

TERAPIA INFECȚIILOR FUNGICE SISTEMICE LA NOU NĂSCUT ȘI COPILUL MIC

S. Rugină¹, Claudia Simona Cambrea¹

¹ Universitatea „Ovidius” Constanța, Facultatea de Medicină, Clinica de Boli Infecțioase

Cuvinte cheie

infecții fungice sistemice, anti-fungice, doze pediatrice

Infecțiile fungice sunt o problemă serioasă a patologiei pediatrice atât la pacienții din ambulatoriu cât și la cei spitalizați. Candida este o cauză comună a infecțiilor fungice ale mucoasei orale (candidoza orală) și cutanate perineale la copiii nou născuți. Candidoza diseminată și candidemia au devenit o problemă importantă a secțiilor de terapie intensivă neonatală.

Infecțiile fungice la nou născut și copilul mic sunt asociate cu utilizarea agresivă a chimioterapiei, utilizarea antibioticelor cu spectru larg, utilizarea cateterizărilor intravasculare, imunodeficiența asociată HIV, nou născuți/prematuroși în terapie intensivă.

Amfotericina B, ce determină o importantă nefrotoxicitate și fluorocitozina erau inițial singurele medicamente disponibile pentru terapia infecțiilor fungice severe. Agenții noi au avut un impact major în abilitatea noastră de a trata mai sigur și mai eficient infecțiile fungice sistemice. Fluconazolul și triazolii au fost utilizați pentru tratamentul a > 20 milioane pacienți cu infecții cu candida în principal dar și a altor fungi. Cum era de așteptat rezistența la medicația anti-fungică a apărut ceea ce a dus la creșterea cercetării și dezvoltării a câtorva noi medicamente din clasa azolilor, dar și a altor clase.

Noile medicamente antifungice utilizate în terapia infecțiilor sistemice nu au doza pediatrică stabilită cu exactitate.

Systemic fungal infections therapy in new-born and infant

Fungal infections are a serious problem in outpatients and hospitalized paediatric patients. Candida is a common cause of oral mucous membrane infections (thrush) and perineal skin infections (candidal diaper dermatitis) in newborn infants. Disseminated candidiasis and candidemia have become a frequent problem in neonatal intensive care units.

These fungal infections in neonates and infants are associated with the aggressive use of chemotherapy, widespread use of broad spectrum antibiotics, extensive use of indwelling intravascular catheters, the immunodeficiency associated with AIDS and new borns in intensive care units.

Amphotericin B, which frequently causes serious nephrotoxicity, and 5-fluorocytosine were once the only drugs available to treat serious fungal infections. Newer agents have had a major impact on our ability to treat, more safely and effectively, local and systemic invasive fungal infections. Fluconazol, a triazole agent, has been used to treat > 20 million patients with primarily Candida and other yeast infections. As might be expected, antifungal resistance has emerged and has led to an increase in the development and marketing of several even newer azole drugs as well as other classes of antifungals. The paediatric dose for new antifungals used in therapy of systemic infections is not established yet.

Keywords

systemic fungal infection, anti-fungal drugs, paediatric dose

Adresa de contact:

Prof. Univ. Dr. Sorin Rugină

Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius” Constanța

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Str. Ferdinand nr. 100

900709 Constanța

e-mail: sorinrugina@yahoo.com

Fungii ca agenți patogeni sunt implicați din ce în ce mai des în complicațiile ce apar după transplantul de organe sau după tratamentul chimioterapic agresiv al cancerelor la copil. S-a constatat o dezvoltare recentă rapidă a substanțelor antifungice ce au constat în descoperirea de noi formulări ale substanțelor cunoscute și de descoperirea a noi clase de antifungice cu țintă nouă. Studiile recente au avut rolul de a demonstra utilizarea optimă a acestor noi agenți. Datorită datelor pediatrice puține, multe recomandări pentru utilizarea antifungicelor la copii sunt derivate din experiența terapiei antifungice la adulți.

În acest articol se prezintă o scurtă trecere în revistă a terapiei antifungice sistemice. Se prezintă date despre medicamentele aprobate pentru utilizare de o perioadă mai îndelungată cum ar fi amfotericina B și derivații săi lipidici, 5-fluorocitozina, azolii inclusiv fluconazolul, itraconazolul și voriconazolul, dar și despre reprezentantul noii clase a echinocandinelor – caspofunginul. De asemeni se prezintă date despre generația a doua de azoli (posaconazol și ravuconazol) și de echinocandine (micafungin și anidulafungin). Spectrul antifungic al fiecărui medicament este prezentat în tabelul I, iar dozele recomandate la copil sunt prezentate în tabelul II.

Polienele: Amfotericina B

Mecanismul de acțiune

Cea mai veche clasă de antifungice este

reprezentată de macrolidele poliene Amfotericina B și Nystatinul. De la aprobarea sa inițială în 1958 pentru utilizare în practică Amfotericina B reprezintă „standardul de aur” pentru utilizarea sa în infecțiile fungice sistemice și agentul comparativ pentru toate substanțele antifungice noi. Amfotericina B leagă ergosterolul, sterol major găsit în membrana citoplasmică fungică, creând canale transmembranare, care determină creșterea permeabilității cationilor monovalenți. Activitatea fungicidă este determinată prin scurgerea nutrienților esențiali din celula fungică⁽¹⁾.

