

Antimicotici in pediatria non neonatologica

Antifungal agents in non-neonatologic pediatrics

Elio Castagnola ¹

¹ *Responsabile UOC Malattie Infettive, Istituto Giannina Gaslini, Genova*

Abstract

The spectrum of action of antifungal agents helps driving the choice of the treatment, basing on the activity against the fungus of interest. Pharmacokinetics should also be taken into account, considering the time-dependent and the concentration-dependent drugs. Triazoles belong to the first group, while amphotericin B and echinocandins belong to the second one. The effectiveness of time-dependent drugs hangs on the time spent above the Minimal Inhibitory Concentration (MIC), whereas that of concentration-dependent drugs is related to the peak of concentration achieved. The tissue penetration is another important factor that should be taken into account while prescribing an antifungal agent. Interactions with other drugs, above all with those used to treat underlying pathologies, should also be considered. Fungicidal drugs are generally preferred to fungistatic agents, therefore echinocandins and amphotericin B are more prescribed than azoles. Combination therapies are not recommended.

Keywords

Fungal infections; Antifungal agents; Pharmacokinetics; MIC; Penetration; Interactions; Fungicidal; Fungistatic

Corresponding author

Elio Castagnola
castagnola.lavoro@gmail.com

Disclosure

Il presente Congress Report è stato supportato da Astellas Pharma SpA

Farmacocinetica degli antifungini

Spettro d'azione

Osservando lo spettro d'azione degli antifungini (Tabella I), si nota che nessuno di essi è attivo su tutti i funghi. L'“ampio spettro” talvolta attribuito ad alcuni antifungini è in realtà relativo.

MIC

I *breakpoint* attualmente indicati per gli antibiotici e per gli antimicotici derivano dalla valutazione della corrispondenza tra l'efficacia *in vitro* e i livelli di farmaco raggiungibili *in vivo*: *in vitro* il farmaco può uccidere un patogeno fino a una concentrazione di 100 mg/l (a puro titolo di esempio), ma se *in vivo* non si possono superare concentrazioni di 1 mg/l, ovviamente 1 mg/l è il *breakpoint* di resistenza, perché non è possibile raggiungere il livello di 100 mg/l. Soprattutto per gli antibatterici permangono delle criticità, perché le dosi valutate non sono quelle utilizzate in clinica, ma è importante che il concetto sia stato trasmesso con successo. Bisognerebbe iniziare a suddividere gli antifungini sulla base della curva concentrazione-tempo, identificando cioè:

- farmaci tempo-dipendenti, per i quali è importante che il farmaco rimanga sopra la MIC per il tempo più lungo possibile;
- farmaci concentrazione-dipendenti, per i quali maggiore è la concentrazione ottenuta, maggiore è l'efficacia.

Ad esempio i triazoli sono farmaci tempo-dipendenti, perciò funzionano come le penicilline, mentre amfotericina B e le echinocandine sono concentrazione-dipendenti, e quindi funzionano come gli aminoglicosidi: i determinanti per l'efficacia sono dunque il tempo trascorso sopra la MIC da una parte, e il picco massimo che si riesce a raggiungere dall'altra. A complicare le cose, c'è anche, per esempio, l'ef-

	AmB	Fcz	Itz	Vcz	Pcz	Cf	Mf	Af
<i>C. albicans</i>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
<i>C. parapsilosis</i>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde chiaro	Verde chiaro	Verde chiaro
<i>C. tropicalis</i>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
<i>C. lusitaniae</i>	Rosso	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
<i>C. glabrata</i>	Verde	Rosso	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
<i>C. krusei</i>	Verde	Rosso	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
<i>C. guilliermondii</i>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
<i>Cryptococcus</i>	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
<i>Aspergillus</i>	Verde	Rosso	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
<i>Scedosporium</i>	Verde	Rosso	Verde	Verde	Verde	Viola	Viola	Viola
<i>Fusarium</i>	Verde chiaro	Rosso	Verde chiaro	Verde	Verde	Viola	Viola	Viola
<i>Rhizopus</i>	Verde	Rosso	Verde	Verde	Verde	Viola	Viola	Viola
<i>Zygomycetes</i>	Verde	Rosso	Rosso	Rosso	Verde	Viola	Viola	Viola
<i>P. jirovecii</i>	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Rosso	Verde	Verde	Verde

