



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

# FLORE

## Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

### **La terapia delle infezioni fungine invasive: dubbi e certezze**

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

*Original Citation:*

La terapia delle infezioni fungine invasive: dubbi e certezze / F. Paradisi; G. Corti. - In: MEDICINA & TERAPIA. - STAMPA. - Suppl:(2003), pp. 3-15.

*Availability:*

This version is available at: 2158/331661 since:

*Terms of use:*

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

*Publisher copyright claim:*

(Article begins on next page)

# MEDICINA & terapia

*Rivista Italiana di Medicina e Terapia per l'Aggiornamento Medico*

*Direzione e Redazione*

*Edizioni Internazionali srl*  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39  
27100 Pavia  
Tel. 0382/526253 r.a.  
Fax 0382/423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

Suppl.  
2003

Registrazione Trib. di Pavia n. 420  
del 4/8/93

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl  
**EDIMES**  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

## La terapia delle infezioni fungine invasive: dubbi e certezze

FRANCO PARADISI , GIAMPAOLO CORTI  
*Clinica di Malattie Infettive,  
Università degli Studi di Firenze*





l'evidenza (5), linee-guida cliniche (6) e, in particolare, tentativi di standardizzazione internazionale dei criteri diagnostici.

A questo proposito, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha recentemente pubblicato un "consensus document" nel tentativo di standardizzare i criteri diagnostici di IFI identificando tre livelli di probabilità di trovarsi di fronte ad un'infezione micotica: "documentata", "probabile" e "possibile" (7).

**L'infezione documentata** è identificata da un esame isto- o cito-patologico che evidenzia ife o lieviti in campioni bioptici o di agoaspirato con associato danno tissutale oppure da una coltura positiva di un campione ottenuto sterilmente da distretti organici normalmente sterili e clinicamente o radiologicamente anomali (escluse urine e mucose).

**L'infezione probabile** è contraddistinta dalla presenza di:

**1. 1 criterio dell'ospite**

- a) neutropenia;
- b) febbre persistente da > 4 giorni refrattaria alla terapia antibiotica;
- c) uso di steroidi per > 3 settimane negli ultimi 2 mesi;
- d) malattia graft-versus-host;
- e) febbre > 38°C o < 36°C associata ad una delle seguenti condizioni predisponenti:
  1. neutropenia > 10 giorni negli ultimi 2 mesi;
  2. terapia immunosoppressiva nell'ultimo mese;
  3. IFI certa o probabile in un precedente episodio neutropenico;
  4. AIDS sintomatica.

**2. 1 criterio microbiologico**

- a) coltura positiva od esame citologico o microscopico suggestivo per muffe o *Cryptococcus neoformans* da espettorato, BAL od aspirato sinusale;
- b) antigene di *Aspergillus* positivo su BAL, liquor o  $\geq 2$  campioni di sangue;
- c) antigene criptococcico positivo su sangue;

- d) antigene di *Histoplasma capsulatum* positivo su sangue, urine o liquor;
- e) esame citologico o microscopico suggestivo per funghi in distretti organici normalmente sterili;
- f) due urinocolture positive per lieviti in assenza di cateterizzazione urinaria;
- g) emocoltura positiva per *Candida*.

### 3. 1 criterio clinico maggiore

- a) tratto respiratorio inferiore: nuovi infiltrati alla TC (segnale halo, segnale di crescita d'aria, cavitazione all'interno di area di consolidamento in assenza di infezione da micobatteri, *Legionella* e *Nocardia*);
- b) seni paranasali: immagini radiologiche suggestive (erosione delle pareti sinusali, estensione dell'infezione alle strutture vicine, estesa distruzione della base cranica);
- c) sistema nervoso centrale: immagini radiologiche suggestive (mastoidite od altri foci parameningei, empiema extradurale, lesione occupante spazio cerebrale o spinale);
- d) infezione disseminata: lesioni cutanee papulari o nodulari senz'altra spiegazione, segni intraoculari suggestivi di corioretinite od endoftalmite fungina ematogena,

oppure

### 4. 2 criteri clinici minori

- a) tratto respiratorio inferiore: sintomi d'infezione (tosse, dolore toracico, emottisi, dispnea), sfregamento o versamento pleurico, nuovi infiltrati non compresi tra i criteri maggiori;
- b) seni paranasali: sintomi delle vie aeree superiori (secrezione od ostruzione nasale), ulcerazione od escara della mucosa nasale od epistassi, tumefazione periorbitale, dolenzia mascellare, lesioni necrotiche nerastre o perforazione del palato duro;
- c) sistema nervoso centrale: segni e sintomi neurologici focali (convulsioni, emiparesi, paralisi di nervi cranici), alterazioni mentali, segni d'irritazione meningeale, anormalità liquorali

(biochimiche, cellulari) in presenza di microscopia e coltura negative e di citologia negativa.