Farmacologie și toxicitate

Activitatea antifungică a amfotericinei B este dependentă de concentrație, crescând direct cu concentrația de medicament obținută la locul infecției. Amfotericina B are și un efect prelungit postantifungic. Acesta constând în activitatea antifungică persistentă chiar și după ce concentrația de medicament scade la o concentrație mai mică decât cea necesară distrugerii fungului. Aceste caracteristici farmacodinamice sugerează că o singură doză de Amfotericină B pe zi ar fi eficientă. Deși există o relație între doza totală administrată și concentrația tisulară nu există nici o evidență clinică din care să reiasă că doza mai mare de 1mg/kg/zi de Amfotericină B este necesară pentru succesul terapeutic. Concentrațiile obținute în LCR reprezintă 2-4% din concentrația serică, prin urmare acest medicament nu este de elecție în tratamentul meningitei. [38]

Antifungic	Utilizare clinică
Amfotericina B	Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Sporotrix schenckii, majoritatea speciilor de Candida, Aspergillus, Zygomycetes (nu: Candida lusitaniae, Scedosporium, Fusarium, Trichosporon)
5-Fluorocitozina	Numai în terapii combinate pentru Candida, C. neoformans
Fluconazol	Majoritatea Candidozelor, C. Neoformans, B. Dermatitidis, H. Capsulatum, C. Immitis, P. Brasiliensis (nu: Candida krusei, Candida glabrata, Aspergillus)
Itraconazol	Candida, Aspergillus, B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis, P. brasiliensis
Voriconazol	Candida, Aspergillus, Fusarium, B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis, Malassezia species, Scedosporium, (nu: Zygomycetes; precauții: C. glabrata)
Caspofungin	Candida, Aspergillus (nu: C. neoformans, Fusarium, Zygomycetes)

Tabel I

Clasa	Medicamentul	Doza pediatrică	Comentarii
Polyene	Amfotericina B	1-1,5mg/kg/zi	Copiii în general pot tolera doze mai mari decât adulții
	Amfotericina B complex lipidic	5mg/kg/zi	
	Amfotericina B coloidală	5mg/kg/zi	
	Amfotericina B liposomală	5mg/kg/zi	
Analogi pirimidinici	5-Fluorocitozina	150mg/kg/zi divizat la 6 h	Se utilizează cu atenție un volum mare de soluție orală la nou născuți
Triazoli	Fluconazol	6-12mg/zi	Doze mai mari la copii datorită scurtării timpului de înjumătățire; nou născuții necesită dozări speciale ulterioare
	Itraconazol	2,5-5mg/doză x 2/zi	Dozarea de două ori/zi este preferată la copii
	Voriconazol	Doză de încărcare: 6mg/kg/doză x 2, prima zi Doză de întreținere: 4-8mg/kg/doză x2/zi	Farmacocinetică liniară la copii. Doza pediatrică exactă nu este încă determinată, dar este mai mare decât a adultului
	Posaconazol	Nu este stabilită	
	Ravuconazol	Nu este stabilită	
Echinocandine	Caspofungin	Doză de încărcare: 70mg/m ² /doză, monodoză prima zi Doză de întreținere: 50 mg/m ² /doză, monodoză/zi	Doza pentru insuficiența hepatică la copii este de 35mg/m ² , o dată/zi
	Micafungin	Nu este stabilită	
	Anidulafungin	Nu este stabilită	

Tabel II

Amfotericina B leagă în plus față de ergosterolul fungic și colesterolul în membranele celulei umane ceea ce contribuie la toxicitatea sa. Formularea lipidică a amfotericinei B în general este mai bine tolerată decât preparatul convențional dezoxicolat probabil datorită faptului că lipidele stabilizează medicamentul în așa fel încât să nu interacționeze

cu colesterolul din componența membranei celulare umane. Nefrotoxicitatea redusă a formulării lipidice poate rezulta tot datorită legării preferențiale de lipoproteinele serice cu densitate mare. Lipoproteinele cu densitate mare ce leagă amfotericina B par să se elibereze din rinichi mai lent, comparativ cu amfotericina B convențională care este legată de

lipoproteine cu densitate mică.⁽³⁸⁾

Cele trei formulări lipidice ale amfotericinei B oferă avantajul unei doze zilnice crescute a medicamentului, o mai bună eliberare la nivelul organelor reticuloendoteliale (plămâni, ficat, splină) și toxicitate redusă. FDA a aprobat amfotericina B complex lipidic (ABLC, Abelcet) în decembrie 1995, amfotericina B dispersie coloidală (ABCD, Amphocil, Amfotec) în decembrie 1996 și amfotericina B liposomală (L-Amphotericin B, AmBisome) în august 1997. Se știe că monocitele/macrofagele activate transportă formulările lipidice ale medicamentului la locul infecției unde fosfolipazele eliberează medicamentul.

Nefrotoxicitatea Amfotericinei B este mai puțin severă la copii decât la adulți ca rezultat al clearance-ului mai rapid al medicamentului la copii. Reducerea nefrotoxicității în cazul formulării lipidice a fost raportată la adulți, dar observată și la copii și nou-născuți. În general copiii tolerează doze mai mari de L-amfotericină B timp mai îndelungat.

Experiența clinică și datele pediatrice

Durata optimă a terapiei cu amfotericină B nu este cunoscută, dar pare să depindă de afecțiunea preexistentă, de momentul apariției infecției fungice, rezolvarea neutropeniei, gradul de imunodepresie, funcționarea grefei după transplant. Nu este recomandată o doză totală specifică pentru amfotericina B; se recomandă inițierea terapiei cu o doză de 1mg/kg/zi, cu reducerea ulterioară a dozei dacă se dezvoltă toxicitate. Nu există date care să ateste că una din cele trei formulări de amfotericină B lipidică este mai eficace decât amfotericina B convențională. Decizia de a prescrie o formulare lipidică de amfotericină B se bazează pe potențiala reducere a nefrotoxicității sau a toxicității la locul de administrare decât pe anticiparea beneficiului terapeutic. În studii necomparative ABLC s-a dovedit a fi un medicament antifungic eficient la copii. Într-un studiu pediatric s-a constatat un răspuns terapeutic complet sau parțial în 70% (38 din 54) pacienți, inclusiv 56% (14 din 25) pacienți cu candidoză. Un studiu retrospectiv efectuat pe 46 copii tratați cu ABLC a raportat o rată de răspuns de 83% (38 din 46), inclusiv 78% (18 din 23) pentru aspergiloză și 89% (17 din 19) pentru candidoză⁽¹⁵⁾.

