

CASPOFUNGIN – ANTIFUNGIC DE ULTIMĂ GENERAȚIE

A. Streinu-Cercel*, Cristina Popescu**, G.A. Popescu***

REZUMAT

Caspofungin este o echinocandină cu activitate fungicidă ce acționează asupra a numeroase specii de fungi precum: *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*. Caspofungin inhibă 1,3-D-glucan sintetaza, distrugând astfel peretele bacterian. Nu au fost determinate valorile CMI care să claseze fungii în sensibili și rezistenți la caspofungin.

Caspofungin este comparabil ca eficiență cu amfotericina B și itraconazolul împotriva majorității speciilor de *Candida* și *Aspergillus*. Caspofungin a fost recent aprobat pentru a fi utilizat la pacienții cu aspergiloză invazivă, refractară la alte preparate antifungice.

Cuvinte cheie: echinocandine, caspofungin, infecții fungice invazive.

ABSTRACT

Caspofungin - a last generation antifungal

Caspofungin is an echinocandin with fungicidal activity against a wide spectrum of pathogens: *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp. Caspofungin inhibits the enzyme 1,3-D-glucan synthase and disrupting the fungal cell wall. Interpretative breakpoints for caspofungin acetate have not been determined.

Caspofungin is comparable to amphotericin B and itraconazol against most *Candida* spp at concentration of less than 1-2 mg/l. Caspofungin demonstrated potent activity against *Aspergillus* spp.

Caspofungin was recently approved for use in the treatment of invasive aspergillosis in patients who are refractory to or intolerant of other therapies.

Key words: echinocandine, caspofungin, fungal infections.

A. Importanța infecțiilor fungice:

Creșterea incidenței infecțiilor fungice în general și a celor invazive în special, reprezintă argumente suficiente pentru descoperirea de noi molecule, ideale fiind acelea care au spectru larg, au efecte adverse reduse, se pot administra atât oral cât și injectabil.

Astfel, diferite statistici efectuate în privința infecțiilor fungice demonstrează importanța studierii acestora: în Europa, *Candida* spp reprezintă a 8-a cauză de hemoculturi pozitive (3%) și a 7-a cauză infecțioasă de deces; de asemenea s-a constatat că 11% dintre transplantați fac o aspergiloză invazivă. Pe de altă parte, resursele terapeutice sunt insuficiente ca număr, grefate de toxicitate uneori extrem de importantă (Amfotericina B), și nu sunt la adăpost față de selectarea de tulpini rezistente.

În 1999, Rees și colaboratorii⁽¹⁹⁾ au studiat epidemiologia infecțiilor fungice invazive, precum și letalitatea legată de acestea (tabel 1).

Tabel 1 Incidența infecțiilor micotice invazive într-o populație generală

Fungi	Nr. cazuri per milion per an	Rata decesului la primul episod
<i>Candida</i> spp	73	34%
albicans	37	38%
non-albicans	36	30%
<i>Cryptococcus</i>	66	13%
<i>Aspergillus</i>	12	23%
Zygomycosis	1,7	30
<i>Malassezia Furfur</i>	<1	-

Desigur că majoritatea infecțiilor fungice invazive apar la pacienții cu diferite stări de imunodepresie. În tabelul 2⁽¹⁹⁾ sunt prezentate principalele infecții fungice în funcție de cauza de imunodepresie:

* Dr. Adrian Streinu-Cercel, Director general al Institutului de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș", profesor universitar UMF "Carol Davila" București

** Dr. Cristina Popescu, asistent universitar UMF "Carol Davila" București, medic primar Institutul de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș"

*** Dr. Gabriel Adrian Popescu, Șef de lucrări UMF "Carol Davila" București, medic primar Institutul de Boli Infecțioase "Prof. dr. Matei Balș"

Tabel 2

Infecții fungice și cauza de imunodepresie

Imunodepresia	Fungi	Procent
Infecție HIV	Aspergillus	33%
	Candida spp	58%
	mai ales C. tropicalis	21%
Tumori solide	Aspergillus	15%
	Candida spp	79%
	mai ales C. tropicalis	32%
Leucemii, limfoame	Aspergillus	16%
	Candida spp	20%
Dializați	Aspergillus	15%
	Candida spp	17%
Diabetici	Aspergillus	5%
	Candida spp	54%
	mai ales C. glabrata	

