia severa non consente di evidenziare le lesioni infiammatorie alle indagini radiografiche standard; la TC ad alta risoluzione, soprattutto se ripetuta a distanza di qual-

che giorno, può risultare di maggiore ausilio anche se le immagini sono aspecifiche e non consentono di discriminare tra una lesione fungina e una non fungina. Gli esami isto-microbiologici sono di difficile esecuzione per l'alto rischio di provocare sanguinamenti a causa dell'estrema piastrinopenia, sovente refrattaria alle trasfusioni piastriniche. Gli esami sierologici volti a evidenziare antigeni circolanti, in particolare il galattomannano per l'aspergillosi, sono ancora poco utilizzati e richiedono una adeguata standardizzazione della metodica in ciascun laboratorio.

Le suddette difficoltà diagnostiche comportano un sensibile ritardo nell'inizio della terapia antifungina pertanto, data la criticità del paziente e l'alta mortalità, il trattamento empirico rappresenta ancora l'approccio più verosimile se paragonato ad un auspicato ma ancora non ben decodificato approccio pre-emptive. Del resto, anche nell'uso empirico o presuntivo della terapia antifungina esiste quasi sempre un ritardo tra l'insorgenza dell'infezione (spesso è presente solo febbre) e l'inserimento dell'antifungino che viene considerato solo dopo una non-risposta alla terapia antibiotica. Un altro fattore che ha certamente contribuito a limitare l'efficacia della terapia antifungina è stata la nota difficoltà ad utilizzare dosi ottimali di amfotericina-deossicolato (D-AMB), il farmaco più largamente impiegato fino ad oggi nella terapia delle IFI in pazienti ematologici. Il farmaco ha una chiara attività concentrazione dipendente ma anche una chiara tos-

sicità dose-dipendente che condiziona dosaggi e durata della terapia stessa con conseguente compromissione dell'indice di risposta. E il problema della tossicità è ancora più evidente in pazienti sottoposti a trapianto di CSE che a motivo della chemio-radioterapia pretrapianto e dei numerosi concomitanti farmaci nefrotossici del periodo post-trapianto sono ancora più fragili sul versante renale e non consentono il rispetto delle dosi e della durata ottimali della terapia con D-AMB.

La disponibilità delle forme liposomiali di amfotericina-B (L-AMB) ha consentito di ovviare almeno in parte alla tossicità della formulazione deossicolato e di migliorare le percentuali di risposte cliniche, pur rimanendo però insoddisfatto il rapporto efficacia/tollerabilità auspicabile invece per una terapia empirica (Walsh et al, NEJM 1999). Del tutto recentemente sono stati introdotti in commercio due nuovi farmaci antifungini: voriconazolo e caspofungin. Il primo è una formulazione nuova dei vecchi azoli ed è attivo sia su *Candida* resistente a fluconazolo che su *Aspergillus* ed è emerso nello studio dell'EORTC (Herbrecht et al. NEJM 2002) come farmaco più efficace dell'Amfotericina B nella terapia delle infezioni aspergillari.

D'altra parte però sia FDA che EMEA non hanno approvato il voriconazolo per il trattamento empirico delle IFI in quanto non ha soddisfatto l'endpoint primario dello studio verso L-AMB (Walsh et al. NEJM 2002) e per il profilo di tollerabilità e le interferenze farmacologiche.

Caspofungin è una vera novità in termini di meccanismo d'azione: esso infatti interferisce con la sintesi della parete cellulare del fungo e non con la membrana cellulare. La più diretta conseguenza di questo originale meccanismo è la scarsa o nulla tossicità del farmaco. Gli studi di registrazione hanno confermato l'efficacia nella terapia delle IFI da *Aspergillo* in pazienti resistenti o intolleranti alle terapie convenzionali (Maertens et al. ICCAC 2002), nelle candidosi oro-faringee, in quelle esofagee e nelle candidiasi invasive (Mora-Duarte et al. NEJM 2002). Del tutto recentemente sono stati resi noti i risultati dello studio di confronto con L-AMB nella terapia empirica della febbre in pazienti neutropenici. In tale studio Caspofungin ha soddisfatto l'end-point primario ovvero è risultato non inferiore alla L-AMB, mostrando un trend a suo favore relativamente alla sopravvivenza (93% vs 89%), alla cura delle IFI baseline (52% vs 26%) ed ha inoltre confermato un ottimo profilo di

tollerabilità.