Există puține date publicate despre utilizarea formulărilor lipidice de amfotericină B la nou-născuți. Un studiu care a inclus 40 nou-născuți prematuri (greutatea medie la naștere de 1090 g și vârsta gestațională medie de 28,4 săptămâni) a arătat că L-amfotericina B a fost asociată cu o

rezoluție clinică mai mare de 70% pentru pacienții cu candidoză. [35] În trei alte studii 21 din 21, 35 din 37 și 20 din 24 nou-născuți cu candidoză au rezolvat infecția^(20, 21, 43).

Analogii pirimidinici: 5-Fluorocitozina

Mecanismul de acțiune

5-Fluorocitozina (5FC, Ancoban) este un analog fluorinat al citozinei care are activitate antimicotică rezultând dintr-o conversie rapidă a 5-FC în 5-fluorouracil (5-FU) în celulele fungice susceptibile. [2, 41] 5-FU inhibă sinteza proteinelor fungice după încorporarea în ARN-ul fungic în locul acidului eridinic sau prin inhibiția timidilat sintetazei inhibând sinteza ADN-ului fungic. [10] 5-FC are activitate scăzută antifungică și multe rapoarte evidențiază eșec clinic în monoterapia pentru infecțiile fungice. [12] Rezistența se dezvoltă rapid la monoterapia cu 5-FC, astfel încât medicamentul trebuie utilizat în combinație cu alți agenți. 5-FC amplifică activitatea antifungică a amfotericinei B, în special în locurile anatomice unde penetrarea amfotericinei B este slabă, cum ar fi LCR, valve cardiace, corpul vitros. O explicație a sinergismului dintre amfotericina B și 5-FC este acela că efectul permeabilizării membranei realizat de doze mici de amfotericină B facilitează pătrunderea 5-FC în interiorul celulei.

Farmacologie și toxicitate

5-FC este bine absorbită după administrare orală. 5-FC are o arie de distribuție mare deoarece are o moleculă mică și este cu solubilitate mare în apă, nelegat de proteinele serice. 5-FC realizează concentrații terapeutice în multe zone ale organismului cum ar fi: LCR, corpul vitros, lichidul peritoneal și articulațiile inflamate. De obicei este greu de utilizat în tratamentul nou-născuților, deoarece necesită un volum mare ce trebuie administrat oral.

Toxicitatea 5-FC pare să fie determinată de seroconversia în 5-FU cu realizarea unor concentrații asemănătoare cu cele obținute după dozele chimioterapice. [9] 5-FC poate exacerba mielosupresia la pacienții cu neutropenie și prin concentrațiile serice $\geq 100\mu\text{g/ml}$ poate determina aplazie medulară. Concentrațiile serice de 5-FC trebuie monitorizate și menținute la un nivel de 40-80 $\mu\text{g/ml}$. Într-un studiu multicentric pe 194 pacienți care au primit amfotericină B și 5-FC pentru meningita cryptococică, toxicitatea hematologică a apărut în primele 2 săptămâni de terapie la 56% din pacienți

și în primele 4 săptămâni de terapie în 87% din cazuri⁽³⁸⁾.

Experiența clinică și datele pediatrice

Un studiu pivot a evidențiat faptul că utilizarea amfotericinei B în combinație cu 5-FC a fost mai eficientă decât utilizarea amfotericinei B în monoterapie în meningita cryptococică. Un studiu multicentric pe 194 pacienți cu meningită cryptococică a concluzionat că 4 săptămâni de tratament cu Amfotericină B și 5-FC a fost adecvat pentru pacienții imunocompetenți fără complicații neurologice cum ar fi hidrocefalia. La pacienții imunocompromiși 6 săptămâni de terapie combinată favorizează scăderea recăderilor. Amfotericina B în combinație cu 5-FC este recomandată ca terapie inițială pentru meningita cryptococică. Acești doi agenți se pot utiliza și în tratamentul pacienților cu meningită candidozică.

Datele cu privire la utilizarea 5-FC la copii sunt limitate. O trecere în revistă a 17 cazuri de meningită candidozică care a inclus 11 pacienți cu vârsta < 12 luni a arătat o îmbunătățire în cazul a 15 pacienți tratați cu amfotericină B asociată cu 5-FC⁽³⁸⁾.

Azoli

Mecanismul de acțiune

Azoli sunt compuși sintetici heterociclici care inhibă lanosterol 14 α -demetilaza fungică care catalizează un ultim pas în biosinteza ergosterolului. Medicamentele blochează demetilarea lanosterol C14 conducând la substituția sterolilor metilați în membrana celulei fungice și pierderea ergosterolului. Rezultatul este acumularea unor precursori care conduc la anomalități ale permeabilității membranei fungice, activitatea enzimelor legate de membrană și la absența unei coordonări a sintezei de chitină.