B. Date generale:

Echinocandinele împreună cu pneumocandinele reprezintă o clasă nouă de agenți antifungici, având un mecanism de acțiune distinct⁽¹⁵⁾. Ele acționează prin inhibarea 1,3-D-glucan sintetază, enzimă care există doar în celulele fungice și care realizează încorporarea glucozei în glucanul peretelui fungic. Acest mecanism de acțiune implică două avantaje majore:

- are efecte adverse reduse (neacționând pe celulele umane)
- rezistență neîncrucișată cu alte antifungice (fiind singurul care inhibă sinteza peretelui fungic)

Au fost sintetizate 3 molecule antifungice în cadrul acestei clase: caspofungin, anidulafungin, micafungin. Singurul preparat înregistrat în prezent este caspofunginul^(4, 5, 25).

Spectrul de activitate al caspofunginului include^(4, 5, 25):

- Aspergillus spp
- Candida spp, chiar și cele rezistente la azoli
- Histoplasma spp
- Pneumocystis carinii

FDA a aprobat utilizarea de caspofungin doar în aspergilozele invazive la care alte tratamente s-au dovedit ineficiente. Nu a fost aprobat drept tratament de primă intenție în aspergiloza invazivă și nici pentru infecții cu Candida spp, deși este activ atât in vitro cât și in vivo împotriva acestora.

Trebuie menționate două limite ale produsului:

- nu este activ pe Cryptococcus spp
- nu poate fi administrat oral.

C. Farmacocinetică:

Cunoașterea farmacocineticii caspofunginului este datorată în special studiilor lui Stone^(21, 22, 23). Parametrii determinați sunt prezentați în tabelul 3. Valorile înregistrate sunt argumente puternice în favoarea:

- administrării într-o priză unică zilnică (în raport cu T_{1/2} mare, efect postantifungic asupra Candida spp)
- utilitatea unei perioade de încărcare, cu durată limitată, dată fiind saturarea relativ rapidă a mecanismului de acumulare

Tabel 3

Farmacocinetica

Parametru	Valori
T _{1/2}	9-10 ore
Legare de proteine plasmatic	80-97%
Clearance plasmatic	11 ml/min
C "trough" după prima priză	1,36 ± 0,3 mg/l
C "trough" după 14 zile de tratament	2,66 ± 0,55 mg/l
Rata de acumulare la 14 zile	39%
Rata de acumulare la 21 zile	47%
AUC vârstnic/adult	1,28

* AUC - area under curve

Haidu și colaboratorii⁽¹³⁾ au studiat penetrabilitatea tisulară a caspofunginului la animale de laborator. După injectare intraperitoneală s-a măsurat concentrația plasmatică, precum și concentrația în organele vitale. S-au constatat concentrații tisulare net superioare celor plasmatic: de 16 ori mai mare în țesut hepatic, de 3 ori mai mare la nivel renal, de două ori mai mare la nivel colonic.

Calea exactă de eliminare nu a fost încă precizată; se pare că prin metabolizare hepatică și doar 3% eliminare urinară sub formă activă⁽²³⁾.

D. Activitate in vitro, comparativ cu alți agenți antifungici⁽⁷⁾:

Determinarea CMI se face prin metode aprobate de National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Pentru a stabili metoda optimă de determinare a CMI pentru caspofungin, CMI a fost definit în trei moduri diferite^(3, 5, 6, 16, 17):

- cea mai mică valoare a concentrației care inhibă 100% dezvoltarea vizibilă a germenilor, prin comparație cu un martor;
- cea mai mică concentrație care inhibă 80% din creșterea germenilor prin inspecție vizuală comparativ cu un martor;
- cea mai mică concentrație care inhibă 80% din creșterea microbiană determinată prin spectrofotometrie.

În urma analizei s-a ajuns la concluzia că ultimele două metode se corelează cel mai bine cu activitatea antifungică și cu CMF (concentrația minimă fungicidă), în timp ce prima metodă tinde să subestimeze activitatea echinocandinelor.

Ernst EJ și colaboratorii au publicat în 2001 un review cu privire la activitatea in vitro a principalelor preparate

antifungice, arătând după cum reiese din tabelul de mai jos, CMI_{90} și intervalul în care s-a situat CMI pentru diferite specii fungice izolate de la pacienți cu infecții sistemice fungice, cu boală fungică localizată sau doar cu colonizare asimptomatică.

