

Selecció d'antimicrobians

**PROBLEMÀTICA EN L'ELECCIÓ DE NOUS ANTIFÚNGICS :
VORICONAZOLE I CASPOFUNGINA**

Santi Grau
Servei de Farmàcia. Hospital del Mar de Barcelona

INTRODUCCIÓ

Nous antimicrobians

Recentment s'han incorporat diverses molècules a l'arsenal terapèutic dels antimicrobians. Així, es poden considerar novetats la comercialització al nostre país de:

- 1 – El Linezolid, un fàrmac que representa una nova família d'antibiòtics denominada oxazolidinones, amb activitat gairebé exclusiva sobre microorganismes grampositius,
- 2 – L'Azitromicina en formulació per a l'administració intravenosa que quan es suma a la formulació oral constitueix un seriós competidor davant la Claritromicina i l'Eritromicina,
- 3 – L'Ertapenem, carbapenèmic sense activitat davant els microorganismes gramnegatius no fermentadors que competeix amb altres antibiòtics d'ampli espectre com la Piperacil·lina/Tazobactam, Amoxicil·lina/clavulànic, associacions del tipus Cefotaxima+Metronidazol i amb la resta de carbapenèmics,
- 4 – La Caspofungina, primer antifúngic que pertany a la família de les equinocandines i,
- 5 – El Voriconazole, triazòlic derivat del fluconazole que constitueix el primer antifúngic amb activitat davant l'*Aspergillus* que es pot administrar per via oral i intravenosa.

L'exposició s'ha centrat en els nous antifúngics, a causa, principalment, del seu impacte potencial en el plantejament terapèutic de les micosis invasores.

Nous antifúngics

Les infeccions fúngiques constitueixen una complicació nosocomial en expansió. Aquesta situació es produeix principalment en persones hospitalitzades d'alt risc, entre les quals hi destaquen els pacients sotmesos a tractaments de quimioteràpia i a trasplantaments, els sotmesos a tècniques més agressives, o bé a tractaments que alteren els sistemes defensius de l'hoste. La prescripció, cada vegada més freqüent, d'antibiòtics d'ampli espectre és un factor de risc afegit, com a conseqüència de la reducció de la flora bacteriana protectora que comporta el creixement de fongs que colonitzen inicialment el malalt, i poden desenvolupar posteriorment una infecció fúngica. Aquesta situació es produeix especialment en els pacients ingressats a les Unitats de Cures Intensives (UCI) durant prolongats períodes de temps.

En un estudi realitzat als EUA, durant 3 anys, es van analitzar les infeccions nosocomials que cursaven amb hemocultius positius i es va mostrar que el quart microorganisme aïllat amb major freqüència era *Candida* sp. La mortalitat relacionada amb aquest llevat va assolir el 40% (Edmond MB, et al Clin Infect Dis 1999;29:239-44).

La mortalitat relacionada amb l'aspergil·losi invasora és encara més elevada. En una revisió de la literatura que va incloure 1.941 pacients amb aspergil·losi invasora confirmada o probable, la mortalitat es va situar en un 58%. En aquest estudi, la mortalitat dels pacients amb trasplantament de medul·la òssia va assolir el 86,7%, mentre que quan es va detectar afectació del Sistema Nerviós Central va ser del 88,1% (Lin SJ, et al Clin Infect Dis 2001;32:358-6).

El cas extrem el constitueixen els pacients ingressats a la UCI que són sotmesos a ventilació mecànica i que sofreixen aspergil·losi pulmonar. En aquest cas la mortalitat se situa en el 100% (Bulpa PA, et al Intensive Care 2001;27:59-67).

En l'actualitat també s'observen micosis sistèmiques als pacients quirúrgics i procedents d'altres serveis on en un altre temps es podien considerar com a troballes anecdòtiques.

Fins fa poc temps l'arsenal terapèutic d'antifúngics disponible a Espanya incloïa:

- Anfotericina B deoxicolat
- Anfotericina B liposomal
- Anfotericina B complex lipídic
- Fluconazole
- Ketoconazole
- Itraconazole

Al cap d'una sèrie d'anys, després de l'aparició de les formulacions lipídiques d'Anfotericina B, encara no s'ha pogut establir amb claredat la superioritat d'aquestes molècules sobre l'estàndard, és a dir, sobre l'Anfotericina B deoxicolat. Una revisió de la Col·laboració Cochrane (Johansen HK, et al The Cochrane Library, issue 3, 2000. Oxford: Update Software) ressaltava les següents qüestions:

- L'experiència disponible s'ha efectuat a pacients neutropènics amb càncer.
- L'Anfotericina B liposomal és superior a l'Anfotericina B deoxicolat quant a perfil de toxicitat (principalment relacionada amb la perfusió i la nefrotoxicitat).
- S'observa únicament una tendència a una major efectivitat en el cas de l'Anfotericina B liposomal.
- La resta de formulacions associades a lípids no ha demostrat cap superioritat ni en efectivitat ni en toxicitat.

Actualment han aparegut problemes addicionals que limiten, en algunes ocasions, la prescripció d'algunes de les molècules disponibles. Aquesta situació s'ha produït per:

Un ús indiscriminat dels fàrmacs azoics que ha produït un augment dels aïllaments de ceps resistents de *Candida* sp.

