

Tratamentul antifungic empiric adresat pacienților cu neutropenie febrilă - recomandările ghidurilor și aplicarea lor în practica curentă

EMPIRIC ANTIFUNGAL THERAPY OF FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS – GUIDELINES RECOMMENDATIONS AND THEIR APPLICATION IN CLINICAL PRACTICE

Dr. Ana-Maria Neagu¹, Prof. Dr. Ana Maria Vlădăreanu¹, Dr. Cristina Ciufu¹

¹Clinica de Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență București

Rezumat

Infecțiile fungice invazive sunt o continuă amenințare pentru pacientul neoplazic. Factorii asociați cu o susceptibilitate crescută sunt neutropenia prelungită, boala greșă-contra-gazdă după transplantul alogen de celule stem și chimioterapia antineoplazică care produce deficiențe intense și pe perioade lungi ale răspunsului imun mediat de celula T. Candida și Aspergillus sunt cel mai des implicați în infecțiile fungice. Articolul își propune prezentarea regimurilor de terapie antifungică adecvate pentru terapia empirică la pacientul neutropenic febril, bazate pe dovezi din studii clinice.

Cuvinte-cheie: neutropenie febrilă, infecții fungice invazive, Caspofungin

Abstract

Invasive fungal infections represent a continuous threat for patients with malignancies. Associated risk factors are prolonged neutropenia, graft-versus-host disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy, which induce severe long-term deficiency of T-cell immune responses. Candida and Aspergillus are the major fungal pathogens that cause infection. In this review we describe the therapy regimens used for the empirical treatment of fungal infections in neutropenic patients with persistent fever, based on scientific evidence from clinical trials.

Key words: febrile neutropenia, invasive fungal infections, Caspofungin

Adresa de corespondență:

Dr. Ana-Maria Neagu, Spitalul Universitar de Urgență, Splaiul Independenței nr. 169, București

INTRODUCERE

Principalii agenți terapeutici în tratamentul candidemiei au fost timp de mulți ani Amfotericina B și Fluconazolul. Amfotericina B este activă pe majoritatea speciilor de Candida, cu excepția susceptibilității variabile a *C lusitanae* și *C guilliermondii* și a unei rezistențe a unor tulpini de *C albicans*. Fluconazolul este, de asemenea, activ pe multe dintre speciile de Candida, cu excepția *C krusei*, *C dubliensis* și unele tulpini de *C glabrata*. Sensibilitatea scăzută a *C glabrata* la Fluconazol se datorează utilizării la scară largă a Fluconazolului în unitățile de terapie intensivă și oncologie, crescând proporția infecțiilor fungice intraspitalicești în studiile ultimilor ani (1).

DATE DIN STUDII CLINICE

Studii randomizate ale pacienților cu candidoze sistemice au comparat Amfotericina B cu Fluconazolul au arătat rate de răspuns comparabile și toxicitate mai scăzută pentru Fluconazol. Amfotericina B complex lipidic a fost comparată cu Amfotericina B deoxicolat și s-au găsit rate de răspuns și supraviețuire comparabile, dar formula lipidică a asociat nefrotoxicitate mai scăzută (2). Este important faptul că majoritatea studiilor cu Fluconazol au fost la pacienți non-neutropenici.

În timp ce azolii (ex. Fluconazol) și Amfotericina B acționează la nivelul ergosterolului din membrana celulară a fungilor, o nouă clasă de medicamente acționează pe peretele celular prin inhibiția sintezei de β -1,3-glucan, constituent major al peretelui celular. Spre deosebire de alți agenți antifungici, Caspofunginul țintește peretele celular fungic. Consecințele acestei inhibiții sunt alterări ale morfologiei celulare și pierderea viabilității (6).

Din această clasă de antifungice fac parte Caspofunginul, Anidulofunginul și Micafunginul. Acești agenți sunt extrem de activi in vitro pe toate speciile de Candida.

