

Le echinocandine nel trattamento delle candidemie

Echinocandins for candidemia: a rational choice

Francesco Menichetti ¹, Enrico Tagliaferri ²

¹ Direttore U.O.C. Malattie Infettive – Ospedale Cisanello, Pisa

² U.O.C. Malattie Infettive – Ospedale Cisanello, Pisa

Abstract

Among antifungal drugs, echinocandins (micafungin, caspofungin and anidulafungin) represent a rational choice for the first-line therapy of candidemia/invasive candidiasis in critically ill patients. Among other properties characterizing echinocandins, it's important to emphasize the broad spectrum of activity, the fungicidal activity against the majority of *Candida* spp., and the activity against the biofilm. Furthermore, echinocandins show greater efficacy than conventional amphotericin B and fluconazole, and similar efficacy to liposomal amphotericin B (but they are less toxic). Finally, echinocandins are recommended at the highest level of evidence (AI) for the treatment of invasive candidiasis by IDSA and ESCMID guidelines.

Keywords

Echinocandins; Candidemia; Invasive candidiasis

Corresponding author

Francesco Menichetti
f.menichetti@ao-pisa.toscana.it

Disclosure

Il presente Congress Report è stato supportato da Astellas Pharma SpA

Introduzione

Esistono almeno 10 buoni motivi che rendono le echinocandine una scelta razionale per il trattamento delle candidemie e che le differenziano dagli altri antifungini:

1. spettro d'attività che include *Candida albicans* e *non albicans*;
2. attività fungicida contro *C. albicans* e gran parte delle specie *non albicans*;
3. attività contro il biofilm;
4. comportamento cinetico-dinamico non erratico;
5. adeguato profilo di tollerabilità e scarsa tossicità;
6. scarso potenziale di interazioni farmacologiche;
7. rischio basso di emergenza di resistenze e moderata pressione selettiva sulla flora fungina;
8. solida evidenza clinica di efficacia che deriva da studi clinici randomizzati controllati;
9. elevato rango di raccomandazione (AI) delle linee guida americane ed europee;
10. costo ragionevole rispetto ai reali *competitors* (voriconazolo, amfotericina liposomiale).

In questo articolo non verranno trattati i punti relativi a farmacocinetica, farmacodinamica, tollerabilità e interazioni in quanto trattati estensivamente nell'articolo successivo di questo supplemento, ad opera del farmacologo.

Spettro d'azione

Le echinocandine presentano uno spettro d'azione più ampio rispetto agli altri antifungini (Tabella I) [1]. *C. glabrata* ha una sensibilità dose-dipendente a fluconazolo e voriconazolo e *C. krusei* presenta resistenza intrinseca a fluconazolo; polieni ed echinocandine possiedono adeguata attività nei confronti di tutte le specie di *C. albicans* e *non albicans*. Le echinocandine mostrano in genere una minore attività *in vitro* nei confronti di *C. parapsilosis* e talvolta di *C. lusitanae*, ma il rilievo clinico di questo dato non è ben definito. Sono comunque segnalati casi di endocardite da *C. parapsilosis* con risposta inadeguata alle echinocandine [2].

Attività fungicida

Le echinocandine esplicano attività fungicida concentrazione-dipendente nei confronti di *C. albicans* e di gran parte delle specie *non albicans* [3]. L'attività fungicida è necessaria e utile in casi di candidemia/candidosi invasiva nell'ospite con difese inadeguate. Amfotericina B esplica anch'essa attività fungicida mentre gli azoli (fluconazolo e voriconazolo) hanno attività fungistatica [3].

Attività contro il biofilm

Il biofilm è una particolare popolazione microbica che produce una matrice polisaccaridica che aderisce alle superfici dei device e protegge i microrganismi dall'azione delle difese corporee e dei farmaci antimicrobici. La produzione di biofilm viene segnalata come variabile indipendente associata a maggior rischio di mortalità nei pazienti con candidemia [4].