Un augment dels aïllaments de *Candida* no *albicans*, majoritàriament *C. glabrata* i *C. krusei* (davant les quals el Fluconazole presenta una activitat limitada o no té la mateixa activitat)

L'escenari que s'ha plantejat anteriorment ha originat la necessitat d'augmentar la investigació en noves molècules d'antifúngics. Des de fa poc temps es disposa de dos nous antimicòtics:

Voriconazole
Caspofungina

APARTAT 1. EVIDÈNCIES EN ELS ESTUDIS PRIMARIS

Com a temes rellevants per a la selecció i posicionament en terapèutica, hem de tenir en compte:

- Com s'han de presentar i interpretar els resultats dels estudis, per exemple:
 - les variables principals i secundàries
 - les diferències estadístiques significatives i les diferències clíniques rellevants
 - amb quin estàndard es comparen (Anfotericina B Deoxicolat i Anfotericina B liposomal) i si és l'idoni?
 - resultats: per Anàlisi per Intenció de Tractar (ITT), per intenció de tractar modificat (MITT) i per protocol (PP) o amb criteris d'avaluació.

Quin pes tenen les evidències a favor de l'eficàcia? Quins subgrups de pacients se'n poden beneficiar?

- Revisar resultats globals principals
- Revisar resultats subgrups
- Evidències aportades pels estudis no comparatius

Quines evidències hi ha a favor de la seguretat?

- Evidències en els assaigs clínics comparatius
- Limitacions quant a l'element comparatiu
- Interaccions i precaucions

Es disposa de diversos estudis comparatius i no comparatius d'ambdós antifúngics que es revisen a continuació, entre els quals cap destacar els 3 assaigs clínics "pivot" següents:

- **Voriconazole en aspergil·losi invasora versus Anfotericina B deoxicolat** Herbrecht R, et al N Engl J Med 2002;347:408-15.
- **Voriconazole en neutropènia febril versus Anfotericina B Liposomal** Walsh, et al N Engl J Med 2002;346:225-234.
- **Caspofungina en candidiosi invasora versus Anfotericina B deoxicolat** Mora-Duarte J, et al N Engl J Med 2002;347:2020-9.

Voriconazole

El Voriconazole és un antifúngic triazòlic derivat de la segona generació del Fluconazole. Té una excel·lent biodisponibilitat i es pot administrar per via oral i intravenosa. Així mateix, el seu perfil de toxicitat es pot considerar com a acceptable. Es metabolitza al fetge, a través del sistema del citocrom P-450, per la qual cosa s'han de considerar algunes interaccions potencials amb altres fàrmacs que comparteixen la mateixa via metabòlica (Hoffman HL, et al Expert Opinion on Investigational Drugs 2002;11:409-29). Malgrat el fet que no és un fàrmac nefrotòxic, la formulació per a l'administració intravenosa té un excipient que es pot acumular en els pacients amb aclariments de creatinina inferiors a 50 ml/min i causar nefrotoxicitat. La forma farmacèutica oral és exempta d'aquest problema i es pot prescriure a pacients que presentin qualsevol grau d'insuficiència renal (inclosos els anúrics).

A) Voriconazole en aspergil·losi

1 - Estudi randomitzat, multinacional davant l'anfotericina B deoxicolat:
 (Herbrecht R, et al N Engl J Med 2002;347:408-15).

Pacients amb neoplàsia hematològica maligna o trasplantament al·logènic.

277 pacients amb aspergil·losi invasora confirmada.

144 al grup de Voriconazole i 133 en el d'Anfotericina B deoxicolat.

Resposta a les 12 setmanes: 53% Voriconazole, 32% amb Anfotericina B deoxicolat (diferència: 21,2% - IC 95%: 10,4%-32,9%).

Supervivència: 71% amb Voriconazole, 58% amb Anfotericina B deoxicolat (p=0.02).

El Voriconazole és més eficaç que l'Anfotericina B deoxicolat.

Voriconazole en aspergil·losi invasora versus Anfotericina B deoxicolat

RESUM DELS RESULTATS D'EFICÀCIA

Herbrecht R, et al N Engl J Med 2002;347:408-15

Assaig aleatori, no cec, en 277 pacients amb Aspergil·losi invasora confirmada o probable (45% neutropènics):

- 144 al grup de Voriconazole i 133 en el d'Anfotericina B deoxicolat.

- Voriconazole 6mg/Kg/12h primer dia i 4mg/Kg/12h mínim 7 dies, després 200 mg/12h oral.

- Anfotericina convencional 1 a 1,5 mg/Kg/dia.

Si fracassava el tractament o intolerància, es permetia l'ús d'altres antifúngics .

Anàlisi per intenció de tractar modificada (MITT).

Resultats de l'estudi avaluats a la setmana 12	Voriconazole MITT n=144	Anfotericina B deoxicolat MITT n=133	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)

Comissió de Farmàcia: selecció de medicaments
XIII Jornada Serveis de Farmàcia d'Hospitals Comarcals de Catalunya
Olot, octubre 2003

EFICÀCIA*					
Primaris					
- Resposta parcial + completa	52,8 %	31,6 %	-21,2% (IC: 10,4-32,9)	0,001	5 (3-10)
Secundaris subgrups(resposta parcial + complicacions)	63,0%	38,1%	-25,3% (IC: 9,8-32,6)	0,02	4 (2-14)
- Estat hematològic neutropènic	54,3 %	31,5%	-23,8%	s	4
- No neutropènia	50,8%	31,7 %	-19,1%	s	5
- Neutropènia					
Secundaris	70,8 %	57,9 %	-12,9% (IC: 1,7-24,1)	0,02	8 (4-59)
- Supervivència					

RESUM DELS RESULTATS DE SEGURETAT					
Resultats avaluats en l'estudi	Voriconazole n=194	Anfotericina B deoxicolat n=185	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
SEGURETAT*					
- Alteracions visuals	44,8%	4,3 %	-40,5% (IC:32,9-48,1)	<0,001	2,5 (2-3)
- Intolerància infusió	3,1 %	24,9%	+21,8% (IC:15,1-28,59)	<0,001	5 (4-7)
- Reaccions cutànies	8,2 %	3,2 %	-5% (IC: 0,4-9,6)	=0,05	20 (10-250)
- Insuficiència renal	1,0%	10,3%	+9,2% (IC:4,6-13,8)	<0,001	11(7-22)

* Dades extretes de la publicació . IC calculats amb el programa "EBM calculator" per a les agendas PDA.

