

INFORME TECNICO DE EVALUACIÓN

ANIDULAFUNGINA

Candidiasis invasiva

Noviembre 2008

Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: anidulafungina.

Indicaciones clínicas solicitadas:

- Candidiasis en trasplante de órgano sólido.
- Candidiasis de paciente crítico con comorbilidad: inmunosupresión, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc.

Autores / Revisores: Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Sánchez Salinas.

Servicio: Hematología.

Justificación de la solicitud:

- Mayor eficacia que fluconazol en tratamiento de candidiasis.
- No precisa ajuste en insuficiencia hepática o renal.
- Reducción de la estancia hospitalaria.

Fecha recepción de la solicitud: febrero de 2008.

Petición a título: consensuada y con el visto bueno del Jefe de Servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: anidulafungina.

Nombre comercial: Ecalta[®] 100 mg polvo y disolvente para solución para perfusión.

Laboratorio: Pfizer.

Grupo terapéutico: JO2AX. Otros antimicóticos de uso sistémico.

Vía de administración: perfusión intravenosa.

Tipo de dispensación: uso Hospitalario.

Vía de registro: procedimiento centralizado.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por vial (PVL + IVA)
Vial 100 mg + 30 mL disolvente	1	659898	416 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

Anidulafungina es una equinocandina semisintética, un lipopéptido obtenido a partir de un producto de fermentación de *Aspergillus nidulans*. Anidulafungina inhibe selectivamente la 1,3-β-D glucanosintetasa, una enzima presente en las células fúngicas, pero no en las células de mamíferos. El resultado es la inhibición de la formación del 1,3-β-D glucano, un componente esencial de la pared celular fúngica. Anidulafungina ha demostrado actividad fungicida frente a especies de *Candida* y actividad frente a las regiones de crecimiento celular activo de la hifa de *Aspergillus fumigatus*.

Anidulafungina presenta actividad *in vitro* frente a *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.

EMA y AEMPS:

Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes adultos no neutropénicos.

FDA:

Tratamiento de las infecciones fúngicas causadas por *Candida*.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Debe administrarse una dosis de carga única de 200 mg en el día 1, y posteriormente una dosis diaria de 100 mg. La duración del tratamiento se establecerá en función de la respuesta clínica del paciente. En general, el tratamiento antifúngico debe continuarse por lo menos durante 14 días después del último hemocultivo positivo.

Forma de administración:

ECALTA debe ser reconstituido con el disolvente hasta una concentración de 3,33 mg/ml y, posteriormente, se debe diluir hasta una concentración de 0,36 mg/ml antes de su uso. Se recomienda administrar sin superar una velocidad de perfusión de 1,1 mg/minuto (equivalente a 3,0 ml/minuto). Son poco frecuentes las reacciones adversas asociadas con la perfusión cuando la velocidad de perfusión de anidulafungina no excede de 1,1 mg/minuto. No se debe administrar ECALTA en forma de bolo.

4.4 Farmacocinética.

Distribución:

La farmacocinética de anidulafungina se caracteriza por una rápida semivida de distribución (0,5-1 hora) y un volumen de distribución de 30-50 l. Anidulafungina se une extensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce si anidulafungina penetra en el líquido cefalorraquídeo y/o a través de la barrera hematoencefálica.

Biotransformación:

No se ha observado metabolismo hepático de anidulafungina. Anidulafungina no es ni sustrato, ni inductor o inhibidor clínicamente relevante de las isoenzimas del citocromo P450. Es poco probable que anidulafungina tenga efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de fármacos que se metabolizan por las isoenzimas del citocromo P450.

Eliminación:

El aclaramiento de anidulafungina es de alrededor de 1 l/h. Anidulafungina tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 24 horas. El aclaramiento renal es insignificante (<1%).

Poblaciones especiales:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera en aquellos que estén sometidos a diálisis. Puede ser administrado con independencia del momento en el que se realice la hemodiálisis.

Niños y adolescentes:

No está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Otras poblaciones especiales:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes adultos en función del sexo, peso, raza, por ser VIH positivo ni en la población geriátrica.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Se dispone de un EC pivotal frente a fluconazol en candidiasis invasiva:

- Reboli AC et al. Anidulafungin versus fluconazol for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007. 356; 24:2472-82.

5.1 Ensayos clínicos pivotales.

CANDIDIASIS INVASIVA:

Reboli AC et al. Anidulafungin versus fluconazol for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007. 356; 24:2472-82.

Nº pacientes: 261

Diseño: doble ciego, de no inferioridad, aleatorizado, estratificado en función del APACHE II.

Tratamiento grupo activo: anidulafungina iv 200 mg día 1 y después 100 mg diarios.

Tratamiento del grupo control: fluconazol iv 800 mg días 1 y después 400 mg diarios (se ajustó en pacientes con IR). Se podía pasar a fluconazol oral a partir del día 10 en ambos grupos (activo y control).

Criterios de inclusión: >16 años que presentaran candidemia (hemocultivo +) o candidiasis invasora (cultivo + procedente de lugar estéril) en las 96 horas anteriores y presencia de uno o más de los siguientes elementos: fiebre, hipotermia, signos y síntomas locales o hallazgos radiológicos indicativos de candidiasis invasora.

Criterios de exclusión: administración durante más de 48 h de antifúngicos sistémicos para el episodio actual, administración profiláctica de cualquier azol durante más de 1 semana en los 30 días anteriores, presencia de *Candida spp* resistente al tratamiento, enzimas hepáticas elevadas, infección por *Candida krusei* y la presencia de osteomielitis, endocarditis o meningitis causada por *Candida spp*.

Tipo de análisis: por intención de tratar (al menos 1 dosis) e intención de tratar modificado (al menos 1 dosis y cultivo + en las 96 h anteriores).

Variables principales: respuesta global, definida como éxito clínico (resolución de signos y síntomas y ausencia de necesidad de tratamiento antifúngico sistémico adicional) y éxito microbiológico (erradicación de la especie *Candida* presente en la situación basal) al final del tratamiento intravenoso.