Le echinocandine hanno una buona attività contro il biofilm, in particolare quello prodotto da ceppi di *C. albicans*. Lo studio di Cateau del 2011 [5] ha comparato l'attività di caspofungina, micafungina e posaconazolo nei confronti di biofilm recenti (12h) e maturi (5 gg) prodotti da colonie di *C. albicans* e di *C. glabrata*. Nei confronti di *C. albicans* le due echinocandine presentano un'ottima attività inibito-

Specie	Fluconazolo	Voriconazolo	Amfotericina B	Echinocandine
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	Da S-DD a R	Da S-DD a R	Da S a I	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	Da S a R
<i>C. krusei</i>	R	S	Da S a I	S

Tabella I. Sensibilità delle specie *Candida* agli antifungini. Modificato da Pappas, 2009 [1]

I = mediamente suscettibile; R = resistente; S = suscettibile; S-DD = suscettibilità dose-dipendente;

<i>Candida spp.</i>	Intervallo post-lock (h)	Riduzione attività metabolica* (%)				
		Caspofungina 5 mg/l	Caspofungina 25 mg/l	Micafungina 5 mg/l	Micafungina 15 mg/l	Posaconazolo 10 mg/l
Ceppi recenti (12h)						
<i>C. albicans</i>	24	81,3 ± 8,8	76,9 ± 12	75,1 ± 14,1	70,7 ± 11,3	54,2 ± 6
	48	76,8 ± 12,4	78,6 ± 11,1	77,7 ± 14,4	65,4 ± 18,3	49,7 ± 12
	72	78,6 ± 17,4	79,5 ± 8,3	81,2 ± 9,3	74,8 ± 13,3	41,3 ± 7,9
<i>C. glabrata</i>	24	76,7 ± 10,1	NS	92,7 ± 0,4	NS	No inibizione
	48	55,8 ± 16,7	NS	91,6 ± 20,7	NS	No inibizione
	72	42,8 ± 19,1	NS	92,4 ± 0,8	NS	No inibizione
Ceppi maturi (5 gg)						
<i>C. albicans</i>	24	84,1 ± 7	75,2 ± 15,3	71,7 ± 15,3	66,4 ± 13,3	57,6 ± 3,5
	48	80,4 ± 11,1	81,5 ± 8,5	78,7 ± 16,1	75,9 ± 18,3	48,4 ± 6,8
<i>C. glabrata</i>	24	77,7 ± 10,6	NS	87,5 ± 11,9	NS	No inibizione
	48	44,4 ± 18,5	NS	90,3 ± 4,3	NS	No inibizione

Tabella II. Riduzione dell'attività metabolica di biofilm recenti (12h) e maturi (5 gg) prodotti da *Candida* causata da caspofungina, micafungina e posaconazolo. Modificata da Cateau, 2011 [5]

NS = non studiato

* La riduzione è stata calcolata come la media delle riduzioni per ogni specie (10 ceppi di *C. albicans* e 6 ceppi di *C. glabrata*)

ria della crescita del biofilm, al contrario di posaconazolo che presenta un'attività di inibizione molto modesta. Su biofilm di *C. glabrata*, invece, micafungina ha dimostrato una più persistente attività inibitoria, rispetto a caspofungina.

Caso clinico

A titolo di esempio dell'impatto del biofilm nella pratica clinica, riassumiamo il caso di una donna di 75 anni con endocardite su PM/ICD da *C. albicans* trattata inizialmente con fluconazolo i.v. 400 mg/die [6]. Le dimensioni della vegetazione adesa al catetere intra-atriale risul-

	MIC (mg/l)	MFC (mg/l)
Micafungina	< 0,008	0,032
Caspofungina	0,06	0,25
Anidulafungina	0,06	0,25
Amfotericina B	0,5	4

Tabella III. MIC (minima concentrazione inibente) e MFC (minima concentrazione fungicida) sul ceppo di *Candida albicans* isolato [6]

tano di 2 cm alla TEE (ecografia transesofagea) mentre il controllo con ecografia intracardiaca mostra che la vegetazione è invece di 5 cm di lunghezza e rileva anche la completa ostruzione della vena cava superiore.