Principalele indicații ale Caspofunginului la adulți și copii sunt:

- tratamentul empiric al unei presupuse infecții fungice pacienții neutropenici febrili;
- tratamentul candidozei invazive la pacienții neutropenici și non-neutropenici;
- tratamentul aspergilozei invazive la pacienții refractari sau care au intoleranță la tratamentul cu Amfotericină B complex lipidic sau Amfotericină B și/sau Itraconazol.

Primele studii clinice efectuate au demonstrat că infecțiile fungice invazive apar la 15-30% dintre pacienții neutropenici cu febră persistentă după 4-7 zile

de tratament antibiotic cu spectru larg. Morbiditatea datorată infecțiilor fungice poate fi redusă utilizând tratamentul empiric cu Amfotericină B.

Studiile clinice ulterioare au introdus tratamentul cu Amfotericină B complex lipidic, Itraconazol, Voriconazol și Caspofungin. Studiile au fost comparative, fie cu Amfotericină B, fie cu Amfotericină B lipozomală. Deoarece toți pacienții din aceste studii au primit un agent activ, rata infecțiilor fungice invazive în ambele grupuri a fost anticipată ca fiind scăzută și obiectivul primar atins. S-au luat în considerare afebrilitatea, rezoluția infecției fungice inițiale dacă a existat, absența unei infecții fungice noi, supraviețuirea până la corectarea neutropeniei și lipsa efectelor adverse toxice care să ducă la retragerea pacienților din studiu. Niciunul dintre acești agenți nu s-a dovedit a fi superior Amfotericinei B în atingerea obiectivului primar și, într-un singur caz, Voriconazolul nu și-a dovedit non-inferioritatea. Totuși, s-au observat diferențe în ceea ce privește obiectivele secundare, respectiv rata de infecții fungice noi (în favoarea Voriconazolului față de Amfotericina B lipozomală) și răspunsul infecțiilor fungice invazive existente la intrarea în studiu (în favorarea Caspofunginului față de Amfotericina B) observate în această metaanaliză (9,10,11,12,13,14) – Tabelul 1.

RECOMANDĂRILE GHIDURILOR PRIVIND TRATAMENTUL ANTIFUNGIC

Recomandările ghidurilor internaționale privind tratamentul antifungic empiric al pacientului neutropenic cu febră persistentă sub tratament antibiotic cu spectru larg indică tratamentul cu Caspofungin, în doză de încărcare de 70 mg în prima zi și ulterior 50 mg/zi (5) – Tabelul 2.

În continuare, sunt prezentate recomandările Societății Americane de Boli Infecțioase privind tratamentul pacienților neutropenici (21,22) – Tabelul 3.

Tratamentul empiric cu Caspofungin depinde de răspunsul clinic și trebuie continuat până la remiterea neutropeniei. La pacienții la care se confirmă infecția fungică, tratamentul trebuie continuat minimum 14 zile și ar trebui să fie menținut până la remiterea atât a neutropeniei, cât și a simptomelor clinice.

Caspofunginul are timpul de înjumătățire 12-16 ore, permițând administrare o dată pe zi. Necesită administrare intravenoasă. La adulți doza de încărcare este de 70 mg în prima zi, urmată de 50 mg odată pe zi.

Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul pacienților vârstnici (peste 65 ani).

Tabelul 1. Metaanaliză a studiilor clinice privind terapia empirică a infecțiilor fungice la pacienții neutropenici cu febră persistentă