Evidències aportades. Avantatges:

- Eficàcia: diferències absolutes significatives i de magnitud clínica a favor del Voriconazole en resposta +21% (NNT=5), tant en els pacients neutropènics com en els no neutropènics, i també en supervivència +13% (NNT =8)
- Seguretat: diferències significatives i de magnitud clínica de toxicitat: el Voriconazole presenta un -9% d'insuficiència renal, -22% d'intolerància d'infusió, +40,5% d'alteracions visuals, +5% de reaccions cutànies.

Limitacions de l'evidència. Validesa i aplicabilitat:

- Assaig no cec, té menys validesa interna
- Mostra de 391 pacients (MIT), però l'anàlisi per intenció de tractar modificada (MITT) avalua 277 pacients (es perd el 29% perquè no es confirma el diagnòstic d'aspergil·losi), segurament el tractament en el nostre medi, d'inici empíric, s'aproparà més a la mostra de MIT, per la qual cosa els resultats d'eficàcia a favor del Voriconazole és possible que siguin menors a la pràctica.
- Es compara amb Anfotericina B deoxicolat i no amb Anfotericina B liposomal que és:
 - a) l'estàndard en el nostre medi.
 - b) té millor perfil de toxicitat renal i de tolerància de la infusió. Això pot haver influït en els resultats de durada del tractament (mitjana de 10 dies amb Anfotericina deoxicolat versus 77 dies amb Voriconazole) i de la necessitat de suspensió i teràpia alternativa (el 80,5% dels pacients amb Anfotericina B deoxicolat versus 36% dels pacients amb Voriconazole). Una altra explicació d'aquestes diferències, quant a durada de tractament, és la

prolongació de la supervivència en el grup de pacients tractats amb Voriconazole.

- Durada del tractament antifúngic
 - Durada amb el medicament adjudicat 10 dies Anfotericina B deoxicolat versus 77 dies Voriconazole.
 - Durada global (medicament en assaig + teràpia alternativa) és d'una mitjana de 87 dies amb Voriconazole i de 46-57 dies amb Anfotericina B deoxicolat (dades de l'EMEA).
 - Això pot haver influït en la diferència d'eficàcia, de fet s'accepta implícitament en la discussió de l'assaig publicat: "No és probable que la durada del tractament sigui l'únic factor que contribueixi als millors resultats globals obtinguts amb Voriconazole".

	Voriconazole	Anfotericina B convencional
Durada mitjana del tractament	77 dies total (amb tractament intravenós 10 dies) 87 dies sobre ITT durada total (EMEA)	10 dies total 57 dies -46 dies (EMEA)
Es va administrar un altre antifúngic	en 52/144 (36%) pacients (Anfo B 20, Anfo B formulació lipídica 14, Itraconazole 17 i combinació 1)	en 107/133 (80,5%) pacients Anfo formulació lipídica 47 pacients, Itraconazole 38, d'altres o combinació 22).

- S'exclouen de l'assaig els pacients amb ventilació artificial.
- La mortalitat en pacients neutropènics 45% coincideix amb la nostra experiència?

2 – Estudi obert, no comparatiu. (Denning DW, et al Clin Infect Dis 2002;34:563-71).

Pacients amb neoplàsia hematològica maligna o trasplantament al·logènec.
 Resposta completa o parcial total: 48%.
 Resposta completa o parcial en pacients amb tractament complet amb Voriconazole: 59%.
 Resposta completa o parcial com a teràpia de rescat: 38%.
 Estudi no controlat i comparació amb els resultats d'altres estudis publicats entre 5 i 10 anys abans.

B) Voriconazole en candidosi

1 – Estudi multicèntric, randomitzat, doble cec, comparatiu en pacients amb candidosi esofàgica (Ally R, et al Clin Infect Dis 2001;33:1447-54)

Voriconazole 200 mg/12h davant Fluconazole 200 mg/24h.
 391 pacients (majoria VIH+).
 Mínim 7 dies (ranfo 2-6 setmanes) fins a la resolució clínica.
 Curació: 98,3% amb Voriconazole, 95,1% amb Fluconazole.

2 – Estudi multicèntric, amb randomització comparativa davant Anfotericina B liposomal (Walsh, et al N Engl J Med 2002;346:225-234)

837 pacients amb neutropènia febril.

Voriconazole inferior a l'Anfotericina B liposomal quant a èxit terapèutic segons la definició de curació (les diferències d'interval de confiança no podien superar els 10 punts).

Infeccions fúngiques: 8 (1,9%) al grup de Voriconazole i 21 (5%) al grup d'Anfotericina B liposomal (p=0.02).

L'anàlisi individual de 4 dels 5 elements que es van considerar com a criteris d'èxit terapèutic van afavorir l'Anfotericina B liposomal.

Mortalitat similar en ambdós grups.

