

# Antimicotici sistemici. Basi farmacologiche del trattamento: tollerabilità e sicurezza

Tolerability and safety of antifungal drugs

Francesco Scaglione <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

## Abstract

When treating critically ill patients, as those with fungal infections, attention should be focused on the appropriate use of drugs, especially in terms of dose, safety, and tolerability. The fungal infection itself and the concomitant physiological disorders concur to increase the risk of mortality in these patients, therefore the use of any antifungal agent should be carefully evaluated, considering both the direct action on the target fungus and the adverse effects eventually caused. Among antifungal drugs, echinocandins have the greatest tolerability. In fact, unlike amphotericin B, showing nephrotoxicity, and azoles, which are hepatotoxic, the use of echinocandins doesn't result in major adverse events.

## Keywords

*Antifungals; Tolerability; Safety*

### Corresponding author

Francesco Scaglione  
francesco.scaglione@unimi.it

### Disclosure

Il presente Congress Report è stato supportato da Astellas Pharma SpA

## Introduzione

Nonostante lo sviluppo recente di nuovi farmaci antifungini, l'area terapeutica inerente la micologia rimane piuttosto ristretta se paragonata ad altre aree di antimicrobici, come per esempio quella antibatterica. La storia dei farmaci antifungini comincia nel 1955, anno di nascita di amfotericina B, e, fino al 1995, anno in cui appare fluconazolo, non ci sono stati altri farmaci di rilievo. In seguito è stata commercializzata la formulazione liposomiale di amfotericina, poi le echinocandine e i nuovi azoli, tuttavia i farmaci a disposizione rimangono pochi ed è pertanto molto importante conoscere e utilizzare al meglio quelli attualmente disponibili.

Allilamine, azoli e polieni agiscono in punti diversi della stessa linea metabolica, inibendo la sintesi di ergosterolo da parte della membrana cellulare fungina; fino all'avvento delle echinocandine, pertanto, non era possibile ricorrere a una terapia di combinazione multitarget in quanto il bersaglio dei farmaci fino ad allora disponibili era lo stesso. Le echinocandine, invece, inibiscono la sintesi di  $\beta$ -glucano a livello della parete cellulare e ciò ha rappresentato una reale innovazione, in quanto un nuovo meccanismo d'azione consente l'azione su germi su cui gli altri farmaci non agiscono e permette combinazioni terapeutiche con possibilità di sinergismi.

