

S. Cesaro,¹
C. Stenghele¹

¹Oncoematologia Pediatrica,
Dipartimento di Pediatria,
Padova

L'aspergillosi invasiva nel paziente oncoematologico: studi clinici ed evidenze terapeutiche



Introduzione ed aspetti epidemiologici

Le infezioni fungine invasive (IFI) rappresentano una causa importante di morbilità e mortalità nei pazienti oncoematologici. Recenti dati epidemiologici hanno mostrato un aumento nell'ultimo ventennio delle IFI causate da muffe (2,9%, la maggior parte delle quali sono provocate da ceppi di *Aspergillus spp.*) rispetto alle IFI provocate da *Candida spp.* (1,6%).^{1,2} Un recente studio retrospettivo su 166 pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) dal 2000 al 2003 ha mostrato un'incidenza delle IFI aspergillari del 23% nel trapianto allogenico e dell'8% nel trapianto autologo mentre l'incidenza delle IFI da *Candida spp.* sono risultate inferiori e rispettivamente del 3% e del 2%.³ L'introduzione in profilassi del fluconazolo, farmaco attivo contro i ceppi di candida e altri lieviti ma non contro i ceppi di *Aspergillus* e altre muffe, ha certamente giocato un ruolo in queste modifiche epidemiologiche, assieme all'aumento della popolazione a rischio dovuto al maggior uso di trattamenti chemioterapici più intensi o più immunosoppressivi. Gli studi cli-

nici sulla profilassi con fluconazolo nei pazienti sottoposti a TCSE si sono dimostrati efficaci nel ridurre significativamente le candidasi sistemiche, la mortalità associata a candidasi, la mortalità precoce (entro il giorno +110) post-TCSE e la colonizzazione da candida.^{4,6} Quest'ultimo effetto è stato riportato anche in pazienti ematologici neutropenici.^{7,8} Nonostante sia stata dimostrata una riduzione della mortalità complessiva da *Candida spp.* nel corso degli anni '90 la mortalità da IFI è continuata ad aumentare per effetto delle infezioni da *Aspergillus spp.* e da altre muffe rare come il *Fusarium spp.* e lo *Scedosporium spp.* che non sono sensibili al fluconazolo.⁹⁻¹¹ Uno studio americano ha documentato un'aumento del 357% della mortalità associata ad aspergillosi invasiva 1980 al 1997.⁹

Gli studi epidemiologici in pazienti pediatrici rivelano un'incidenza del 5-13% delle IFI aspergillari in pazienti sottoposti a TCSE^{12,13} mentre l'incidenza è variabile in altre categorie di immunodepressi: 8% nelle mielodisplasie, 6-7% nelle malattie granulomatosi croniche, 4% nelle leucemie mieloidi acute, 1% nelle leucemie linfoblastiche acute. L'incidenza di IFI aspergillari è invece inferiore all'1% in pazienti pedia-

trici con tumore solido (0.1%), linfoma (0.4%) e trapianto di organo solido (0.3%).

L'analisi di 666 casi pediatrici di IFI aspergillari diagnosticati tra 152.231 pazienti pediatrici immunocompromessi ricoverati negli ospedali USA nel corso dell'anno 2000 ha mostrato che il 74% dei casi è stata diagnosticata in pazienti con tumore (di cui il 57% in pazienti con leucemia acuta); il 15% dei casi in pazienti sottoposti a TCSE (quasi esclusivamente allogenico) e l'1% in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido.¹⁴

La mortalità associata ad IFI aspergillari in ambito pediatrico è elevata e varia dal 68% all'87% anche se questi dati derivano da studi retrospettivi relativi a periodi in cui l'unica terapia disponibile era l'amfotericina B o a gruppi di pazienti a prognosi peggiore come i pazienti sottoposti a TCSE allogenico.^{13,15-17} Più recentemente la mortalità ospedaliera associata ad IFI aspergillare è risultata complessivamente del 18% (immunodeficienze 6%; tumori solidi 18%; leucemie acute 20-21%, linfomi 29%; trapianto d'organo 33%) con valori massimi del 45% nei pazienti sottoposti a TCSE allogenico. Inoltre, nei pazienti con diagnosi di IFI aspergillare è stata riportata una degenza ospedaliera maggiore, 16 contro 3 giorni, e ad una mortalità superiore, 21% contro 1%, rispetto ai pazienti di controllo che avevano la stessa patologia di base ma non hanno sviluppato IFI.¹⁴

