

MeB – Pagine Elettroniche

Volume III

Ottobre 2000

numero 8

APPUNTI DI TERAPIA

L'amfotericina B liposomiale nel trattamento delle infezioni fungine generalizzate e della leishmaniosi viscerale

G. Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

Le infezioni invasive da funghi sono una delle cause più frequenti di morbidità e letalità (fino all'80%) nei pazienti affetti da cancro in trattamento chemioterapico, nei pazienti con neutropenia grave e nei trapiantati. L'infusione di amfotericina B desossicolata classica è in effetti il farmaco di scelta in queste gravi circostanze, ma il suo uso è limitato dalle frequenti reazioni collaterali spiacevoli legate alla sua somministrazione, come l'epatotossicità, l'alcalosi metabolica ipopotassiémica e la nefrotossicità. Per aumentare le potenzialità terapeutiche dell'amfotericina B (AB) essa è stata inserita nei liposomi, costituiti da vescicole di fosfolipidi, che rilascia-

no il farmaco lentamente nelle sedi opportune, in modo da potenziare la sua attività terapeutica e ridurre la sua tossicità.

Questo adiuvante ha reso possibile anche l'uso della AB nella cura della leishmaniosi viscerale (il famoso Kala-azar), come sostituto dei preparati di antimonio, sempre di difficile reperimento.

In Italia sono in commercio 3 preparazioni diverse di AB liposomiale, con diversi fosfolipidi e steroli, ognuno dei quali ha diverse proprietà fisico-chimiche; ma tutti i preparati in ultima analisi hanno lo stesso effetto favorevole nelle diverse situazioni patologiche.

Preparazioni di amfotericina B liposomiale, in commercio in Italia

Nome**Ditta produttrice****Lipide usato****Quantità di AB per fiala****Numero dei flaconi EV****Costo**

Abelcet	Wyeth Lederle	L-alfa-dimiristoil-fosfadil-colina	L-alfa-dimiristoil-fosfatidil-glicerolo	100 mg	10	Lire 4.500.000
Ambitone	Nexstar Pharmaceutical	Lecitina, distearoil-lecitina, colesterina, alfatocoferolo		50 mg	10	Lire 6.316.500
Amphocil						

50

Zeneca

Sodio colesteril fosfato, editato disodico biidrato

50 mg

10

Lire 5.232.400

L'AB esercita il suo effetto farmacologico perché si lega all'ergosterolo (la provitamina D2, presente nel regno vegetale), uno sterolo presente sulla membrana delle cellule fungine. Questo legame rompe l'integrità strutturale della membrana cellulare, in maniera tale da impedire la moltiplicazione del fungo.

L'uso dei liposomi si pensa che aumenti l'efficacia e riduca la tossicità nell'uomo, trasferendo selettivamente la sostanza attiva alle cellule fungine bersaglio. Al contrario di quanto avviene con la AB convenzionale, quella legata ai liposomi si ritrova in circolo più a lungo e non si rende disponibile per le biotrasformazioni e per l'escrezione, mentre invece si accumula più facilmente nelle cellule del reticolo endotelio per l'allontanamento: è proprio in questa fase che si esercita la sua azione favorevole contro le leishmanie, che si ritrovano abbondantissime nelle cellule del reticolo-endotelio di tutto l'organismo umano. L'aggiunta del colesterolo, che diminui-

sce la permeabilità della membrana dei liposomi, aumenta il periodo di contatto fra AB e cellule bersaglio.

EFFICACIA CLINICA

Esistono ormai centinaia di pubblicazioni che confermano l'efficacia clinica dei liposomi con AB. La candidasi è la forma che ha risposto più spesso al trattamento (65% dei soggetti trattati), seguita dalla aspergillosi (54%).

Altrettanto ottimi risultati nel trattamento della leishmaniosi (oltre il 90% dei soggetti trattati), anche nelle forme resistenti all'antimonio.