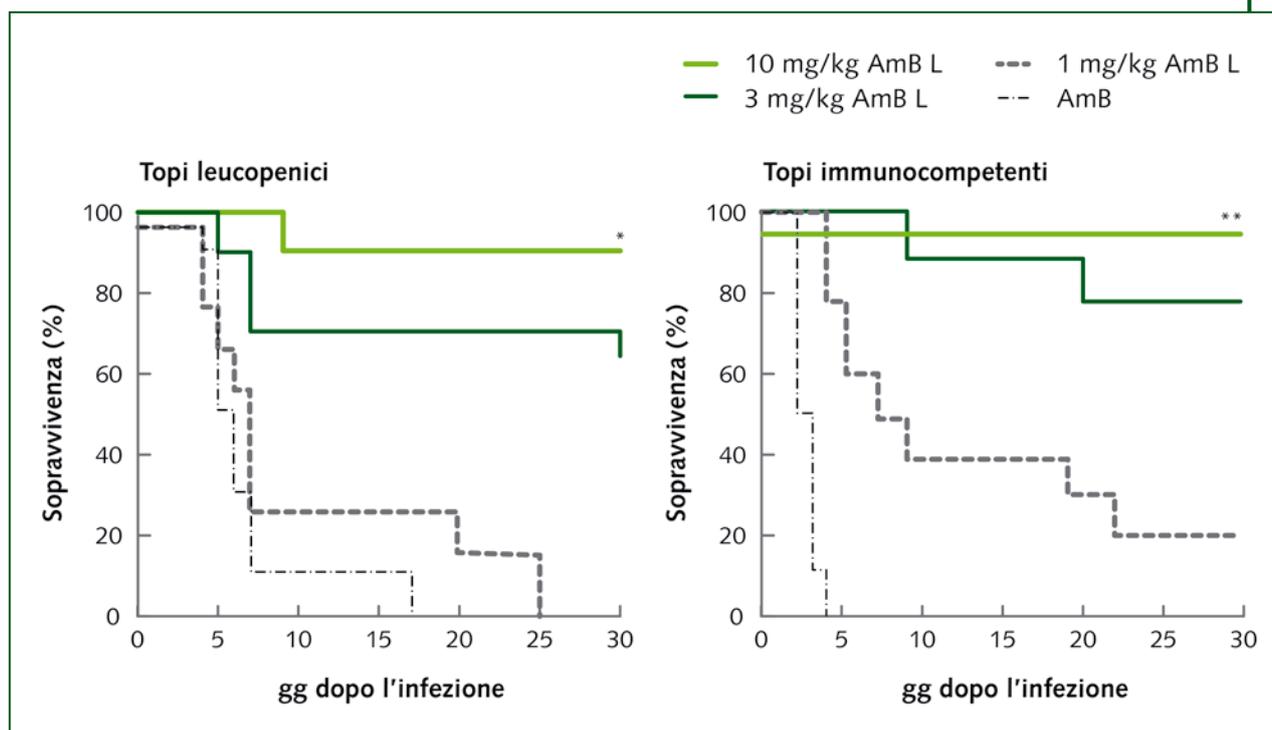
Gli antifungini possiedono caratteristiche diverse sia dal punto farmacologico – gli azoli e flucitosina sono fungistatici, i polieni e le echinocandine sono fungicidi – sia dal punto di vista farmacodinamico; è interessante notare che per quasi tutti, esclusa flucitosina, l'efficacia clinica è legata alla quantità di farmaco che raggiunge il bersaglio terapeutico e non al tempo di esposizione; pertanto, nel paziente particolarmente critico, è importante mantenere le concentrazioni più alte possibili per ottenere efficacia terapeutica.

## Amfotericina B

Amfotericina B è un antimicotico storico, ma ancora attuale, ed è un farmaco fungicida. L'efficacia clinica è governata dal livello di picco e dall'AUC: aumentando questi due parametri, aumenta l'efficacia. Per testare la concentrazione-dipendenza di amfotericina B è stato condotto un esperimento nei topi infettati con *Aspergillus fumigatus* [1]. Gli Autori hanno valutato l'efficacia, in termini di sopravvivenza a 30 giorni, di amfotericina B (AmB) alle dosi standard (1 mg/kg) vs 3 livelli di dose (1, 3, 10 mg/kg) di amfotericina B liposomiale (AmB L). Alla dose di 1 mg/kg non è stata evidenziata alcuna differenza significativa tra AmB vs AmB L, ma con l'aumentare della dose di AmB L la differenza in termini di sopravvivenza aumentava significativamente, fino a raggiungere il 90% nel topo leucopenico e il 100% nel topo immunocompetente, in caso di somministrazione di 10 mg/kg (Figura 1). Questo lavoro conferma pertanto che nel topo alte dosi di AmB L possono essere terapeuticamente molto efficaci e che l'attività di tale farmaco è di tipo concentrazione-dipendente.

Tali risultati, però, non sono stati confermati nell'uomo. Per esempio nel trial AmBiLoad [2], il cui obiettivo era dimostrare la superiorità della dose 10 mg/kg di amfotericina B liposomiale vs 3 mg/kg, le uniche differenze osservate riguardavano gli eventi avversi. In particolare, il dosaggio più elevato (10 mg/kg) si è rivelato meno tollerato e ha comportato l'insorgenza di un numero maggiore di eventi avversi, rispetto ai 3 mg/kg (Tabella I). Inoltre, anche il tasso di sospensione del farmaco a causa di eventi avversi è stato superiore nei pazienti che ricevevano AmB L 10 mg/kg, rispetto a coloro che ricevevano 3 mg/kg (32% vs 20%;  $p < 0,05$ ).