Fluconazolul

Farmacologie și toxicitate

Fluconazolul este un triazol care a fost aprobat de FDA pentru tratamentul cryptococozii și a infecției cu Candida în 1990. Activitatea Fluconazolului este dependentă de concentrație, dar nu crește atunci când concentrația fungistatică este atinsă⁽²³⁾. Fluconazolul este disponibil fie sub formă orală fie sub formă injectabilă, iar forma orală de fluconazol are o biodisponibilitate de aproximativ 90%. Medi-

camentul este eliminat prin rinichi. Concentrația în LCR și umoarea vitroasă este de aproximativ 80% față de concentrația obținută în sânge. [44] Fluconazolul trece în țesuturi și fluide rapid, probabil ca rezultat al relativ redusei lipofili și limitării legării de proteinele plasmatiche. Concentrația de fluconazol este de 10 – 20 de ori mai mare în urină decât în sânge și este apropiată de concentrația terapeutică a infecțiilor fungice ale tractului urinar.

Farmacocinetica fluconazolului diferă la adulți față de copii. Trecerea în revistă a 5 studii separate despre farmacocinetica fluconazolului ce au inclus 101 copii cu vârste între 2 săptămâni și 16 ani a arătat că clearance-ul la fluconazol este mai rapid la copii decât la adulți. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost de 20 ore la copii comparativ cu 30 ore la adult. Pentru a obține o expunere la medicament comparabilă doza zilnică de fluconazol trebuie să fie dublată pentru copiii cu vârsta mai mare de 3 luni de la 6 la 12mg/kg/zi.

Volumul de distribuție al fluconazol este mai mare și mai variabil la nou născuți decât la copiii școlari și preșcolari. Există totuși o eliminare lentă a fluconazolului cu o medie a timpului de înjumătățire de 88,6 ore la naștere, descrescătoare la aproximativ 55 ore până la grupa de vârstă de 2 săptămâni. Nou născuții trebuie tratați cu doze mari de fluconazol pentru a compensa volumul mare de distribuție, dar frecvența dozelor necesită o scădere datorită eliminării lente. În primele 2 săptămâni de viață fluconazolul se administrează la fiecare 72h; acest interval dintre doze poate fi redus la 48h pe parcursul următoarelor două săptămâni de viață⁽³⁾. Consecințele farmacologice ale unui timp de înjumătățire mare sunt că pacientul necesită cel puțin 8 zile pentru a atinge un nivel stabil de medicament⁽⁸⁾.

Efectele adverse ale fluconazolului sunt neobișnuite. Într-un studiu efectuat pe 24 copiii imunocompromiși creșterea transaminazelor a fost observată doar la 2 copii. Un alt studiu efectuat asupra 562 copii confirmă că rezultatele pediatrice sunt similare cu cele ale profilului de siguranță excelent observat la adulți. Cele mai comune efecte adverse sunt gastrointestinale (vărsături, diaree, grețuri) – 7,7% sau rash cutanat -1,2%⁽²⁹⁾.

Experiența clinică și datele pediatrice

Într-un studiu clinic efectuat pe 206 pacienți adulți nonneutropenici cu candidoză neinvazivă rata succesului terapeutic cu 0,5-0,6mg/kg/zi de amfotericină B (79%) a fost similară cu cea de 400 mg/zi de fluconazol (70%)⁽³³⁾.

Un răspuns clinic și micologic a fost observat la 97% dintre cei 40 nou-născuți tratați cu fluconazol. Acești copii au fost nonresponsivi sau intoleranți la terapia antifungică standard⁽¹¹⁾. Într-un alt raport 80% din cei 40 de nou-născuți și copii preșcolari cu candidoză invazivă au fost tratați cu succes cu 6mg/kgc/zi de fluconazol. Deși 3 dintre acești pacienți au prezentat recăderi, ei au fost în final vindecați cu doze crescute de fluconazol (10mg/kgc/zi)⁽¹⁷⁾. Un studiu prospectiv randomizat care a comparat fluconazolul cu amfotericina B efectuat pe 24 de copii preșcolari cu candidemie a evidențiat un beneficiu de supraviețuire printre copiii tratați cu fluconazol (67%) comparativ cu copiii care au primit amfotericină B (55%)⁽¹⁰⁾.

Fluconazolul a fost evaluat și pentru profilaxia antifungică. Studiile clinice randomizate controlate placebo au arătat că utilizarea profilactică a fluconazolului după transplantul de măduvă osoasă allogenică a determinat rate scăzute de infecții fungice⁽²²⁾. Evaluarea profilaxiei cu fluconazol a fost efectuată într-un studiu prospectiv, randomizat, controlat placebo și, dublu-orb pe 100 copii cu greutate mică la naștere (<1000 g). Terapia cu fluconazol timp de 6 săptămâni a determinat o reducere semnificativă statistic a incidenței colonizării fungice (22% față de 60%) și o scădere în dezvoltarea infecțiilor fungice sistemice. (0% față de 20%). [22]

Itraconazol

Itraconazolul este fungicid și este disponibil pentru utilizare clinică din 1990. Limitele Itraconazolului includ absența formulării parenterale, absorbția orală eratică la unii pacienți și frecvențele interacțiuni medicamentoase.

Farmacologie și toxicitate

Itraconazolul are un volum crescut de distribuție și se acumulează în țesuturi. Nu este absorbit suficient din tractul gastro-intestinal și se leagă de proteine. [18] Antagoniștii receptorilor H₂ pot determina o scădere a absorbției medicamentului, în timp ce sucurile acide cum ar fi cola sau suc de vișine pot crește absorbția⁽¹⁾. Suspensia orală este mai bine absorbită pe stomacul gol⁽²⁵⁾. Eliminarea itraconazolului este primar hepatică, prin urmare nu este necesară ajustarea dozei în prezența funcției renale alterate⁽³⁸⁾.