Criterio de no inferioridad: límite inferior del IC95%>20%

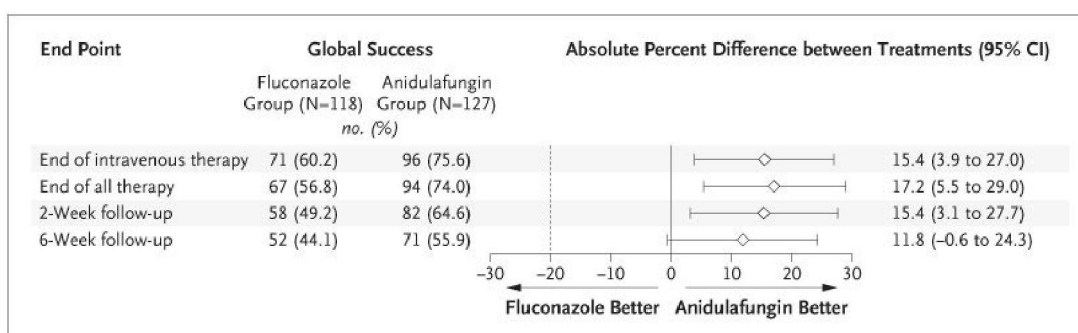
Variables principales	Anidulafungina n=127	Fluconazol n=118	P	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Respuesta global	75.6%	60.2%	0.01	15.4 (3.9 a 27.0)	7 (4 a 26)
Variables secundarias:					
Respuesta global por patógeno					
<i>Candida albicans</i>	60/74 (81 %)	38/61 (62 %)	0.02	19	6
<i>C. glabrata</i>	9/16 (56%)	11/22 (50%)	0.75	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	7/11 (64%)	10/12 (83%)	0.37	-	-
<i>C. tropicalis</i>	13/14 (93%)	4/8 (50%)	0.04	43	3
Otras especies de <i>Candida</i>	3/4 (75%)	2/3 (67%)	1	-	-
Todas las especies de <i>Candida</i>	92/119 (77%)	65/106(61%)	0.01	16	7

Se constató que anidulafungina no es inferior a fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasora. La tasa de muerte fue similar (31.4% para fluconazol vs 22.8% para anidulafungina; $p=0.13$). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la duración del tratamiento, tanto intravenoso como oral.

Entre los pacientes con una puntuación APACHE II basal ≤ 20 hubo mayor tasa de respuesta satisfactoria en el grupo tratado con anidulafungina que en el grupo de fluconazol (81.2 vs 61.2). En cuanto los escasos pacientes con APACHE II > 20 (46 pacientes en total) la tasa de éxito fue similar en ambos grupos de tratamiento.

La mayoría de los pacientes (97%) no presentaban neutropenia.

El número de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fue similar en los dos grupos (24% anidulafungina vs 27% fluconazol). Las concentraciones elevadas de enzimas hepáticas que se consideraron relacionadas con el fármaco del estudio se observaron con más frecuencia en el grupo tratado con fluconazol (7.2% vs 1.5%; $p=0.03$).



Limitaciones del estudio:

- Caspofungina hubiera sido un comparador más adecuado que fluconazol, ya que es un fármaco del mismo grupo y al que teóricamente viene a sustituir. Además, así, se hubieran podido incluir en el estudio pacientes con infecciones por cepas resistentes a fluconazol (*C. krusei*).
- El 90% de los pacientes incluidos presentaban candidemia, por lo que hay poca evidencia de la eficacia de anidulafungina en pacientes con infecciones con foco diferente a la sangre.
- Solo el 20% de los pacientes tenían APACHE II > 20 , por lo que también hay poca evidencia de eficacia en pacientes realmente graves. Además, en este tipo de pacientes, no hubo diferencias de eficacia con fluconazol.

5.2 Otros ensayos clínicos.

CANDIDIASIS ESOFÁGICA:

DS. Krause et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Anidulafungin versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis. CID 2004. 39: 770-5.

Nº pacientes: 601
Diseño: randomizado, doble ciego, de no inferioridad, controlado con fluconazol.
Tratamiento grupo activo: anidulafungina iv 100 mg día 1 y después 50 mg diarios.
Tratamiento del grupo control: fluconazol oral 200 mg día 1, seguido de 100 mg diarios.
Criterios de inclusión: edad > 18 y < 65 años con candidiasis esofagica diagnosticada y con factores predisponentes a desarrollar infecciones fúngicas (terapia con corticoides, antibióticos o radioterapia, mielosupresión, malnutrición o SIDA).
Criterios de exclusión: pacientes con evidencia de infección fúngica sistémica, lesiones ulcerativas esofágicas o hipersensibilidad conocida a anidulafungina, sus excipientes u otras

COMISION DE FARMACIA Y TERAPEUTICA



equinocandiinas. Otros criterios de exclusión mayores fueron recibir tratamiento antifúngico sistémico en la semana previa al estudio, expectativa de vida <2 meses, bilirrubina o transaminasas > 3 veces el límite superior del rango normal, creatinina sérica >2.5 veces el límite superior del rango normal, recuento de neutrófilos < 500/mm³ o recuento de plaquetas <60.000/mm³

Tipo de análisis: por protocolo y por ITT.

Variable principal: respuesta endoscópica en los pacientes evaluables (por protocolo) al final del tratamiento.

Otras variables: respuesta clínica, micológica y endoscópica.

Criterio de no inferioridad: límite inferior del IC95% > -10%

Variable principal (resultados por protocolo)	Anidulafungina iv (n=249)	Fluconazol oral (n=255)	RAR (IC 95%)	p
Respuesta endoscópica:	242 (97.2%)	252 (98.8%)	-1.6% (-4.1 a 0.8)	ns
Curación	219 (88.0%)	252 (93.3%)	--	--
Mejoría	23 (9.2%)	14 (5.5%)	--	--
Variables secundarias				
Respuesta clínica	246 (98.8%)	254 (99.6%)	-0.81% (-0.74 a 2.37)	ns
Respuesta micológica	156 (86.7%)	169 (90.9%)	-4.19% (-2.27 a 10.66)	ns
Resultados por ITT				
Respuesta endoscópica	86.7%	88.0%	-1.3% (-6.7 a 3.9)	ns

En todas las variables evaluadas se cumplieron los criterios de no inferioridad. Por lo tanto se demostró que anidulafungina iv no era inferior a fluconazol oral en el tratamiento de la candidiasis esofágica. Tampoco hubo diferencias en el tiempo transcurrido hasta desaparición de los síntomas (5 días para ambos) y en la duración del tratamiento (14 días para ambos). También tuvieron una seguridad comparable.