Voriconazole en neutropènia febril versus Anfotericina B Liposomal					
RESUM DELS RESULTATS D'EFICÀCIA					
Walsh, et al N Engl J Med 2002;346:225-234					
Assaig aleatori, no cec. 837 pacients.					
415 en el grup de Voriconazole i 422 en el d'Anfotericina B liposomal.					
- Voriconazole 6mg/Kg/12h primer dia i 3 mg/Kg/12h intravenós o 200 mg/12h oral.					
- Anfotericina liposomal 3 mg/Kg/dia.					
Resultats	Voriconazole n=415	Anfotericina B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
EFICÀCIA*					
Primari					
- Variable composta de 5 ítems	26,0 %	30,6%	--	ns	--
Secundaris (variables desagregades)					
1- No emergència infecció fúngica en 7 dies	98,1%	95,0%	+3,1 % (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
2- Supervivència 7 dies després del final del tractament	92,0 %	94,1%	--	ns	--
3- No interrupció prematura de teràpia per toxicitat o per manca d'eficàcia	90,1 %	93,4%	--	ns	--
4- Resolució febre durant període neutropènic	32,5 %	36,5%	--	ns	--
5- Resposta parcial/completa en pacients amb infecció, al final del tractament	46,2 %	66,7%	--	ns	--
Secundari (complementaris de punt 1, 2 i 3)					
- Emergència d'infecció fúngica documentada	1,9%	5,0%	-3,1 (0,6 a5,5)	0,02	33 (18-167)
- Mortalitat	8,0%	5,9%	--	ns	--
- Interrupció per manca d'eficàcia (persistència febre)	5,3 %	1,2%	+4,1% (1,7-6,5)	0,001	24 (15-59)
Anàlisi subgrups					
- Emergència infecció fúngica durant el tractament en PACIENT D'ALT RISC	1,4%	9,2%	-7,8 %(2,6-12,9)	0,003	13 (8-38)

RESUM DELS RESULTATS DE SEGURETAT					
Resultats	Voriconazole n=415	Anfotericina B liposomal n=422	RAR (IC 95%)	P	NNH (IC 95%)
SEGURETAT*					
- Visió anormal	21,9%	0,7%	+21,1 % (17,1-25,2)	<0,001	5 (4-6)
- Visual al·lucinacions	4,3%	0,5%	+3,9 % (1,8-5,9)	<0,001	26 (17-56)
- Creat. sèrica x 2	7,0%	7,6%	--	ns	--
- Creat. sèrica x 1,5	10,4%	19,0%	-8,6 % (3,8-13,3)	<0,001	12 (8-26)
- Intolerància administració . Ex. Flushing	3,4%	10,9%	-7,4 %	<0,001	13,5

* Dades extretes de la publicació. IC calculats amb el programa "EBM calculator" per a les agendes PDA.

Limitacions de l'evidència. Validesa i aplicabilitat:

- Assaig no cec, té menys validesa interna.
- S'empra l'Anfotericina B liposomal com a estàndard, fins fa poc el nostre estàndard era l'Anfotericina B deoxicolat.
- No hi ha una diferència significativa d'eficàcia en la variable principal. És una variable d'interpretació clínica difícil.
- Respecte a les variables secundàries només una de les cinc a favor del Voriconazole de magnitud +3,1% i IC inferior a prop del 0 i amb l'NNT bastant elevat, aproximadament 30.
- En les altres quatre variables secundàries la tendència és a favor de l'Anfotericina B Liposomal, incloent-hi una menor mortalitat encara que no significativa. La interrupció per manca d'eficàcia és més alta amb el Voriconazole 5,3% versus 1,2% ($p=0,001$).
- Subgrups: en els pacients d'alt risc hi ha menys emergència d'infecció fúngica durant la teràpia 2/143 (1,4%) versus 13/141 (9,2%) $p=0,003$. (Els pacients amb emergència d'infecció durant la teràpia, tenen més mortalitat al cap de 30 dies).
- Seguretat amb diferències significatives però de poca magnitud amb intolerància d'infusió i toxicitat renal (menor en el grup amb Voriconazole) i alteracions visuals (menor en el grup amb Anfotericina).

C) Voriconazole en el tractament de micosis rares, emergents o refractàries

1 – Estudi d'eficàcia, de la tolerància i de la seguretat del Voriconazole com a tractament salvatge (Perfect JR, et al Clin Infect Dis 2003; 36:1122-31)

273 pacients amb micosi refractària o intolerància al tractament d'inici.

28 pacients amb infeccions per a les quals l'Itraconazole no és aprovat.

Resposta global: 50%.

Resposta en pacients amb fallida dels tractaments inicials: 47%.

Resposta en tractament primari amb Voriconazole: 68%.

Interrupcions o disminucions de dosi en menys del 10% de pacients.

D) Interaccions i precaucions d'interès per a la selecció

- **Són contraindicats:** Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Pimozida, Quinidina, Sirolimus, Rifampicina, Carbamacepina, barbitúrics, ergotamínics.

- **Modificació de la dosi del Voriconazole:** pacients amb Fenitoïna, Rifabutina. Si ≥ 40 kg : 350 mg/12h amb Rifabutina; 400 mg/12h amb Fenitoïna. Si < 40 Kg: 200 mg/12h amb Rifabutina; 200 mg/12h amb Fenitoïna.

- **Modificació de la dosi d'altres medicaments** mentre es fa el tractament amb Voriconazole: Ciclosporina, Tacròlimus, Fenitoïna, Omeprazole, alerta amb els inhibidors de la proteasa, NNRTI, benzodiazepines, estatines, bloquejadors del calci, sulfonilurea, alcaloides vinca.