Concentrațiile serice de itraconazol sunt mult mai mici la copii decât la adulți, după administrarea soluției orale. Acest aspect este întâlnit în special la copiii mai mici de 5 ani^(19, 30, 36). Copiii de obicei

necesită dozare de două ori pe zi în timp ce dozarea o dată/zi este specifică adulților.

Itraconazolul este bine tolerat. Grețurile și vărsăturile apar în aproximativ 10% din cazuri și creșterea ale transaminazelor apar în 5% din cazuri. [21] Rare cazuri de cardiomiopatii apar la adulți dar nu au fost descrise la copii. Itraconazolul este un potent inhibitor al enzimei citocromului CYP3A4 și poate determina importante interacțiuni medicamentoase. Utilizarea concurentă sau anterioară a rifampicinei, fenitoinului carbamazepinului sau fenobarbitalului trebuie evitată, iar utilizarea concomitentă a ciclofosfamidei nu trebuie încurajată⁽²⁷⁾.

Experiența clinică și datele pediatrice

Itraconazolul este utilizat în prezent mai mult profilactic decât terapeutic. Din acest punct de vedere poate fi superior fluconazol. Într-un larg studiu randomizat, controlat efectuat pe 445 pacienți cu malignități hematologice, soluția orală de itraconazol a prevenit mai bine infecțiile fungice decât suspensia de fluconazol. Deși nu au existat cazuri de aspergiloză invazivă la pacienții care au primit itraconazol au fost diagnosticate 4 cazuri de aspergiloză printre pacienții care au primit fluconazol⁽²⁸⁾.

Profilaxia cu itraconazol și fluconazol a avut o eficacitate similară într-un studiu efectuat pe transplantării hepatic⁽⁴⁵⁾. Itraconazolul s-a demonstrat a fi un agent profilactic efectiv la pacienții infectați HIV. Un studiu dublu-orb controlat placebo efectuat pe 63 pacienți cu infecție HIV în Thailanda a arătat o reducere a infecțiilor fungice de la 16,7% la recipientii placebo la 1,6% la pacienții care au primit itraconazol⁽⁴⁾.

Nu există studii pivot cu privire la profilaxia cu itraconazol la copii și puștii copii înrolați în studii profilactice largi nu au fost analizați separat. Un studiu de fază I efectuat pe 26 copii infectați HIV au arătat că soluția orală de itraconazol a fost bine tolerată și eficace pentru terapia candidozei orofaringiene inclusiv la pacienții cu izolate rezistente la fluconazol.

Voriconazolul

Voriconazolul este un triazol de generația a doua și un derivat sintetic al fluconazolului. Voriconazolul combină spectrul larg al activității antifungice a itraconazolului cu biodisponibilitatea crescută a fluconazolului. Este fungicid pentru *Aspergillus* și fungistatic pentru speciile de *Candida*^(5, 7, 34).

Farmacologie și toxicitate

Copiii necesită doze mai mari de voriconazol decât adulții pentru a obține concentrații serice similare. Pe baza unei analize farmacocinetice limitate se pare că doza pediatrică de 11mg/kg administrată la fiecare 12 ore este aproximativ echivalentă cu doza adultului de 4mg/kg la 12h⁽⁴²⁾. Prin urmare utilizarea voriconazolului la doze recomandate pentru adulți poate conduce la eșecuri clinice la copii.

După o absorbție orală aproape completă voriconazol este extensiv metabolizat de ficat. Ca rezultat al unor mutații punctiforme în gena ce codează CYP2C19, unele persoane metabolizează mai puțin iar altele metabolizează mai mult. Un procent de 5-7% dintre persoanele de rasă albă și până la 20% dintre asiaticii non-indieni au o deficiență în exprimarea acestei enzime. Ca rezultat nivelurile de voriconazol sunt mai mari de 4 ori la acești pacienți decât la pacienții homozigoți care metabolizează medicamentul extensiv^(6, 32).

Cele mai importante efecte adverse al voriconazolului sunt: tulburări de vedere (creșterea strălucirii, scotoame vizuale) reversibile și dependente de doză, la 1/3 din pacienții tratați creșterea transaminazelor hepatice la doze crescute și reacții cutanate ocazionale asemănătoare cu cele secundare fotosensibilizării. Interacțiunile medicamentoase pot fi problematice.

Experiența clinică și datele pediatrice

Voriconazolul este statistic superior amfotericinei B dezoxicolat în terapia aspergilozei. Într-un studiu clinic prospectiv efectuat pe 392 pacienți cu aspergilloză invazivă >50% din pacienții inițial tratați cu voriconazol comparativ cu 30% din pacienții tratați cu amfotericină B au avut un răspuns complet sau parțial. Îmbunătățirea supraviețuirii a fost observată printre pacienții inițial tratați cu voriconazol⁽¹⁶⁾. Voriconazolul este un medicament preferat pentru tratamentul aspergilozei invazive.

Voriconazolul este efektiv și în tratamentul infecției cu *Candida albicans*. Într-o evaluare multicentrică a terapiei candidozei esofagiene pe 391 pacienți imunocompromiși voriconazolul a avut eficacitate la 98,3%, iar fluconazolul a avut o eficacitate de 95,1%. Într-un alt studiu efectuat pe 422 pacienți cu candidoză invazivă voriconazolul a fost eficient în proporție de 40%.

Cel mai mare studiu pediatric efectuat cu Voriconazol a beneficiat de acest medicament prin program compasionat și a utilizat medicamentul pentru 58 copii cu infecții fungice invazive refractare

la medicația antifungică convențională. Aproape trei pătrimi dintre pacienți au avut aspergilloză. După o medie de 3 luni de terapie 45% din copii au avut un răspuns parțial sau complet. Numai 7% din pacienți nu au putut tolera medicamentul. Rezultatele în funcție de agentul patogen au arătat un răspuns parțial sau complet pentru 43% dintre pacienții cu aspergilloză, 50% pentru cei cu candidoză și 63% pentru pacienții cu scedosporidioză.