Limitaciones del estudio:

La candidiasis esofágica no es una indicación registrada en ficha técnica, por lo que la anidulafungina no podría ser utilizada para esta indicación, ya que existen otras alternativas terapéuticas con la indicación aprobada.

5.3. Revisiones sistemáticas.

C. Acuña. Anidulafungina. Actualización microbiológica y clínica. Drugs of Today. 2008; 44, Supl. 2: 1-25.

Conclusiones de la autora:

La anidulafungina es una equinocandina que presenta un perfil farmacocinético diferente al resto de las equinocandinas, como la caspofungina o la micafungina. No se metaboliza en el hígado ni se excreta por vía renal. No presenta interacciones farmacológicas ni requiere ajuste de dosis en función de la edad, el peso, la raza o cualquier grado de insuficiencia renal y/o hepática. Tiene una actividad in vitro excelente frente a Candida spp. y a Aspergillus spp., incluso en cepas resistentes al fluconazol y a la anfotericina B.

Además, en todos los estudios la anidulafungina ha sido muy bien tolerada. No se han detectado interacciones con fármacos inmunosupresores empleados en trasplantes de órgano sólido, por lo que podría administrarse en pacientes con tratamiento inmunosupresor para prevenir y tratar las infecciones fúngicas. Asimismo, la anidulafungina es un tratamiento que presenta una buena relación entre coste y efectividad.

Gafter A et al. Treatment of Invasive Candida Infections: Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings; Sept 2008; 83 (9):1011-21.

Se analizan 15 ensayos. 9 comparan fluconazol con otros fármacos (anfotericina B, itraconazol o combinación de fluconazol y anfotericina B), 4 comparan equinocandinas con otros fármacos (fluconazol, anfotericina B, anfotericina B liposomal), 1 compara micafungina y caspofungina y 1 compara anfotericina B con fluconazol y voriconazol.

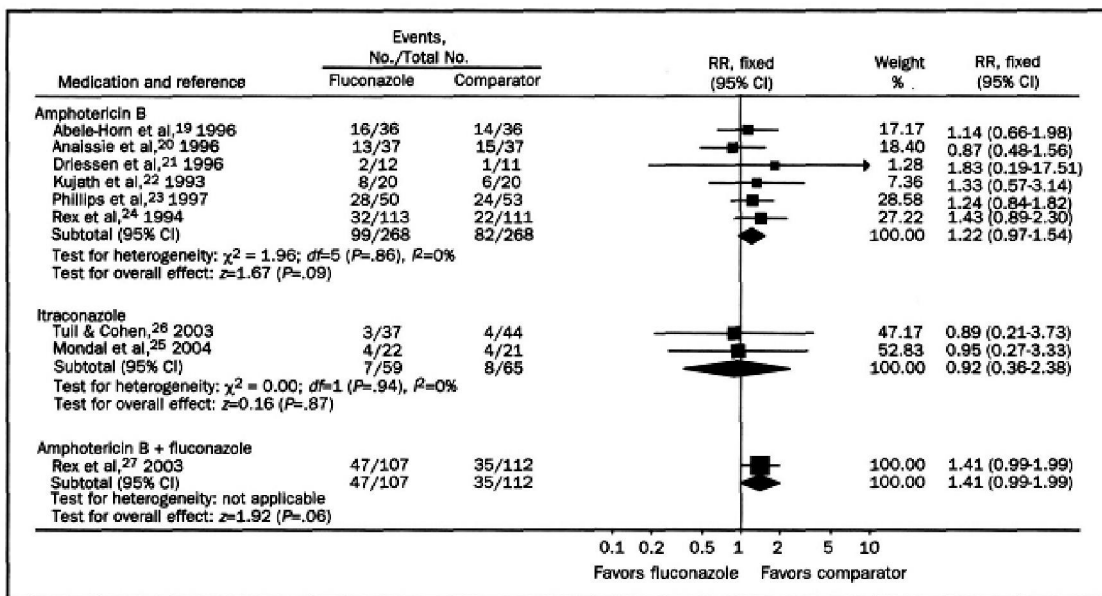


FIGURE 3. Treatment failure for trials comparing fluconazole with any other antifungal drug. Relative risks (RRs) are pooled using the fixed-effect model on a logarithmic scale of 0.1-10. Data for Analsie et al²⁰ are shown for patients with documented invasive candidiasis only. The pooled risk for fluconazole vs amphotericin when all included patients from this trial were analyzed was 1.19 (95% confidence interval [CI], 0.96-1.48).

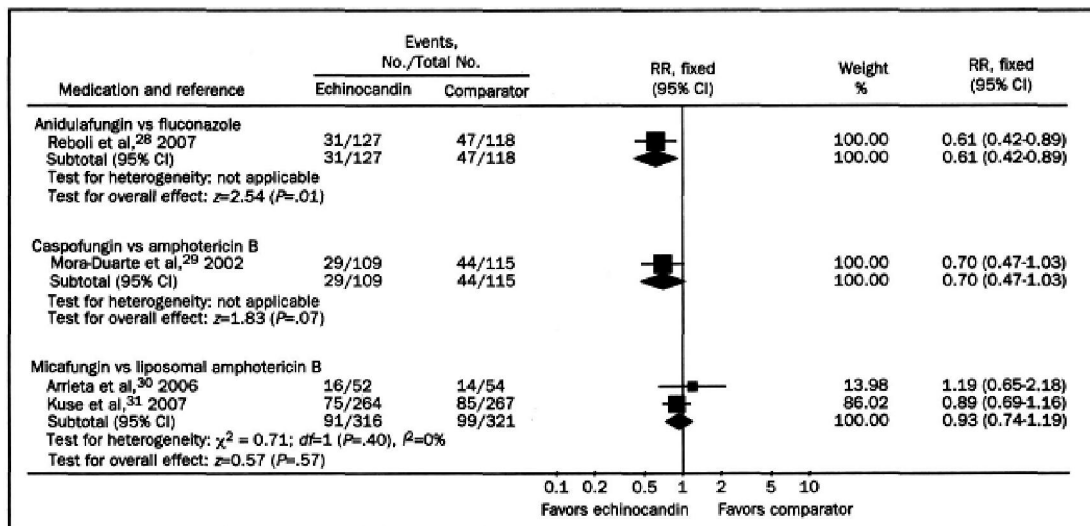


FIGURE 7. Treatment failure for trials comparing echinocandins with any other antifungal therapy, stratified by type of echinocandin and the type of comparator. Relative risks (RRs) for the sub-categories are pooled using the fixed-effect model on a logarithmic scale of 0.1-10. CI = confidence interval.