Tabella I. Spettro d'azione degli antifungini

Af = anidulafungina; AmB = amfotericina B; Cf = caspofungina; Fcz = fluconazolo; Itz = itraconazolo;

Mf = micafungina; Pcz = posaconazolo; Vcz = voriconazolo

Verde = sicuramente efficace; verde chiaro = efficace, ma con alcuni dubbi; rosso = non efficace;

viola = efficacia non nota o dati contrastanti

fetto post-antifungino, cioè il lasso di tempo impiegato dal fungo per morire, anche per concentrazioni minori di farmaco (dovute al processo di eliminazione dello stesso).

Alcuni parametri potrebbero essere usati in una situazione ideale in cui il laboratorio non solo sia in grado di effettuare l'antimicogramma nella maniera più corretta, ma anche di dosare le concentrazioni dei farmaci, e quindi stabilirne la cinetica: in questo caso si potrebbe calcolare, per esempio, un rapporto picco/MIC. Dosando il poliene e conoscendo il valore della MIC del germe, si potrebbe calcolare che, con un rapporto picco/MIC < 4, il farmaco non risulterà efficace. Probabilmente questi calcoli saranno possibili in un prossimo futuro, quantomeno per gli antibatterici (per ragioni correlate alle resistenze): forse per gli antifungini la strada sarà un po' più lunga.

Penetrazione nei tessuti

L'altro dato da tener presente è la penetrazione nei tessuti di queste molecole (Tabella II).

Può sembrare banale, ma è importante ricordare che per curare un'infezione a livello del sistema nervoso centrale occorre utilizzare un farmaco che passi attraverso la barriera ematoencefalica, così come per trattare un'infezione nelle vie urinarie, non si può usare un farmaco che non arrivi nelle urine. Non tutti i farmaci presentano le stesse caratteristiche, ovviamente, e per molti i dati scarseggiano.

Perciò i parametri da tener presente nella pratica di tutti i giorni sono il fungo, la sensibilità, la sede dell'infezione e la cinetica del farmaco.

Triazoli e interazioni

Fluconazolo è un farmaco con spettro ristretto ma grande efficacia e buona tollerabilità, estesamente utilizzato in passato. Nel corso degli anni, con la somministrazione di fluconazolo a pazienti in politerapia, sono state evidenziate numerose interazioni: ad esempio nei pazienti HIV-positivi che assumevano anche fluconazolo sono state rilevate interazioni farmacologiche in particolare a livello di metabolismo (il complesso del citocromo P450). Pertanto i triazoli si definiscono farmaci molto interagenti, il cui uso nel paziente, neonato o meno, non può prescindere dalla conoscenza di questi aspetti. Nella pubblicazione di Brüggemann del 2009 [1], sono riportate 8 pagine di interazioni tra i triazoli e altri farmaci, e altre ne sono state osservate negli anni successivi. Perciò può essere difficile comprendere se l'inefficacia che si sta osservando in un soggetto sia dovuta al fatto che il farmaco non arriva nella sede giusta, al fatto che il germe non è sensibile, al fatto che non si sta dando la dose corretta oppure

	AmB	Fcz	Itz	Vcz	Pcz	Cf	Mf	Af
Fegato	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Rene	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Urine	Rosso	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosso	Rosso	Rosso
Milza	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
Polmone	Giallo	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde
SNC	Giallo	Verde	Rosso	Verde	Rosso	Rosso	Arancione	Rosso
Occhio	Rosso	Giallo	Giallo	Verde	Grigio	Giallo	Grigio	Rosso
Osso	Grigio	Verde	Grigio	Verde	Grigio	Giallo	Grigio	Grigio
Tessuti molli	Grigio	Verde	Verde	Verde	Grigio	Verde	Grigio	Grigio

Tabella II. Penetrazione nei tessuti da parte degli antifungini

Af = anidulafungina; AmB = amfotericina B; Cf = caspofungina; Fcz = fluconazolo; Itz = itraconazolo;