Appare pertanto chiaro che la dose massima di amfotericina B liposomiale da utilizzare nell'uomo è di 3 mg/kg/die, o forse 5 mg/kg per le zigomicosi; aumentare ulteriormente il dosaggio non solo non sarebbe terapeuticamente vantaggioso, ma risulterebbe addirittura dannoso per l'insorgenza di eventi avversi.



**Figura 1.** Sopravvivenza a 30 giorni in topi infettati con *Aspergillus fumigatus* e trattati con 1 mg/kg di AmB (amfotericina B) vs 1, 3, 10 mg/kg di AmB L (amfotericina B liposomiale) [1]

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

	Pazienti (%)	
	AmB L 3 mg/kg (n = 107)	AmB L 10 mg/kg (n = 94)
Risposta favorevole		
• Tutti i pz con aspergillosi	50	46
• Pz con conferma microbiologica di aspergillosi	39	42
Ipokaliemia (< 3 nmol/l)	16	30*
Aumento livelli creatinina	10	27*
Livelli di creatinina raddoppiati	14	31*
Sospensione farmaco per eventi avversi	20	32*

**Tabella I.** Eventi avversi riportati nel trial AmBiLoad [2]

AmB L = amfotericina B liposomiale

\*  $p < 0,05$

## Azoli

Anche gli azoli sono antimicotici storici con attività fungistatica su *Candida* (voriconazolo pare essere anche fungicida su *Aspergillus fumigatus*).

Nel paziente critico con infezioni micotiche vanno utilizzati al massimo delle dosi e per voriconazolo non bisogna mai dimenticare la dose di carico: se non somministrata, potrebbe presentarsi il rischio

	Fluconazolo	Itraconazolo	Voriconazolo	Posaconazolo
Biodisponibilità orale (%)	> 90	55	> 85	> 50
Influenza del cibo	Nessuna	Capsule ↑	↓	↑
Influenza del ↑ pH	Nessuna	Capsule ↓	Nessuna	Nessuna
T <sub>max</sub> (h)	1-2	1,5-4,0	< 2	5,8-8,8
Legame proteine (%)	< 10	> 95	60	> 95
V <sub>d</sub> (l/kg)	0,7-0,8	10,7	2	> 5
Principale via di eliminazione	Renale	Epatica	Epatica	Epatica
Emivita (h)	27-37	21-64	6-9	25
Farmaco immodificato nelle urine (%)	80	< 1	< 5	14
Livelli nel liquor (%)	> 60-80	< 1	> 50	< 1

**Tabella II.** Caratteristiche farmacocinetiche degli azoli [3]

che per i primi giorni, cruciali nel trattamento, i pazienti non vengano trattati, perché le concentrazioni diventano efficaci dopo 2-3 giorni. Gli azoli possiedono caratteristiche farmacocinetiche diverse, come riportato in Tabella II. In particolare, è importante sottolineare la diversa via di eliminazione, renale per fluconazolo ed epatica per tutti gli altri azoli, e la diversa distribuzione: soltanto fluconazolo e voriconazolo, infatti, passano a concentrazioni efficaci nel sistema nervoso centrale (SNC), mentre itraconazolo e posaconazolo non sono utilizzabili per infezioni in sistemi di difficile accesso, come per esempio l'occhio (localizzazione comune per l'aspergillosi).

Posaconazolo presenta una saturazione dell'assorbimento, pertanto il comportamento è diverso a seconda che 800 mg vengano somministrati in una, due o quattro dosi. Per migliorare e massimizzare l'assorbimento è consigliata la somministrazione in contemporanea con un pasto grasso o con una bibita che abbassa il pH, oppure suddividere la dose in più somministrazioni. Infine è importante non somministrare posaconazolo in contemporanea con inibitori di pompa protonica, che ne impedirebbero l'assorbimento [4].