L'attuale disponibilità di farmaci antifun-
gini con bassa tossicità e differenti mecca-
nismi d'azione non può non indurre a con-
siderare la combinazione di uno o più far-
maci nella terapia delle IFI. Le esperienze
preliminari appaiono promettenti ma man-
cano al momento sufficienti evidenze cli-
niche per raccomandarne l'uso routinario.
Non bisogna però dimenticare che, oltre ai
farmaci, il miglioramento dei risultati deri-
va da una diagnosi precoce e accurata e dal
potenziamento delle risposta immunologi-
ca del paziente.

Caspofungin in terapia empirica della neutropenia febbrile: risultati di un nuovo trial

CLAUDIO VISCOLI

Università di Genova, Unità Semplice di Malattie Infettive, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

La caspofungina appartiene alla famiglia delle echinocandine, che costituiscono una nuova famiglia di farmaci antifungini. Si tratta di lipopeptidi ciclici derivati dalla aculeacina A, un prodotto naturale dell'*Aspergillus aculeatus* e dalla echinocandina B, prodotta dall'*Aspergillus rugulosus*. Diversamente dai polieni e dagli azoli, questi farmaci non agiscono sulla membrana cellulare fungina, ma bensì sulla parete cellulare, inibendone la sintesi attraverso il blocco della (1,3)- β -D-glucanosintetasi. L'enzima target delle echinocandine non fa parte del corredo enzimatico della cellula dei mammiferi e questo spiega l'eccellente tossicità selettiva di questi farmaci, e, di conseguenza, la loro ottima tollerabilità. L'affinità per il target è variabile a seconda della specie fungina interessata ed è molto elevata per *Candida*, intermedia per *Aspergillus* e molto scarsa per *Cryptococcus*. Tutte le echinocandine sono somministrabili solo per via endovenosa. Il farmaco è attivo *in vitro* su moltissimi lieviti (con esclusione di *Cryptococcus neoformans* e *Trichosporon* sp.) e su *Aspergillus*. La sua attività sembra essere fungicida *in vitro* nei confronti di *Candida* spp., comprese le cosiddette candidi non-albicans. Come prevedibile, dato il diverso meccanismo d'azione, non vi è resistenza crociata con gli azoli, per cui il farmaco è attivo sia sulle *Candidi* intrinsecamente resistenti agli azoli, sia su quelle che hanno sviluppato resistenza secondaria. L'attività *in vitro* su *Aspergillus*, pur non sembrando fungici-

da, è sufficiente a spiegare l'effetto clinico, documentato anche in modelli animali di aspergilloso disseminato. Il farmaco non è attivo su *Mucor*, *Fusarium* ed altri funghi filamentosi rari. È invece attivo, almeno *in vitro*, su *Pneumocystis carinii*.

Dal punto di vista farmacocinetico, la caspofungina ha un legame proteico assai elevato (96%), che giustifica un'emivita di circa 9 ore, con scarsa tendenza all'accumulo. Nell'adulto, con una dose carico di 70 mg il primo giorno e di 50 mg nei giorni successivi, lo steady-state viene raggiunto in due-tre giorni. In età pediatrica il dosaggio è di 70/m² e poi 50 mg/m² a seguire. L'emivita è più prolungata nell'insufficienza epatica (necessari dosaggi ridotti) e si allunga leggermente, per motivi non chiari, anche nella grave insufficienza renale (non necessaria, tuttavia, alcuna riduzione di dosaggio). Il farmaco viene eliminato per metabolizzazione epatica (solo circa il 2% della dose somministrata viene ritrovata nelle urine), attraverso processi idrolitici e non ossidativi. Di conseguenza, a differenza degli azoli, la caspofungina non interagisce con i farmaci metabolizzati lungo la via del citocromo P450. Le interazioni farmacologiche sono quindi limitate e riguardano il tacrolimus, la cui AUC si riduce del 20% in concomitanza con la somministrazione di caspofungina, e la ciclosporina, che aumenta i livelli di caspofungina. Per il momento, cautela viene consigliata nell'uso della caspofungina in pazienti in terapia con ciclosporina per un sospetto di modesta tossicità epatica osservata in volontari sani.