Mf = micafungina; Pcz = posaconazolo; SNC = sistema nervoso centrale; Vcz = voriconazolo

Rosso = penetrazione insufficiente; arancione = penetrazione solo a dosi elevate nel neonato;

giallo = penetrazione scarsa; verde = buona penetrazione; grigio = dati scarsi

che qualche altro farmaco si sta “mangiando” completamente la terapia che si sta somministrando. Per esempio non si può associare voriconazolo e barbiturici, perché è come se non si somministrasse voriconazolo: il problema è che è necessario un *washout* di 15 giorni tra la somministrazione di uno e quella dell'altro. Nel neonato si conosce ancora meno la cinetica delle sostanze che si usano. Occorre porsi il problema in caso di una eventuale inefficacia clinica e cercarne la risposta in ogni singolo paziente.

Echinocandine

Le echinocandine sono 3: i dosaggi e i livelli ematici descritti di seguito si riferiscono ai pazienti pediatrici.

Anidulafungina è l'ultimo farmaco di questa classe entrato in commercio; non viene metabolizzata, si degrada spontaneamente nell'organismo e la sua eliminazione non risente né della funzione epatica né della funzione renale. In un paziente con insufficienza renale ed epatopatia potrebbe essere il farmaco ideale, ma tutte le echinocandine richiedono dei carrier epatici la cui maturazione è età-dipendente, per cui in un neonato molto piccolo non è noto il destino di questo farmaco: in futuro studi mirati potrebbero fornire delle risposte a questo proposito.

Alcuni dati [2] dicono che la dose di 1,5 mg/kg nel neonato dà un'esposizione simile a quella dell'adulto. Probabilmente è necessaria una dose di carico di 3 mg/kg il 1° giorno e poi 1,5 mg/kg nei giorni seguenti in tutti i bambini. È importante comunque valutare l'interazione non solo con i farmaci ma anche con altre terapie: per esempio, rilevare le eventuali modifiche dei livelli di farmaco in un paziente in ossigenazione extracorporea (ECMO); ormai l'ECMO è una procedura che viene effettuata in molti casi, non solo al bambino con polmonite da influenza, ma anche, per esempio, a quello gravemente malformato che deve essere operato. Se questi pazienti sono a rischio di candidemia, occorre essere consapevoli dell'eventualità che i livelli di anidulafungina, ad esempio, si abbassino in corso di ECMO [2]: tale fenomeno potrebbe avvenire anche con altri farmaci che non sono mai stati somministrati in contemporanea alla ECMO. Bisogna sempre chiedersi se la mancata risposta può essere dovuta al fatto che le membrane reclutano il farmaco.

Micafungina è un farmaco ben noto in termini di cinetica e di tollerabilità [3]. Il dosaggio raccomandato in ambito pediatrico per il trattamento della candidemia o candidosi invasiva è di 2 mg/kg, aumentabile fino a 4 mg/kg. Questo farmaco risulta molto ben tollerato anche dalla popolazione pediatrica, con un'incidenza di effetti collaterali molto limitata [3]. Va comunque riportato, per completezza di informazione, che, a seguito di studi di tossicità ripetuta sul ratto (si rimanda per il dettaglio di questo argomento alla sezione “Uso appropriato dei farmaci antifungini”, pp. 72-73), la scheda tecnica di micafungina riporta un potenziale rischio di tumori epatici e quindi un utilizzo solo se le altre terapie non sono appropriate. Tuttavia, nessuna terapia antifungina è espressamente indicata nel neonato; rimanendo nell'ambito delle echinocandine, inoltre, micafungina è l'unica ad avere l'indicazione dal primo giorno di vita del bambino. Infatti il dato sull'animale non trova ad oggi nessun riscontro nei dati clinici e la tollerabilità epatica risulta del tutto paragonabile (e in alcuni casi persino migliore) rispetto agli altri antifungini in commercio. A ulteriore garanzia di buona tollerabilità, è doveroso ricordare che tutti i test di genotossicità effettuati *in vitro* e *in vivo* hanno dato esito negativo: micafungina, quindi, non è genotossica. Il gruppo europeo dell'ESCMID che ha curato la stesura delle linee guida europee per la terapia delle infezioni da *Candida* in pediatria ha deciso che questo tipo di avvertimento non è rilevante per il rischio (assai teorico) di tossicità a fronte dell'efficacia della molecola nelle condizioni in cui essa è raccomandata e perché le altre echinocandine non sono state studiate alla stessa maniera, per cui non è possibile sapere se questo è un effetto di classe o del singolo farmaco [4].