La probabilità di interazione con altri farmaci è discreta per tutti gli azoli, in quanto tutti i farmaci della classe vengono metabolizzati e sono inibitori del CYP3A4. Quando si somministrano gli azoli in concomitanza con altri farmaci, per esempio immunosoppressori nei pazienti trapiantati, è quindi molto importante monitorare regolarmente le concentrazioni plasmatiche in modo da evitare il rischio di concentrazioni tossiche o inefficaci di uno dei due farmaci.

## Echinocandine

Le echinocandine hanno costituito la prima reale innovazione dopo gli azoli e sono farmaci che presentano un metabolismo particolare. Dal punto di vista cinetico ci sono alcune differenze tra le varie echinocandine (Tabella III): per esempio la distribuzione di caspofungina non è molto elevata (0,15 l/kg), si distribuisce bene nel liquido extracellulare, ma poco nei tessuti; micafungina e anidulafungina invece presentano un volume di distribuzione più elevato (0,4 e 0,6 l/kg, rispettivamente). È interessante notare che, rispetto agli azoli, le echinocandine hanno pochissime interazioni con altri farmaci, ma sussistono svariate differenze anche all'interno di questa classe di farmaci: micafungina e anidulafungina, per il loro particolare meccanismo di clearance, non hanno bisogno di aggiustamenti della dose in nessuna situazione (età, peso, insufficienza renale, insufficienza epatica, ecc.). Soltanto le

Farmaco	Dose	C <sub>max</sub> (µg/ml)	Emivita (h)	AUC 0-24 (mg x h/l)	V <sub>d</sub> (l/kg)
Caspofungina	Dose di carico: 70 mg Dose di mantenimento: 50 mg	10	9-11	100,5	0,15
Micafungina	100 mg	16	13-15	115	0,4
	50 mg	10		54	
Anidulafungina	Dose di carico: 200 mg Dose di mantenimento: 100 mg	7-8	24-40	111,8	0,6

**Tabella III.** Parametri farmacocinetici delle echinocandine [5]

	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Inibitore CYP3A4	No	No	No
Interazione farmaci	↓ tacrolimus 26% CSA ↑ caspofungina 35% RIF o altri induttori citocromo P450 ↓ caspofungina 30%	↑ sirolimus, nifedipina e itraconazolo ~ 18-22%; ↑ amfotericina B desossicolato 30%	CSA ↑ steady state AUC ~22% di anidulafungina
Aggiustamento dose in disfunzione epatica	↓ a 35 mg/die in insufficienza epatica moderata	Non necessario	Non necessario

**Tabella IV.** Confronto dei parametri di sicurezza tra le diverse echinocandine

CSA = ciclosporina; RIF = rifampicina

dosi di caspofungina devono essere modificate in caso di insufficienza epatica moderata. Nella Tabella IV viene riportato il confronto dei parametri di sicurezza tra le diverse echinocandine.

## La tollerabilità dei farmaci

Quando si tratta un paziente critico, come nel caso del paziente con infezione fungina, è estremamente importante l'uso appropriato dei farmaci in termini di dose, ma non bisogna dimenticare che anche sicurezza, tollerabilità e maneggevolezza sono aspetti fondamentali in quanto minore è l'impatto del farmaco sul paziente e migliore è la risposta generale al trattamento.

Una review del 2010 [6] ha valutato la tossicità degli antifungini in terapia empirica e in terapia mirata. Gli antifungini sono risultati non sempre ben tollerati: il tasso di sospensione del trattamento per eventi avversi è infatti risultato dell'11,4% in terapia empirica e dell'8,9% in terapia mirata. Analizzando i dati nel dettaglio si nota che amfotericina B liposomiale è più tollerabile di amfotericina B desossicolato, sia per le reazioni infusionali, sia per le azioni tossiche vere e proprie; in ogni caso amfotericina B liposomiale presenta incidenze di nefrotossicità e ipokalemia non trascurabili [6].

Per quanto riguarda gli azoli, l'evento avverso critico da monitorare con più attenzione, e comune a tutti i farmaci della classe, è l'epatotossicità, mentre per le echinocandine non vi sono eventi avversi rilevanti da tenere sotto controllo. Una review del 2011 [5] mostra infatti tassi di incidenza di eventi avversi (diarrea, ipokaliemia e innalzamento dei livelli degli enzimi epatici) piuttosto trascurabili per tutte e tre le echinocandine (Tabella V).