L'immediata rimozione transvenosa del catetere è pertanto controindicata per il rischio elevato di embolia polmonare. Dopo 10 gg di terapia con fluconazolo le emocolture sono persistentemente positive e l'antimicrogramma offre le indicazioni riportate in Tabella III.

Micafungina viene pertanto sostituita a fluconazolo, con rapida e persistente negativizzazione delle emocolture. Dopo 45 gg di terapia la vegetazione nell'atrio destro si è ridotta a 1 cm ed è stata possibile la rimozione tranvenosa del catetere che alla coltura risulta ancora positivo per *C. albicans*. Il reimpianto del nuovo pacemaker è stato effettuato 10 gg dopo l'espianto di quello infetto. La terapia con micafungina è stata continuata per ulteriori 70 gg senza effetti collaterali e la paziente è considerata guarita dopo 6 mesi di follow-up.

Impatto epidemiologico

La prescrizione sistematica di una classe di antifungini può avere impatto sulla flora microbica prevalente. L'esposizione sistematica a fluconazolo riduce gli isolamenti di *C. albicans* e aumenta quelli di *C. glabrata*, mentre l'uso costante di caspofungina aumenta quelli di *C. parapsilosis* e *C. glabrata* (Figura 1). Il prescrittore di farmaci antifungini deve quindi avere una coscienza epidemiologica ed essere consapevole che la singola prescrizione non ha ricaduta solo sul singolo caso, ma anche sulla popolazione microbica di tutto l'ospedale.

