

Le infezioni fungine oggi: dimensioni del problema e focus sui costi iniziali di terapia con echinocandine

Mario Venditti ⁽¹⁾



ABSTRACT

Three candins had been approved for the treatment of invasive candidiasis (IC): caspofungin, micafungin, and anidulafungin. Different drugs are associated with different needs for dose adjustment which might affect the total cost. A Spanish economic analysis estimated the budget impact of caspofungin, micafungin and anidulafungin in the treatment of 100 patients with invasive candidiasis from the perspective of the Spanish hospital pharmacy setting. It has demonstrated that patients treated with anidulafungin did not required dose adjustment unlike caspofungin and micafungin, and the use of anidulafungin in the treatment of adult non-neutropenic patients with invasive candidiasis is a cost saving treatment option, from the pharmacy department perspective in Spain. The aim of this study was to estimate the initial costs of therapy with caspofungin, micafungin, and anidulafungin in the perspective of the Italian hospital setting.

Keywords: invasive candidiasis, cost of therapy, candins
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2010; 11(2): 55-62

INTRODUZIONE

Le infezioni fungine rappresentano un aspetto indesiderato del progresso medico: oggi è possibile sopravvivere a lungo, e in alcuni casi addirittura guarire, a malattie una volta rapidamente letali, ma il prezzo che si paga è l'immunosoppressione secondaria alle terapie necessarie che rende i pazienti trattati particolarmente vulnerabili a patogeni opportunisti quali i funghi. In questo articolo, dopo una rassegna sul problema clinico rappresentato dalle infezioni fungine e al loro trattamento vengono presi in esame i risultati di un'analisi economica condotta in Spagna [1] che ha valutato i costi di una terapia iniziale endovenosa con farmaci antifungini appartenenti alla classe delle echinocandine per determinare l'impatto sul budget ospedaliero di ciascuna delle molecole di questa classe. I risultati di tale studio vengono poi applicati alla realtà italiana.

Le infezioni fungine: dimensioni del problema

Le micosi profonde possono essere causate da patogeni primari (es. *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e *Paracoccidioides brasiliensis*) o da patogeni opportunisti (es. *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Penicillium marneffeii*, gli zigomiceti, *Tricho-*

sporon beigelii e *Fusarium* spp). Le prime possono colpire anche i soggetti sani e normalmente accedono all'ospite attraverso il tratto respiratorio, mentre le seconde infettano i soggetti con alterazione dei meccanismi di difesa dell'ospite, a causa di malattie gravi (leucemie, linfomi, neoplasie, AIDS) o terapie immunosoppressive. In queste ultime evenienze le vie di infezione si realizzano attraverso il tratto respiratorio (es. *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii* o *Zygomycetes*) o alterazioni delle mucose del cavo orale e del tratto gastrointestinale o attraverso dispositivi intravascolari (es. *Candida* species) [2].

Nei due decenni scorsi l'incidenza di infezioni fungine è decisamente aumentata [3]. I pazienti che vanno incontro a infezioni opportunistiche sono in aumento per via del crescente utilizzo sia di regimi di chemioterapia antineoplastica, sia di terapie altamente immunosoppressive [4,5]. La Tabella I illustra la mortalità associata a varie condizioni di alterazione delle difese immunitarie dell'ospite [6].

Tra le infezioni fungine opportunistiche la candidiasi invasiva (CI) è la più comune, ricoprendo circa il 40,2% delle infezioni fungine invasive (IFI), ed è causata prevalentemente da *Candida albicans*, anche se l'incidenza di candidiasi invasiva causate da specie di *Candida non albicans* è in aumento.

⁽¹⁾Dipartimento di
Medicina Clinica –
Policlinico Umberto I,
Università La Sapienza,
Roma

Corresponding author

Mario Venditti
Mario.Venditti@uniroma1.it

Condizione patologica	Mortalità (%)
HSCT/BMT	29
Tumore solido	24
Emopatia maligna	20
SOT	18
BPCO	17
HIV	12
Diabete	9
Altre condizioni	30

Tabella I

Tassi di mortalità, per condizione patologica ad alto rischio, di pazienti con infezioni fungine invasive (IFI). Modificato da Menzin, 2009 [6]

HSCT/BMT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche o trapianto di midollo osseo; SOT = trapianto di organo solido

Specie di <i>Candida</i>	Incidenza (%)
<i>C. albicans</i>	40
<i>C. parapsilosis</i>	23
<i>C. glabrata</i>	15
<i>C. tropicalis</i>	9
Altre specie	13

Tabella II

Incidenza di candidemia per agente patogeno nei cinque anni di analisi nell'ICU dell'Ospedale Generale San Martino di Genova [7]

Negli ultimi anni sia in America che in Europa l'incidenza di CI è aumentata, nonostante la disponibilità di diversi farmaci antifungini, e la mortalità rimane alta, oscillando tra il 36% e il 63% [7]. Uno studio retrospettivo italiano, analizzando i dati relativi ai pazienti ricoverati nella Unità di Terapia Intensiva dell'Ospedale Generale San Martino di Genova nei 5 anni

	Anidulafungina (µg/ml)	Caspofungina (µg/ml)	Micafungina (µg/ml)
<i>C. albicans</i>	0,03	0,06-1	0,03
<i>C. glabrata</i>	0,13	0,06-2	0,015-0,06
<i>C. tropicalis</i>	0,13	0,25-1	0,06
<i>C. dubliniensis</i>	0,06	0,5	0,033
<i>C. krusei</i>	0,13	0,25-2	0,06-0,25
<i>C. lusitanae</i>	0,25	1-2	2
<i>C. parapsilosis</i>	2	1-4	2
<i>C. guilliermondii</i>	1	2->8	0,5

Tabella III

Spettro dell'attività in vitro delle echinocandine nei confronti delle diverse specie di *Candida* in termini di minima concentrazione inibente il 90% dei ceppi testati. Modificato da Cappelletty, 2007 [14]

intercorsi tra il 1999 e il 2003, ha stimato che l'incidenza di candidemie è di circa 2,22 episodi/10.000 giorni-paziente/anno, con un trend in aumento, passando da 1,25 nel 1999 a 3,06 nel 2003 [7]. Tale fenomeno è stato attribuito all'incremento di casi causati da specie di *Candida non albicans*, anche se sul totale, *C. albicans* ha rappresentato l'agente eziologico nella maggior parte dei casi (Tabella II).