Tabella 1. Caspofungin vs Ambisome in terapia empirica: risultati nella popolazione di pazienti *modified intention-to-treat*.

	Caspofungin N = 556 (%)	L-AMB N = 539 (%)
Percentuale globale di successo	34.2	33.6
Terapia delle infezioni <i>baseline</i>	51.9 (14/27)	25.9 (7/27)
Assenza di infezioni <i>breakthrough</i>	94.8	95.5
Sopravvivenza a 7 giorni post-terapia	92.6	89.2
Non sospensione della terapia per tossicità o mancanza di efficacia	89.7	85.5
Risoluzione della febbre	41.2	41.4

Recenti esperienze in soggetti sottoposti a trapianto di midollo allogenico sembrerebbero suggerire che questa possibile interazione epatotossica non ha rilevanza clinica.

Gli studi clinici sulla caspofungina hanno interessato soprattutto le candidosi delle mucose, l'aspergillosi polmonare, le candidosi invasive e la terapia empirica nel paziente persistentemente neutropenico e febbrile.

Lo studio in pazienti con aspergillosi ha condotto all'approvazione di caspofungin da parte di FDA ed EMEA nella terapia di salvataggio dell'aspergillosi invasiva. In questo studio (Maertens et al. ICAAC 2002), 83 pazienti immunocompromessi con gravi patologie di base, affetti da aspergillosi documentata o probabile che non avevano risposto (86%) o non tolleravano (14%) la terapia di prima linea, sono stati trattati con caspofungina alla dose di 70 mg/die il primo giorno e 50 mg/die i giorni successivi. In tale scenario, la caspofungina ha determinato una risposta favorevole pari al 39% nei non-responders e al 75% negli intolleranti (56% > 7 gg di terapia, globalmente). Caspofungin ha anche mostrato in tali pazienti un buon profilo di tollerabilità, essendo stata registrata una percentuale di effetti collaterali pari al 2%.

Lo studio sulla candidosi invasiva (Mora-Duarte et al. NEJM, 2002) ha portato all'approvazione di Caspofungin per la terapia di prima linea della candidosi invasiva. Si tratta di uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco con placebo nel quale caspofungina ai dosaggi usuali è stata confrontata con amfotericina B desossicolata (0.6-1 mg/kg/die). La caspofungina si è dimostrata non inferiore all'amfotericina B

nell'analisi *intention-to-treat* (comprendente 224 pazienti in totale) e superiore nel gruppo dei 185 pazienti valutabili. Anche in tale studio Caspofungin mostra un profilo di tollerabilità eccellente e sicuramente migliore di quello dell'amfotericina B desossicolata.

La terapia empirica antifungina consiste nell'inserire un farmaco antifungino nel cocktail antibiotico del paziente neutropenico e febbrile sulla base della persistenza di febbre nonostante una terapia antibatterica adeguata, presupponendo che tale febbre sia sostenuta da un'infezione fungina occulta. Pur non essendo basata su dati sperimentali molto solidi e pur essendo da molti esperti criticata, tuttavia la terapia empirica antifungina rappresenta sia una pratica clinica consolidata, sia un'indicazione prevista dall'FDA per l'uso di farmaci antifungini. Lo studio in terapia empirica condotto con Caspofungin (Walsh et al, ICAAC 2003) rappresenta, per le dimensioni del campione e per il tipo di disegno usato, il più importante studio di questo genere mai effettuato e porterà probabilmente all'approvazione all'uso di caspofungin per questa indicazione. Si tratta di uno studio in doppio cieco, in cui ben 1123 pazienti oncologici provenienti da 116 ospedali in 26 nazioni ed affetti da febbre non responsiva ad adeguata terapia antibatterica e persistente neutropenia, sono stati randomizzati per ricevere caspofungin o amfotericina B liposomiale. I pazienti erano stratificati, a seconda del rischio infettivo, in bassi e alti rischi. I due gruppi erano ben bilanciati per tutti i fattori di rischio in grado di influenzare la risposta alla terapia. Il suc-

Tabella 2. Caspofungin vs Ambisome in terapia empirica: incidenza di effetti collaterali.