Infine, **l'infezione possibile** è caratterizzata dalla presenza di un criterio dell'ospite e di un criterio microbiologico (o di un criterio clinico maggiore o di due minori).

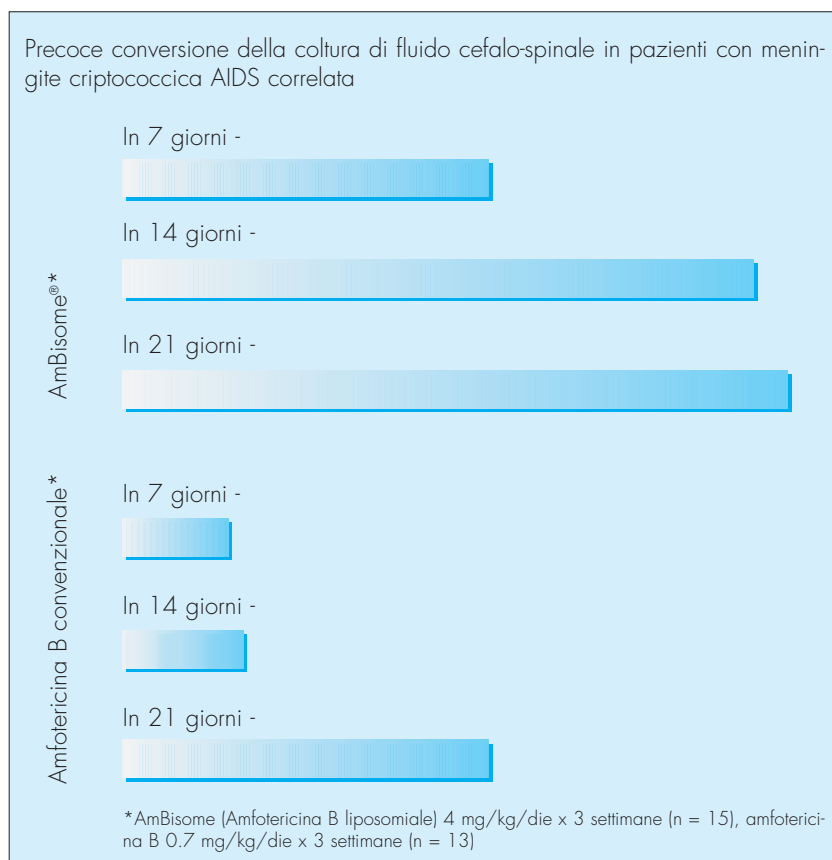
Malgrado questo recente tentativo di implementare ed uniformare i criteri diagnostici e la terminologia applicata alle IFI, gli studi clinici di queste patologie sono comunque difficilmente confrontabili: ne consegue la difficoltà a stabilire l'esatta efficacia delle molecole antifungine a causa della patologia di base, del livello di neutropenia da cui è affetto il paziente, dei farmaci concomitantemente assunti e delle precedenti terapie somministrate. Anche se l'armamentario terapeutico per le IFI si amplia, sono necessari adeguati studi clinici randomizzati, dotati di rigorosi criteri diagnostici, di arruolamento e di definizione della risposta e della necessaria potenza statistica, per verificare la reale efficacia e la giusta collocazione terapeutica delle nuove molecole.

Due recenti studi comparativi condotti dalla stessa équipe medica allo scopo di studiare l'efficacia di preparati di amfotericina B standard (desossicolato) e liposomiale sono esemplificativi delle difficoltà interpretative appena riassunte. Un trial multicentrico randomizzato ha confrontato il preparato desossicolato al dosaggio di 1 mg/kg/die e la forma liposomiale alla dose di 5 mg/kg/die nel trattamento di 66 IFI documentate o sospette in pazienti neutropenici, trovando un trend significativamente favorevole ( $p < 0,05$ ) all'amfotericina B liposomiale per quanto concerne l'efficacia clinica al 14° giorno di terapia in tutti i pazienti (50% vs. 24%;  $p = 0,03$ ) ed in quelli con infezione documentata (50% vs. 17%;  $p = 0,05$ ) e per quanto riguarda la mortalità nei soggetti con neoplasia progressiva (37% vs. 75%;  $p = 0,04$ ) (8). Tuttavia la validità di tali risultati potrebbe essere inficiata dal fatto che i due bracci di trattamento non erano completamente paragonabili in quanto a stato di avanzamento della patologia neoplastica e ad eziologia fungina, se si tiene presente che la neutropenia è il più importante fattore che influenza la prognosi di alcune IFI come l'aspergillosi e che in pazienti con neoplasia progressiva la fun-

zionalità dei neutrofili è inferiore rispetto ai soggetti con patologia in remissione (9).