- **Insuficiència renal:** la via intravenosa no s'ha d'emprar quan l'aclariment de la creatinina és de 50 ml/min a causa de l'acumulació de l'excipient, aleshores s'ha de passar a via oral.

- **Nota farmacovigilància 2003:** prolongació interval QT, «torsades de pointes ». Cal vigilar bé els nivells dels electròlits abans d'iniciar el tractament (potassi, magnesi, calci).

Caspofungina

Molècula que pertany a una nova classe d'antifúngics amb un mecanisme d'acció diferent (inhibició de la D-GLUCANO sintasa).

A) Caspofungina en Aspergil·losi

1 – Estudi obert, no comparatiu en 56 pacients (amb aspergil·losi invasora 46 fallides amb l'antifúngic inicial i 10 casos d'intolerància a aquests tractaments. 54 avaluats (Maertens, et al 40 th ICAAC 2000. Abstract).

Dosi de càrrega de 70 mg seguits de 50 mg/24h per via intravenosa.

Durada mitjana: 31,1 dies.

Avaluació per un comitè independent d'experts.

Majoria dels pacients amb neoplàsia hematològica o trasplantament al·logènic.

Resposta parcial o completa global: 22 (40,7%) dels pacients.

Resposta parcial o completa amb fallida als tractaments previs: 34,1%.

Resposta parcial o completa amb intolerància al tractament previ: 70%.

Estudi prospectiu no comparatiu

(Maertens, et al 40 th ICAAC 2000. Abstract)

		Pacients avaluables	Presentaren millora clínica i radiològica (resposta completa o parcial)	
				IC 95%
Pacients refractaris o intolerants, 54 avaluables	Refractaris	44	15/44 (34,1%)	20,5 - 49,9 %
	Intolerants	10	7/10 (70%)	34,8 - 93,3 %
	Neutropènics	11	2/11 (18,2 %)	2,3 - 51,8 %
	No neutropènics	43	20/43 (46,5%)	31,2 - 62,3 %
	Total	54	22/54 (40,7%)	

S'observa poca resposta en els pacients neutropènics

2 – Estudi obert en Aspergil·losi refractària (Maertens J, et al 42 th ICAAC 2002. Abstract). 71 casos, 22 casos amb intolerància a l'Anfotericina B convencional, a l'Anfotericina B liposomal o a l'Itraconazole.

Valoració de la resposta en 83 pacients.

Majoritàriament neoplàsies hematològiques i trasplantaments al·logènics.

Valoració per un comitè d'experts independent.

Resposta favorable (completa o parcial): 45% (37/83 pacients).

B) Caspofungina en Candidosi

1 - Estudi multicèntric, de doble cec, comparatiu amb l'Anfotericina B convencional en 128 pacients amb candidosi esofàgica (majoritàriament VIH+)(Villanueva A, et al Clin Infect Dis 2001; 33:1529-35).

Tres branques de tractament: a) 50 mg de Caspofungina, b) 70 mg de Caspofungina i c) 0,5mg/kg/24h d'Anfotericina B convencional.

14 dies de tractament.

Resposta clínica i tolerància similar: a) 82,6% (38/46 pacients), b) 89,3% (25/28 pacients) i c) 66,7% (36/54 pacients).

2 – Estudi multicèntric, doble cec, randomització comparativa amb Anfotericina B convencional en 95 pacients amb candidosi orofaríngia i esofàgica (majoritàriament VIH+). (Arathoon E, et al IDSA 1998. Abstract).

Quatre branques de tractament: a) 35 mg de Caspofungina, b) 50 mg de Caspofungina, c) 70 mg de Caspofungina, d) 0,5 mg/kg/24h d'Anfotericina B convencional.

Resposta clínica en candidosi orofaríngia: a) 78%, b) 91%, c) 100%, d) 83%.

Resposta clínica en candidosi esofàgica: a) 35%, b) 93%, c) 78%, d) 69%.

3 – Estudi multicèntric randomització comparativa amb el Fluconazole en 175 pacients amb candidosi esofàgica (majoritàriament VIH+)(Villanueva A, et al ICAAC 2001. Abstract).

Caspofungina en dosi de 50 mg amb Fluconazole en dosi de 200 mg IV durant 7-21 dies.

Resposta clínica: Caspofungina 81,5%, Fluconazole 85,1%.

Eficàcia i tolerabilitat similar.

4 – Estudi doble cec, randomització comparativa davant l'Anfotericina B convencional en 239 pacients amb candidosi invasora. (Mora-Duarte J, et al N Engl J Med 2002;347:2020-9).

Anàlisi d'intenció de tractar: 224 pacients.

APACHE II i neutropènia (similar en ambdós grups de l'estudi).

Resposta clínica similar: 73,4% amb Caspofungina, 61,7% amb Anfotericina B convencional (IC 95%: -0,7 a +26,0, p=0,09).

Grup de pacients tractats durant, com a mínim, 5 dies: 80,7% amb Caspofungina, 64,9% amb Anfotericina B (IC 95%: 1,1-29,7%, p=0,03).

En aquest últim cas l'eficàcia clínica va ser superior al grup tractat amb Caspofungina.

Mortalitat similar (39 versus 38, p=0,53).

La toxicitat va ser significativament major en el grup tractat amb Anfotericina B.