Caspofungina è la prima echinocandina introdotta nell'uso e ha un ottimo profilo di sicurezza. Il problema maggiore in pediatria è dato dalla necessità di somministrare il farmaco in base alla superficie corporea e non al peso per ottenere una curva dose-concentrazione simile a quella degli adulti. La conseguenza è la possibile necessità di somministrare dosi giornaliere più elevate (70 mg vs i 50 previsti per l'adulto) e il rischio di errori di dosaggio per i neonati di peso più basso (la corretta misurazione della superficie corporea in un neonato di peso < 1.000 g non è facile). Inoltre sono scarsi i dati di cinetica in

età neonatale, per cui generalmente si raccomanda cautela quando si somministra il farmaco a pazienti al di sotto dei 12 mesi di età.

Vi sono poi alcune altre differenze importanti fra i tre composti: per esempio caspofungina non è compatibile con soluzioni contenenti destrosio, mentre invece lo sono sia micafungina, sia anidulafungina, anche se su quest'ultima sono disponibili meno dati. Questo potrebbe essere un altro motivo per orientare una scelta.

Triazoli di nuova generazione

Voriconazolo è un farmaco con una buona efficacia; è stato commercializzato con una formulazione endovenosa e una orale [5]. Lo schema di somministrazione attualmente indicato è una dose di carico di 9 mg/kg due volte al giorno il primo giorno e 8 mg/kg due volte al giorno nei giorni successivi. Questo schema pro kg di peso deve essere utilizzato sia per la somministrazione e.v. sia per quella orale ed è valido fino ai 12 anni di età. Fortunatamente esiste la possibilità di dosare il farmaco nel plasma del paziente, pratica ormai imprescindibile (*Therapeutic Drug Monitoring* - TDM) quando si usa voriconazolo [6] perché c'è il rischio di essere al di sotto delle concentrazioni terapeutiche in molti pazienti pediatrici, mentre si possono avere concentrazioni troppo elevate, specialmente tra le popolazioni di origine asiatica (per la presenza di metabolizzatori lenti), con il rischio di avere effetti collaterali anche gravi dopo poche dosi somministrate. Un altro aspetto importante da ribadire è che voriconazolo non può essere somministrato al di sotto dei due anni di età: è controindicato per ragioni correlate a una alterazione dell'elettroretinogramma, reversibile, di cui non si conosce il meccanismo. Per ragioni di sicurezza le autorità regolatorie hanno stabilito di non utilizzare il farmaco in questi pazienti. Potrebbe capitare di doverlo utilizzare in una situazione estrema: a maggior ragione nei bambini più piccoli è necessario assolutamente il monitoraggio dei livelli ematici perché le variazioni sono ancora più marcate rispetto alle età successive. Variazioni ampie dei livelli di farmaco sono state osservate anche in altri gruppi di pazienti, come per esempio nei malati di fibrosi cistica [7]. Un problema rilevante emerso di recente è la fotosensibilizzazione [8]: il 30% dei bambini che assumono voriconazolo presenta rash cutanei per esposizione al sole con effetto non concentrazione-dipendente, cioè anche per livelli ematici all'interno del range terapeutico. La gestione è abbastanza complessa soprattutto quando il bambino leucemico trapiantato viene dimesso: occorre quindi informare correttamente il paziente e la famiglia sulla necessità di non esporsi al sole e di utilizzare creme molto protettive.