Tabel 4

Activitatea in vitro comparativ cu alte preparate antifungice

Fungi	Caspofungin			Fluconazol			Itraconazol			Voriconazol		
	Nr.	MIC_{90}	interval	Nr.	MIC_{90}	interval	Nr.	MIC_{90}	interval	Nr.	MIC_{90}	interval
<i>A. flavus</i>	8	NA	<0,09-3,12	NA			31	0,5	0,125-1	31	0,5	0,125-0,150
<i>A. fumigatus</i>	8	NA	<0,09	NA			284	1	0,125-4	284	0,5	0,125-2
<i>C. albicans</i>	401	0,5	0,015-1	1201	64	0,125->128	1162	4	0,008->16	1508	0,125	0,008->16
<i>C. glabrata</i>	154	0,5	0,03-2	327	64	0,025->128	327	4	0,03->8	316	2	0,03-8
<i>C. tropicalis</i>	109	1	0,03-2	203	2	0,125->128	203	0,5	0,03->8	221	0,25	0,008->8
<i>C. parapsilosis</i>	1180	4	0,03-8	300	8	0,125->64	397	0,5	0,06-2	338	0,125	0,008-2
<i>C. krusei</i>	57	2	0,125-2	61	128	8->128	61	2	0,06-2	43	1	0,06-4

* MIC_{90} - în mcg/ml

* NA = not available

Se poate afirma că activitatea caspofunginului asupra *A. Fumigatus* și a *C. glabrata* este superioară comparativ cu celelalte preparate in vitro; în schimb o activitate mai redusă este înregistrată pentru *C. tropicalis* și *C. parapsilosis*. Relevanța clinică a acestor date este incertă, deoarece valorile-prag ale sensibilității la caspofungin nu au fost stabilite.

Date privind CMF a caspofunginului există doar pentru speciile de *Candida* - studiul Vazquez (determinarea este imposibilă pentru *Aspergillus*); rezultate obținute prin analiza a 108 sușe izolate din secreții patologice arată o eficiență remarcabilă și argumentează utilizarea și în situațiile de tulpini rezistente la fluconazol (tabel 5).

Tabel 5

CMF₉₀ a caspofunginei pentru *Candida*

Tulpina de <i>Candida</i>	CMF ₉₀ (mcg/ml)	CMF ₉₀ (mcg/ml)
<i>C. albicans</i> fluconazol-S	0,40	0,40
<i>C. albicans</i> fluconazol-R	0,40	0,40
<i>C. glabrata</i> fluconazol-S	0,20	0,40
<i>C. glabrata</i> fluconazol-R	0,40	0,40
<i>C. kefyr</i>	0,20	0,40
<i>C. krusei</i>	0,80	1,6
<i>C. parapsilosis</i>	0,20	0,40
<i>C. guilliermondii</i>	1,6	6,25
<i>C. lusitaniae</i>	0,80	1,6

a. Activitatea in vitro asupra *Candida* spp:

Studierea in vitro a caspofunginului^(4, 6, 15) a arătat o potență cel puțin egală cu a azolilor (atât cei consacrați, de tipul itraconazol sau fluconazol, cât și a celor aflați încă în studiu de tipul Voriconazol) și a amfotericinei B în cazul infecțiilor cu *Candida albicans*, *glabrata* și *tropicalis*, cu CMI sub 1 mg/l. Ca și amfotericina B, caspofungin nu este afectat de rezistența la fluconazol, fiind activ atât pe tulpinile fluconazol-rezistente cât și pe cele fluconazol sensibile de *Candida albicans*.

Împotriva *C. krusei* caspofungin^(3, 4, 15) este comparabil din punct de vedere al CMI_{90} (1-2 mg/l) cu amfotericina B (0,5-2 mg/l), itraconazol (2 mg/l) și voriconazol (1 mg/l), însă ceva mai puțin activă decât alte echinocandine încă în curs de evaluare (LY303366 cu CMI_{90} 0,5-1 mg/l).

Împotriva a 53 tulpini de *C. lusitaniae* caspofungin are cel mai mic CMI (0,5-2 mg/l), activitatea fiind comparabilă cu cea a amfotericinei B (2 mg/l), fluconazolului (2 mg/l) și LY303366.