Posaconazol

Posaconazolul este un triazol de generația a doua care este foarte apropiat ca spectru de acțiune de itraconazol. Este fungicid *in vitro* împotriva *Aspergillus* și are un timp de înjumătățire de cel puțin 18-24h la om. În prezent doar o formulare orală a posaconazolului este disponibilă. Posaconazolul a fost eficient și bine tolerat într-un studiu multicentric efectuat pe pacienți refractari la alți agenți antifungici⁽³⁷⁾. Experiența terapiei cu posaconazol la copii este limitată. Într-un alt studiu 2 din 7 pacienți cu boală cronică granulomatoasă și infecție fungică invazivă erau cu vârsta mai mică de 18 ani. Dintre aceștia 6 pacienți (incluzând cei 2 copii) au avut un răspuns complet la terapie. Într-un alt studiu efectuat pe 23 pacienți cu zygomicoză 2 pacienți au avut vârsta sub 18 ani. În acest studiu rata totală de succes a terapiei a fost de 70%. Posaconazolul pare să joace un rol important în managementul infecțiilor fungice, dar dozele pediatrice nu sunt încă stabilite și necesită efectuarea de studii pediatrice.

Ravuconazol

Ravuconazolul este structural similar cu fluconazolul și voriconazolul. Este fungicid, are o biodisponibilitate între 47-74% și farmacocinetică liniară și are un timp de înjumătățire foarte mare, de aproximativ 100 ore. Din 76 pacienți cu candidoză esofagiană 76% au fost vindecați cu 7 zile de tratament cu ravuconazol. Profilul de siguranță al medicamentului a fost similar cu cel al fluconazolului. Timpul de înjumătățire lung al ravuconazolului poate determina o dozare intermitentă. Nu există date pediatrice pentru acest medicament⁽³¹⁾.

Echinocandinele

Mecanism de acțiune

Dezvoltarea a noi antifungice sistemice din ultimii 4 ani s-a axat pe modificarea chimică a claselor existente. Recent, o nouă clasă de medicamente antifungice – echinocandine – a fost descoperită.

Aceste medicamente interferă cu sinteza peretelui celular prin inhibiție necompetitivă a sintezei 1,3- β -D glucan, o enzimă prezentă la fungi, dar absentă în celulele mamifere. Echinocandinele sunt fungicide pentru *Candida* dar fungistatice pentru *Aspergillus*. Aceste medicamente nu sunt metabolizate pe calea sistemului enzimic citocromului dar probabil pe calea unei O-metiltransferaze, conducând la diminuarea interacțiunilor medicamentoase și a efectelor adverse observate la azoli.

Caspofungina

Farmacologie și toxicitate

Caspofungin este un derivat semisintetic fungicid al produsului natural pneumocandin B₀. Are o farmacocinetică lineară, fiind excretat primar prin ficat, are un timp de înjumătățire de 9-10 ore și este bine tolerat. Creșteri ale concentrației plasmatice de caspofungină sunt observate la pacienții cu insuficiență hepatică medie și este recomandată o reducere a dozei la adulți de la 50 mg la 35 mg după o doză de încărcare standard de 70 mg⁽³⁹⁾.

Un studiu de farmacocinetică a fost efectuat pe 39 copii cu vârste între 2 și 17 ani. Datele au fost analizate pe baza greutății (1mg/kg/zi) și a suprafeței corporale (50mg/m²/zi). Comparativ cu concentrația plasmatică obținută la adulții tratați cu 50mg/zi, doza calculată în funcție de greutate a determinat o concentrație suboptimală, în timp ce doza calculată pe suprafața corporală a atins concentrații similare. Timpul de înjumătățire al caspofunginei este de aproximativ 1/3 mai mic la copii comparativ cu adulți.

Caspofungina nu are mielotoxicitate și nefrotoxicitate aparentă. Ciclosporina crește concentrația de caspofungină cu aproximativ 35%, dar concentrația de ciclosporină nu este afectată de coadministrarea caspofunginei. O analiză retrospectivă a utilizării caspofunginei la 25 copii, majoritatea primind și alte antifungice a arătat că numai 2 (12%) au prezentat posibile reacții adverse corelate cu acest medicament⁽¹³⁾.

Experiența clinică și datele pediatrice

Într-un studiu clinic pivot care a permis aprobarea FDA 56 adulți cu aspergiloză invazivă au primit caspofungină ca terapie de salvare după eșecul la terapia inițială timp de peste 1 săptămână sau ca urmare a dezvoltării unei nefrotoxicități importante. Peste 40% din pacienți au prezentat răspuns favorabil la terapie. Ulterior mai mulți pacienți au fost incluși în acest studiu și 45% au prezentat răspuns parțial

sau complet inclusiv 50% cu aspergiloză pulmonară și 23% cu infecție diseminată. Caspofungina nu a fost studiată pentru utilizarea în terapia primară a aspergilozei invazive⁽³⁸⁾.

S-a efectuat și un studiu pe 224 adulți cu candidoză invazivă, ce a comparat caspofungina și amfotericina B. Răspunsul la caspofungină (n=104; 73,4%) a fost puțin mai bun decât cel la amfotericină B (n=115; 61,7%). În acest studiu caspofungina este la fel de eficientă ca și amfotericina B pentru toate speciile de candida. Mortalitatea a fost similară în ambele grupuri și proporția pacienților cu efecte adverse asociate medicamentului a fost mult mai mare în grupul tratat cu amfotericină B. Recent caspofungina a fost comparată cu L-amfotericina B la pacienții neutropenici febrili și rata de succes a fost identică (aproximativ 33%). Experiența pediatrică este insuficient cunoscută până în prezent⁽³⁸⁾.