Terapia delle IFI

La recente introduzione di nuove molecole attive contro i ceppi di aspergillo ed altre muffe ha aumentato le opzioni terapeutiche per il trattamento delle IFI. I farmaci attualmente disponibili sono, oltre alle formulazioni liposomiale (Ambisome) o lipidica di anfotericina B, il voriconazolo, la caspofungina e il posaconazolo. Tutti questi farmaci hanno indicazione per le IFI aspergillari refrattarie al trattamento di prima

linea con percentuali di successo (risoluzione dell'infezione o miglioramento) del 40-50%.¹⁸⁻²¹ L'impiego pediatrico del posaconazolo è al momento limitato dalla mancanza di dati sulla posologia soprattutto nei pazienti al di sotto degli 8 anni di età.

Gli unici 2 farmaci che sono stati valutati nella terapia di prima linea delle IFI aspergillari mediante studi prospettici, randomizzati, di fase III sono ad oggi il voriconazolo e l'Ambisome.

Lo studio di Herbrecht et al. ha dimostrato una superiorità del voriconazolo rispetto all'anfotericina B nella terapia di prima linea delle IFI aspergillari in un gruppo di 277 pazienti affetti perlopiù da neoplasia o sottoposti a TCSE. Dopo 12 settimane di terapia la percentuali di successo del trattamento era del 52.8% per il voriconazolo e del 31.6% per l'amfotericina B mentre la sopravvivenza complessiva è risultata del 70.8% per il voriconazolo e del 57.9% per l'anfotericina B. La maggior efficacia del voriconazolo si associava inoltre ad una minore incidenza di effetti avversi eccettuato i disturbi visivi transitori caratteristici del voriconazolo (22). Il numero di pazienti pediatrici arruolati nello studio è stato limitato in quanto il reclutamento era riservato a pazienti di età > 12 anni. Il voriconazolo ha numerose interazioni farmacologiche (ciclosporina, tacrolimus, barbiturico, inibitori di pompa protonica, chemioterapici come la vincristina) che possono esporre il paziente ad un maggior rischio di tossicità d'organo o rendono necessario un controllo clinico stretto. Inoltre, non è attivo contro gli zigomiceti che sono una causa emergente di IFI non aspergillari.

L'Ambisome presenta una tossicità inferiore rispetto all'amfotericina B desossicolato ed ha un largo spettro di attività che lo rendono ideale nel trattamento delle IFI specialmente nei casi in cui non viene identificato l'agente causale. Il dosaggio raccomandato per il trattamento delle IFI aspergillari è di 3-5 mg/kg/die ma studi sugli animali hanno suggerito una potenziale maggiore efficacia per dosaggi superiori. Cornely e coll.

hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio prospettico di fase III su 201 pazienti con IFI da muffe (nel 97% dei casi erano IFI aspergillari) in cui veniva confrontato l'efficacia e la sicurezza di 3 mg/kg/die contro 10 mg/kg/die di Ambisome somministrati nei primi 14 giorni dalla diagnosi dell'infezione, seguiti poi da 3 mg/kg/die. Nel 93% dei casi si trattava di pazienti affetti da neoplasie ematologiche e nel 73% dei casi vi era una neutropenia grave. Nel 17% dei casi si trattava di IFI in pazienti sottoposti a TCSE allo genico.