Împotriva *C. parapsilosis* (15, 16) Voriconazol are cea mai bună activitate (CMI_{90} - 0,06 mg/l), urmat de itraconazol (CMI_{90} - 0,25-0,5 mg/l) și de caspofungin (CMI_{90} - 0,5-4 mg/l).

Împotriva *C. guilliermondii*⁽¹⁸⁾, caspofungin are activitate slabă comparativ cu amfotericina B și itraconazolul.

Oricum caspofungin s-a dovedit a fi fungicid împotriva majorității speciilor de *Candida*, la concentrații mai mici de 1-2 mg/l. În concordanță cu aceste afirmații, Bartizal și colaboratorii⁽⁴⁾, precum și alți investigatori, au raportat că CMF_{90} între 0,125-1 mg/l pentru *C. albicans*. Totodată s-a constatat că rata de fungicide a caspofunginului este mai lentă și mai prelungită decât cea a amfotericinei B, în ciuda CMF_{90} care sunt comparabile pentru cele două preparate.

Eficiența caspofunginului este crescută de prezența efectului postfungic, demonstrat de Ernst și colaboratorii în cazul *Candida* spp: pentru concentrații maxime ce depășesc CMI, efectul postfungic este de 12-16 ore⁽⁸⁾.

b. Activitate împotriva *Aspergillus spp*:

Pfaller și colegii au arătat o valoare CMI₉₀ la caspofungin de 0,12 g/l, atât pentru *Aspergillus flavus* cât și pentru *Aspergillus fumigatus*^(16, 17).

Caspofungin a arătat o activitate superioară pe *Aspergillus spp*, comparativ cu itraconazolul, amfotericina B și flucitozina.

Există însă studii care arată că determinarea CMI pentru *Aspergillus* este greșită de erori și dificil de interpretat. Astfel extinderea studiilor la animalul de laborator ar putea fi superioară pentru determinarea spectrului de activitate.

Un studiu in vitro efectuat pe 86 tulpini de *Aspergillus (fumigatus, flavus, niger, terreus)* izolate de la 34 pacienți aflați într-un studiu de fază III. CMI₁₀₀ și CMI₈₀ au fost determinate la 24 și la 48 de ore. Caspofungin a arătat o bună activitate, cu CMI₈₀ sub 1 mcg/ml la 24 ore pentru toate speciile testate.

c. Activitate împotriva *Histoplasma spp*⁽⁹⁾:

Espinel-Ingroff a găsit un CMI al caspofunginului pentru *H. Capsulatum* de 1,3 mg/l. De asemenea se constată o activitate mai slabă în aceste situații comparativ cu amfotericina B.

d. Activitate împotriva altor fungi:

Datorită mecanismului de acțiune, fungii care nu conțin în cantitate mică 1,3-D-glucan sintetază, sunt rezistenți la caspofungin. De aceea caspofungin nu este activ pe *Cryptococcus neoformans*. Deși metodele de testare a sensibilității *Cryptococcus* la caspofungin sunt precar standardizate, Bartizal și colegii au demonstrat caspofungin ca fiind de 16-64 ori mai puțin potentă comparativ cu amfotericina B.

Testarea caspofunginului împotriva unei largi varietăți de fungi (51 de tipuri diferite) a indicat CMI₉₀ mai mare de 8 mg/l^(16, 17). Totuși, s-a constatat că ar fi mai active decât amfotericina B împotriva: *Acremonium*, *Paecilomyces spp*, *Pseudallescheria boydii*. Amfotericina B s-a dovedit a fi superioară caspofunginei împotriva: *Fusarium* și *Rhizopus spp*.

Rezistența:

Bartizal și colaboratorii⁽⁴⁾ au încercat să inducă rezistența la caspofungin prin expunerea continuă la doze subinhibitorii, a izolatelor de *C. albicans*. După 40 de pasaje, nu se constată modificări consistente ale CMI: inițial - 0,06 mg/l, ulterior - 0,125 mg/l.

Nu au fost încă publicate cazuri de rezistență la caspofungin, în afara laboratorului.