Caspofungina en candidiosi invasora versus Anfotericina B deoxicolat					
RESUM DELS RESULTATS D'EFICÀCIA					
Mora-Duarte J, et al N Engl J Med 2002;347:2020-9					
Assaig aleatori doble cec, 239 pacients. Estratificat per APACHE i presència de neutropènia					
- Caspofungina: 70 mg, dosi de càrrega 50 mg/dia.					
- Anfotericina B deoxicolat: Sense neutropènia 0,6-07 mg/Kg/dia, amb neutropènia 0,7-1 mg/Kg/dia.					
Anàlisi per intenció de tractar modificada (MITT): un dia de tractament i diagnòstic documentat. 224 pacients.					
Anàlisi en pacients amb criteris d'avaluació (CCE): MITT + no teràpia antifúngica concomitant +, no violacions protocol, adequada avaluació al final del tractament i almenys 5 dies de rebre el tractament de l'estudi. 185 pacients					
Resultats avaluats al final del tractament IV, la durada mitjana del qual va ser de 12 dies)	Caspofungina n= 109 (MITT) n=88 (CCE)	Anfotericina B deoxicolat n= 115 (MITT) n=97 (CCE)	RAR (IC 95,6%)	P	NNT (IC 95%)
EFICÀCIA*					
Primari MITT					
- Favorable (no símptomes i eradicació microb., no retirada abans de millora o no retirada per toxicitat)	73,4 %	61,7 %	--	Ns	--
Primari CCE (amb criteris d'avaluació)	80,7%	64,9%	15,4 % (1,1-29,7%)	0,03	6 (IC95: 4-31) (IC95,6: 3-91)
- Favorable (MITT + no violació protocol + adequada avaluació final + >5 dies de tractament estudi)					
Primaris subgrups MITT*					
- No neutropènics (200 pacients)	76,8%	63,8%	--	Ns	--
- Neutropènics (24 pacients)	50 %	40 %	--	Ns	--
- APACHE <20	68,3%	66,3%	--	Ns	--
- APACHE >20 (44 pacients)	57,1%	43,5%	--	Ns	--
- Candidèmia	71,7%	62,8%	--	Ns	--
Secundaris					
- Mortalitat (ITT 239 pacients)	34,2 %	30,4 %	--	ns	--

* Tampoc no hi ha diferències significatives en els subgrups CCE

RESUM DELS RESULTATS DE SEGURETAT					
Resultats	Caspofungina ITT n= 114	Anfotericina B deoxicolat ITT n= 125	RAR (IC 95,6%)	P	NNH (IC 95%)
SEGURETAT*					
- Intolerància administració	20,2%	48,8%	28,6 % (17,2-40,1)	0,002	3 (2-6)
- Creat. sèrica x 2 (o +1 mg/dl)	8,4%	24,8%	16,3 % (6,4-26,3)	0,02	6 (4-16)
- Hipocalèmia que necessita potassi	11,4 %	26,4%	14,8 % (5,1-24,4)	0,02	7 (4-20)
- Toxicitat que implica retirada	2,6%	23,2 %	20,6% (12,6-28,5)	0,003	5 (4-8)

*Dades estretes de la publicació. IC calculats amb el programa "EBM calculator" per a les agendas PDA.

Limitacions de l'evidència. Validesa i aplicabilitat:

- No hi ha diferències significatives en eficàcia a l'anàlisi MITT (ni a la variable principal ni als subgrups).

- Hi ha una diferència significativa favorable a la Caspofungina en el resultat global de l'anàlisi CEE, la magnitud és 15% i l'NNT 6 (IC95,6: 3-91). No hi ha diferències significatives en els subgrups. (Nota: l'aplicabilitat als nostres pacients serà més pròxima a l'anàlisi per ITT, després MITT i posteriorment CEE, després aquest resultat no es pot generalitzar al nostre medi).

- Paradoxalment hi ha un 4% més de mortalitat amb l'ús de la Caspofungina però no és una diferència significativa.

- Millors dades de seguretat per al grup Caspofungina: intolerància d'infusió -29% (NNH 3) i toxicitat renal -20,6% (NNH=5). (Seria també així si s'hagués emprat com a referent l'Amfotericina B Liposomal?).

- No hi ha gairebé representants de neutropènics (només 24 pacients de l'estudi). La fitxa tècnica INDICA CASPOFUNGINA EN CANDIASI DE PACIENTS **NO** NEUTROPÈNICS.

Una curiositat: l'IC 95,6% en comptes d'IC 95%.

C) Caspofungina: interaccions i precaucions d'interès per a la selecció

- Interaccions: si hi ha inductors enzimàtics (Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Dexametasona, Fenitoïna, Carbamazepina) 70 mg/24 h de manteniment.
- Amb insuficiència renal no és necessari ajustar la dosi.

Noves estratègies al tractament de les micosis sistèmiques

Obtenció d'un diagnòstic de sospita precoç i aplicació immediata del tractament antifúngic.

Actualment i, principalment, a partir de la sinergia demostrada en estudis *in vitro*, l'associació d'antifúngics es pot arribar a establir com a teràpia d'elecció en algunes situacions.

Estudis in vivo amb associacions d'antifúngics

1 – Estudi retrospectiu en pacients amb leucèmia o neoplàsia hematològica que van desenvolupar aspergil·losi invasora refractària a l'Anfotericina B convencional o liposomal (Aliff TB, et al Cancer 2003;97:1025-32).

El tractament administrat va consistir en la combinació d'Anfotericina B (convencional o liposomal) associada a la Caspofungina (aproximadament després de 12 dies de tractament amb Anfotericina).

Durada mitjana de la combinació: 24 (3-74) dies.

35 pacients (exclusió de 5 per problemes de seguiment).

Aspergil·losi invasora provada: 6 pacients (20%); probable: 4 pacients (13%); possible: 20 pacients (67%).