Una metanalisi del 2009 ha comparato gli effetti avversi dei vari antifungini [7]. Come riportato in Tabella VI, se si valutano gli effetti avversi totali e la nefrotossicità sia gli azoli sia le echinocandine

Evento avverso	Tasso d'incidenza (%)		
	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Piressia	21,2	Non documentata	0,7
Diarrea	14,9	2,1	3,1
Innalzamento enzimi epatici	ALT: 14,9; AST: 12,5; fosfatasi alcalina: 12,1	Raro	ALT: 2,3; gamma-GT: 1,3
Ipokaliemia	1,8	3,1	11,8

**Tabella V.** Eventi avversi più comuni rilevati per le echinocandine dai trial clinici [5]

<b>Eventi avversi totali</b>	Azoli vs amfotericina B	RR = 0,67 (IC95%: 0,55-0,81; p ≤ 0,0001) in favore degli azoli
	Echinocandine vs amfotericina B	RR = 0,49 (IC95%: 0,37-0,66; p ≤ 0,0001) in favore delle echinocandine
<b>Nefrotossicità</b>	Azoli vs amfotericina B	RR = 0,22 (IC95%: 0,15-0,32; P ≤ 0,0001) in favore degli azoli
	Echinocandine vs amfotericina B	RR = 0,31 (IC95%: 0,17-0,57; p ≤ 0,0001) in favore delle echinocandine
<b>Elevazione enzimi epatici</b>	Azoli vs amfotericina B	RR = 1,08 (IC95%: 0,79-1,47, p = 0,64)
	Echinocandine vs amfotericina B	RR = 1,03 (IC95%: 0,17-6,26; p = 0,63)
	Echinocandine vs fluconazolo	RR = 0,21 (IC95%: 0,05-0,83; p = 0,001) in favore delle echinocandine

**Tabella VI.** Confronto del rischio di eventi avversi tra le diverse classi di antifungini [7]

risultano più tollerabili rispetto ad amfotericina B. Per quanto riguarda l'elevazione dei livelli degli enzimi epatici sono state rilevate poche differenze tra azoli vs amfotericina B e tra echinocandine vs amfotericina B, mentre le echinocandine hanno mostrato una migliore tollerabilità rispetto a fluconazolo.

### Echinocandine e tumori epatici

È oggetto di ampi dibattiti l'associazione nella pratica clinica tra echinocandine e tumori epatici. In Europa la scheda delle raccomandazioni al paziente di micafungina, infatti, riporta: «Faccia particolare attenzione con Mycamine. Nel ratto, il trattamento a lungo termine con micafungin conduce a danni epatici e conseguenti tumori epatici. Il rischio potenziale di sviluppo tumori negli esseri umani non è noto, e il suo medico valuterà i benefici e i rischi del trattamento con Mycamine prima che lei inizi ad assumere il farmaco. Riferisca al medico se ha gravi problemi epatici (ad esempio insufficienza epatica o epatite) o ha presentato test di funzionalità epatica alterati. Durante il trattamento le funzionalità del suo fegato saranno monitorate più attentamente».

Invece l'FDA, nel foglietto illustrativo dello stesso farmaco, non riporta alcun riferimento al rischio di tumori, così come non è menzionato nelle schede tecniche di Giappone e Canada.

La segnalazione che ha portato all'inserimento del *warning* ha tratto origine da studi a lungo termine di 3 e di 6 mesi, con valutazioni a 18 e 20 mesi, in cui nel ratto veniva somministrata una dose di farmaco corrispondente a un'esposizione di 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Nel trattamento di 6 mesi è stato evidenziato un aumento di adenomi epatici non significativo rispetto al controllo.