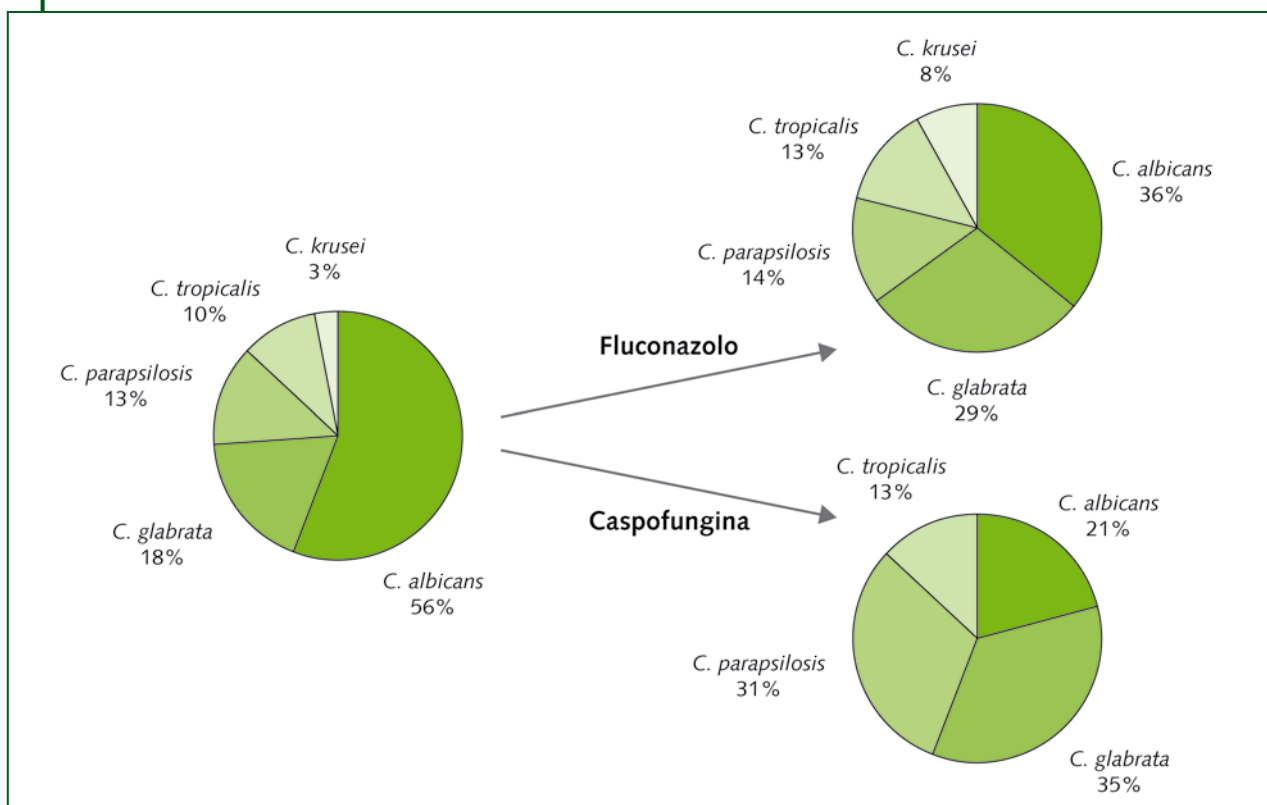


Figura 1. Proporzion delle cinque maggiori specie di *Candida* responsabili di fungemia nei pazienti con o senza una precedente esposizione a fluconazolo o a caspofungina [7]

Evidenze cliniche

Le evidenze cliniche dell'efficacia delle echinocandine nel trattamento della IC/C sono solidamente sostenute da numerosi studi clinici comparativi prospettici, randomizzati e controllati (Tabella IV).

Le indicazioni registrate dall'EMA nel trattamento della candidosi invasiva per le tre echinocandine sono riassunte nella Tabella V.

Caspofungina

Lo studio di Mora-Duarte del 2002 [8] ha confrontato l'efficacia di caspofungina (50 mg/die dopo dose di carico di 70 mg) con amfotericina B deossicolato (0,6-1 mg/kg/die) in pazienti con candidosi invasiva e in un sottogruppo di pazienti con candidemia (77%). Sono stati inclusi nell'analisi primaria sull'efficacia della risposta (intesa come risoluzione dei sintomi e scomparsa dell'infezione) alla fine della terapia endovenosa 224 pazienti e le percentuali di risposta favorevole sono risultati simili nei due gruppi: 73% per caspofungina e 62% per amfotericina B. Risultati simili (72% per caspofungina e 63% per amfotericina B) sono stati riscontrati fra i pazienti con candidemia. Per quanto riguarda la tossicità, invece, caspofungina si è dimostrata meno nefrotossica ed è stata associata a un minor numero di sospensioni del trattamento a causa di effetti avversi.

Lo studio di Betts del 2009 [9] ha invece confrontato l'efficacia di caspofungina 50 mg/die con caspofungina 150 mg/die (entrambe in monosomministrazione giornaliera) in 197 pazienti con candidosi

Farmaco testato	Comparatore	Pazienti valutati (n.)	Outcome	Reference
Caspofungina 70 mg/die → 50 mg/die	Amfotericina B deossicolato 0,6-1 mg/kg/die	224	73,4% vs 61,7%	Mora-Duarte, 2002 [8]
Caspofungina 70 mg → 50 mg/die	Caspofungina 150 mg/die	197	71,6% vs 77,9%	Betts, 2009 [9]
Anidulafungina 200 mg → 100 mg/die	Fluconazolo 800 mg → 400 mg/die	245	75,6% vs 60,2%	Reboli, 2007 [10]
Micafungina 100 mg/die	Amfotericina B liposomiale 3 mg/kg/die	392	89,6% vs 89,5%	Kuse, 2007 [11]
Micafungina 100 mg/die	Micafungina 150 mg/ die; caspofungina 70 mg → 50 mg/die	595	76,4% vs 71,4% 76,4% vs 72,3%	Pappas, 2007 [12]

Tabella IV. Principali studi clinici che hanno valutato l'efficacia delle echinocandine nel trattamento delle candidosi invasive

	Micafungina	Caspofungina	Anidulafungina
Candidosi invasiva	Sì	Sì	Sì*
Pazienti neutropenici	Sì	Sì	No
Pazienti pediatrici	Sì°	< 12 mesi cautela	No

Tabella V. Indicazioni EMA approvate per le diverse echinocandine nell'ambito della candidosi invasiva [13-15]

* Anidulafungina è stata studiata principalmente in pazienti con candidemia e solo in un numero limitato di pazienti con infezioni da *Candida* spp. coinvolgenti i tessuti profondi o formanti un ascesso

° Inclusi i neonati < 12 mesi e i bambini nati pretermine

invasiva. Al termine della terapia i tassi di risposta favorevole sono risultati simili nei due gruppi di trattamento: 72% per caspofungina 50 mg e 78% per caspofungina 150 mg.