Autor studiu	Pacienți în studiu	Design studiu	Tratament studiu	Obiectiv studiu
Walsh, 1999 ⁹	N = 687 Pacienți cu febră persistentă și neutropenie	Dublu-orb, randomizat multicentric	LAmb^a 3,0 mg/kg/zi vs AmB^b 0,6 mg/kg/zi	Eficacitate echivalentă (± 10%)
Wingard, 2000 ¹⁰	N = 244 Pacienți neutropenici cu febră persistentă după 3 zile de antibioterapie	Dublu-orb, randomizat	LAmb^a 3 or 5 mg/kg/zi vs ALBC^c 5 mg/kg/zi	Reacții legate de administrare
Winston, 2000 ¹¹	N = 317 Pacienți neutropenici febrili cu cancer	Randomizat, multicentric	Fluconazol 800 mg doză de încărcare, apoi 400 mg/zi vs. AmB^b 0,5 mg/kg/zi	Eficiență echivalentă (± 10%)
Walsh*, 2002 ¹²	N = 837 Pacienți neutropenici cu febră persistentă	Randomizat multicentric	Voriconazole 6 mg/kg de două ori pe zi 2 doze, apoi 3mg/zi de două ori pe zi vs. AmB^a 3 mg/kg/zi	Non-inferioritate în ce privește eficiența (± 10%)
Walsh, 2004 ¹³	N = 1095 Pacienți cu febră persistentă și neutropenie	Dublu-orb, randomizat multinațional	Caspofungin 70 mg doză de încărcare, urmat de 50 mg/zi vs. AmB^a 3 mg/kg/zi	Non-inferioritate în ce privește eficiența (± 10%)

*Voriconazolul nu este aprobat pentru terapia empirică antifungică la pacienții febrili neutropenici.¹⁴

^aLAmb = Amfotericină B lipozomală; ^bAmB = Amfotericină B; ^cALBC = Amofericină B Complex Lipidic

Tabelul 2. Recomandările ghidurilor privind tratamentul antifungic la pacientul cu neutropenie febrilă

Agenți antifungici	Dozare zilnică	Clasificarea CDC		
		Nivel de recomandare	Dovezi de	
			Eficacitate	Siguranță
AmB liposomală	3 mg/kg	A	I	I
Caspofungin	50 mg	A ¹	I	I
ALBC	5 mg/kg	B	I	I
Voriconazol	2 x 3 mg/kg iv	B ^{1,2,3}	I	I
Amfotericina B deoxicolat	0,5-1 mg/kg	B/D ⁴	I	I
Itraconazol	200 mg iv	C ^{1,3}	I	I
Fluconazol	400 mg iv	C ^{1,3,5}	I	I

¹Fără activitate împotriva Mucorales

²Nu a reușit 10% cut-off-ul de noninferioritate față de AmB liposomală (și deci neaprobat de FDA pentru această indicație), dar prima linie terapeutică pentru aspergiloză și eficient în prevenirea IFI

³Activitatea împotriva *Candida* poate fi limitată la pacienții care primesc profilaxie cu azoli

⁴B în absența / D în prezența factorilor de risc pentru toxicitate renală (ex. funcție renală afectată la momentul inițial, co-medicație nefrototoxică inclusiv Ciclosporină sau Tacrolimus la receptorii TCSU alogenic antibiotice aminoglicozide, istoric de toxicitate anterioară)

⁵Fără activitate împotriva *Aspergillus* și a altor mucegaiuri. Neaprobat de FDA pentru această indicație.

http://www.leukemia-net.org/content/e70/e142/e272/index_eng.html. Accesat 14 martie 2007.

Tabelul 3. Ghidul Societății Americane de Boli Infecțioase privind candidoza invazivă la pacientul neutropenic

Boala	Terapia de primă line	Terapia alternativă	Observații
Tratamentul empiric al presupusei candidoze la pacienții neutropenici	LFAm ^d sau Caspofungin A-I sau Voriconazol B-I	Fluconazol sau Itraconazol B-I	La majoritatea pacienților neutropenici, se inițiază tratament empiric antifungic după 4 zile de febră persistentă în ciuda tratamentului antibiotic. Azolii nu trebuie folosiți ca tratament empiric la pacienții care au primit profilaxie cu azoli. Teste serologice și imagistice CT pot fi de ajutor.
Candidoza invazivă la pacienții neutropenici	Echinocandin sau LFAmB A-II	Fluconazol sau Voriconazol B-III	Un echinocandin sau LFAmB ^d e de preferat la majoritatea pacienților. Fluconazolul este recomandat la pacienți fără tratament recent cu azoli și care nu sunt în stare gravă. Voriconazolul este recomandat pentru extinderea spectrului. Eliminarea cateterului venos ar trebui luată în considerare (B-III).