Conclusiones de los autores:

Todos los antifúngicos estudiados muestran similar eficacia, pero la proporción de fallo microbiológico es mayor con fluconazol que con anfotericina B o anidulafungina. Anfotericina B se asocia con mayor porcentaje de efectos adversos que fluconazol o equinocandinas.

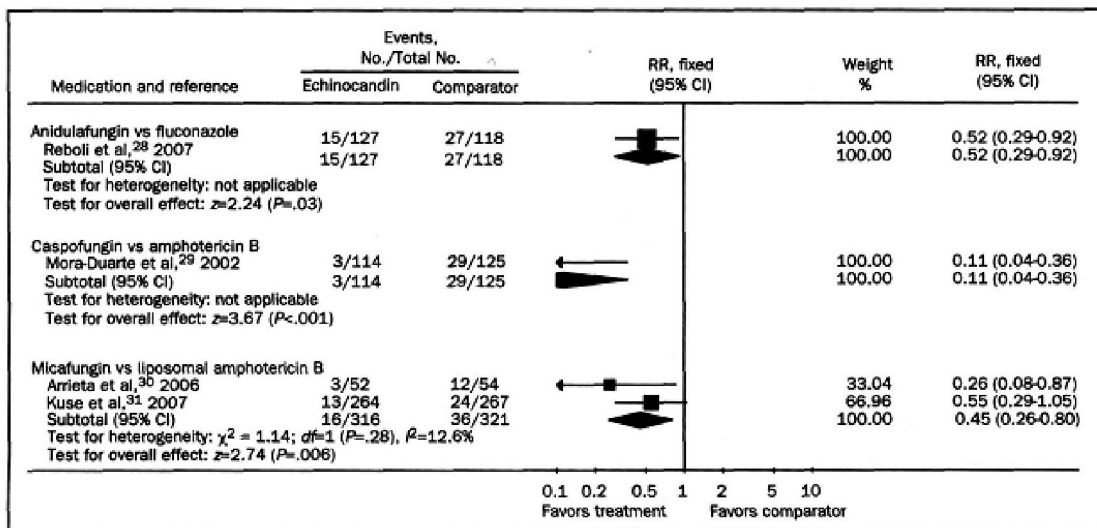


FIGURE 9. Adverse events requiring discontinuation for trials comparing echinocandins with any other antifungal therapy, stratified by type of echinocandin and type of comparator. Relative risks (RRs) for the subcategories are pooled using the fixed-effect model on a logarithmic scale of 0.1-10. CI = confidence interval.

Catalán M y Montejo JC. Nueva aportación en terapia antifúngica: Anidulafungina. Aspectos farmacológicos de la anidulafungina. Rev Iberoam Micol 2008; 25: 92-100.

La anidulafungina es un nuevo antifúngico que por sus características farmacocinéticas, seguridad y eficacia puede ser una alternativa terapéutica en las candidiasis mucocutáneas, candidemias, candidiasis invasoras y particularmente en las candidiasis mucocutáneas refractarias a otros tratamientos antifúngicos. Es activo frente a especies de *Candida spp.* resistentes a polienos y azoles y frente a *Aspergillus spp.* su actividad es comparable a la caspofungina y la miconazole. El mecanismo de acción de la anidulafungina no induce resistencias cruzadas con otras clases de antifúngicos y puede asociarse en terapia combinada. No requiere ajuste de dosis ni por edad, género, peso, insuficiencia hepática ni insuficiencia renal. Debido a la falta de interacciones farmacológicas puede administrarse con otros fármacos sin interferir en su eficacia. Parece ser un antifúngico prometedor para pacientes críticos con infección fúngica y para aquellos otros que requieran la administración de múltiples fármacos y en los que sea deseable evitar las interferencias medicamentosas, como enfermos críticos y receptores de trasplantes.

Tabla 1. Comparación de las indicaciones clínicas y dosis recomendadas aprobadas por la FDA para las diferentes equinocandinas.

Equinocandina	Indicación clínica	Dosis diaria (mg)	Duración mínimo tto. (días)	Fecha aprobación por la US FDA
Caspofungina	Tto. empírico en pacientes neutropénicos febriles y sospecha de infección fúngica	Di = 70 / Dm = 50	7	Febrero 2005
	Candidemia	Di = 70 / Dm = 50	14	Julio 2003
	Abscesos intra-abdominales	Di = 70 / Dm = 50	14	
	Peritonitis	Di = 70 / Dm = 50	14	
	Empiemas	Di = 70 / Dm = 50	14	
		Esofagitis candidiásica	50	-
	Aspergilosis invasora refractaria a Tto. previos	Di = 70 / Dm = 50	-	Enero 2001
Miconazole	Profilaxis de infección por <i>Candida</i> en pacientes hematológicos con Tx de médula ósea	50	-	Marzo 2005
	Esofagitis candidiásica	150	-	Marzo 2005
Anidulafungina	Candidemia	Di = 200 / Dm = 100	14	Febrero 2006
	Abscesos intraabdominales	Di = 200 / Dm = 100	14	
	Peritonitis	Di = 200 / Dm = 100	14	
	Esofagitis candidiásica	Di = 100 / Dm = 50	14	Febrero 2006

Leyenda: Tto. = Tratamiento; mg = miligramos; Di = Dosis inicial; Dm = Dosis mantenimiento; Tx = Trasplante; - = Desconocido.

Tabla 7. Interacciones farmacológicas de las equinocandinas.

Interacciones farmacológicas	Caspofungina	Micafungina	Anidulafungina
Ciclosporina A	Sí [3,64,90]	No [45,98]	No [29,97]
Tacrolimus	Sí [50]	No [43]	No [28]
Micofenolato Mofetil	No [16]	No	
Sirolimus		Sí [72]	
Inductores enzimáticos (rifampicina...)	Sí [93]	No	No [26]
Nifedipina		Sí [72]	

M. Gobernado y E. Cantón. Anidulafungina. Rev Esp Quimioter 2008; 21 (2):99-114.

Los ensayos clínicos han demostrado buena eficacia en candidiasis orofaríngeas y esofagitis, así como en candidiasis invasoras, incluyendo candidemias, con eficacia igual o superior al fluconazol.