Un secondo studio randomizzato in aperto ha verificato l'efficacia di amfotericina B desossicolato al dosaggio di 0,7 mg/kg/die e del corrispondente preparato liposomiale alla dose di 4 mg/kg/die in 28 pazienti con meningite criptococcica associata all'AIDS. La risposta clinica era elevata in entrambi i bracci (86% e 80% rispettivamente) ma

**Tabella 1** - Successo con amfotericina B liposomiale in pazienti con meningite criptococcica AIDS correlata.





la situazione cambiava se si andava a considerare la percentuale ed il tempo di sterilizzazione del liquor (Tabella 1): a 14 giorni si aveva una liquorcoltura negativa nel 67% dei pazienti trattati col preparato liposomiale e nell'11% di quelli trattati col preparato standard ( $p = 0,01$ ) ed il tempo di negativizzazione della liquorcoltura era significativamente più breve nel primo caso (7-14 giorni) che non nel secondo (> 21 giorni) ( $p < 0,05$ ) (10). Il disegno di uno studio clinico con l'indicazione di end-points chiari e facilmente valutabili e confrontabili riveste quindi un'importanza fondamentale in generale ed in terapia antifungina in particolare.

Ciò è quanto emerge anche da trials comparativi disegnati con l'intenzione di verificare l'efficacia di nuove molecole antifungine rispetto alla terapia con amfotericina B standard o liposomiale. Quest'ultima si è dimostrata ugualmente efficace rispetto al preparato standard desossicolato nella terapia empirica degli episodi febbrili di pazienti neutropenici ma determina una percentuale significativamente ridotta di:

- a) infezioni micotiche in corso di specifica terapia antifungina;
- b) nefrotossicità;
- c) reazioni avverse associate all'infusione endovenosa (11).

Tra i nuovi preparati antifungini, il voriconazolo è un triazolico di seconda generazione dotato di un ampio spettro d'azione antifungina comprendente i principali lieviti e muffe, di un'elevata attività *in vitro*, di una favorevole farmacocinetica e di una biodisponibilità superiore al 90% (12). Walsh e collaboratori hanno recentemente condotto uno studio multicentrico, randomizzato, prospettico, in aperto con l'end-point composito di verificare la non inferiorità del voriconazolo 3 mg/kg bid (dopo dose di carico di 6 mg/kg bid il primo giorno) rispetto all'amfotericina B liposomiale 3 mg/kg/die nel trattamento empirico di pazienti neutropenici febbrili. Il tasso di successo clinico globale (end-point composito) non mostrava differenze statisticamente significative (voriconazolo 26%, amfotericina B liposomiale 30,6%;  $p = 0,16$ ). L'analisi non stratificata delle cinque singole componenti dell'end-point composito evidenziava da una parte che il tasso di infezioni micotiche in corso di specifica terapia antifungina era si-