Nu este necesară ajustarea dozei în caz de afectare renală, dar totuși doza de întreținere trebuie redusă la 35 mg/zi la pacienții cu afectare hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9). Se recomandă totuși ca prima doză de 70 mg în prima zi să fie administrată, dacă este recomandată. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh peste 9). Atunci când este administrat concomitent cu Ciclosporină (tratament studiat pe voluntari), se constată o creștere a transaminazelor hepatice (4,5).

Activitatea clinică a Caspofunginului a fost studiată în cazuri de infecții sistemice cu *Candida*, într-un studiu comparativ cu Fluconazol în candidoza esofagiană la pacienți cu infecție HIV și recent într-un studiu comparativ cu Amfotericină B în candidoză sistemică (6). În acest ultim studiu, Caspofunginul are rate de răspuns și de supraviețuire comparabile cu Amfotericina B. Rata de răspuns a fost comparabilă pentru diferite specii de *Candida*. În acest studiu majoritatea pacienților nu erau neutropenici, dar în subgrupul de pacienți neutropenici, ratele de răspuns au fost mai mici, dar comparabile. Caspofunginul a fost bine tolerat și mai puțin toxic decât Amfotericina B.

Indicațiile aprobate ale terapiei cu echinocandine (5,19,20) – Tabelul 4. Indicațiile includ tratamentul empiric al pacienților neutropenici febrili, aspergiloza invazivă în caz de intoleranță la prima linie de tratament sau în cazurile refractare. Se consideră refractare cazurile de neutropenie febrilă sub tratament antibiotic care nu răspund după 7 zile de tratament antifungic administrat corect (5,19,20).

FOLOSIREA ÎN PRACTICĂ A AGENȚILOR ANTI-CANDIDA

La pacienții cu infecții severe cauzate de *Candida*, Caspofungin sau una dintre formulele Amfotericinei B este cea mai potrivită terapie, având eficacitate dovedită împotriva infecțiilor cu toate speciile de *Candida*.

În ceea ce privește siguranța, Caspofunginul este superior Amfotericinei B, inclusiv formula tip complex lipidic. Odată ce infecția este stabilizată, se poate continua terapia folosind Fluconazol. Pentru infecții mai puțin severe cu *Candida*, se poate folosi Fluconazol, în special la pacienții non-neutropenici (8) – Tabelul 5 și Tabelul 6.

Tabelul 4. Indicațiile aprobate ale terapiei cu echinocandine

	Caspofungin ⁵	Anidulfungin ¹⁹	Micafungin ²⁰
Tratament empiric antifungic la pacienți neutropenici febrili	Terapia empirică a infecțiilor fungice (precum <i>Candida</i> sau <i>Aspergillus</i>) la pacienți febrili neutropenici, adulți sau copii	Neaprobat	Neaprobat
Aspergiloza invazivă	Tratamentul aspergilozei invazive la pacienții adulți sau copii care sunt refractari sau intoleranți la Amfotericină B complex lipidic și/ sau Itraconazol	Neaprobat	Neaprobat
Candidoza invazivă	Tratamentul candidozei invazive la adulți și copii	Tratamentul candidozei invazive la pacienți adulți non-neutropenici	<p>Adulți, adolescenți ≥ 16 ani și vârstnici</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tratamentul candidozei invazive – Tratamentul candidozei esofagiene – Profilaxia infecției cu <i>Candida</i> la pacienții ce vor efectua transplant alogenic de celule stem hematopoietice sau pacienți la care se anticipează neutropenie (nr. absolut neutrofile < 500 elem/μl) pentru mai mult de 10 zile <p>Copii (inclusiv nou-născuți) și adolescenți < 16 ani</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tratamentul candidozei invazive – Profilaxia infecției cu <i>Candida</i> la pacienții ce vor efectua transplant alogenic de celule stem hematopoietice sau pacienți la care se anticipează neutropenie (nr. absolut neutrofile < 500 elem/μl) pentru mai mult de 10 zile <p>Se ia în considerare folosirea Micafungin cu riscul potențial al dezvoltării de tumori hepatice.</p>