La anidulafungina es bien tolerada y cuenta con mínimos efectos adversos. El fármaco, con una semivida muy larga, se degrada en el organismo humano lentamente y tiene un perfil bajo de interacciones medicamentosas al no ser sustrato, inductor o interactuar con las isoenzimas del sistema citocromo P450. Por tanto, no es necesario su ajuste de dosis en función de edad, sexo, peso corporal, estado de la enfermedad, terapia concomitante o insuficiencia renal o hepática. Al no interactuar con anfotericina B, voriconazol, ciclosporina, tacrolimus y otros fármacos, la anidulafungina puede coadministrarse con otros agentes antifúngicos y fármacos inmunosupresores.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea moderada, elevación transitoria de las enzimas hepáticas y cefalea. Algunos de los enfermos presentan reacciones leves pasajeras, como rubor facial, náuseas y disnea, relacionadas con la perfusión rápida endovenosa.

La actividad antifúngica de la anidulafungina, eficacia clínica, perfil de seguridad y características farmacocinéticas le hacen un fármaco útil para la terapia de la candidiasis mucosa, candidemia y candidiasis invasora, sobre todo en enfermos con diferentes grados de insuficiencia hepática y renal.

JM Joseph, Rose Kim & Annette C Reboli. Anidulafungin: a drug evaluation of a new echinocandin. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9 (13):2339-48.

*Los EC han demostrado la eficacia y seguridad de la anidulafungina en **candidiasis invasiva**. De las tres equinocandinas comercializadas, es la que tiene un mejor perfil farmacocinético. No hay interacciones conocidas con otros fármacos y no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepática de ningún grado. Tiene una vida media larga.*

Debido a que solo existen las presentaciones parenterales y a su elevado coste, sería interesante que las equinocandinas se utilizaran en primera línea en pacientes críticos y que cuando estuvieran estables y con especie de Candida determinada se pasara a la vía oral con azoles. Hay un EC en fase IV en marcha que trata de evaluar la estrategia de 5 días con anidulafungina seguido de terapia con fluconazol o voriconazol oral, según la especie de Candida aislada.

*Todavía hay pocos datos acerca del su rol en **aspergilosis**, pero basado en datos generados por otras equinocandinas, su posicionamiento sería en segunda línea en caso de intolerancia o falta de eficacia de la terapia inicial o en terapia de combinación. Acaba de iniciarse un EC que compara voriconazol con la combinación voriconazol anidulafungina en aspergilosis invasiva. Los resultados estarán disponibles en 5 años.*

Table 3. Comparative features of the echinocandins.

Feature	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin
t _{1/2} (h)	24 – 26	~ 10	11 – 17
Metabolism	Slow chemical degradation to open-ring peptide	Hydrolysis and <i>N</i> -acetylation; spontaneous chemical degradation to open-ring peptide	Catechol-O-methyltransferase pathway
Protein binding %	99	96	99.8
Loading dose	+*	+*	- [‡]
Time to steady state (days)	1	14	4
Renal insufficiency [§]	No dosage adjustment required	No dosage adjustment required	No dosage adjustment required
Hepatic insufficiency	No dosage adjustment required	Dosage adjustment required in moderate dysfunction (Child-Pugh 7 – 9) [¶]	No dosage adjustment required ^{¶, #}
CYP450 substrate	Not a substrate	Weak**	Weak: CYP3A (<i>in vitro</i>); does not result in clinically significant drug interactions
Pregnancy category	C	C	C

Data from [6,52-54].

*Loading dose required.

[‡]Loading dose not required.

[§]Dosage adjustments not required in any degree of renal impairment including dialysis.

[¶]There are limited data for the use of micafungin and caspofungin in patients with severe hepatic insufficiency. Dosage recommendations cannot be made at this time.

[#]Compared with healthy controls, a 22% decrease in the area under the curve (AUC) and maximum concentration (C_{max}) of micafungin were observed in patients with moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh 7 – 9).

**Clinically significant drug interactions with cyclosporine, tacrolimus, rifampin, efavirenz, dexamethasone, carbamazepine, phenytoin, nevirapine. Suggested mechanism is via hepatic transporter OATP-1B1.

5.4. Guías de práctica clínica.

IDSA.

Pappas PG. Treatment of candidiasis. Update on fungal treatment guidelines. Infectious Diseases Society of America (IDSA). 45th Annual Meeting, October 4-7, 2007. San Diego, California.

Las Guías IDSA para candidiasis invasiva, que todavía no se han publicado, pero que se expusieron a groso modo en su último congreso de San Diego proponen:

1. Candidemia en pacientes no neutropénicos.

- Si se desconoce la especie de candida, fluconazol o una equinocandina (caspofungina, anidulafungina o micafungina).
- Se prefiere la equinocandina para pacientes graves-moderados o que han recibido tratamiento o profilaxis previa con un azol.
- Se prefiere fluconazol en pacientes menos graves y que no han recibido azol previamente.
- Se hará transición a fluconazol en pacientes tratados con equinocandinas en los que se aísla una cepa sensible a fluconazol.
- En pacientes con infección posible o comprobada por *C. glabrata*, una equinocandina es preferible como terapia inicial.
- En pacientes con infección posible o comprobada por *C. parapsilopsis*, el fluconazol se prefiere como terapia inicial, pero se puede mantener el tratamiento con una equinocandina si el paciente está clínicamente estable.
- En entornos de recursos limitados o cuando no se dispone de equinocandinas, puede usarse anfotericina B como alternativa a fluconazol.
- No se considera el uso de voriconazol en candidemia, excepto para casos seleccionados de candidiasis invasiva causada por *C. krusei*.

2. Candidemia en pacientes neutropénicos.

- Si se desconoce la especie de *Candida*, se recomienda una equinocandina o anfotericina B lipídica.
- En pacientes menos graves puede usarse fluconazol o en algunos casos voriconazol.
- En pacientes con *C. glabrata* se prefiere una equinocandina o anfotericina B lipídica como terapia inicial.
- En pacientes con *C. parapsilosis*, el fluconazol o anfotericina lipídica se prefiere como terapia inicial.
- En infecciones causadas por *C. krusei* se recomienda voriconazol o una equinocandina como terapia inicial.