Resposta clínica favorable: 18 pacients (60%), (5 pacients dels quals amb infecció provada).

Supervivència a l'alta en resposta favorable de 17 pacients (94%) i de 3 pacients (25%) amb resposta desfavorable.

Toxicitat relacionada majoritàriament amb la quimioteràpia.

Lleugera o moderada nefrotoxicitat: 15 pacients (50%).

Sumari d'evidències en les indicacions usuals

- Assaigs clínics comparatius

- En l'aspergil·losi invasora: el Voriconazole és més eficaç i més segur que l'Anfotericina deoxicolat (amb dubtes sobre la validesa i el grau d'aplicabilitat).
- En la cobertura de pacients neutropènics: el Voriconazole és similar o menys eficaç que l'Anfotericina B liposomal.
- Amb candidiasi invasiva de pacients no neutropènics: la Caspofungina és similar en eficàcia i més segura que l'Anfotericina B deoxicolat.
- Amb candidosi esofàgica, bucofaríngia: el Voriconazole i la Caspofungina són d'eficàcia similar al Fluconazole.

- Subgrups:

- En els pacients **neutropènics** i en els **no neutropènics**: el Voriconazole és més eficaç i més segur que l'Anfotericina deoxicolat per al tractament d'aspergil·losi invasora (alguns dubtes de validesa i aplicabilitat).
- En els pacients d'**alt risc** i per a la cobertura dels neutropènics el Voriconazole és superior a l'Anfotericina B liposomal.
- **Neutropènics**. Escasses dades d'eficàcia de la Caspofungina en candidiasi invasiva.

- Teràpia de rescat:

- En els pacients amb Aspergil·losi invasiva que no toleren o no responen a l'Anfotericina, la Caspofungina o el Voriconazole són tractaments alternatius.

- Associacions de nous antifúngics amb Anfotericina B

- Estudis escassos.

- Limitacions dels estudis amb els nous antifúngics

- La complexitat de la patologia, des del punt de vista del diagnòstic, principalment en aspergil·losi, fa difícil establir una posició clara.
- Els estudis en l'aspergil·losi s'han realitzat en malalts majoritàriament amb neoplàsies hematològiques o amb trasplantaments al·logènics, la qual cosa limita l'extrapolació dels resultats a malalts amb altres característiques.
- Hi ha una manca d'estudis comparatius entre les noves molècules.
- Falten estudis prospectius i randomitzats amb les diverses combinacions d'antifúngics.
- A la majoria d'estudis l'Anfotericina B convencional no s'ha administrat de forma òptima.

APARTAT 2. ALTRES ASPECTES D'INTERES PER A LA SELECCIÓ

S'esmenten breument altres aspectes rellevants per a la selecció i definició dels nous antifúngics en terapèutica.

a) Informe tècnic:

Indicacions formalment aprovades

VORICONAZOLE:

- Tractament de l'aspergil·losi invasora.
- Tractament de les infeccions greus per *Candida* (incloent *C. krusei*) resistents al Fluconazole.
- Tractament de les infeccions fúngiques greus per *Scedosporium* spp, *Fusarium* spp.

CASPOFUNGINA:

- Tractament de la candidosi invasora en els pacients adults no neutropènics.
- Tractament de l'aspergil·losi invasora en els pacients adults que són refractaris o intolerants a l'Anfotericina B i/o a l'Itraconazole. La resistència es defineix com la progressió de la malaltia o la falta de millora després d'un mínim de 7 dies d'anteriors dosis terapèutiques de teràpia antifúngica.

b) Fonts secundàries: guies pràctica clínica i consensos

La Sociedad Española de Quimioteràpia i la Asociación de Hematologia i Hemoteràpia. Rev Esp Quioter 15,4:387-401 Dic 2002 "Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico:

"Alguna de les recomanacions d'aquest document no figura a la fitxa tècnica. Tanmateix, en opinió dels autors, l'ús d'aquests antifúngics és justificat per l'experiència clínica recentment publicada, l'elevada mortalitat d'algunes situacions malgrat el tractament amb Anfotericina B i la possible toxicitat de les alternatives fins ara disponibles".

c) A quin cost? Estudis farmacoeconòmics

Els nous antifúngics s'han comercialitzat amb un preu elevat. A nivell orientatiu i segons dades de la taula que s'adjunta:

- El cost de la Caspofungina per a 30 dies de tractament és de l'ordre de 14.616 € (2.431.890 ptes.). A dosis equivalents és intermedi entre l'Abelcet i l'Ambisome

(un 22% superior Abelcet, i 13% a 30% inferior a Ambisome), i molt superior a la Fungizona.

- El cost del Voriconazole 30 dies, tenint en compte que es pot administrar per via oral, és bastant inferior a la Caspofungina, a l'Anfotericina B liposomal i a l'Anfotericina B complex lipídic.

A la taula següent s'expressen, de forma orientativa, els preus de les diferents alternatives es considera una durada de tractament de 30 dies. Tanmateix, els tractaments es poden escurçar o prolongar en infeccions fúngiques concretes. Una candidosi es pot tractar durant 10-15 dies, mentre que determinades micosis invasores poden assolir durades que superen els 30 dies establerts a la taula de referència. Un altre aspecte que cal tenir en compte, tal com s'ha comentat anteriorment, és la possibilitat d'associar diferents antifúngics. En aquest cas, un tractament podria superar els 30.000 € (associació d'Anfotericina B liposomal i Caspofungina durant un mes).