CONFRONTO FRA I PRODOTTI DISPONIBILI

Nel fascicolo del giugno 2000 del **Pediatr. Infect. Dis J** (2000, 19:567-9) viene tentato un confronto fra le 3 preparazioni in commercio nella cura delle malattie invasive da funghi.

Per prima cosa viene affermato che i 3 prodotti della formulazione lipidica della AB hanno una confrontabile efficacia clinica, paragonabile a quella della AB, senza la conosciuta nefrotossicità. Viene poi ricordata la difficoltà di eseguire confronti diretti per la notevole differenza fra i pazienti studiati, le dosi usate e la diversa durata del trattamento.

Il primo prodotto, introdotto in commercio in USA è stato l'**Abelcet**, nel dicembre del 1995 (in Italia entrato in commercio nel 1998): i liposomi sono i più grandi fra le 3 preparazioni. Viene consigliato nel trattamento dei neonati. La somministrazione per via venosa si accompagna a effetti collaterali del 30-50%, con una tossicità epatica del 27% e renale del 28%. L'FDA lo consiglia nel trattamento delle infezioni fungine invasive, nei pazienti intolleranti o resistenti al trattamento con AB convenzionale.

- L'**Amphocil 50**, conosciuto in USA come Amphotec, è entrato in commercio in quel Paese nel dicembre 1996 (in Italia nel 1996). Le concentrazioni nel fegato e nella milza sono le più alte. E' nefrotossico nel 8,5% dei casi. L'FDA lo consiglia nei soggetti con aspergillosi, refrattari alla AB classica.
- L'**Ambisone** è stato approvato in USA nell'agosto del 1997 ed è entrato in commercio in Italia nel 1995: è stato quindi il primo prodotto del genere, introdotto in commercio nel nostro Paese ed è quello che è stato studiato più approfonditamente nelle diverse situazioni patologiche. La tossicità renale ha variato fra lo 0 e il 31%, dipendendo dalla definizione di tossicità e dalla quantità di farmaco somministrato. Un aumento delle aminotransferasi epatiche, della fosfatasi alcalina e della bilirubina è stato notato nel 26% dei soggetti trattati. Questi effetti scompaiono non appena sia stato sospeso il trattamento. La comparsa di anafilassi è molto rara. La FDA lo ha approvato per la terapia empirica dei pazienti neutropenici, nella aspergillosi, candidasi e criptococcosi in pazienti che siano refrattari o intolleranti al trattamento convenzionale con AB.

Tutti e 3 le formulazioni sono risultate molto efficaci nel trattamento della leishmaniosi (90-100% di successi): le esperienze più numerose sono state quelle con Ambitone.

COSTO DELLA TERAPIA

Come risulta dalla tabella, il prezzo dei 3 prodotti è molto elevato, molto di più di quello della AB convenzionale (**Fungizone**, in commercio a lire 1.970.000 per 10 fiale per EV da 50 mg ciascuna). Questa valutazione tuttavia non tiene conto dei costi potenziali del monitoraggio e della terapia nel riconoscere e nel trattare gli effetti collaterali associati con il trattamento con AB convenzionale.

CONCLUSIONI

La somministrazione della AB nei lipidi presenta vantaggi notevoli nei confronti della AB convenzionale; tuttavia il prezzo molto elevato ne limita l'impiego. Per questa ragione nell'adulto viene sempre consigliato nelle diverse pubblicazioni, di adoperarla solo dopo che l'impiego della AB convenzionale abbia fallito o debba essere stato sospeso per la comparsa di effetti collaterali spiacevoli.

Tuttavia nei pazienti pediatrici, specialmente nei neonati con forme invasive da funghi, per la possibilità di successi terapeutici anche con cicli di breve durata l'AB lipidica deve essere considerata come il trattamento di scelta. Discorso ana-

logo anche per il trattamento della leishmaniosi viscerale del bambino.