E. Studii la animalele de laborator:

Activitatea in vitro a caspofunginului a fost confirmată pe model animal pentru câteva infecții fungice precum:

candidoze, aspergiloze și histoplasmoze.

a. Graybil și colaboratorii^(11, 12) au fost primii care au raportat eficacitatea caspofunginului în tratamentul infecțiilor cu *Candida* rezistent la fluconazol pe un model murin. La doze mici, de sub 0,0125 mg/kg caspofungin a fost capabil să prelungească supraviețuirea la șoareci imunocompetenți (IC), comparativ cu un lot martor de șoareci netratați (durata medie de supraviețuire a fost de 16,7 zile vs. 7,5 zile). Rezultate comparabile s-au obținut la șoareci neutropenici (ID) care au primit 0,05 mg/kg caspofungin, deși diferențele în aceste situații nu au o semnificație statistică certă. Autorii au concluzionat că eficacitatea caspofunginului ar putea fi redusă în cazul pacientului neutropenic.

b. Eficiența caspofunginului și a fluconazolului în tratamentul infecțiilor cu *C. krusei* și *C. glabrata* a fost studiată pe un model murin⁽¹¹⁾. Caspofungin a fost eficace atât la șoarecii imunocompetenți (IC) cât și la imunodeprimați (ID), în timp ce fluconazolul a fost eficace doar la șoarecii imunocompetenți. În continuare s-au utilizat doze mai mari de caspofungin: 2 mg/kg/zi pentru infecții cu *C. krusei* și 5 mg/kg/zi în infecții cu *C. glabrata*. La aceste doze se constată reducerea numărului de fungi în parenchimul renal însă fără reducerea numărului de fungi de la nivel splenic.

c. Un alt studiu pe model animal examinează infecții cu *Candida spp*, *Aspergillus* și *Cryptococcus* în vederea stabilirii dozelor care "salvează" 50% (ED₅₀) respectiv 90% (ED₉₀) dintre șoareci⁽¹⁾.

Aceste doze sunt prezentate în tabelul 6.

d. Rolul caspofunginului a fost demonstrat în studii efectuate pe animale de laborator și în ceea ce privește histoplasmoza. La o doză de 0,05 mg/kg, a prelungit semnificativ durata de supraviețuire la șoarecii IC, dovedindu-se o reducere netă a colonizării ficatului și a splinei; aceste efecte nu au fost dovedite la șoarecii ID. Caspofungin este inferior amfotericinei B în cazul infecțiilor cu *Histoplasma*, în special în cele pulmonare.

F. Studii clinice:

Informațiile cu privire la studierea in vivo a caspofunginului sunt limitate existând puține studii care să aprecieze eficiența și tolerabilitatea produsului.

a. Eficacitate:

I. Utilizarea în infecții cu *Candida*:

Villanueva⁽²⁴⁾ și colaboratorii au comparat într-un studiu randomizat, dublu orb, caspofungin și amfotericină B în tratamentul candidozei esofagiene, în vederea aprecierii eficienței și tolerabilității noului antifungic. Au fost analizați 128 pacienți cu candidoză esofagiană documentată endoscopic, care au fost împărțiți în trei subloturi: 46 au primit caspofungin 50 mg/zi,

Eficiența la animalul de laborator

Fungi	ED ₅₀ la IC	ED ₅₀ la ID	ED ₉₀ la IC	ED ₉₀ la ID
<i>C. albicans</i>	0,04 mg/kg	0,1 mg/kg	0,33 mg/kg	0,33 mg/kg
<i>C. tropicalis</i> <i>C. glabrata</i>	-	-	0,03 mg/kg	0,03 mg/kg
<i>C. parapsilosis</i>	-	-	1 mg/kg	1 mg/kg
<i>Aspergillus</i>	0,02 mg/kg	0,08 mg/kg	0,24 mg/kg	0,24 mg/kg
<i>Cryptococcus</i>	Leziuni grave incompatibile cu supraviețuirea chiar la doze de 40 mg/kg/zi			

28 caspofungin 70 mg/zi și 54 amfotericina B 0,5 mg/kg/zi. Ponderele pacienților cu afecțiuni severe a fost similară în cele două loturi. Durata tratamentului a fost de 14 zile. 101 pacienți au avut infecții doar cu *C. albicans*, 16 au prezentat o asociere *C. albicans* plus alte *Candida*, 2 - asociere de două specii de *Candida*, altele decât *albicans* și un pacient infecție cu *C. krusei*.

122 de pacienți au primit cură completă de 14 zile și s-au prezentat și la vizita ce a avut loc la 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului. 9 pacienți au fost considerați drept "eșec terapeutic" (5 dintre cei ce au primit 50 mg de caspofungin și 4 dintre cei ce au primit amfotericina B). Acești pacienți au primit azoli.

