

## I FARMACI ANTIFUNGINI

Le **micosi** sono infezioni e malattie provocate da funghi in seguito alla loro penetrazione e moltiplicazione nei tessuti dell'ospite. La malattia micotica, a differenza dell'infezione, presenta segni e sintomi. L'infezione può rimanere latente per anni e riattivarsi in presenza di fattori predisponenti che rompono l'equilibrio tra il fungo e le difese dell'ospite. Con il termine *infezione primaria* si intende il primo contatto dell'ospite con il fungo. La *riattivazione* consiste nella ricomparsa di segni e sintomi della malattia che si verifica in seguito ad un ciclo terapeutico completo o dopo remissione spontanea del disordine. Per *contaminazione* si intende la crescita di funghi su oggetti inanimati, mentre la *colonizzazione* consiste nella crescita di funghi su superfici cutanee e mucose, sane o malate, senza invasione tissutale. La *sovrainfezione* micotica è una micosi che interviene su lesioni pre-esistenti provocate da altri microrganismi. Una eccessiva crescita fungina, come ad esempio vegetazioni da *Candida* nel tratto digerente, si verifica in seguito alla somministrazione di antibiotici.

Le micosi possono essere classificate in: superficiali, sottocutanee, sistemiche ed opportunistiche. Le micosi superficiali interessano lo strato corneo della pelle, i capelli, le unghie e le mucose. Non compromettono la vita del paziente. Le più frequenti sono le candidiasi, le dermatofitosi e le infezioni da Malassezie (pitiriasi versicolor, follicolite, dermatite seborroica).

Le micosi sottocutanee interessano il tessuto cellulare sottocutaneo senza disseminazione ematica e senza provocare malattia cronica.

Le micosi sistemiche sono causate da agenti che diffondono per via ematica e possono localizzarsi in qualsiasi tessuto.

Le micosi opportunistiche rappresentano un gruppo eterogeneo di infezioni provocate da funghi con un basso potenziale patogeno primitivo, ma che trovano condizioni favorevoli per lo sviluppo nei tessuti di ospiti immunocompromessi. I fattori predisponenti più importanti sono il diabete mellito, terapia con antibiotici ad ampio spettro, corticosteroidi o farmaci immunosoppressivi, disordini ematologici, AIDS (Sindrome da immunodeficienza acquisita).

La maggior parte dei funghi che provocano micosi nell'uomo si trovano nell'ambiente in cui essi vivono come saprobi (organismi che estraggono nutrienti dai detriti organici) nell'acqua, nel suolo o nella vegetazione caduta.

Un piccolo numero di funghi parassita la pelle e le superfici mucose dell'uomo e degli animali formando parte della flora normale di questi tessuti senza causare modifiche patologiche in condizioni normali.

Talvolta i funghi rimangono latenti nei tessuti dell'ospite per lunghi periodi senza provocare una malattia, controllati dal sistema immunitario dell'ospite. In presenza di fattori predisponenti che generalmente interessano un deterioramento dello stato immunitario il fungo può riattivarsi e determinare una condizione patologica.

La terapia antifungina può contare, complessivamente, su un numero relativamente limitato di farmaci ma, in tempi recenti, la situazione ha subito cambiamenti importanti: basata fino al 1970 su un solo farmaco, l'Amfotericina B, questa terapia oggi può contare su un totale di 14 molecole e questo rappresenta un notevole vantaggio rispetto al passato perché offre al medico la possibilità della scelta tra opzioni terapeutiche diverse.

Gli Antifungini o antimicotici sistemici possono essere classificati sulla base della loro struttura chimica e del loro meccanismo di azione in:

1. Azoli
2. Macrolidi polienici
3. Echinocandine

Le diverse classi presentano spettri di azione almeno in parte diversi come pure diverse caratteristiche farmacocinetiche ed effetti collaterali.