3. Tratamiento empírico en caso de sospecha de candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos.

- Igual que en candidiasis confirmada.

Recomendaciones de la SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna), la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) y la SEQ (Sociedad Española de Quimioterapia).

Barberán J, Mensa J y cols. Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunodepresión. Rev Esp Quimioter 2008; 21 (2):127-142.

Tratamiento antifúngico empírico

En pacientes estables y sin riesgo de infección por *Candida* resistente, el tratamiento de elección es el fluconazol (A-I). Sin embargo, en pacientes clínicamente inestables, como se desconoce la especie de *Candida*, es mejor emplear otros antifúngicos de espectro más amplio: anfotericina B o, preferiblemente, uno de los modernos agentes, como una equinocandina (caspofungina, anidulafungina o micafungina) o voriconazol. La caspofungina, la micafungina y el voriconazol han alcanzado resultados similares a la anfotericina B con una tolerabilidad significativamente mejor, mientras que la anidulafungina se ha mostrado significativamente más eficaz que el fluconazol, particularmente frente a *C. albicans* y *C. tropicalis* (A-I). Otra opción es una anfotericina B en forma lipídica (liposomal o complejo lipídico) (C-III). También es adecuada la utilización de la combinación de fluconazol (800 mg/24 h) más anfotericina B deoxicolato (0,7 mg/24 h) durante los primeros 4-7 días (A-I).

Tratamiento antifúngico dirigido

En infecciones por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* el fluconazol es el tratamiento de elección (A-I). También son una buena alternativa una equinocandina (caspofungina, anidulafungina o micafungina), voriconazol o anfotericina B deoxicolato (A-I). Hay que tener en cuenta que *C. parapsilosis* puede tener una concentración mínima inhibitoria (CMI) elevada para las equinocandinas.

Cuando la especie es *C. krusei* o *C. glabrata*, una equinocandina o voriconazol a las dosis habituales pueden ser el tratamiento de elección (B-III). *C. glabrata* también se puede tratar con fluconazol, pero hoy día basándose en los estudios farmacocinéticos se debe emplear a una dosis más alta (800 mg/día) (C-III).

La mayoría de los aislamientos de *C. lusitanae* son resistentes a anfotericina B en todas sus formas, por lo que el fluconazol es el tratamiento de elección (B-III). Tanto el voriconazol como las equinocandinas son tratamientos alternativos eficaces frente a esta especie de *Candida* (C-III).

Tabla 1 Tratamiento antifúngico de la candidemia			
Situación clínica	Tratamiento	Alternativa	Duración
Pacientes estables sin riesgo de <i>Candida</i> resistente	Fluconazol	Equinocandina ^{a,b} Voriconazol ^b Amfotericina B D ^c Amfotericina B L Fluconazol+amfotericina B D ^c	
Pacientes inestables o con riesgo de <i>Candida</i> resistente	Equinocandina ^{a,b} Voriconazol ^b	Amfotericina B D ^c Fluconazol+amfotericina B D ^c (4-7 primeros días) seguido de fluconazol oral Amfotericina B L	2 semanas después del último cultivo positivo y la resolución de los síntomas y signos de infección
<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. parapsilosis</i>	Ruconazol	Equinocandina ^{a,b} Voriconazol ^b Amfotericina B D ^c Amfotericina B L Fluconazol+amfotericina B D ^c	
<i>C. krusei</i> <i>C. glabrata</i>	Equinocandina ^{a,b} Voriconazol ^b	Amfotericina B D ^c Fluconazol ^d	
<i>C. lusitanae</i>	Ruconazol	Equinocandina ^a Voriconazol	

Amfotericina B D: anfotericina B deoxicolato; anfotericina B L: forma lipídica de anfotericina B (liposomal o complejo lipídico). ^a Caspofungina, anidulafungina o micafungina. ^b Efectos adversos significativamente menores que con anfotericina B. ^c Considerar una toxicidad renal elevada. ^d En *C. glabrata* 12 mg/kg/día (800 mg/día).

5.5. Opiniones de fuentes independientes.

Scottish Medicines Consortium. 10 de octubre 2008.

Anidulafungina se acepta para su uso dentro Sistema Escocés de Salud para el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos no neutropénicos. Anidulafungina ha demostrado ser al menos tan efectivo como los otros tratamientos antifúngicos, la mayoría de ellos con candidemia. Su uso se restringe a pacientes que no toleren fluconazol o con candidiasis resistente a él.

El análisis de minimización de costes concluye que se prefiere anidulafungina a caspofungina o anfotericina liposomal.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos en los EC.

Novcientos veintinueve sujetos recibieron dosis únicas o múltiples de anidulafungina por vía intravenosa durante los ensayos clínicos. Las reacciones adversas fueron generalmente de leves a moderadas y rara vez motivaron la interrupción del tratamiento.

Durante el ensayo pivotal se notificaron reacciones adversas relacionadas con la perfusión de anidulafungina. Éstas incluyeron rubor/sofocos (2,3%), prurito (2,3%), erupción (1,5%), y urticaria (0,8%).

Otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocurrieron en 1% de los pacientes durante el ensayo pivotal incluyeron hipopotasemia (3,1%), diarrea (3,1%), elevación del ALT (2,3%), enzimas hepáticas elevadas (1,5%), fosfatasa alcalina sérica elevada (1,5%) y bilirrubina sérica elevada (1,5%). Fueron frecuentes las coagulopatías, las convulsiones y los niveles aumentados de creatinina en sangre. Aparecieron efectos adversos graves en dos pacientes de cada grupo: en el grupo de anidulafungina un paciente tuvo fibrilación auricular y otro sufrió convulsiones; en el grupo de fluconazol apareció una trombosis venosa profunda y una elevación de enzimas hepáticas.

6.2 Precauciones de empleo en casos especiales.

No se ha establecido la eficacia de ECALTA en pacientes neutropénicos con candidemia ni en pacientes con infección de tejido profundo por *Candida* o con abscesos intra-abdominales y peritonitis.

La eficacia clínica se ha evaluado principalmente en pacientes no neutropénicos con infecciones por *C. albicans* y en un número pequeño de pacientes infectados por otros tipos de *Candida*, principalmente *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*. No se han estudiado pacientes con endocarditis, osteomielitis o meningitis por *Candida* ni por infección conocida por *C. Krusei*.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera en aquellos que estén sometidos a diálisis. ECALTA puede ser administrado con independencia del momento en el que se realice la hemodiálisis.