Anidulafungina

Anidulafungina (100 mg/die) è stata confrontata in uno studio di non inferiorità con fluconazolo (400 mg/die) in 245 pazienti non neutropenici con candidosi invasiva [10]. A entrambi i gruppi è stato consentito di passare a fluconazolo orale dopo almeno 10 giorni di terapia endovenosa a condizione che fossero afebrili da almeno 24 ore e che le emocolture fossero negative per *Candida* spp.

L'endpoint primario, inteso come risposta globale (miglioramento clinico ed eradicazione microbiologica) al termine della terapia endovenosa è stato raggiunto dal 75,6% dei pazienti in trattamento con anidulafungina e dal 60,2% dei pazienti nel gruppo fluconazolo. Anidulafungina si è dunque dimostrata non inferiore a fluconazolo nel trattamento della candidosi invasiva.

Micafungina

Micafungina 100 mg/die si è dimostrata meglio tollerata e non inferiore ad amfotericina B liposomiale 3 mg/kg/die nel trattamento di prima linea di pazienti, sia adulti sia pediatrici, con candidemia o candidosi invasiva nello studio di Kuse del 2007 [11].

L'endpoint primario, inteso come percentuale di successo al termine del trattamento, è infatti risultato simile nei due gruppi di trattamento, sia nei pazienti che hanno completato il trattamento (89,6% con micafungina e 89,5% con amfotericina B liposomiale), sia nella popolazione mITT (*modified Intention To Treat*) costituita da quei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco e hanno avuto conferma di infezione da *Candida* al baseline (74,1% con micafungina e 69,6% per amfotericina B liposomiale). Non sono emerse differenze significative in termini di efficacia per specie di *Candida* all'origine dell'infezione, per sito primario o per condizione di neutropenia.

Nello studio di Pappas del 2007 [12] 595 pazienti con candidemia o candidosi invasiva sono stati randomizzati a ricevere micafungina 100 mg/die, micafungina 150 mg/die o caspofungina 50 mg/die. La percentuale di successo clinico, inteso come eradicazione micologica e risposta completa o parziale al termine della terapia endovenosa, è stata del 76,4% nei pazienti trattati con micafungina 100 mg, del 71,4% in quelli trattati con micafungina 150 mg e del 72,3% nel gruppo caspofungina 50 mg/die. Micafungina, a entrambi i dosaggi, si è dunque dimostrata non inferiore alla dose standard di caspofungina nel trattamento di prima linea della candidosi invasiva.

Mortalità

La rassegna di Andes del 2012 [16], che ha preso in esame gli studi più importanti sul trattamento di candidosi invasiva, ha evidenziato che la mortalità da *Candida* è correlata sia alla specie, sia all'antifungino utilizzato: *C. tropicalis* è risultata la più aggressiva (41% vs altre specie 29%; $p < 0,0001$) mentre *C. parapsilosis* ha la più bassa virulenza (22,7% vs altre specie 33,0%; $p < 0,001$); la mortalità è risultata del 27% nei pazienti trattati con echinocandine vs 36% in pazienti trattati con altri antifungini ($p < 0,0001$); per i triazoli la differenza è risultata 36% vs 30% ($p = 0,006$), mentre per i polieni 35% vs 30% ($p = 0,04$).