## 1. Azoli

Ampia famiglia di molecole antimicotiche che tende ad aumentare il numero dei propri componenti in ragione della notevole flessibilità farmacologica della loro struttura chimica. Le molecole di questa classe agiscono bloccando specificamente la sintesi degli steroli fungini attraverso l'inibizione della lanosterolo-C-14 alfa-demetilasi, enzima dipendente dal citocromo P-450 indispensabile per la trasformazione del lanosterolo in ergosterolo, componente fondamentale della membrana cellulare.

Molti composti di questo gruppo sono impiegabili esclusivamente per uso topico (locale) e trovano quindi uso esclusivo nella terapia antimicotica dermatologica.

Gli azoli per uso sistemico sono: Ketoconazolo, Itraconazolo, Fluconazolo, Voriconazolo, Posaconazolo.

Richiedono un mezzo acido per un corretto assorbimento per cui la contemporanea assunzione di antiacidi, di antagonisti di H<sub>2</sub>, di inibitori della pompa protonica e di sucralfato ne riduce significativamente la quota che riesce ad andare in circolo (Katz). Per quanto riguarda il loro metabolismo in maggiore o minore misura tutti i triazoli sono substrato e forti inibitori di CYP3A4 e di CYP2C9 (Hyland et al), soprattutto a dosi elevate (Neal et al) e quindi sono suscettibili di incrementare la concentrazione nel sangue e nei tessuti di tutta una serie di farmaci che hanno lo stesso enzima come substrato (Tabella 1). Poiché solitamente il trattamento con Azoli viene effettuato in pazienti in cattive condizioni generali e sottoposti a terapia molteplici non è infrequente che ADRs da essi provocate possano non essere segnalate e attribuite (Bates e Yu) (Tabella 2).

I triazoli sono induttori di CYP provocando interazione passiva con una serie di sostanze. Un terzo tipo di interazione si può verificare, attiva e passiva contemporaneamente, dove le sostanze coinvolte possono essere Fenitoina, Omeprazolo e NNRTI, tipo Nevirapina.

Gli azoli non richiedono aggiustamenti per età e sesso ma obbligatoriamente in caso di insufficienza renale (con scelta della somministrazione orale) od epatica (con scelta di dimezzamento della dose).

### A. Ketoconazolo

Molecola attiva verso molti miceti patogeni con l'eccezione di numerosi ceppi di *C. tropicalis*, *Aspergillus* e molti zigomiceti e si è dimostrata efficace in casistiche comprendenti casi di coccidioidomicosi, istoplasmosi, sporotricosi, blastomicosi e criptococcosi (forma non meningea).

E' somministrabile solo per via orale e richiede normale acidità gastrica per il suo assorbimento: gli antiacidi e gli H<sub>2</sub> inibitori interferiscono con quest'ultimo e devono essere evitati durante il trattamento.

### B. Itraconazolo

Sviluppato nel 1980 questo antimicotico triazolico possiede uno spettro di azione ampio ma comprende anche miceti resistenti come *Aspergillus* e *Sporothrix*. La molecola è altamente lipofila e svolge la sua azione anche nei confronti di miceti che sono resistenti al fluconazolo che è invece idrofilo. Il farmaco possiede lunga emivita (mediamente pari a 17-20 ore). La penetrazione nel liquor è molto scarsa.

E' ben tollerato essendo gli effetti collaterali limitati a disturbi gastroenterici di entità variabile, in particolare nausea e diarrea. Non esistono controindicazioni al suo impiego eccetto che per ipersensibilità ai composti azolici e allo stato di gravidanza. Può essere impiegato anche in soggetti con deficit della funzione epatica e renale. Non ha effetto sul citocromo P-450 e non determina di conseguenza alcuna modifica nella cinetica di altri farmaci somministrati contemporaneamente.

### C. Fluconazolo

Entrato nell'uso clinico nel 1990, occupa un posto di rilievo tra gli antimicotici azolici per la sua capacità di superare la barriera ematoencefalica ed alla possibilità di somministrazione orale. La molecola viene completamente e rapidamente assorbita dopo somministrazione orale. Sia nel bambino che nell'adulto l'assorbimento non è modificato dalla contemporanea somministrazione di cibo. Nell'adulto l'emivita plasmatica è pari a circa 27-34 ore mentre nel bambino è pari a circa 23 ore. Viene scarsamente metabolizzato ed ha escrezione renale.

Il fluconazolo trova indicazione nel trattamento della candidiasi orofaringea (linguale) ed esofagea. Può anche essere impiegato nelle candidasi sistemiche (ad eccezione di quelle sostenute da *C.*

*krusei* e *C. glabrata*) per via endovenosa a condizione che non si tratti di pazienti neutropenici o gravemente immunodepressi.

E' ben tollerato. Gli effetti collaterali più comuni sono a carico dell'apparato gastrointestinale (nausea, dolori addominali e diarrea) e, con minore frequenza, rash cutanei e cefalea. Occasionalmente si verifica aumento degli enzimi epatici. Interagendo con il citocromo P-450 interferisce con il metabolismo di alcuni farmaci quali fenitoina, ciclosporina, warfarin, rifampicina, zidovudina, indinavir, antidiabetici orali del gruppo delle sulfaniluree. Sono stati segnalati rari casi di necrosi epatica.

#### **D. Voriconazolo**

Antifungino triazolico che possiede uno spettro di azione che amplia quello del fluconazolo ai miceti del genere *Aspergillus* nei cui confronti il fluconazolo è inattivo. Mostra un'attività in vitro sovrapponibile a quella del fluconazolo nei confronti di *Candida* con il vantaggio di una buona attività verso *C. Krusei* e in grado inferiore a *C. glabrata*. Il voriconazolo è utilizzabile sia per via orale che per via parenterale ed è altrettanto efficace del fluconazolo nella terapia della candidiasi orale ed esofagea sebbene il suo impiego sia associato ad un più elevato numero di effetti collaterali. La biodisponibilità dopo somministrazione orale a stomaco vuoto è >90% mentre l'assunzione di cibo la riduce in maniera consistente. L'emivita è di circa 6 ore. Penetra nel liquor e nel vitreo intorno al 60 e al 38% rispettivamente della dose somministrata. Questo dato riveste considerevole importanza nella terapia delle infezioni del SNC e delle endoftalmiti fungine nei cui confronti il numero degli agenti utilizzabili è molto ristretto. Viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato prevalentemente per via renale. Gli effetti collaterali sono sostanzialmente di due tipi e cioè comparsa di disturbi visivi (minore saturazione dei colori o loro cambiamenti e comparsa di ondulazioni nell'immagine) in circa il 45% di pazienti, di fototossicità cutanea con comparsa di rash cutanei in seguito all'esposizione del paziente alla luce in circa il 5%-8% dei soggetti trattati e, infine, di epatotossicità espressa generalmente come alterazione degli enzimi epatici nel 13% dei pazienti sottoposti a terapia con questo azolico. Nei pazienti con insufficienza epatica di grado medio-lieve è consigliabile una riduzione di posologia. Interferisce a livello microsomiale con il citocromo P450 epatico e può quindi determinare modificazioni anche rilevanti del metabolismo di altri farmaci somministrati contemporaneamente con conseguenze che possono essere molto gravi e, quindi, queste associazioni devono essere assolutamente evitate, per altri invece è sufficiente monitorizzare le concentrazioni del farmaco nel sangue ad evitare fenomeni tossici o perdita di effetto terapeutico dello stesso.

#### **E. Posaconazolo**

Nuovo antifungino con spettro di azione molto simile a quello del voriconazolo ma con buona attività nei confronti degli zigomiceti che sono esclusi dallo spettro di voriconazolo. Il posaconazolo è somministrabile solo per via orale in quattro dosi refratte/die in concomitanza con i pasti. Possiede un'emivita di circa 25 ore; viene metabolizzato quasi esclusivamente nel fegato ed è eliminato pressoché interamente attraverso le feci. Rispetto al voriconazolo presenta vantaggio riguardo la somministrabilità per via orale e la migliore tollerabilità.

**Tabella 1. Elenco delle principali sostanze di uso più comune, substrato di CYP3A4 e CYP2C9 sulle quali gli azoli esercitano interazione attiva e dei relativi effetti secondari segnalati (da Ullmann, da Gregg, da Rapp, modificate)**

Sostanza	Substrato	Effetto secondario	Precauzioni
Benzodiazepine	CYP3A4	Depressione	Evitare
Statine		Miopatia	Evitare
Sulfoniluree		Ipoglicemia	Monitorare dose
Calcioantagonisti		Ipotensione Aritmia	Monitorare dose
Chinidina		Allungamento Q-T	Evitare
Antagonisti rec.H2		Allungamento Q-T	Evitare
Ergotamina alc.		Ergotismo	Evitare
Ciclosporina		Nefropatia	Monitorare dose
Tacrolimus		Nefropatia	Monitorare dose
Sirolimus		Nefropatia	Monitorare dose
Warfarin	CYP2C9	Coagulopatia	Evitare
Budesonide	CYP3A4	<Cortisolemia Osteoporosi	Evitare

**Tabella 2. Fattori e categorie di rischio per sviluppo di ADRs in soggetti trattati con gli Azoli.**

Anziani
Pazienti poco o male controllati
Pazienti sottoposte a terapia multiple
Pazienti con vie metaboliche compromesse (epatica e renale)
Pazienti appartenenti a determinati gruppi etnici

## 2. Macrolidi polienici

Questa classe di molecole comprende più di 100 composti, tuttavia solo due di essi sono entrati nell'uso clinico: Amfotericina B e Nistatina. La loro azione si esercita tramite il legame con l'ergosterolo della membrana cellulare fungina che comporta alterazioni irreversibili nella sua permeabilità e rapida morte della cellula.

### A. Amfotericin B

Questo farmaco è stato isolato nel 1956 da un ceppo di *Streptomyces nodosus* e rappresenta ancora l'antifungino con il più ampio spettro d'azione e con una attività intrinseca notevole essendo le MIC < 1 microgr per la massima parte degli agenti patogeni micotici implicati nella patologia umana. Sono da considerarsi sensibili *C. albicans*, *A. fumigatus*, *C. immitis*, *H. capsulatum*, *Mucor*, *P. brasiliensis* e altre specie più rare. *C. Albicans* è la più sensibile tra le Candida patogene per l'uomo, ma seppure in misura inferiore, lo sono anche le altre (*C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*), mentre *C. lusitaniae* è sempre resistente. L'attività verso *Aspergillus* è nel complesso buona nei confronti di *A. fumigatus* e *A. niger* mentre è variabile verso *A. flavus*. L'amfotericina è attiva anche verso un certo numero di protozoi (*Leishmania*, *Naegleria*, *Acanthamoeba*).

Non viene assorbito dopo somministrazione intramuscolare e lo è per lo meno del 5% dopo somministrazione orale, cosicché la sua unica via d'impiego è quella endovenosa. Il picco ematico viene raggiunto dopo 4-6 ore dall'infusione e livelli elevati persistono per 6-8 ore. L'emivita è di

circa 50 ore. La penetrazione a livello liquorale è molto scarsa mentre è altamente variabile a livello vitreale. Viene eliminato principalmente con le feci.

È provvisto di notevole tossicità diretta.

Il farmaco può determinare sia effetti secondari acuti che forme diverse di tossicità cronica.

Le reazioni immediate comprendono febbre e brividi che compaiono praticamente in tutti i pazienti. La cefalea è presente nel 45%, l'anoressia nel 50% ed il vomito nel 20% dei soggetti trattati. Una notevole percentuale di pazienti manifesta anche ipotensione di grado variabile, talora severa. Altri effetti collaterali consistono nell'insorgenza di ipopotassiemia, ipomagnesiemia, malessere profondo, depressione midollare, parestesie, ritenzione urinaria e delirio.

La maggior parte di questi disturbi scompare o si attenua con il proseguimento della terapia e la somministrazione di steroidi, di aminoacetofene o di acido acetilsalicilico 30-45 minuti prima dell'infusione endovenosa di amfotericina B, può ridurre in modo considerevole l'entità di questi effetti collaterali. Più raramente può determinare shock anafilattico, insufficienza epatica acuta, trombocitopenia grave, dolori generalizzati, vertigini, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

La tossicità cronica colpisce circa l'80% dei soggetti trattati e si manifesta essenzialmente come nefrotossicità.

Entrano in interazione sia diretta che indiretta tramite riduzione della potassiemia: agenti antineoplastici, corticosteroidi, digitatici, azoli, aminoglicosidi, ciclosporina.

### 3. Echinocandine

Nuova classe di antifungini che comprende: caspofungin (caspofungina), micafungin, anidulafungin.

Il meccanismo d'azione si esplica nella inibizione della produzione di 1-3-beta-D-glucano che è un componente essenziale della parete cellulare fungina, compromettendone l'integrità delle cellule micotiche senza danneggiare le cellule eucariote con un meccanismo d'azione spiccatamente selettivo che rende questi composti notevolmente ben tollerati.

#### A. Caspofungin

Attività antimicotica paragonabile a quella dell'Amfotericina B con tollerabilità superiore.

Spettro di azione: tutti gli stipiti di *Candida*.

Dimostrata l'efficacia nella terapia della candidiasi orale ed esofagea, anche nei casi di *Candida* resistente al fluconazolo.

È molto attivo anche verso *Aspergillus*.

Nei confronti di *Candida spp.* caspofungin mostra un'attività fungicida, mentre si è dimostrato fungistatico verso *Aspergillus*.

Il caspofungin non viene assorbito per via orale e quindi deve essere somministrato per via parenterale (endovenosa).

L'emivita plasmatica è di circa 30 ore. Viene metabolizzato a livello epatico ed eliminato prevalentemente per via urinaria.

Dal punto di vista degli effetti collaterali: meno del 14% dei pazienti trattati hanno presentato febbre, nausea, vomito o tromboflebite (quest'ultima molto rara).

Le interazioni riportate per caspofungin sono limitate: viene riportata una diminuzione dell'AUC di caspofungin quando somministrato contemporaneamente con induttori di enzimi metabolici quali Efavirenz, Nevirapina, Fenitoina, Carbamazepina, Rifampicina e Desametasone.

Quando caspofungin è somministrato con Tacrolimus si è ridotta la concentrazione di quest'ultimo del 26% per cui può essere utile un aggiustamento di dosaggio; quando somministrato con Ciclosporina si sono presentati aumenti transitori di AST e ALT.

### Glossario

**ADRs:** reazioni avverse da farmaci (dall'inglese *adverse drug reactions*).

**AUC:** area sotto la curva concentrazione-tempo.

**Emivita:** tempo nel quale il livello massimo raggiunto dal farmaco nel sangue si riduce alla metà.

**Ergotismo:** intossicazione prodotta da segale cornuta i cui sintomi possono essere: vomito, diarrea, nausea, disturbi alla vista, difficoltà di respirazione, debolezza, astenia, parestesie, astenia e convulsioni.

## **Bibliografia**

- Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection. Diagnosis and Management. 2nd ed. London: Blakewell Science, 1997
- Rippon JW. Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes. 3<sup>rd</sup> Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1998
- Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia. Elsevier, 2004
- Deacon JW. Introduccion a la Micologia Moderna. Mexico: Limosa Noriega Editores, 1993
- Paradisi Franco. Terapia Antinfettiva. 2007. Edizioni Minerva Medica.
- De Bac C, Novelli A. Interazioni tra farmaci. Clinica delle reazioni inverse. Edimes. 2007

Per maggiori informazioni: approfondimenti sui testi riportati in Bibliografia.