6.3 Interacción con otros medicamentos.

Anidulafungina no es ni sustrato, ni inductor, ni inhibidor clínicamente relevante, de ninguna isoenzima del citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Cabe señalar que los estudios in vitro no excluyen completamente posibles interacciones *in vivo*.

Se realizaron estudios de interacción de anidulafungina con otros medicamentos susceptibles de ser administrados de forma concomitante. No se recomienda ningún ajuste de dosis cuando se administra anidulafungina de forma concomitante con ciclosporina, voriconazol o tacrolimus, ni tampoco se recomienda ajuste de la dosis de anidulafungina cuando se coadministra con anfotericina B o rifampicina.

Ecalta® tiene un 24% de etanol que equivale a 6g de alcohol en dosis de mantenimiento y a 12 g en la de carga. Se debe tener en cuenta en pacientes alcohólicos y en grupos de riesgo como pacientes hepáticos y epilépticos. Por el componente alcohólico puede alterar el efecto de otros medicamentos concomitantes.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Anidulafungina 100 mg	Caspofungina	
		70 mg	50 mg
Precio unitario PVL+IVA	416 €	593 €	466 €
Posología	200 mg día 1 Después 100 mg	70 mg día 1 Después 50 mg	
Coste 14 días	6.240 €	6.651 €	
Coste incremental respecto a la terapia de referencia	- 411 €		

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Anidulafungina 100 mg	Fluconazol iv 200 mg
Precio unitario PVL+IVA- descuento	416 €	1,3 €
Posología	200 mg día 1 Después 100 mg	800 mg día 1 Después 400 mg
Coste 14 días	6.240 €	39 €
Coste incremental respecto a la terapia de referencia	+ 6.201 €	

Cost of relevant comparators

Drug	Dose regimen	Cost per day (£)	Cost per 14 day course (£)
Anidulafungin	200mg on day 1 then 100mg daily	600 300	4500
AmBisome®	3mg/kg/day	387	5415
Amphocil®	3-4mg/kg/day	380-484	5321-6779
Caspofungin	70mg on day 1 then 50mg daily	417 328	4676
Abelcet®	5mg/kg/day	246	3449
Voriconazole	6mg/kg 12hourly on day 1 then 4mg/kg 12 hourly	309 231	3317
Fluconazole	400mg on day 1 then 200-400mg daily	59 29-59	439-820
Amphotericin B	1mg/kg/day	8	115

Doses are based on an adult patient weighing 60kg. Doses are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence. Costs from eVadis on 29.2.08 except anidulafungin and caspofungin costs which are from MIMS February 2008.

7.2 Coste Eficacia Incremental.

Teniendo en cuenta el EC pivotal de Rebolí en Candidiasis Invasiva, en el que se comparaba anidulafungina con fluconazol iv 800 mg día 1 seguido de 400 mg:

Coste Eficacia Incremental					
Fármaco	Variable evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC 95%) (A-B) x NNT
Anidulafungina	Respuesta global	Fluconazol iv	7 (de 4 a 26)	6.201 €	43.407 € (de 24.804 a 161.226)

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Lugar en terapéutica.

	Anidulafungina	Caspofungina
Indicaciones	1. Candidiasis invasiva en no neutropénicos	1. Candidiásis invasiva 2. Aspergilosis 3. Tto. empírico en fiebre neutropénica.
Posología	Día 1: 200 mg iv Resto 100 mg iv/24 h	Día 1: 70 mg iv Resto: 50 mg iv
IH	No ajuste de dosis	IH leve: no ajustar IH moderada: reducir a 35 mg/24 h. IH grave: no experiencia.
Interacciones	No	Importantes: ciclosporina y tacrolimus. Moderadas: Rifampicina, Carbamazepina, Nevirapina, Fenitoína, Efavirenz, dexametasona.
Efectos adversos	Hipokalemia (3.1%) Diarrea (3.1%) TVP (raro) Hipotensión (raro) Anormalidades en la función hepática (raro).	Rubor, prurito, rash. Nauseas y vómitos. Aumento de enzimas hepáticos. Tromboflebitis. Dolor de cabeza. Fiebre.
Precio tto completo	6.240 €	6.651 €
Eficacia indirecta	75.6%	73% (incluidos en el EC 24 pacientes con neutropenia)

En la actualidad disponemos en nuestro hospital de un protocolo de tratamiento antifúngico, elaborado en noviembre de 2004. Siguiendo este protocolo, 14 pacientes han recibido tratamiento con **caspofungina** durante el presente año (14 DDD/paciente) para las siguientes indicaciones:

Indicación	Número de pacientes
Aspergilosis	0
Fiebre neutropénica	2
Candidiásis en neutropénicos	2
Candidiasis en niños (uso compasivo)	2
Candidiásis en no neutropénicos	8 IH: 3 Tx. renal: 2
Total	14 pacientes

De los 14 pacientes tratados con caspofungina 8 hubieran podido ser tratados igualmente con anidulafungina, 4 de ellos no (2 candidiásis en neutropénicos y 2 con fiebre neutropénica) y otros 2 hubieran tenido que tramitarse igualmente por uso compasivo (niños).

De los 8 candidatos a anidulafungina, en al menos 5 hubiera sido más conveniente su utilización por presencia de insuficiencia hepática o interacción con inmunosupresores, ya que se trataba de pacientes trasplantados renales.

8.2 Resumen de los aspectos más significativos.

- Anidulafungina iv ha demostrado no ser inferior a fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva en pacientes no neutropénicos, y ser superior en candidiasis por *C. albicans* y *C. tropicalis*.
- No hay estudios comparativos con otras equinocandinas ni con voriconazol ni con anfotericina B.
- En el único EC importante en candidiasis invasiva no mostró superioridad a fluconazol en el subgrupo de pacientes más graves con APACHE II > 20.
- Presenta un perfil farmacocinético diferente a la caspofungina. No se metaboliza en el hígado ni se excreta por vía renal. No presenta interacciones farmacológicas ni requiere ajuste de dosis en función de la edad, el peso, la raza o cualquier grado de insuficiencia renal y/o hepática.
- Al no interactuar con anfotericina B, voriconazol, ciclosporina, tacrolimus y otros fármacos, la anidulafungina puede coadministrarse con otros agentes antifúngicos y fármacos inmunosupresores.
- La anidulafungina es bien tolerada y cuenta con mínimos efectos adversos.
- A diferencia de caspofungina, anidulafungina no tiene aprobado su uso en aspergilosis, ni en tratamiento empírico de la fiebre neutropénica ni en candidiasis invasiva en neutropénicos.
- Tiene un precio menor que caspofungina.