	Caspofungin %	L-AMB %	Δ % (95% CI)	p-value
Nefrotossicità	2.6	11.5	-8.9 (-12.0, -5.9)	<0.001
Eventi infusione correlati	35.1	51.6	-16.4 (-22.2, -10.7)	<0.001
Eventi avversi farmaco correlato	54.4	69.3	-14.9 (-20.5, -9.2)	<0.001
Sospensioni dovute a EA farmaco correlato	5.0	8.0	-3.1 (-6.0, -0.2)	0.037

EA: evento avverso.

cesso della terapia era definito dal raggiungimento di un endpoint composito, consistente (1) nella cura di ogni eventuale infezione fungina presente, ma non ancora diagnosticata, al momento della randomizzazione, (2) nella prevenzione di infezioni fungine breakthrough, ossia sviluppatasi dopo la randomizzazione, (3) nella sopravvivenza a 7 giorni dopo il termine della terapia, (4) nella non sospensione di terapia per tossicità o insuccesso clinico e (5) nello sfebbramento prima della risalita dei neu-

trofilo. Caspofungin si è dimostrato non inferiore all'amfotericina B liposomiale, con una risposta clinica pari al 34% in entrambi i bracci dello studio soddisfacendo così l'end-point primario. Come indicato in tabella 1, di particolare rilievo sono sia la migliore attività nel sottogruppo di pazienti con infezioni fungine documentate alla randomizzazione (52% - 14/27 - vs. 26% - 7/27), sia, e forse soprattutto, la migliore sopravvivenza, sia globale (93% vs. 89%), sia nelle infezioni fungine documentate alla

randomizzazione (89% vs. 56%). Questo dato, che andrà confermato in analisi multivariate e che potrebbe essere di grande importanza per la pratica clinica, si accompagna ad una migliore tollerabilità globale di Caspofungin. Infatti, come indicato in tabella 2, la tollerabilità di Caspofungin è stata nettamente superiore a quella di Amfotericina B liposomiale, specialmente per minore incidenza di nefrotossicità (2,6% vs 11,5%).

Concludendo, si può pertanto affermare che Caspofungin, essendo dotato di dimostrata attività *in vitro* e clinica su *Candida* e *Aspergillus*, di ottima attività in terapia empirica e di un buon profilo di tollerabilità, apparentemente con scarsi problemi di interferenze farmacologiche, rappresenta un importante progresso per la gestione delle infezioni micotiche invasive.

Esiste un nuovo *golden standard* per la terapia antifungina empirica?

PIERLUIGI VIALE, LUIGIA SCUDELLER

Clinica di Malattie Infettive,
Policlinico Universitario di Udine

Tra la fine degli anni '90 e l'inizio del nuovo millennio l'armamentario terapeutico antifungino, si è arricchito di nuove molecole, quali i triazoli di ultima generazione (voriconazolo, posaconazolo, ravuconazolo) ed una nuova classe di composti, le echinocandine (caspofungin, micafungin) il cui peculiare meccanismo d'azione e la significativa attività fungicida rende di particolare interesse. Tutto ciò è di notevole rilevanza in rapporto al costante incremento del significato clinico e del peso epidemiologico della patologie ad eziologia fungina, che in molti contesti rappresentano tuttora una sfida di difficile gestione.

Con riferimento alle infezioni sistemiche da *Candida spp.*, queste sono progressivamente diventate un problema esteso a tutto l'ospedale, con particolare coinvolgimento delle aree intensivistica e di chirurgia addominale. In ambito emato-oncologico e trapiantologico, la buona efficacia della profilassi con azoli ha inciso positivamente sull'incidenza delle infezioni da *Candida spp.*, ma restano di pressante attualità le problematiche delle infezioni invasive da *Aspergillus spp.* ed altre muffe non aspergillari che presentano un trend epidemiologico in aumento e permangono gravate da elevata mortalità. Questa è certamente correlata alle gravi condizioni di base dei pazienti, ma in larga misura è dovuta al ritardo diagnostico, a sua volta dipendente dalla elusività ed aspecificità dell'espressività clinica e dalle persistenti notevoli difficoltà della diagno-

stica micologica in tempo reale. Infatti, trattandosi di patogeni ubiquitari, è spesso difficile distinguere tra colonizzazione ed infezione, inoltre le condizioni dei pazienti rendono problematico ottenere materiale biologico da siti profondi ed infine non sono ancora disponibili markers sierologici di sicura affidabilità.