Linee guida

Le linee guida dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) del 2009 [1] e quelle dell'*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) del 2012 [17] concordano nell'attribuire alle echinocandine il massimo grado di raccomandazione (AI) per il trattamento della candidosi invasiva (Tabella VI). Per quanto riguarda gli altri antifungini, invece, le linee guida europee hanno in parte declassato gli azoli e i polieni. Infatti, mentre le linee guida IDSA assegnano un livello di racco-

	IDSA, 2009 [1]	ESCMID, 2012 [17]
Fluconazolo	AI	CI
Itraconazolo	-	DII
Voriconazolo	AI	BI
L-AMB	AI (in caso di intolleranza ad altri farmaci)	BI
ABL/ABCD	-	CII
D-AMB	AI	DI
Caspofungina	AI	AI
Micafungina	AI	AI
Anidulafungina	AI	AI

Tabella VI. Confronto tra linee guida europee e americane per il trattamento della candidemia [1,17]

mandazione AI sia alle echinocandine che a fluconazolo, voriconazolo e amfotericina B desossicolato e liposomiale, le linee guida ESCMID attribuiscono il livello di raccomandazione AI solo alle echinocandine. In particolare, risulta molto evidente il “declassamento” di amfotericina B desossicolato (da AI a DI, cioè sconsigliata) e di fluconazolo (da AI a CI). Per quanto riguarda la durata del trattamento, entrambe le linee guida concordano nel proseguire la somministrazione dei farmaci per almeno 14 giorni dopo la prima emocoltura negativa e la risoluzione dei sintomi ascrivibili a candidemia.

Costi

Le echinocandine presentano dei costi di trattamento della candidosi invasiva che si pongono a un livello intermedio rispetto ai reali *competitor* voriconazolo e amfotericina B liposomiale.

Conclusioni

In Tabella VII è riportato un confronto tra i diversi antifungini nel trattamento della candidosi sistemica. Alla luce delle caratteristiche prese in esame si può concludere che le echinocandine sono senz'altro da considerare nella terapia di prima linea delle candidemie/candidosi invasive, in particolare nei pazienti critici.

	Fluconazolo	Echinocandine	Amfotericina B
Spettro d'attività	Limitato	Ampio	Ampio
Attività antifungina	Fungistatico	Principalmente fungicida	Fungicida
Attività contro biofilm	Poco attivo	Molto attive	Attiva
Sicurezza	Alta	Molto alta	Nefrotossica
Evidenze	Inferiore ad anidulafungina	Migliore di fluconazolo, simile ad amfotericina B	Adeguate
Linee guida	CIII/DI	AI	BI (liposomiale)
Costi	Molto bassi	Medi	Molto alti (liposomiale)

Tabella VII. Confronto tra antifungini nel trattamento della candidosi invasiva

Bibliografia

1. 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: 503-35; <http://dx.doi.org/10.1086/596757>
2. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, et al.; Italian Study on Endocarditis. Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 160-8; <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181a693f8>
3. Pfaller MA, Sheehan DJ, Rex JH. Determination of fungicidal activities against yeasts and molds: lessons learned from bactericidal testing and the need for standardization. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 268-80; <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.17.2.268-280.2004>
4. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, et al. Biofilm production by Candida species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 1843-50; <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00131-07>
5. Cateau E, Berjeaud JM, Imbert C, et al. Possible role of azole and echinocandin lock solutions in the control of Candida biofilms associated with silicone. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37: 380-4; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.12.016>
6. Tascini C, Bongiorno MG, Tagliaferri E, et al. Micafungin for Candida albicans pacemaker-associated endocarditis: a case report and review of the literature. *Mycopathologia* 2013; 175: 129-34; <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-012-9591-2>
7. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 532-8; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01128-10>
8. 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; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021585>
9. Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1676-84; <http://dx.doi.org/10.1086/598933>
10. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa066906>
11. 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; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60605-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60605-9)
12. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 883-93; <http://dx.doi.org/10.1086/520980>
13. Mycamine (micafungin sodium) – Summary of Product Characteristics
14. Cancidas (caspofungin) – Summary of Product Characteristics
15. Ecalta (anidulafungin) – Summary of Product Characteristics
16. Andes DR. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-22; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis021>
17. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, 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; <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12039>