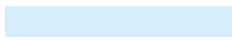




terminismo delle infezioni fungine, ma recenti modifiche dei trend epidemiologici hanno portato ad una sempre maggior frequenza di altre specie, soprattutto in America Latina, dove hanno superato *C. albicans* quanto ad incidenza. Quest'ultimo fenomeno si è rivelato molto importante perché il fluconazolo, valida alternativa sia parenterale che orale alla meno maneggevole amfotericina B, è rispettivamente poco efficace ed inattivo verso *Torulopsis glabrata* e *Candida krusei* (22). La caspofungina è una nuova molecola antimicotica appartenente alla classe delle echinocandine e dotata di uno spettro d'attività antifungina comprendente, oltre ad *Aspergillus* sp., sia *C. albicans* che *C. non-albicans* (23). In un trial multicentrico randomizzato in doppio cieco con stratificazione per presenza od assenza di neutropenia e per punteggio APACHE II, la caspofungina alla dose di 50 mg/die (dopo dose di carico di 70 mg) è stata confrontata con l'amfotericina B 0,6-0,7 mg/kg/die (0,7-1 mg/kg/die in soggetti neutropenici) per almeno 10 giorni in 239 pazienti con candidosi invasiva. La differenza nella mortalità (34,2% con caspofungina e 30,4% con amfotericina B) non era statisticamente significativa ( $p = 0,53$ ) e lo stesso dicasi della risposta clinica e microbiologica al trattamento con caspofungina (73,4%) e con amfotericina B (61,7%) ( $p = 0,085$ ), ma gli autori hanno creato un'ulteriore modalità di valutazione che portava ad escludere un numero importante di pazienti (39) sulla base di discutibili criteri valutativi specificati anticipatamente (coltura positiva per > 7 giorni prima dell'arruolamento, mancata rimozione del catetere venoso centrale ed altri ancora). In tal modo la differenza nella risposta a caspofungina (80,7%) ed amfotericina B (64,9%) diventava statisticamente significativa ( $p = 0,025$ ). Inoltre, erano stati arruolati pochi pazienti neutropenici (circa l'1% del totale) e questo può spiegare i relativamente alti tassi di risposta positiva al trattamento osservati in questo trial rispetto alla media degli studi pubblicati in letteratura. Infine, un potenziale bias è rappresentato dalla significativa ( $p = 0,009$ ) maggior presenza di stipti di *C. albicans* nel gruppo amfotericina B (54,1%) rispetto al gruppo caspofungina (35,6%) (243).

In conclusione, possiamo affermare che nel campo delle patologie fungine permangono incertezze e controversie sulla validità degli studi clinici disegnati per valutare l'efficacia delle molecole antifun-

---



gine nella terapia di un'IFI. La frequente impossibilità di diagnosticare con certezza o, quanto meno, con un elevato indice di probabilità un'IFI da una parte, l'estrema eterogeneità dei pazienti arruolabili nei trial dall'altra, rappresentano ostacoli talora insormontabili per la piena validazione di un'ipotesi scientifica oggetto di ricerca e si riflettono pesantemente sul piano clinico con l'impossibilità di arrivare a conclusioni certe sull'efficacia della terapia antifungina, con l'assenza di adeguate linee-guida terapeutiche e, in ultima analisi, con una significativa mortalità e con un elevato costo economico e sociale di queste patologie.

## BIBLIOGRAFIA

1. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002, 15: 569-74.
2. Jarvis W. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clinical Infectious Diseases* 1995, 20: 1526-30.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002, 34: 730-51.
4. Hyams KC. Developing case definitions for symptom-based conditions: the problem of specificity. *Epidemiological Reviews* 1998, 20: 148-56.
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal* 1996, 312: 71-2.
6. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *British Medical Journal* 1999, 318: 527-30.
7. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clinical Infectious Diseases* 2002, 34: 7-14.
8. Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH, Hop WCJ, Lowenberg B, Wijermans PW, Cornelissen J, Herbrecht R, van der Lelie H, Hoogsteden HC, Verbrugh HA, de Marie S. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *British Journal of Haematology* 1998, 103: 205-12.
9. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases* 1996, 23: 608-15.
10. Leenders ACAP, Reiss P, Portegies P, Clezy K, Hop WCJ, Hoy J, Borleffs JCC, Allworth T, Kauffmann RH, Jones P, Kroon FP, Verbrugh HA, de Marie S. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS* 1997, 11: 1463-71.
11. Hann IM, Prentice HG. Lipid-based amphotericin B: a review of the last 10 years of use. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001, 17: 161-9.
12. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clinical Infectious Diseases* 2003, 36: 630-7.
13. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yano-

- vich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *New England Journal of Medicine* 2002, 346: 225-34.
14. Powers JH, Dixon CA, Goldberger MJ. Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever [letter]. *New England Journal of Medicine* 2002, 346: 289-90.
  15. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases* 1998, 26: 781-803.
  16. Stevens DA, Kan VL; Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clinical Infectious Diseases* 2000, 30: 696-709.
  17. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clinical Infectious Diseases* 1996, 22 (Suppl 2): S133-44.
  18. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases* 2002, 34: 563-71.
  19. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *New England Journal of Medicine* 2002, 347: 408-15.
  20. Hoffman HL, Rathbun RC. Review of the safety and efficacy of voriconazole. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2002, 11: 409-29.
  21. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *American Journal of Infection Control* 1996, 24: 380-8.
  22. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, Messer SA, and the SENTRY Participant Group. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology* 2001, 39: 3254-9.
  23. Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clinical Therapeutics* 2002, 24: 351-77.
  24. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine* 2002, 347: 2020-9.





Tipografia Viscontea  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382/526253 r.a. - Fax 0382/423120