Micafungin

Micafunginul este un compus lipoproteic echinocandin cu timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore. La fel ca și alte echinocandine este fungicid pentru *Candida* și fungistatic pentru *Aspergillus*. Cea mai mare concentrație de medicament este constatată la nivelul plămânului, urmat de ficat, splină și rinichi. Micafungina nu are nivel detectabil în LCR, dar nivele scăzute sunt depistate în țesutul cerebral, plexurile coroide, umoarea vitrosă, dar nu și umoarea apoasă a ochiului.

S-au efectuat câteva studii pediatrice cu micafungin. Un studiu de fază I multicentric, deschis, efectuat cu o singură doză a evaluat 3 doze diferite (0,75mg/kg/zi, 1,5mg/kg/zi și 3mg/kg/zi) în două grupuri de copii nou-născuți cu greutatea diferite (500-1000 g și >1000 g). Concentrația serică medie a micafunginei a fost mai mică la copiii mai mici, timpul de înjumătățire a fost mai scurt și clearance-ul a fost mai rapid. Pentru nou-născuții cu greutatea de 500-1000 g timpul de înjumătățire a fost de 5,5 h, cu un clearance de 97,3mL/h/kg. La nou-născuții cu greutatea mai mare de 1000 g timpul de înjumătățire a crescut la 8h, iar clearance-ul a scăzut la 55,9mL/h/kg⁽¹⁴⁾. Aceste date au fost comparate cu cele de la copiii cu vârsta între 2-8 ani, la care timpul de înjumătățire a fost de 12 h și clearance-ul a fost cel mai mic, de 32,2 mL/h/kg.

Chiar dacă se cunosc aceste date doza pediatrică exactă nu este cunoscută încă. Un studiu efectuat cu micafungin în combinație cu un alt agent antifungic la pacienții adulți și copii cu transplant

medular a raportat un răspuns complet sau parțial la 40% din pacienți. Un studiu comparativ privind profilaxia infecțiilor fungice efectuat pe 882 pacienți cu transplant de celule stem a demonstrat eficacitatea superioară a micafunginului (80%) comparativ cu fluconazolul (73,5%). Alte studii au demonstrat eficacitatea micafunginului în terapia inițială a candidozei esofagiene precum și în terapia de salvare la pacienții care nu au răspuns la prima linie de antifungice⁽³⁸⁾.

Anidulafungin

Anidulafunginul este un antifungic semisintetic derivat din echinocandina B - un produs fungic lipopeptidic. Are o farmacocinetică liniară cu cel mai lung timp de înjumătățire dintre toate echinocandinele (aproximativ 18 ore). Activitatea sa *in vitro* este similară cu a altor echinocandine. Nici afectarea renală cea mai severă, nici dializa nu influențează farmacocinetica anidulafunginului. Concentrațiile tisulare după administrarea a mai multe doze sunt cele mai mari în plămâni și ficat, urmate de splină și rinichi și cu concentrații măsurabile în țesutul cerebral. Studiile de farmacocinetică au arătat valori ale vârfului concentrației plasmatică de 6 ori mai mici și de două ori mai mici pentru aria de sub curbă, comparativ cu valorile obținute prin doze similare de caspofungin și micafungin. Un studiu efectuat pe 601 pacienți cu candidoză esofagiană ce a comparat anidulafunginul cu fluconazolul oral a arătat un succes endoscopic similar. Există studii în derulare efectuate la copii cu vârsta între 2-17 ani și cu neutropenie persistentă, care au drept finalitate stabilirea dozei pediatrice⁽²⁴⁾.

Concluzii

Din 1960 s-a înregistrat un progres limitat în terapia infecțiilor fungice sistemice, iar terapia antifungică pediatrică a fost ignorată.

Deși amfotericina B este un medicament de elecție pentru multe infecții fungice sistemice utilizarea sa în clinică este limitată datorită nefrotoxicității și toxicității la locul de administrare. Formulările lipidice au redus aceste reacții adverse ale amfotericinei B și aceste medicamente și-au găsit utilitatea în tratamentul unor afecțiuni specifice cum ar fi zygomicozele.

Terapia aspergilozei invazive este de preferat să se facă cu voriconazol, dar cu rezerva unor posibile asocieri de antifungice. Eșecurile terapeutice la copii pot fi datorate utilizării unor doze inadecvate

de voriconazol. Înțelegerea diferențelor în farmacocinetica medicamentului la adulți și copii va duce la stabilirea dozei optime.

Deși voriconazolul acționează pe majoritatea fungilor nu trebuie pierdut din vedere faptul că nu acționează în cazul zygomicozelor și al speciilor de *Candida non-albicans*.

Posaconazolul pare să aibă o activitate mai bună asupra zygomicozelor, dar nu există o formulare parenterală a acestui medicament.

Deși timpul de înjumătățire al ravuconazolului este mare și ar putea să joace un rol important în profilaxie, medicamentul nu este încă disponibil deoarece doza pediatrică nu este cunoscută.

Clasa echinocandinelor reprezintă cea mai bună opțiune pentru terapia candidozei combinând un excelent profil de siguranță cu un efect antifungic. Deși caspofunginul pare să aibă un rol în terapia de salvare pentru aspergiloza invazivă rezistentă se pare că este mai util în terapia candidozelor sau ca și terapie combinată pentru aspergiloza invazivă.