Eficiența a fost apreciată din punct de vedere: clinic (remisia simptomelor), endoscopic și microbiologic (fig. 1).

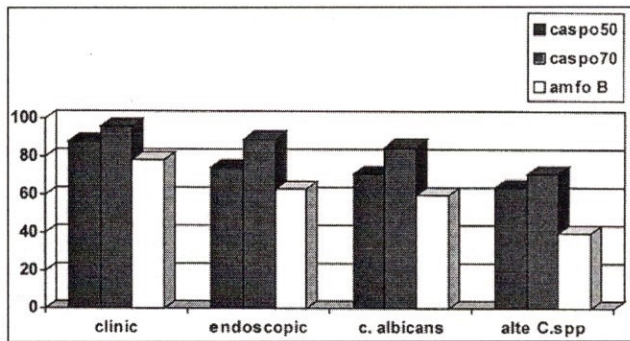


Fig. 1 Eficiența caspofungin vs. Amfotericina B

Se poate observa că eficiența caspofunginului este cel puțin similară cu cea a amfotericinei B în esofagita cu *Candida* spp.

II. Utilizarea în aspergiloză:

Hoang a studiat caspofungin la 56 de pacienți cu aspergiloză invazivă ce fusese refractară la alți agenți antifungici. Posologia utilizată a fost standard, 70 mg în prima zi, apoi 50 mg/zi. Durata medie de administrare a fost de 31 zile, cu o durată maximă de 162 de zile. 22 pacienți din 45, care au primit cel puțin 7 zile de tratament, au avut răspuns favorabil la terapie.

69 de pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 18-80 ani, cu aspergiloză invazivă au fost înrolați în studii deschise de non-comparative pentru evaluarea siguranței, tolerabilității și eficacității caspofunginei.

Motivul pentru care acești pacienți au primit caspofungin au fost:

- 84% - refractari la alte tratamente antifungice
 - progresia bolii
 - eșec al administrării tratamentului inițial cel puțin 7 zile
- 16% - intoleranți la alte antifungice.

Majoritatea pacienților prezentau boli anterioare:

- boli maligne hematologice - 24 pacienți
- transplant de măduvă - 18 pacienți
- transplant de organ - 8 pacienți
- tumori solide - 3 pacienți
- alte cauze - 10 pacienți.

Durata medie a tratamentului a fost de 33,7 zile cu o variație de la 1 la 162 zile.

Ratele de răspuns favorabil pentru diverse categorii de pacienți au fost:

- pacienții care au primit cel puțin o doză de caspo-

- fungin 41% (26 din 63)
- pacienții care au primit peste 7 zile de caspofungin 50% (26 din 52)
- pacienții care au fost refractari la tratamentele anterioare 36% (19 din 53)
- pacienții care au fost intoleranți la preparatele anterioare 70% (7 din 10)
- pacienții cu boală pulmonară 47% (21 din 45)
- pacienții cu boală extrapulmonară 28% (5 din 18)
- pacienții cu afectare neurologică 2 din 8.

b. Tolerabilitate:

Tolerabilitatea preparatului a făcut subiectul părții a II-a a studiului lui Villanueva, principalele efecte adverse din punct de vedere clinic și paraclinic fiind prezentate în fig. 2 și fig. 3.