Posaconazolo è attivo su *Aspergillus*, su *Candida*, sugli zigomiceti, quindi sulle mucormicosi, ma presenta alcune criticità. Innanzitutto ad oggi non esiste ancora una formulazione per uso endovenoso, ma solo quella orale. In secondo luogo i dati relativi alla cinetica riguardano prevalentemente l'adulto: in pediatria vi sono pochi dati e riguardano soggetti sopra i 13 anni di età. Posaconazolo deve essere somministrato contemporaneamente a un pasto grasso perché presenta un tempo di assorbimento molto lento: il pasto grasso serve per ritardare lo svuotamento dello stomaco, favorendo così l'assorbimento del farmaco. In alternativa si può consumare un pasto normale con l'aggiunta di un supplemento nutrizionale, oppure si può assumere il farmaco con una bevanda acida tipo cola, o ancora frazionare le dosi del farmaco per quattro. Occorre evitare gli inibitori di pompa protonica. Inoltre, se viene somministrato con il sondino naso-gastrico, i livelli risultano più bassi, probabilmente perché resta attaccato alle pareti del sondino. Queste attenzioni da porre nella somministrazione rendono posaconazolo inutile per l'uso nel neonato. Probabilmente presenta meno interazioni di voriconazolo ma, essendo usato da meno tempo, alcuni dati non sono ancora disponibili; è noto, in ogni caso, che presenta forti interazioni con gli alcaloidi della vinca, che costituiscono un cardine nella terapia delle leucemie linfoblastiche dei bambini. Infine occorre monitorarne i livelli ematici.

Raccomandazioni d'uso

Per quanto riguarda l'uso terapeutico nel paziente critico, in genere si raccomanda di scegliere sempre un farmaco fungicida invece che un fungistatico, quindi un'echinocandina o amfotericina B vs i triazoli

[4,9]. Voriconazolo costituisce un'eccezione nell'aspergillosi perché è un farmaco più efficace, per lo meno in termini clinici. Nel paziente con candidemia occorre sempre controllare il *fundus oculi*; nel neutropenico bisogna aspettare che si risolva la neutropenia, perché altrimenti non è possibile controllarlo. Un aspetto da non sottovalutare è l'impossibilità per i pazienti pediatrici più piccoli di comunicare di avere problemi di vista. La presenza di corioretinite è un segno di localizzazione profonda, e quindi allunga la durata della terapia, perché si passa dalle 2-3 settimane dopo la negativizzazione delle emocolture a 4-6 settimane di trattamento o anche di più se vi sono localizzazioni ossee, con le quali si arriva sino all'anno di terapia antifungina. Se possibile, l'accesso venoso va rimosso.

Infine, al momento attuale non sono disponibili dati che indichino che una terapia di combinazione tra due farmaci che agiscono in modi diversi (un'echinocandina e un triazolo o un'echinocandina e un poliene) sia più efficace di una terapia monofarmacologica. Nella pratica clinica esistono sicuramente singoli casi di pazienti in condizioni disperate che hanno avuto risultati positivi a seguito della somministrazione di due farmaci, ma in questi casi solo la criticità della situazione può giustificare il ricorso a ogni alternativa terapeutica possibile. Al di fuori di queste situazioni, a oggi nel paziente grave ma non in condizioni disperate non c'è assolutamente nessuna indicazione che affermi che la terapia di combinazione sia più efficace; l'unica certezza è che costa decisamente di più.

Bibliografia

1. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1441-58; <http://dx.doi.org/10.1086/598327>
2. Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Piper L, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple-dose anidulafungin in infants and neonates. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 702-7; <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.26>
3. Arrieta AC, Maddison P, Groll AH. Safety of micafungin in pediatric clinical trials. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: e97-e102
4. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 38-52; <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.1204>
5. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5770-9; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00531-11>; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.05010-11>
6. Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 700-6; <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr517>
7. Markantonis SL, Katelari A, Pappa E, et al. Voriconazole pharmacokinetics and photosensitivity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 246-52; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2011.12.006>
8. Bernhard S, Kernland Lang K, Ammann RA, et al. Voriconazole-induced phototoxicity in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 769-71; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182566311>
9. Groll A, Castagnola E, Cesaro S, et al. ECIL 4 – Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children. Disponibile all'indirizzo <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204%202011%20Paediatric%20guidelines%20Fungi%20and%20antifungals.pdf> (ultimo accesso gennaio 2013)