La somma di tali evidenze negative, unitamente alla criticità clinica ed immunologica della maggioranza dei soggetti a rischio di infezioni fungine, rappresenta il razionale dell'approccio empirico, che guida gran parte delle prescrizioni di farmaci antifungini. Sicuramente la neutropenia febbrile è un ambito clinico in cui il concetto di terapia antifungina empirica è fortemente razionale ed è stato pertanto oggetto di ampia sperimentazione. A partire dal primo trial storico di Pizzo e coll.,¹ che nel 1982 dimostrò la bontà di tale approccio nel ridurre l'incidenza di infezioni fungine invasive, sono stati condotti almeno dieci ulteriori studi comparativi tra diverse molecole. Considerato che tutti tali studi sono gravati dal bias metodologico legato alla verifica di efficacia di un'opzione terapeutica nei confronti di un sintomo e non di una malattia definita, è stato sviluppato e condiviso un end point composto comprendente parametri aspecifici (sfiebramento e sopravvivenza), micologici (cura di infezioni presenti al baseline, assenza di infezioni fungine intercorrenti) e di tollerabilità (mancata sospensione per effetti collaterali). Pertanto solo quando tutti e 5 i sotto-end point siano stati rag-

Correspondence :

giunti, un caso è considerato espressione di successo clinico. Sulla base di questa metodologia di valutazione sono stati in effetti condotti i tre principali studi comparativi randomizzati: Amphotericina B liposomiale versus Amphotericina B desossicolato,² Voriconazolo versus Amphotericina B liposomiale,³ Caspofungin versus Amphotericina B liposomiale.⁴