Estimació de costos PVL mitjà d'adquisició d'un hospital						
PVL mitjà aproximat a dosi de manteniment						
Primer dia dosi de càrrega						
	PVL mitjà*****	Dosis****	Dosi dia 65 Kg (o)	Cost per dia	Cost 30 dies €	Cost 30 dies ptes.
Anfotericina B						
Fungizona inject. 50 mg	2,13	1 mg/kg/dia	65 mg (2)	4,23	127	21.131
Ambisome inject. 50 mg	133,49	3 mg/Kg/dia	195 mg (4)*	533,96	16.019	2.665.337
Abelcet inject. 100 mg	97,52	5 mg/Kg/dia	325 mg (4)	390,08	11.702	1.947.049
Voriconazole						
Vfend inject. 200 mg	142,0	4 mg/Kg dues vegades al dia	260 mg/12h (4)	568 (426)**	(5680+1520=7.200)***	1.197.979***
Vfend oral 200 mg	38,0	200 mg/12h	200 mg/12h (2)	76	2.280****	379.360****
Caspofungina						
Caspofungina inject. 50 mg	478,0	50 mg/dia	50 mg (1)	478	14.340	2.385.975
Fluconazole						
Diflucan inject. 100 mg	3,30	200 mg/12h	200 mg/12h (4)	13,2	396	65.889
Diflucan càp. 200 mg	4,98	200 mg/12h	200 mg/12h (2)	9,96	299	49.716
U: Núm. d'unitats de medicament (vials, comprimits) per 24 hores de tractament.						
*Per un pacient de 70 Kg s'empra un vial més d'Ambisome, el cost per 30 dies puja a 20.023 € (3.331.630 ptes.).						
**Si s'aprofita el vial de 200 mg en 10 dies de tractament s'estalvien 1420 € (236.268 ptes.).						
***Es consideren 10 dies de tractament intravenós i 20 dies de tractament oral.						
****Es consideren 30 dies de tractament oral.						
*****Per a la taula es calcula sobre la dosi de manteniment. En general el primer dia s'indica una dosi de càrrega (Ex: 70 mg de Caspofungina, 6 mg/Kg de Voriconazole).						

Cost/eficàcia incremental. Exemple:

- Voriconazole versus Anfotericina B en aspergil·losi invasora.

Tenint en compte només el cost del medicament, a partir de les dades d'eficàcia i d'NNT de l'assaig Herbrecht R, et al N Engl J Med 2002;347:40, tindríem un cost/eficàcia incremental de l'ordre de 35.000 € per curació i de 56.000 € per mort evitada si empram Voriconazole i prenim com a referent l'Anfotericina B deoxicolat. Tanmateix ja que l'estàndard actual en alguns centres hospitalaris és una Anfotericina B associada a lípids, i assumint una mateixa eficàcia d'aquestes formulacions que amb l'Anfotericina B deoxicolat, el cost/eficàcia incremental

Comissió de Farmàcia: selecció de medicaments
XIII Jornada Serveis de Farmàcia d'Hospitals Comarcals de Catalunya
Olot, octubre 2003

estimat, en el cas d'emprar Voriconazole en lloc d'aquesta formulació, comportaria un estalvi de 22.500€ a 44.100€ per curació i de 36.000€ a 70.000€ per vida guanyada.

Una estimació més real hauria de tenir en compte els altres recursos emprats i els efectes secundaris, especialment la insuficiència renal.

La principal limitació per efectuar una estimació correcta de l'impacte, als costos de farmàcia, derivat de la introducció dels nous antifúngics se centra en la falta d'estudis farmacoeconòmics que incloguin totes les variables que s'han de considerar (costos directes globals, costos tangibles i intangibles, anàlisi del cost/utilitat, etc.).

	Cost 30 dies Voriconazole €	Cost 30 dies Anfotericina b €	NNT	Cost/Eficàcia Incremental €
Resposta favorable	7.200 €	Deoxicolat 127 €	5	+35.365 €
		Liposomal 16.019 €		-44.095 €
		Comp. Lipídic 11.702 €		-22.510 €
Mort	7.200 €	Deoxicolat 127 €	8	+56.584 €
		Liposomal 16.019 €		-70.552 €
		Comp. Lipídic 11.702 €		-36.016 €

APARTAT 3. Posicionament terapèutic

L'Aspergil·losi invasora en els pacients amb neoplàsies hematològiques o trasplantaments al·logènics:

- Voriconazole.
- Alternativa en pacients amb aclariments de creatinina inferiors a 50 ml/min i que no tolerin la via oral: Caspofungina.

Aspergil·losi invasora en pacients ingressats en UCI:

- Ventilació mecànica: Anfotericina B deoxicolat *+ Caspofungina o Voriconazole. Alternativa: Caspofungina + Voriconazole.
- Sense ventilació mecànica: Anfotericina B deoxicolat*.
- Sense ventilació mecànica i intolerància a Anfotericina B: Voriconazole.
- Sense ventilació mecànica i insuficiència renal: Caspofungina.

*Anfotericina B liposomal en aquells casos en els quals el pacient presenta una creatinina basal superior a 2,5 mg/dl o que s'observi que s'ha doblat el valor de la creatinina basal durant el tractament amb Anfotericina B deoxicolat.

Limitació: l'associació d'antifúngics és recomanada en les conferències de consens. Tanmateix, manquen estudis que avalin aquesta recomanació

Candidosi invasora:

- Fluconazole 400-600 mg/24h
- Alternativa: Anfotericina B deoxicolat
- Insuficiència renal: Caspofungina
- Pacients amb tolerància a la via oral i resistència al Fluconazole: Voriconazole.