Il successo del trattamento a 12 settimane dall'inizio dell'Ambisome è stato del 50% per il braccio a 3 mg/kg/die e del 46% per il braccio a 10 mg/kg/die mentre la sopravvivenza è stata rispettivamente del 72% e del 59%. Il braccio a 10 mg/kg/die si è associato ad una maggiore incidenza di effetti avversi, in particolare la nefrotossicità e l'ipokaliemia, che ha determinato una maggiore incidenza di sospensioni per tossicità del farmaco: 32% nel braccio 10 mg/kg contro 20% nel braccio 3 mg/kg (23). La posologia di 10 mg/kg/die di Ambisome non si è associata a significative differenze in termini di efficacia mentre la maggiore tossicità e in definitiva il maggiore costo rappresentano dei punti a sfavore per il suo impiego nella terapia di prima linea delle IFI aspergillari. Il braccio di 3 mg/kg/die di Ambisome invece ha dimostrato un'efficacia del tutto sovrapponibile al braccio con voriconazolo dello studio di Herbrecht et al. e indirettamente un profilo di sicurezza e tossicità migliore del braccio con amfotericina B desossicolato dello stesso studio.

Anche nello studio di Cornely e coll. il numero di pazienti pediatrici era molto limitato, solo 6 dei 201 pazienti arruolati (3%). In realtà non vi sono studi pediatrici sulle IFI aspergillari e i dati sono limitati anche per altre tipi di infezioni fungine come le candidemie o le infezioni fungine presunte nei pazienti con febbre persistente e neutropenia. I dati di efficacia e tossicità (e spesso la posologia ottimale) sono in genere estrapo-

lati da studi condotti nella popolazione adulta anche se la farmacocinetica degli antifungini in età pediatrica è differente e tale da richiedere indicazioni di dosaggio differenti rispetto agli adulti (vedi il dosaggio del fluconazolo e della caspofungina nel neonato o del voriconazolo per i pazienti al di sotto dei 12 anni di età). Per alcuni nuovi farmaci come il posaconazolo, il ravuconazolo, la micafungina e l'anidulafungina i dati pediatrici di farmacocinetica, efficacia e sicurezza sono attualmente preliminari o mancanti.²⁴

In conclusione, il trattamento delle IFI è un campo in rapida evoluzione ma richiede ancora molti sforzi in termini di ricerca clinica e farmacologica per definire l'impatto dei nuovi farmaci in termini di efficacia, tossicità, sicurezza e costi in ambito pediatrico. L'Ambisome a 3 mg/kg/die è una valida opzione terapeutica per il trattamento di prima linea delle IFI aspergillari.

Bibliografia

1. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM 2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
2. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006;91:986-989.
3. Post MJ, Lass-Floerl C, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single-center study of 166 transplanted patients. *Transplant Infect Dis* 2007; 9: 189-195.
4. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:845-851.
5. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation- a prospective, randomized, double-blind study.

- J Infect Dis 1995;171:1545–1552.
6. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055–2061.
 7. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukaemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Ann Intern Med* 1993;119:495–503.
 8. Laverdiere M, Rotstein C, Bow EJ, et al. Impact of fluconazole prophylaxis on fungal colonization and infection rates in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:1001–1008.
 9. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis*. 2001;33:641–647.
 10. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1172–1177.
 11. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309–316.
 12. Marr K, Carter R, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34:909–917.
 13. Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Vetteranta K, Saxen H. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone marrow transplant* 2000; 26:999–1004.
 14. Zaotis TE, Heydon K, Chu JH, et al. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in United States, 2000. *Pediatrics* 2006; 117:711–716.
 15. Lin SJ, Schranz J, Teusch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32:358–366.
 16. Abbasi S, Shenep JK, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999;29:1210–1219.
 17. Groll AH, Kurz M, Schneider W, et al. Five-year survey of invasive aspergillosis in paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long-term survival*. *Mycoses* 1999; 42:431–442.
 18. Ng TT, Denning DW. Liposomal amphotericin B (Ambisome) therapy in invasive fungal infections: evaluation of United Kingdom compassionate use data. *Arch Intern Med* 1995; 155:1093–1098.
 19. Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:167–174.
 20. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant to conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1550–1563.
 21. Walsh TJ, Raad I, Patterson T, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2–12.
 22. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408–415.
 23. Cornely O, 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;44:1289–1297.
 24. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics* 2007; 119: 776–784.