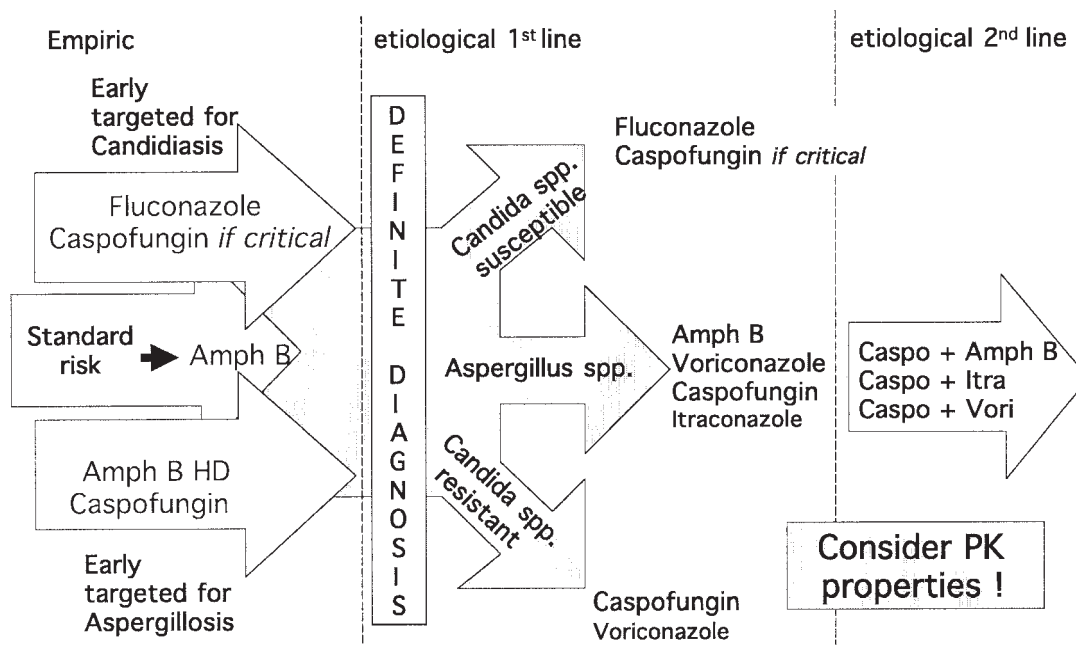
Gli studi comprendevano un ampio campione di popolazione (687 pazienti il primo, 849 il secondo, 1111 il terzo) ed erano finalizzati a verificare la non inferiorità della molecola oggetto di studio nei confronti del comparatore. Tutti hanno evidenziato sostanziale equivalenza in termini di percentuali di successo, sebbene ciascuno meriti una breve considerazione. Il trial comparativo tra Amphotericina B desossicolato e Amphotericina B liposomiale, ha dimostrato una significativa migliore tollerabilità di quest'ultima, con riferimento sia agli effetti collaterali per infusione che alla tossicità renale. Ciò ha affermato tale composto come opzione di scelta per il trattamento antifungino empirico della neutropenia febbrile, proponendolo come naturale riferimento per i successivi studi comparativi. Il trial finalizzato a verificare la non inferiorità di Voriconazolo, pur non dimostrando significative differenze di successi all'analisi *intention-to-treat* (26% nel braccio Voriconazolo, 30.6% in quello Amph B liposomiale) ha evidenziato un intervallo di confidenza del differenziale percentuale di successo che andava oltre il range di valori definente la non inferiorità, indicato tra -10% e +10%. Infatti il differenziale risultava -4.5% con intervallo di confidenza 95% compreso tra -10.6 e 1.6. Questo evento è dovuto verosimilmente alla significativa percentuale di drop outs per alterazioni del visus nel braccio voriconazolo, che ha ovviamente inciso negativamente sulle percentuali di successo clinico alla analisi *intention to treat*. Valutando i singoli sotto-end points è emerso un significativo vantaggio di voriconazolo in termini di incidenza di infezioni fungine intercorrenti, risultate significativamente meno incidenti nei pazienti trattati con tale farmaco. Le evidenze di questo studio confermano senza dubbio la note-

vole valenza terapeutica di voriconazolo nei confronti delle infezioni fungine gravi, come peraltro dimostrato in uno studio aperto ed in un trial prospettico randomizzato verso Amph B desossicolato, entrambi relativi all'aspergillosi invasiva,^{5,6} ma lasciano aperto il dibattito inerente la tollerabilità di tale molecola. Questo aspetto, unitamente alla significativa potenzialità di interazione con farmaci metabolizzati a livello del citocromo CYP 3A4 (quali ciclosporina e tacrolimus) rappresenta un punto meritevole di ulteriore approfondimento prima di proporre un impiego della molecola in uso empirico.

I dati del terzo studio (Caspofungin versus Amph B liposomiale), pur non essendo ancora pubblicati e quindi completamente valutati, dimostrano una completa equivalenza in termini di efficacia (33.9% nel braccio caspofungin verso 33.7% in quello AmphB liposomiale) con differenziale percentuale pari a 0.2% ed intervallo di confidenza compreso tra -5.6 e 6.0). Anche in questa esperienza emerge un vantaggio a carico della nuova molecola per quanto riguarda un sotto end-point micologico: si nota infatti una netta superiorità di caspofungin nel trattamento di infezioni fungine presenti al momento dell'arruolamento e non ancora diagnostica all'inizio del trattamento. Inoltre, sebbene non vi siano differenze significative riguardo la percentuale di sospensioni per effetti collaterali, Caspofungin è risultato globalmente meglio tollerato, sia per quanto concerne la nefrotossicità, che la tossicità peri-infusione, che il numero di eventi avversi ritenuti farmaco-correlati. Anche in questo caso, i riscontri del trial sulla terapia empirica confermano le evidenze di altri studi relativi a caspofungin, quale quello comparativo verso Amph B desossicolato nel trattamento della candidasi invasiva:⁷ elevata efficacia microbiologica e notevole maneggevolezza.