8.3 Conclusiones.

- Anidulafungina no es inferior a fluconazol y parece ser equivalente terapéutico a caspofungina en cuanto a eficacia en candidiasis invasiva.
- Tiene un menor número de interacciones importantes y posibilidad de administrar en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- No tiene autorizada su utilización en fiebre neutropénica, aspergilosis y candidiásis invasiva en pacientes neutropénicos.

8.4 Propuesta de inclusión.

Se propone mantener caspofungina para aspergilosis, tratamiento empírico de la fiebre neutropénica y candidiásis visceral en neutropénicos e incluir anidulafungina como **equivalente terapéutico (C-2)** a caspofungina para tratamiento de **candidiasis invasiva** en pacientes adultos **no neutropénicos** dentro del protocolo de antifúngicos vigente:

CANDIDEMIA. Pacientes no neutropénicos.

- 1) Fluconazol 100-400 mg/12 h durante 2 semanas desde el último hemocultivo positivo.
- 2) a) Si Candida glabrata o Candida krusei (resistente a Fluconazol):
Voriconazol 400 mg/12 dosis inicial; luego 200 mg/12 h.
b) Si aparece o existe:
 - * Sensibilidad pobre a fluconazol
 - * Interacciones farmacológicas
 - * Profilaxis previa con fluconazol
 - * Alergia a azoles
 - * Ausencia de respuesta clínica o microbiológica

Anfotericina B deoxicolato 0,4- 0,7 mg/kg/día durante 15 días desde el último hemocultivo positivo (premedicar y si es posible administrar con infusión continua).

Si: (y estas indicaciones son aplicables a otras situaciones en las que se utilice anfotericina B deoxicolato):

b.1. Desarrollo de Insuficiencia renal ClCr 2 mg/dL o Creatinina incremento de 1'5 mg durante el tratamiento:

Anidulafungina 200 mg iv dosis inicial, luego 100 mg iv/24 h

o

Caspofungina 70 mg iv dosis inicial, luego 50 mg iv/24h.

b.2

- Efectos secundarios graves relacionados con la infusión de anfotericina B deoxicolato.
- Progresión de la enfermedad
- Insuficiencia renal previa
 1. **Abelcet** 5 mg/kg/día
 2. **Anidulafungina** o **Caspofungina**

b.3

Si *Candida lusitanae*, o ausencia de respuesta :

Anidulafungina o **Caspofungina** ó

Añadir 5-Flucitosina 50-100 mg/kg/día

CANDIDIASIS VISCERALES. No neutropénicos.
--

- **Hepatoesplenica**
Abelcet (5 mg/kg/día) x 2 semanas seguidas de **Fluconazol** de forma prolongada
- **Endoftalmitis**
 1. **Fluconazol** 400 mg/día x 6-12 m.
 2. **Anfotericina B deoxicolato** +/- 5 **Flucitosina** (100 mg/kg/día) durante 2-4 semanas + **Fluconazol**.

Considerar vitrectomía si enfermedad avanzada.

- **Meningitis**
 1. **Anfotericina B deoxiolato** (1-1,5 mg/kg/día) +/-5 **Flucitosina** x 4 semanas.
 2. **Ambisome** 5 mg/kg/día
- **Endocarditis**
Ambisome 3-5 mg/kg/día x 4 semanas seguido de **Fluconazol** .

Considerar reemplazo valvular; si no se reemplaza la válvula, tratamiento de mantenimiento continuo con Fluconazol.

- **Urinaria**

Sólo tratar si:

- § Clínica compatible
- § Trasplante renal
- § Neutropenia
- § Manipulaciones urológicas

Retirada de sonda vesical + **Fluconazol** 200-400 mg/día x 2 semanas

Alternativa:

Instilaciones con **Anfotericina B deoxicolato**

- **Peritonitis en pacientes en programa de DCPA**
 1. Retirada precoz del catéter
 2. **Fluconazol** 400-800 mg/día x 2 semanas
 - a. Casos de resistencia: **Vorizonazol** oral 200 mg/24 h.
 - b. Intolerancia a azoles

1. Anidulafungina o Caspofungina
 2. Abelcet
- Otras (Osteomielitis, flebitis, peritoneal...)
 1. Fluconazol 400-800 mg/día
 2. Anfotericina B deoxicolato
 3. Abelcet si se espera una duración del tratamiento superior a 2 semanas.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Ecalta®.
2. Micromedex® 2008.
3. FDA label. (www.fda.gov).
4. EMEA: scientific discussion. (www.emea.europa.eu/index).
5. Reboli AC et al. Anidulafungin versus fluconazol for invasive candidiasis. N Engl J Med 2007. 356; 24:2472-82.
6. DS. Krause et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Anidulafungin versus Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis. CID 2004. 39: 770-5.
7. C. Acuña. Anidulafungina. Actualización microbiológica y clínica. Drugs of Today. 2008; 44, Supl. 2: 1-25.
8. Gafter A et al. Treatment of Invasive Candida Infections: Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings; Sept 2008; 83 (9):1011-21.
9. Catalán M y Montejo JC. Nueva aportación en terapia antifúngica: Anidulafungina. Aspectos farmacológicos de la anidulafungina. Rev Iberoam Micol 2008; 25: 92-100.
10. M. Gobernado y E. Cantón. Anidulafungina. Rev Esp Quimioter 2008; 21 (2):99-114.
11. JM Joseph, Rose Kim & Annette C Reboli. Anidulafungin: a drug evaluation of a new echinocandin. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9 (13):2339-48.
12. Pappas PG. Treatment of candidiasis. Update on fungal treatment guidelines. Infectious Diseases Society of America (IDSA). 45th Annual Meeting, October 4-7, 2007. San Diego, California.
13. Barberán J, Mensa J y cols. Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunodepresión. Rev Esp Quimioter 2008; 21 (2):127-142.