Studiile clinice efectuate la copii au fost în număr mult mai mic comparativ cu studiile efectuate la adulți. Deși au fost multe studii clinice de fază III la adulți, niciodată nu au fost largi studii de fază III pentru pacienții copii. Prin urmare multe din datele pediatrice au fost extrapolate din datele obținute de la adulți.

Este necesară o mai atentă preocupare în domeniul formulărilor pediatrice având în vedere patologia diversificată și ritmul lent de descoperire a noi medicamente antifungice.

Bibliografie

1. **Anonymous.** Itraconazole. Med Lett Drugs Ther 1993; 35:7-9.
2. **Bennett JE** - Flucytosine. Ann Intern Med 1977; 86:319- 21.
3. **Brammer KW, Coates PE** - Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13:325- 9.
4. **Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE** - A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. Clin Infect Dis 2002; 34:277- 84.
5. **Johnson EM, Szekely A, Warnock DW** - In-vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. J Antimicrob Chemother 1998; 42:741-5.
6. **Johnson LB, Kauffman CA** - Voriconazole: a new triazole antifungal agent. Clin Infect Dis 2003; 36:630- 7.
7. **Manavathu EK, Cutright JL, Loebenberg D, Chandrasekar PH** - A comparative study of the in vitro susceptibilities of clinical and laboratory-selected resistant isolates of

Aspergillus ssp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole (SCH 56592). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:229–34.

8. **Debruyne D** - Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:52–77.

9. **Diasio RB, Lakings DE, Bennett JE** - Evidence for conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil in humans: possible factor in 5-fluorocytosine clinical toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14:903–8.

10. **Driessen M, Ellis JB, Cooper PA et al** - Fluconazole vs. amphotericin B for the treatment of neonatal fungal septicemia: a prospective randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1107–12.

11. **Fasano C, O'Keeffe J, Gibbs D** - Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:325–54.

12. **Firkin FC** - Therapy of deep-seated fungal infections with 5-fluorocytosine. *Aust N Z J Med* 1974; 4:462–7.

13. **Franklin JA, McCormick J, Flynn PM** - Retrospective study of the safety of caspofungin in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:747–9.

14. **Heresi GP, Gerstmann DR, Blumer JL et al** - Pharmacokinetic study of micafungin in premature neonates. Presented at: Pediatric Academic Society Meeting. Seattle, 2003. Abstract 83.

15. **Herbrecht R, Auvrignon A, Andres E et al** - Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:77–82.

16. **Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al** - Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408–15.

17. **Huttova M, Hartmanova I, Kralinsjy K et al** - Candida fungemia in neonates treated with fluconazole: report of forty cases, including eight with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:1012–5.

18. **Groll AH, Piscitelli SC, Walsh TJ** - Antifungal pharmacodynamics: concentration-effect relationships in vitro and in vivo. *Pharmacotherapy* 2001; 21:133S–48S.

19. **Groll AH, Wood L, Roden M et al** - Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2554–63.

20. **Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E** - High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:603–7.

21. **Juster-Reicher A, Leibovitz E, Linder N et al** - Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of neonatal candidiasis in very low birthweight infants. *Infection* 2000; 28:223–6.

22. **Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG** - Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345:1660–6.

23. **Klepser ME, Wolfe EJ, Jones RN, Nightingale CH, Pfaller MA** - Antifungal pharmacodynamic characteristics of fluconazole and amphotericin B tested against *Candida*

albicans. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1392–5.

24. **Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C et al** - A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:770–5.

25. **Luna B, Drew RH, Perfect JR** - Agents for treatment of invasive fungal infections. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:277–99.

26. **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; 96:2055–61.

27. **Marr KA, Leisenring W, Crippa F et al** - Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* 2004; 103:1557–9.

28. **Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW** - A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1999;105:901–11.

29. **Novelli V, Holzel H** - Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1955–60.

30. **de Repentigny L, Ratelle J, Leclerc J-M et al** - Repeated-dose pharmacokinetic of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:404–8.

31. **Olsen SJ, Mummaneni V, Rolan P, Norton J, Grasela DM** - Ravuconazole single ascending oral dose study in healthy subjects. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario, 2000. Abstract 838.

32. **Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinerms D** - Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2546–53.

33. **Rex JH, Bennett JE, Sugar AM et al** - A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331:1325–30.

34. **Sabo JA, Abdel-Rahman SM** - Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000; 34:1032–43.

35. **Scarcella A, Pasquariello MB, Guigliano B, Vendemia M, de Lucia A** - Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:146–8.

36. **Schmitt C, Perel Y, Harousseau JL et al** - Pharmacokinetics of itraconazole oral solution in neutropenic children during long-term prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1561–4.

37. **Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, Malech HL** - Posaconazole in salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease with invasive fungal infections. In: Program and abstracts of the 43rd Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003. Abstract M-1756.

38. **Steinbach W J** - Antifungal Agents in Children. *Pediatr Clin N Am* 52 (2005) 895–915.

39. **Stone J, Holland S, Li S et al** - Effect of hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of caspofungin. In: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, 2001. Abstract A-14. p. 45.
40. **Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA** - Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:561–6.
41. **Vermes A, Guchelaar H-J, Dankert J** - Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:171–9.
42. **Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T et al** - Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2166–72.
43. **Weitkamp JH, Poets CF, Sievers R et al** - Candida infection in very low birth-weight infants: outcome and nephrotoxicity of treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Infection* 1998; 26:11–5.
44. **Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck AF, Yeates RA, Zimmerman T** - Fluconazole: comparison of pharmacokinetics, therapy, and in vitro susceptibility. *Mycoses* 1997; 40:259–65.
45. **Winston DJ, Busuttill RW** - Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74:688–94.