Da questa breve disamina dei principali studi relativi alle nuove molecole antifungine e dalle conoscenze relative alle altre opzioni farmacologiche acquisite nel tempo, possono essere tratte alcune considerazioni: i nuovi antifungini appaiono dotati di buona efficacia e, sebbene manchino

Tabella 1. Possibili strategie future contro le infezioni invasive fungine.



studi comparativi verso AmphB liposomiale nelle infezioni dimostrate, si propongono come potenziali molecole di prima scelta in contesti selezionati; in virtù della associazione tra efficacia e tollerabilità, caspofungin potrebbe trovare una collocazione importante anche nel trattamento empirico della neutropenia febbrile, quando il rischio di infezione da *Aspergillus spp.* sia particolarmente significativo; le stesse caratteristiche potrebbero essere considerate anche in contesti assistenziali differenti (terapia intensiva, chirurgia addominale, centri di trapianto di organi addominali) quando si prescrive una terapia empirica in pazienti di particolare criticità, ovvero in ecosistemi caratterizzati da elevata incidenza di specie non *albicans*, situazioni dove l'impiego empirico di Fluconazolo o Amph B potrebbe essere potenzialmente problematico. Non va infine dimenticata un'ulteriore potenzialità di caspofungin, rappresentata dalla possibilità di perseguire regimi di combinazione con altri antifungini, in rapporto al differente target di azione farmacologia. In effetti le

prime esperienze in vitro e sul modello animale permettono di presupporre un significativo sinergismo sia con i polieni che con gli azoli, in particolare Itraconazolo e Posaconazolo.^{8,9} Esistono già esperienze cliniche inerenti la terapia di combinazione, ma certamente sarà necessaria una valutazione nell'ambito di un protocollo di studio controllato per porne le corrette indicazioni d'uso.^{10,11} Resta tuttavia la forte impressione che la combinazione tra caspofungin e azoli ovvero Amph B possa rappresentare un'attraente scelta per terapie di rescue.

La disponibilità di più opzioni di trattamento permette quindi di riconsiderare criticamente l'attuale approccio terapeutico alle infezioni fungine, ipotizzando percorsi differenti, definiti in rapporto alla presenza o meno di fattori di rischio specifici per le diverse specie micotiche ed al livello di gravità clinica dei pazienti (Tabella 1).

Bibliografia

1. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer

- patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982;72:101-11
2. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. N Engl J Med.* 1999;340:764-71
 3. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34
 4. Walsh TJ, Sable C, Depauw B et al. A Randomized,

- Double-blind, Multicenter Trial of Caspofungin v Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy of Persistently Febrile Neutropenic Patients. 43rd ICAAC – Chicago sept 14-14,2003 OP M-1761
5. Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34:563-71
 6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
 7. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
 8. Manavathu EK, Alangaden GJ, Chandrasekar PH. Differential activity of triazoles in two-drug combinations with the echinocandin caspofungin against *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1423-5.
 9. Hossain MA, Reyes GH, Long LA, et al. Efficacy of caspofungin combined with amphotericin B against azole-resistant *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1427-9.
 10. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer.* 2003 ;98:292-9.
 11. Elanjikal Z, Sorensen J, Schmidt H, et al. Combination therapy with caspofungin and liposomal amphotericin B for invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 653-6.

Conclusioni

ANDREA BACIGALUPO

Le infezioni fungine rappresentano un problema emergente nel paziente immunocompromesso: in particolare la infezione da aspergillo ha una incidenza elevata ed una mortalità rilevante nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche. Vi sono oggi nuovi farmaci antifungini che possono essere utilmente impiegati nelle infezioni fungine disseminate.

Pietro Martino, Franco Aversa, Claudio Viscoli e Pierluigi Viale hanno discusso la diagnostica, la terapia empirica nel pazien-

te neutropenico e la strategia globale.

Come commento generale vorrei sottolineare l'importanza della diagnosi precoce delle infezioni fungine disseminate, che consentirebbe una terapia precoce. Vi sono ricerche cliniche in corso utilizzando sia l'antigenemia sia la PCR per la diagnosi precoce di infezione da aspergillo.

Questo simposio ci ha consentito di accrescere le nostre conoscenze sulle infezioni fungine.

Correspondence:

