

Δ. ANTIMYKHTΙΑΣΙΚΑ D. ANTIFUNGALS

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(Συμπλ 1):25-29
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(Suppl 1):25-29

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΙΤΡΑΚΟΝΑΖΟΛΗ

Α. Δελαστίκ

Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ρίου

Οι αζόλες είναι μια ομάδα συνθετικών μυκητοστατικών παραγόντων με ευρύ φάσμα δράσης η οποία απαρτίζεται από τις ιμιδαζόλες και τις τριαζόλες. Ο γενικός μηχανισμός δράσης των αζολών συνίσταται στην αναστολή του ενζύμου 14α-απομεθυλάση του κυτοχρώματος P450 των μυκήτων που καταλύει τη μετατροπή της λανοστερόλης σε εργοστερόλη, βασικό συστατικό της κυτταρικής τους μεμβράνης. Λόγω της επακόλουθης έλλειψης της εργοστερόλης αλλά και της συσσώρευσης πρόδρομων μεθυλ-στερολών, μεταβάλλεται η σύσταση και η ρευστότητα της κυτταρικής μεμβράνης και επηρεάζεται η λειτουργικότητα αρκετών μεμβρανο-συνδεδεμένων ενζυμικών συστημάτων, με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή του πολλαπλασιασμού των μυκήτων και του σχηματισμού υφών της ζύμης *Candida*. Τη δεκαετία του 1980, η ιτρακοναζόλη ήταν η πρώτη από του στόματος βιοδιαθέσιμη τριαζόλη ενώ η ενδοφλέβια μορφή της καθυστέρησε έως το τέλος της δεκαετίας του 1990 λόγω της αδυναμίας διάλυσής της σε υδατικά διαλύματα. Πρόκειται για μόριο εξαιρετικά λιπόφιλο και πρακτικά αδιάλυτο σε ουδέτερο pH, γεγονός που επηρεάζει την από στόματος απορρόφηση καθώς εξαρτάται εκτός των άλλων και από την οξύτητα του γαστρικού περιεχομένου. Η ανάπτυξη της υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνης έδωσε τη δυνατότητα της δημιουργίας παρεντερικών σκευασμάτων αλλά και της πόσιμης μορφής της ιτρακοναζόλης.

Η ιτρακοναζόλη έχει ευρεία in vitro δραστηριότητα εναντίον στελεχών *Aspergillus*, *Candida*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* η οποία διαπιστώνεται σε τιμές MIC μικρότερες από 1 μg/ml. Τα όρια ευαισθησίας που έχουν καθοριστεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων (κριτήρια EUCAST) και από την Αμερικανική Εταιρεία Μικροβιολογίας (κριτήρια CLSI) διαφέρουν σημαντικά. Έτσι τα κριτήρια CLSI έχουν καθορίσει ως όριο ευαισθησίας για στελέχη *Candida* spp τιμές MIC μικρότερες από 0,125 μg/ml'. Τα κριτήρια EUCAST στις οδηγίες του 2018 χρησιμοποιούν πολύ αυστηρότερα όρια, ορίζοντας

ως ευαισθησία α) τιμές MIC μικρότερες από 0,064 μg/ml για τα στελέχη των *C. albicans* και *C. dubliniensis*, και β) τιμές MIC μικρότερες από 0,125 μg/ml για τα στελέχη *C. parapsilosis*, και *C. tropicalis*. Αναφορικά με τα στελέχη *C. glabrata*, *C. krusei* και *C. guilliermondii* δεν καθορίζονται όρια². Για το γένος *Aspergillus* υπάρχουν μόνο τα κριτήρια EUCAST που ορίζουν τα όρια ευαισθησίας για τα είδη *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* και *A. terreus* σε τιμές MIC μικρότερες από 1 μg/ml. Για τα υπόλοιπα είδη μυκήτων όπως τα *Histoplasma* spp και *Cryptococcus* spp υπάρχουν μόνο δεδομένα in vitro ευαισθησίας με MIC₅₀ ίση με 0,25 μg/ml και για τα δύο και MIC₉₀ μεταξύ 0,06 και 1 μg/ml για τα στελέχη *Histoplasma capsulatum*². Τα είδη *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Rhizopus* και *Scedosporium* θεωρούνται εγγενώς ανθεκτικά στην ιτρακοναζόλη.

Η ανθεκτικότητα των στελεχών *Candida* στην ιτρακοναζόλη φαίνεται να οφείλεται σε αυξημένη έκφραση των CDR1 και CDR2 αντλιών εκροής και σε σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου ERG11 που κωδικοποιεί το στόχο της ιτρακοναζόλης, την 14α-απομεθυλάση. Παρατηρείται εκτεταμένη διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ των αζολών για τα περισσότερα είδη *Candida* με μελέτες να εκτιμούν την αντοχή στην ιτρακοναζόλη στελεχών ήδη ανθεκτικών σε φλουκοναζόλη σε λιγότερα από 15% ως και 70%, εικόνα που περιπλέκεται εάν συνυπολογιστούν τα νέα αυστηρότερα όρια ευαισθησίας EUCAST. Αναφορικά με την ανθεκτικότητα του *Aspergillus*, φαίνεται να οφείλεται ομοίως σε αύξηση της έκφρασης των MDR3, MDR4 και *atrF* αντλιών εκροής και αρκετές σημειακές μεταλλάξεις του *cyp51A*. Επίσης για την αντοχή στελεχών *A. fumigatus* που βρίσκονται στο περιβάλλον μπορεί να ευθύνεται η εκτεταμένη χρήση αζολικών φυτοφαρμάκων.

Στην Ελλάδα η ενδοφλέβια ιτρακοναζόλη έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της ιστοπλάσμωσης, της ασπεργίλλωσης, της καντιντίασης και της κρυπτοκόκκωσης (συμπεριλαμβανομένης της μηνιγγίτιδας). Το δοσολογικό σχήμα για την ενδοφλέβια ιτρακοναζόλη περιλαμβάνει δόση φόρτισης 200 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες δύο ημέρες και κατόπιν 200mg μία φορά την ημέρα για συνολικό διάστημα θεραπείας ως 14 ημέρες. Οι κλινικές μελέτες βασίζονται γενικά σε δοσολογικό σχήμα ενδο-

φλέβιας αγωγής για 5-12 ημέρες και κατόπιν λήψης του φαρμάκου σε μορφή κάψουλας ή πόσιμοι διαλύματος (200 mg μία ή δύο φορές την ημέρα) για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι μόνο η λήψη δις ημερησίως του από του στόματος σκευάσματος μπορεί να διατηρήσει τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό στη συγκέντρωση που μετρήθηκε στο τέλος της ενδοφλέβιας περιόδου¹. Σταθερές συγκεντρώσεις στον ορό παρατηρούνται μετά από 48 ώρες και ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι 22 ως 36 ώρες στο γενικό πληθυσμό. Η ιτρακοναζόλη είναι συνδεδεμένη κυρίως με αλβουμίνη (>99.5%). Η συγκέντρωσή της σε ιστούς όπως οι πνεύμονες, οι νεφροί, το ήπαρ, τα οστά, ο σπλήνας και οι μύες είναι 2-3 φορές υψηλότερη σε σχέση με το πλάσμα και η πρόσληψή της από κερατινοποιημένους ιστούς είναι ακόμα μεγαλύτερη. Η συγκέντρωσή της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι κατά πολύ χαμηλότερη του πλάσματος αλλά θεωρείται ότι ασκεί δράση σε συνθήκες φλεγμονής και αυξημένης συγκέντρωσης στον εγκεφαλικό ιστό.

Η ιτρακοναζόλη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP3A4, για το οποίο αποτελεί τόσο υπόστρωμα όσο και ισχυρό αναστολέα. Δεδομένου αυτού, παρουσιάζει πολλαπλές και σοβαρές αλληλεπιδράσεις με μια πλειάδα φαρμάκων που είτε ελαττώνουν τη συγκέντρωσή της και μπορεί να οδηγήσουν σε υποθεραπεία (ισονιαζίδιο, ριφα-

μπουτίνη, αντιρετροϊκά, βαρβιτουρικά), είτε αυξάνουν τη συγκέντρωσή της (κλαριθρομυκίνη, αντιρετροϊκά). Επίσης η αναστολή του CYP3A4 από την ιτρακοναζόλη μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης πολλών κατηγοριών φαρμάκων των οποίων η δοσολογία μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί (αναστολείς καλσινευρίνης, αντιπηκτικά, αντινεοπλασματικά, στατίνες, αντιαρρυθμικά) ή και να διακοπεί (δισοπυραμίδη, κινιδίνη, dabigatran, σιμβαστατίνη). Τόσο η ιτρακοναζόλη όσο και ο ενεργός μεταβολίτης της, η υδροξυιτρακοναζόλη, απεκκρίνονται κυρίως στα κόπρανα ενώ στα ούρα αποβάλλονται οι ανενεργοί μεταβολίτες της. Η υδροξυπροπυλ-β-κυκλοδεξτρίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα οδηγώντας σε συσσώρευση της σε περιπτώσεις βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας.

Οι κύριες κλινικές μελέτες που αφορούν στη χρήση της ενδοφλέβιας ιτρακοναζόλης είναι λίγες και αφορούν σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών³⁻⁶. Μία σύνοψη αυτών των μελετών δίνεται στον Πίνακα 3. Όπως φαίνεται στον Πίνακα, η κλινική αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας ιτρακοναζόλης κυμαίνεται μεταξύ 47% και 76%. Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι από τις μελέτες που δίνονται στον Πίνακα 3, μόνο μία ήταν διπλή-τυφλή και τυχαίοποιημένη στην οποία η κλινική αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας ιτρακοναζόλης συγκρίθηκε με την ενδοφλέβια αμφοτερικίνη Β σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία. Η κλινική

Πίνακας 3. Σύνοψη προοπτικών κλινικών μελετών στις οποίες χορηγήθηκε ενδοφλέβια ιτρακοναζόλη.

Βιβλ.	Σχεδιασμός	Πληθυσμός μελέτης	Θεραπεία (αριθμός ασθενών)	Αποτελεσματικότητα	Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
3	Ανοικτού-τύπου	Πιθανή ή επιβεβαιωμένη πνευμονική ασπεργίλλωση	Ιτρακοναζόλη (n=31) ΕΦ/2 εβδ + ΑΠΣ/12 εβδ	Πλήρης ή μερική ανταπόκριση 32,3%	Διάρροια, πυρετός, ναυτία κατά την ΑΠΣ αγωγή (35%)
4	Ανοικτού-τύπου	Πνευμονική ασπεργίλλωση χωρίς ανταπόκριση στην αμφοτερικίνη Β	Ιτρακοναζόλη (n=31) ΕΦ/2 εβδ + από του στόματος/12 εβδ	Πλήρης ή μερική ανταπόκριση 52%	Δεν αναφέρονται συγκεκριμένες
5	Διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη	Εμπύρετη ουδετεροπενία	Ιτρακοναζόλη (n=192) ΕΦ/2 εβδ + ΑΠΣ/2 εβδ ΕΦ δεοξυχολική αμφοτερικίνη Β/4 εβδ (n=192)	Συνολική ανταπόκριση 47% έναντι 38%	Αποδίδομενες στο φάρμακο: 5% έναντι 54% (p 0.001) Οδήγησαν σε διακοπή φαρμάκου: 19% έναντι 38% (p 0.001) Φρίκια ή ρίγος: 10% έναντι 40% (p <0.0001) Υποκαλιαιμία: 5% έναντι 24% (p <0.0001) Υπερχοληρυθριναιμία: 10% έναντι 5% (p <0.0001)
6	Ανοικτού-τύπου	Πιθανή ή επιβεβαιωμένη μυκητίαση σε MTX ή βαρέως πάσχοντες ασθενείς	Ιτρακοναζόλη (n=49) ΕΦ/2 εβδ + ΑΠΣ/12 εβδ	76,5% σε MTX ασθενείς 64% σε αποδεδειγμένες μυκητιάσεις	Ηπατική δυσπραγία (8,3%) Νεφρική βλάβη (6,7%)

Συντομογραφίες: ΑΠΣ: από του στόματος, εβδ: εβδομάδα, ΕΦ: ενδοφλέβια, MTX: μετεγχειρητικά

αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας ιτρακοναζόλης ήταν ανώτερη αυτής της αμφοτερικίνης Β ενώ η συχνότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών ήταν μικρότερη⁵. Αναφορικά με τη χρήση της ενδοφλέβιας ιτρακοναζόλης ως προφύλαξη, οι μελέτες είναι περιορισμένες και αναφέρονται κυρίως σε αιματολογικούς ασθενείς με παρατεταμένη νοσηλεία. Η ιτρακοναζόλη έχει συγκριθεί με την κασποφουγκίνη σε μία ανοικτού-τύπου τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με χημειοθεραπεία εφόδου για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και έχει διαπιστωθεί να εμφανίζει παρόμοια αποτελεσματικότητα (51% έναντι 52%)⁷.

ABSTRACT

Intravenous itraconazole

A. DELASTIC

Department of Internal Medicine, Rion University
Hospital, Patras, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):25–27

Itraconazole is characterized by high lipid solubility and has become available for intravenous use cyclodextrin as the diluent. Available clinical studies show good efficacy against aspergillosis and similar clinical efficacy to amphotericin B in patients with febrile neutropenia; however the safety profile was better than amphotericin B.

Corresponding author:

A. Delastic, Department of Internal Medicine, Rion University
Hospital, Patras, Greece
e-mail:delastic@gmail.com

ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ

A. Ανδριανάκη

Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Οι διηθητικές μυκητιάσεις αποτελούν συχνό πρόβλημα για τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ειδικά για όσους πάσχουν από αιματολογικές κακοήθειες, συμπαγείς όγκους, είναι φορείς του ιού της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Τα τελευταία χρόνια, οι σημαντικές πρόοδοι που έχουν επιτευχθεί στον τομέα της θεραπευτικής των παραπάνω νοσημάτων και των μεταμοσχεύσεων, έχουν αυξήσει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών αυτών, και κατ'επέκταση την επίπτωση των διηθητικών μυκητιάσεων. Παράλληλα, παρατηρείται

αλλαγή της επιδημιολογίας των συστηματικών λοιμώξεων από *Candida*, αυξάνεται η εμφάνιση λοιμώξεων από υφομύκητες, ενώ ανευρίσκονται όλο και συχνότερα ανθεκτικά στελέχη. Επομένως, ήταν αδήριτη ανάγκη να προστεθούν νέες, αποτελεσματικές και ασφαλείς επιλογές στη θεραπευτική μας φαρέτρα. Την ανάγκη αυτή ήρθαν, μεταξύ άλλων, να καλύψουν οι εχινοκανδίνες, με τις τρεις, προς το παρόν, εμπορικά διαθέσιμες μορφές τους: κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη και ανιδουλαφουγκίνη.

Αποτελούν συνθετικά λιποπεπτίδια και χαρακτηρίζονται ως οι «πενικιλίνες των αντιμυκητιασικών», καθώς δρουν αναστέλλοντας τη συνθάση της β-1,3-D-γλυκάνης, που εντοπίζεται μόνο στους μύκητες και όχι στα ανθρώπινα κύτταρα, προκαλώντας καταστροφή του μυκητικού τοιχώματος και οσμωτική λύση του κυττάρου. Οι εχινοκανδίνες είναι μυκητοκτόνες έναντι των στελεχών *Candida*, ενώ δεν δρουν έναντι των *Fusarium*, *Scedosporium*, *Mucorales*, *Trichosporon* spp και *Cryptococcus neoformans*. Είναι μυκητοστατικές έναντι των στελεχών *Aspergillus*, ενώ έχει βρεθεί πως διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες, καθώς οδηγούν σε αποκάλυψη της β-1,3-D-γλυκάνης, που με τη σειρά της ενεργοποιεί προφλεγμονώδεις μηχανισμούς που οδηγούν στη θανάτωση του μύκητα από τα φαγοκύτταρα. Οι εχινοκανδίνες χαρακτηρίζονται από ευνοϊκές φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Έχουν μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής, απεκκρίνονται σε πολύ μικρό ποσοστό από τα ούρα, δεν εισέρχονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ενώ έχουν ελάχιστο έως καθόλου ηπατικό μεταβολισμό. Ως εκ τούτου, χορηγούνται ενδοφλέβια μία φορά την ημέρα, έχουν ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (κυρίως με την κυκλοσπορίνη), δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια και γηριατρικούς πληθυσμούς, ενώ σε περίπτωση σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας χρειάζεται προσαρμογή μόνο για την κασποφουγκίνη. Όσον αφορά στα φαρμακοδυναμικά τους χαρακτηριστικά, η δράση τους είναι δόσο-εξαρτώμενη, παρατεταμένη και διατηρούν υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς. Παράλληλα, θεωρούνται ιδιαίτερα ασφαλή φάρμακα, καθώς εμφανίζουν ελάχιστες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, κυρίως από το γαστρεντερικό, οι οποίες περιορίζονται με την πιο αργή τους έγχυση. Η αντοχή απέναντι στις εχινοκανδίνες είναι σχετικά μικρή (2-3%) μεταξύ των στελεχών *Candida*, και οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *FKS* που κωδικοποιεί τη συνθάση της β-1,3-D-γλυκάνης. Τα τελευταία χρόνια έχει καταγραφεί αύξηση της αντοχής της *Candida glabrata* έναντι των εχινοκανδινών, γεγονός που αφενός απαιτεί περαιτέρω μελέτη των υποκείμενων μηχανισμών και αφετέρου έχει εγείρει συζήτηση γύρω από την ανάγκη μοριακής ταυτοποίησης των μυκήτων στην καθημερινή κλινική πράξη^{8,9}.

Σημαντικό πεδίο μελέτης αποτελεί η παράδοση δράση

των εχινοκανδινών, γνωστή και σαν eagle effect, όπου παρατηρείται επίταση της in vitro ανάπτυξης των ευαίσθητων στις εχινοκανδίνες στελεχών *Candida* και κάποιων στελεχών *Aspergillus* σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες της MIC¹⁰. Πρόσφατη μελέτη αποδεικνύει επίσης πως η αλβουμίνη προκαλεί αύξηση της πρόσδεσης της κασποφουγκίνης, στις υφές του *Aspergillus*, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική αύξηση της έκθεσης της β-D-γλυκάνης στην επιφάνειά τους. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρείται με τις άλλες δύο εχινοκανδίνες, παρόλου που διαθέτουν παρόμοιες ιδιότητες, και χρήζει περαιτέρω έρευνας¹¹.

Υπάρχουν τρεις δημοσιευμένες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες σε βαρέως πάσχοντες με τεκμηριωμένη διηθητική καντιντίαση οι οποίες έχουν αποδείξει σημαντική κλινική αποτελεσματικότητα από τη χρήση και των τριών εχινοκανδινών¹²⁻¹⁴. Μία σύνοψη των τριών αυτών μελετών δίνεται στον Πίνακα 4. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη EMPIRICUS στην οποία μη ουδετεροπενικοί ασθενείς που νοσηλεύονταν σε 19 Μονάδες Εντατικής Θεραπείας της Γαλλίας με νέο επεισόδιο σήψης και επιπλέον αποικισμό τουλάχιστον σε μία εστία από στελέχη *Candida* και προηγηθείσα αγωγή με αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος για τουλάχιστον 4 ημέρες έλαβαν εμπειρική αγωγή με εικονικό φάρμακο (n=123) ή μिकाφουγκίνη (n=128). Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση μετά 28 ημέρες χωρίς αποδεδειγμένη μυκητιασική λοίμωξη και διαπιστώθηκε σε 60,2% και 68% των ασθενών αντίστοιχα¹⁵. Στην ίδια μελέτη έγινε προσδιορισμός των επιτευχθειών συγκεντρώσεων της μिकाφουγκίνης. Διαπιστώθηκε ότι με

τη δόση των 100 mg επιτυγχάνεται το φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό κριτήριο κλινικής αποτελεσματικότητας για λοιμώξεις από στελέχη *C. parapsilosis* μόνο όταν η MIC είναι μικρότερη ή ίση με 0,125 μg/ml και ότι για λοιμώξεις από στελέχη *C. parapsilosis* με MIC μεταξύ 0,25 και 0,50 μg/ml η δόση πρέπει να αυξηθεί σε 150 ως 300 mg¹⁶.

ABSTRACT

Echinocandins

A. ANDRIANAKI

Department of Internal Medicine, Herakleion
University Hospital, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):27–29

Echinocandins act by inhibition of fungal cell membrane biosynthesis. They have been studied in three large-scale randomized clinical trials showing considerable efficacy for the management of systemic candidiasis. Recently published EMPIRICUS trial failed to demonstrate superiority of micafungin over placebo treatment among critically ill patients with new sepsis episode and candida colonization.

Corresponding author:

A. Andrianaki, Department of Internal Medicine, Herakleion
University Hospital, Greece
e-mail: aggandr@yahoo.gr

Πίνακας 5. Σύνοψη προοπτικών κλινικών μελετών αξιολόγησης της κλινικής αποτελεσματικότητας των εχινοκανδινών σε ασθενείς με διηθητική λοίμωξη από στελέχη *Candida*.

Βιβλ.	Σχεδιασμός	Σκέλη θεραπείας (αριθμός ασθενών)	Κυριότερα παθογόνα (%)	Αποτελεσματικότητα	Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
12	Διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη	Κασποφουγκίνη (n=109) Αμφοτερικίνη Β (n=115)	<i>C. albicans</i> (n=44,6) <i>C. parapsilosis</i> (n=18,7) <i>C. tropicalis</i> (n=15,6) <i>C. glabrata</i> (n=10,7)	Συνολική ανταπόκριση στο πέρας της θεραπείας: 80,7% έναντι 64,9% (p 0.030)	Φρίκια: 28,9% έναντι 58,4% (p 0.002) Πυρετός: 5,3% έναντι 26,4% (p 0.003) Ανοδος κρεατινίνης: 3,7% έναντι 22,6% (p 0.050) Υποκαλιαιμία: 9,9% έναντι 23,4% (p 0.040)
13	Διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη	Ανιτουλαφουγκίνη (n=127) Φλουκοναζόλη (n=118)	<i>C. albicans</i> (n=57,8) <i>C. glabrata</i> (n=18,2) <i>C. parapsilosis</i> (n=10,7) <i>C. tropicalis</i> (n=10,7)	Συνολική ανταπόκριση στο πέρας της θεραπείας: 75,6% έναντι 60,2% (p 0.010)	Αύξηση ηπατικών ενζύμων: 1,5% έναντι 7,2% (p:0.030)
14	Διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη	Μικαφουγκίνη 100mg (n=191) Μικαφουγκίνη 150mg (n=199) Κασποφουγκίνη (n=198)	<i>C. albicans</i> (n=46,2) <i>C. tropicalis</i> (n=16,3) <i>C. glabrata</i> (n=15,9) <i>C. parapsilosis</i> (n=15,5)	Συνολική ανταπόκριση στο πέρας της θεραπείας: 72,3% έναντι 71,4% έναντι 76,4%	Οδήγησαν σε διακοπή φαρμάκου: 2,5% έναντι 3,0% έναντι 3,6%

Βιβλιογραφία

1. SLAIN D, ROGERS PD, CLEARY JD, CHAPMAN SW. Intravenous Itraconazole. *Ann Pharmacother*. 2001, 35:720–729
2. MORRIS AJ, ROGERS K, MCKINNEY WP, ROBERTS SA, GREEMAN JT. Antifungal susceptibility testing result of New Zealand yeast isolates, 2001–2015: impact of recent CLSI breakpoints and epidemiological cut-off values for *Candida* and other yeast species. *J Glob Antimicrob Res* 2018, 14:72–77
3. CAILLOT D, BASSARIS H, MCGEER A, ARTHUR C, PRENTICE HG, SEIFERT W, DE BEULE K. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* 2001, 33:e83–e90
4. CAILLOT D. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Haematol* 2003, 109:111–118
5. BOOGAERTS M, WINSTON DJ, BOW EJ, GARBER G, REBOLI AC, SCHWARER AP, ET AL. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001, 135:412–422
6. TAKESUEY, ODA S, FUJISHIMA S, AIKAWA N, MIKAMO H. Clinical efficacy and safety of intravenous itraconazole in the management of invasive candidiasis in patients of surgery and critical care. *J Infect Chemother*. 2012, 18:515–521
7. MATTIUZZI GN, ALVARADO G, GILES FJ, OSTROSKY-ZEICHNER L, CORTES J, O'BRIEN S, ET AL. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:143–147
8. FALAGAS ME, NTZIORA F, BETSIGI, SAMONIS G. Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 29:136–143
9. DIMOPOULOU D, HAMILOS G, TZARDI M, LEWIS RE, SAMONIS G, KONTOYIANNIS DP. Anidulafungin versus caspofungin in a mouse model of candidiasis caused by anidulafungin-susceptible *Candida parapsilosis* isolates with different degrees of caspofungin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58:229–236
10. CHAMILOS G, LEWIS RE, ALBERT N, KONTOYIANNIS DP. Paradoxical effect of Echinocandins across *Candida* species in vitro: evidence for echinocandins-specific and *Candida* species-related differences. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51:2257–2259
11. IOANNOU P, ANDRIANAKI A, AKOUMIANAKI T, KYRMIZI I, ALBERT N, PERLIN D, ET AL. Albumin enhances caspofungin activity against aspergillus species by facilitating drug delivery to germinating hyphae. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 60:1226–1233
12. MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C, COLOMBO AL, THOMPSON-MOYA L, SMIETANA J, ET AL. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002, 347:2020–2029
13. REBOLI AC, ROTSTEIN C, PAPPAS PG, CHAPMAN SW, KETT DH, KUMAR D, ET AL. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007, 356:2472–2482
14. PAPPAS PG, ROTSTEIN CMF, BETTS RF, NUCCI M, TALWAR D, DE WAELE JJ, ET AL. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007, 45:883–893
15. TMSIT JF, AZOULAY E, SCHWEBEL C, CHARLES PE, CORNET M, SOUWEINE B, ET AL. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure. *JAMA* 2016, 316:1555–1564
16. JULIEN V, AZOULAY E, SCHWEBEL C, LE SAUX T, CORNET M, SOUWEINE B, ET AL. Population pharmacokinetics of micafungin in ICU patients with sepsis and mechanical ventilation. *J Antimicrob Chemother* 2017, 72:181–189