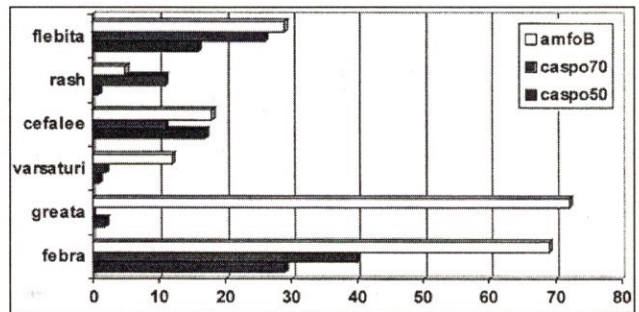


Fig. 2 - Efecte adverse - clinic

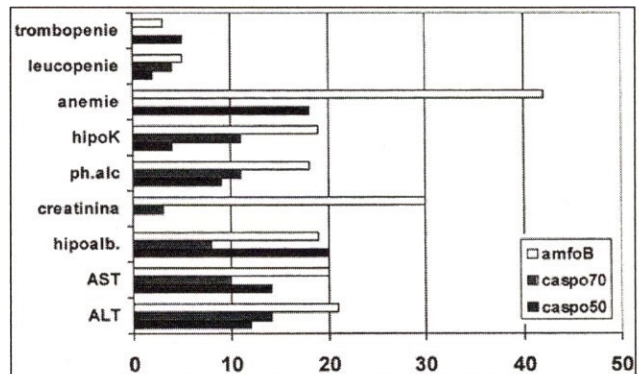


Fig. 3 - Efecte adverse - biologic

Se poate aprecia că tolerabilitatea caspofunginului este superioară amfotericinei B. De altfel în studiul prezentat, semnificativ mai mulți pacienți au întrerupt tratamentul din cauza efectelor adverse în cazul administrării amfotericinei B comparativ cu cei ce au primit caspofungin.

c. Indicații clinice, posologie:

Utilizarea caspofunginei este aprobată doar în cazul aspergilozelor invazive refractare la alte tratamente sau care apar la pacienți cu intoleranță la amfotericina B și/sau itraconazol. Deși eficient în infecții candidozice, prețul produsului nu permite în prezent utilizarea sa drept terapie de primă intenție; probabil că și în cazul unei extinderi a sferei indicațiilor clinice pentru care este aprobată utilizarea sa, aceasta va

cuprinde candidozele refractare la terapia cu azoli.

Caspofungin este un preparat de administrare intravenoasă, prin diluare în glucoză. În ziua 1 se recomandă o doză de încărcare de 70 mg priză unică, urmată de administrarea a 50 mg/zi dacă pacientul are sub 80 kg, sau se continuă cu 70 mg/zi la pacientul peste 80 kg.

Durata tratamentului va fi adaptată în funcție de situația clinică, recomandarea fiind de a continua administrarea încă 7 zile după rezoluția simptomelor.

Nu se recomandă modificarea dozelor la vârstnic sau în insuficiența renală; dozele vor fi ajustate în insuficiența hepatică cu scor Child peste 7 (doză de încărcare 70 mg apoi 35 mg/zi), și nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

G. Direcții de dezvoltare

1. Asocieri de antifungice

O foarte probabilă direcție de cercetare legată de caspofungin este cea a eficienței asocierilor de antifungice care să îl conțină. Datele disponibile până în prezent argumentează în favoarea unei asemenea utilizări:

a) In vitro

Testarea eficienței asocierilor:

- caspofungin + amfotericina B: în studiul efectuat de Arikian și colaboratorii pentru *Aspergillus* și *Fusarium* asocierea s-a dovedit sinergică în 9/14 cazuri și aditivă față de restul izolatelor⁽²⁾; de asemenea, caspofunginul potențează activitatea amfotericinei B asupra *Cryptococcus neoformans*⁽¹⁰⁾
- caspofungin + voriconazol: dintre mai multe alternative terapeutice antifungice, această asociere a fost singura care a permis sterilizarea focarelor tisulare de aspergiloză⁽¹⁴⁾.

b) experiența clinică - există câteva cazuri publicate în care asocierea caspofunginului cu alte antifungice a permis un succes terapeutic în situații în care monoterapia antifungică nu fusese eficientă⁽²⁰⁾.

Constituirea unei experiențe clinice în această privință va fi foarte dificilă având în vedere costurile ridicate ale antifungicelor noi: amfotericina liposomală, voriconazol, caspofungin și este de așteptat că semenea asocieri vor fi rezervate unui număr foarte redus de cazuri selectate (infecții fungice invazive la pacienți imunodeprimați la care monoterapia a eșuat).

2. Utilizare în infecțiile protetice

O deficiență importantă a azolilor, inclusiv a celor de ultimă generație, este ineficiența asupra biopeliculei candidozice dezvoltată pe un corp străin intravascular; studiul recent publicat de către Kuhn (2002) evidențiază eficiența caspofunginului în aceste situații, alături de amfotericina B. Având în vedere numărul important de endocardite și de infecții pe cateter venos central determinate de către *Candida* spp, este posibil ca în acest domeniu caspofungin să devină o terapie de primă intenție imposibil de contestat, cu atât mai mult cu cât rata efectelor adverse majore este mai redusă decât pentru amfotericina B.