⁵Refractaritate se consideră lipsa răspunsului după minimum 7 zile de terapie antifungică corectă

Tabelul 5. Terapia candidemiei înainte identificării speciei de Candida

Agent	General*	Comentarii pentru pacienții hematologici
Fluconazol	A I	C III D III în caz de profilaxie cu azoli sau colonizare cu <i>G glabrata</i> E III în caz de colonizare cu <i>C krusei</i>
Amfotericina B	A I	C III în caz de medicație nefrototoxică concomitentă E III în caz de afectare renală
Caspofungin	A I	B II
Voriconazol	A I	B II
Amfotericina B lipidică	A II	B II

*Populația globală cu risc pentru candidemie, fără limitare la pacienții hematologici sau neutropenici
http://www.leukemia-net.org/content/e70/e142/e272/e4702/infoboxContent4703/7-ECIL1_Antifungal_therapy_RHerbercht.pdf.
 Accesat 15 martie 2007

Tabelul 6. Tratamentul infecțiilor cu Candida după identificarea speciei

Agent	General*	Comentarii pentru pacienții hematologici
Fluconazol	A I	C III
Amfotericina B	A I**	C III**
Caspofungin	A I	B II
Voriconazol	A I	C III
Amfotericina B lipidică	A II	B II

*Populația globală cu risc pentru candidemie, fără limitare la pacienții hematologici sau neutropenici
 **D III în caz de medicație nefrototoxică concomitentă și E III în caz de afectare renală
http://www.leukemia-net.org/content/e70/e142/e272/e4702/infoboxContent4703/7-ECIL1_Antifungal_therapy_RHerbercht.pdf.
 Accesat 15 martie 2007

Bibliografie

- Pagano L., et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematological malignancies: the SEIFEM-2004 Study. *Haematologica*. 2006;91:1068-1075.
- Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microb Rev*. 2007;20:133-163.
- Pagano L., et al. Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B 2004 Study – Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1161-1170.
- Morgan J., et al. Incidence of Invasive Aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol*. 2005; 43 (suppl 1): S49-S58.
- CANCIDAS EU Summary of Product Characteristics. 12/2008.
- Bowman J.C., et al. The Antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2002; 46(9); 3001-3012.
- Maertens J., et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:1563-1571.
- Kartsonis N.A., et al. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect*. 2005; 50(3):196-205.
- Walsh T.J., et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New Engl J Med*. 1999; 340(10):764-771.
- Wingard J.R., et al. A Randomized, Double-Blind Comparative Trial Evaluating the Safety of Liposomal Amphotericin B versus Amphotericin B Lipid Complex in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:1155-1163.
- Winston D.J., et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med*. 2000; 108(4):282-289.
- Walsh T.J., et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *New Engl J Med*. 2002; 346:225-234.
- Walsh T.J., et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004; 351:1391-1402.
- Voriconazole EU Summary of Product Characteristics. 03/2007.
- DePauw B.E., et al. Impact of alternative definitions of fever resolution on the composite endpoint in clinical trials of empirical Antifungal therapy for neutropenia patients with persistent fever: analysis of results from the caspofungin empirical therapy study. *Transpl Infect Dis*. 2006; 8:31-37.
- Zaoutis T.E., et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented *Candida* or *Aspergillus* infections in pediatric patients. *Pediatrics*. 2009; 123(3):877-884.
- Marchetti O., et al. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *EJC*. 2007; Supplements 5:32-42.
- Gilbert D.N., et al. (eds). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008. 39th ed. Sperryville, VA: *Antimicrobial Therapy, Inc*. 2009:111
- Micafungin EU Summary of Product Characteristics. 04/2008.
- Anidulafungin EU Summary of Product Characteristics. 09/2007.
- Pappas P.G., et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:503-535.
- Walsh T.J., et al. Treatment for Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:327-360.
- Cordonnier C., et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk Febrile Neutropenic Patients: a Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1042-1051.