Secondo i dati derivanti dagli studi di tossicità depositati all'EMA, micafungina non è genotossica [8] e nell'uso clinico, su oltre un milione di pazienti trattati (dato ricavato dai consumi mondiali di micafungina, dato IMS-MIDAS fino a settembre 2012, considerando un consumo medio di 14 giorni di

terapia per paziente) non si è riscontrato alcun caso di tumore epatico in generale o di epatocarcinoma in particolare.

Le schede tecniche di caspofungina e di anidulafungina riportano che: «Non sono stati condotti studi a lungo termine in animali per valutare il potenziale cancerogeno», quindi non è noto se il rischio potenziale di epatocarcinoma esiste anche per le altre echinocandine [9,10].

La scheda tecnica di fluconazolo invece riporta: «Nei ratti maschi trattati oralmente con 5 e 10 mg/kg/die (circa 2-7 volte la dose raccomandata nell'uomo) per 24 mesi è stato riscontrato un aumento dell'incidenza di adenomi epatocellulari», ma non è presente alcun particolare avvertimento per l'uomo.

Le linee guida EMA riportano che, per definire una dose tossica, è necessario indicare la durata dell'esposizione; in questo caso si parla di esposizione nel ratto, che è un animale dalla biogenesi molto rapida e pertanto molto utile per studiare la tossicità cronica dei farmaci. Gli studi di tossicità generale a breve termine prevedono 7-28 giorni di trattamento nel ratto, per esempio per gli antibiotici o gli antifungini; gli studi per patologie prolungate o subcroniche prevedono esposizioni di 3-6 mesi del ratto (corrispondenti a 7-17 anni nell'uomo), per esempio per farmaci che vengono assunti per 1-2 anni; nel caso dei trattamenti cronici, le esposizioni nei ratti salgono a 1-2 anni (corrispondenti a 37,5 anni nell'uomo), per esempio per antidiabetici e farmaci antipertensivi. La dose utilizzata nel ratto nello studio a lungo termine con micafungina corrisponde nell'uomo a 8 volte la dose massima, somministrata per 7,5 o 17,5 anni, che rappresenta uno scenario non realistico: in effetti per esempio lo stesso trattamento nel cane, animale dalla biogenesi molto più lenta del ratto, non produce alcun effetto.

## Conclusioni

Molto probabilmente né le echinocandine né fluconazolo sono responsabili dell'insorgenza di epatocarcinoma, infatti dall'esperienza post-marketing condotta su circa un milione di pazienti trattati con micafungina e qualche milione di pazienti trattati con fluconazolo, non è mai stato evidenziato alcun caso. Dalla review di Wang del 2010 [6], illustrata in precedenza, emerge invece che le echinocandine sono gli antifungini con il tasso più basso di sospensioni a causa di danni epatici (8,7% in terapia empirica e 3,8% in terapia mirata).

In conclusione il paziente critico con una infezione fungina sistemica è ad alto rischio di mortalità non solo per l'infezione fungina in sé ma anche per le alterazioni fisiologiche che l'accompagnano. L'uso di qualsiasi farmaco in questo paziente deve essere attentamente valutato sia per la sua azione diretta sul target fungino sia per gli eventuali eventi avversi che può causare.

## Bibliografia

1. Takemoto K, Yamamoto Y, Ueda Y, et al. Comparative studies on the efficacy of AmBisome and Fungizone in a mouse model of disseminated aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 311-7; <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh055>
2. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. 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: 1289-97; <http://dx.doi.org/10.1086/514341>
3. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 1: 1-10; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00841.x>
4. Krishna G, Moton A, Ma L, et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 958-66; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01034-08>

5. Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011; 71: 11-41; <http://dx.doi.org/10.2165/11585270-000000000-00000>
6. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, et al. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2409-19; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01657-09>
7. Mills EJ, Perri D, Cooper C, et al. Antifungal treatment for invasive Candida infections: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8:23; <http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-8-23>
8. EMA. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Mycamine. Available via URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000734/WC500031079.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000734/WC500031079.pdf)
9. RCP Ecalta. Available via URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000788/WC500020673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000788/WC500020673.pdf)
10. RCP Cancidas. Available via URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000379/WC500021033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000379/WC500021033.pdf)