Concluzii

Echinocandinele reprezintă o clasă de antifungice valoroase, cu un mecanism de acțiune care conferă activitate în cazul infecțiilor cu fungi multirezistenți. Pe lângă caspofungin au apărut preparate noi încă în curs de evaluare, care ar putea reprezenta terapia viitorului, având în vedere pe de o parte rezistența în creștere a fungilor la azolii clasici și pe de altă parte implicarea din ce în ce mai mare a fungilor în producerea infecțiilor sistemice severe. Desigur experiența clinică în domeniu nu este foarte vastă, așa încât studiile viitoare ne vor aduce mai multe informații privind eficiența preparatului.

BIBLIOGRAFIE:

1. Abruzzo GK, Flattery AM, Gill CJ et al. Evaluation of the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872): efficacies in mouse models of disseminated aspergillosis, candidiasis and cryptococcosis. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1997; 41: 2333-8.
2. Arikian S et al. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002; 46: 245-247.
3. Barchiesi F, Schimizzi AM, Fothergill AW et al. In vitro activity of the echinocandin antifungal, MK-0991, against common and uncommon clinical isolates of *Candida* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18: 302-4.
4. Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK et al. In vitro pre-clinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 2326-32.
5. Denning DW. Echinocandins and pneumocandins - a new antifungal class with a novel mode of action. *J Microb Chemother.* 1997; 40: 611-4.
6. Ernst EJ, Klepser ME, Ernst ME et al. In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 33: 75-80.
7. Ernst EJ et al. Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy* 21 (8s): 165s-174s, 2001.
8. Ernst EJ et al. Postantifungal effects of Echinocandin, azole and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, apr. 2000, p. 1108-1111.
9. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *L Clin Microbiol.* 1998; 36: 2950-6.
10. Franzot SP, Casadevall A. Pneumocandin L-743,872 enhances the activities of amphotericin B and fluconazole against *Cryptococcus neoformans* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41: 331-336.
11. Graybill JR, Bocanegra R, Luther M et al. Treatment of murine *Candida krusei* or *Candida glabrata* infection with L-743,872. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 1937-9.
12. Graybill JR, Najvar IK, Luther MF et al. Treatment of murine disseminated candidiasis with L-743,872. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 1775-7.
13. Hajdu R, Thompson R, Sundelof JG et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41: 2339-44.
14. Kirkpatrick WR et al. Efficacy of caspofungin alone

and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 2564-8.

15. **Marco F, Pfaller MA, Messer SA** et al. Activity of MK-0991 (L-743,872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against blood stream isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 31: 33-7.

16. **Pfaller MA, Jones RN, Doern GV** et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 35: 19-25.

17. **Pfaller MA, Messer SA, Gee S** et al. In vitro susceptibilities of *Candida dubliniensis* isolates tested against the new triazole and echinocandin antifungal agents. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 870-2.

18. **Pfaller MA, Marco F, Messer SA** et al. In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L743, 872), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus* and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998; 30: 251-5.

19. **Rees JR** et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the Dan Francisco Bay area, 1992-1993: result of population-based laboratory active surveillance. *Clinical Infectious Diseases*, 1998; 27: 1138-1147.

20. **Rubin MA, Carroll KC, Cahill BC.** Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans. *Clin Infect Dis*, 2002, 34: 1160-1161.

21. **Stone JA, Holland SD, Ju WD** et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of the antifungal agent MK-0991 in man. *Paper presented at 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* San Diego, CA; 1998 Sep 24-27. Abstract 117.

22. **Stone JA, Ballou CH, Holland SD** et al. Single-dose caspofungin pharmacokinetics in healthy elderly subjects. *Paper presented at 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Toronto, Ontario; 2000 Sep 17-20. Abstract 853.

23. **Stone JA, McCrea JB, Wickersham PJ** et al. Phase I study of caspofungin evaluating the potential for drug interactions with itraconazole, the effect of gender and the use of a loading dose regimen. *Paper presented at 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* Toronto, Ontario; 2000 Sep 17-20. Abstract 854.

24. **Villanueva** et al. A randomized double-blind study of Caspofungin vs. Amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis. *In CID nov.* 2001, vol. 33, no. 9, pp 1529-1536.

25. Caspofungin: L-743,872, MK 0991, MK 991. *Drugs R&D*, 1999; 1: 165-7.