L'impatto delle infezioni fungine sulla spesa sanitaria è notevole e in continua crescita. I costi diretti relativi a mortalità e morbilità causati dal genere *Candida* sono principalmente dovuti a prolungata ospedalizzazione che si associa a un crescente utilizzo di risorse, compreso il personale sanitario e le procedure terapeutiche e diagnostiche [8-10].

Non è semplice monetizzare il costo della malattia, poiché gli studi di farmacoeconomia che analizzano le terapie antifungine nella realtà italiana sono pochi. Tra questi, lo studio di Eandi del 2005 [11], dal quale emerge che i costi diretti sanitari nella gestione del paziente neutropenico con febbre persistente e trattato con terapia antimicotica oscillano tra € 17.241,30 e € 20.443,23. Lo studio di Lucioni et al. del 2005 [12] evidenzia che l'ammontare del rimborso all'ospedale tramite tariffa DRG è nettamente inferiore al reale costo della degenza di un paziente con la stessa patologia descritta nello studio di Eandi.

OPZIONI TERAPEUTICHE

Circa 15 farmaci antifungini sono attualmente approvati per l'utilizzo clinico e appartengono alle seguenti classi:

- i triazoli, che comprendono fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo;
- le echinocandine, rappresentate da caspofungina, anidulafungina e micafungina;
- i polieni, che comprendono amfotericina B e nistatina;
- gli antimetaboliti, tra cui troviamo la flucitosina.

La classe delle echinocandine prese in considerazione nel presente studio, sono una classe di antimicotici che inibiscono la sintesi del β -1,3 glucano, danneggiando la membrana fungina e portando così alla lisi osmotica della cellula fungina. Sono molecole con un'elevata attività nei confronti delle specie di *Aspergillus* e di *Candida*, anche se a volte le MIC (minime concentrazioni inibenti) nei confronti di *C. parapsilosis* e di *C. guilliermondii* sono elevate, ma normalmente comprese nel range di sensibilità. In particolare, per l'interpretazione della sensibilità *in vitro* delle echinocandine la sotto-commissione del *Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)* raccomanda, nei confronti di *Candida spp.*, solo il breakpoint di sensibilità (S) equivalente a valori di MIC ≤ 2 µg/ml

[13]. Poiché fino a oggi non sono state isolate popolazioni di *Candida* spp. resistenti alle echinocandine, tutti i ceppi isolati clinicamente che dovessero presentare il valore di MIC > 2 µg/ml dovrebbero essere dichiarati come Non Sensibili (NS). Inoltre tutti i ceppi compresi nella categoria NS andrebbero identificati e la sensibilità *in vitro* alle echinocandine dovrebbe essere confermata mediante l'invio ad un laboratorio di riferimento, che confermerà i risultati utilizzando il metodo di diluizione in brodo di riferimento CLSI [13].

In Tabella III sono riassunte le caratteristiche dell'attività *in vitro* delle echinocandine nei confronti di *Candida* spp.

A causa del loro scarso assorbimento orale, le echinocandine vengono somministrate per via endovenosa. *In vivo*, una significativa percentuale di anidulafungina, caspofungina e micafungina circola legata a proteine (84%, 97% e 99%, rispettivamente), e hanno una vita media rispettivamente di 26, 30 e 15 ore. In Figura 1 è possibile osservare le differenze strutturali tra le tre molecole: oltre a un nucleo comune, posseggono una catena laterale di acidi grassi posta sulla porzione N-terminale del nucleo che ne caratterizza l'attività antifungina e ne conferisce la lipofilia.

Caspofungina viene metabolizzata per idrolisi epatica e N-acetilazione; i metaboliti inattivi

sono poi eliminati per via urinaria. In caso di grave disfunzione epatica (Child-Plugh score >7) si rende necessaria una riduzione della dose. Inoltre il farmaco presenta alcune interazioni con altri farmaci, che devono essere considerate nei pazienti in condizioni cliniche complesse (esempio: i riceventi di trapianto d'organo).

Micafungina viene metabolizzata mediante metabolismo non-ossidativo all'interno del fegato, mentre anidulafungina, unica fra tutte le echinocandine, viene eliminata quasi esclusivamente per lenta degradazione chimica e non mediante metabolismo epatico (Figura 2). Entrambi i farmaci producono metaboliti inattivi che sono eliminati nelle feci attraverso la bile e non richiedono aggiustamenti di dosaggio a seguito di danno epatico. Va sottolineato però che non è raccomandato l'uso di micafungina in soggetti con danno epatico.

Anidulafungina presenta una distribuzione rapida nell'organismo e la fase di *steady-state* è raggiunta nelle prime 24 ore quando viene somministrata la dose di carico, pari al doppio di quella di mantenimento. A dosaggi e a concentrazioni clinicamente efficaci, anidulafungina non è un substrato, né un inibitore, né un induttore della catena microsomiale epatica P-450 [16]. Pertanto l'assenza di una via metabolica d'eliminazione consente ad anidulafungina di non avere interazioni farmacologiche con altri farmaci eventual-

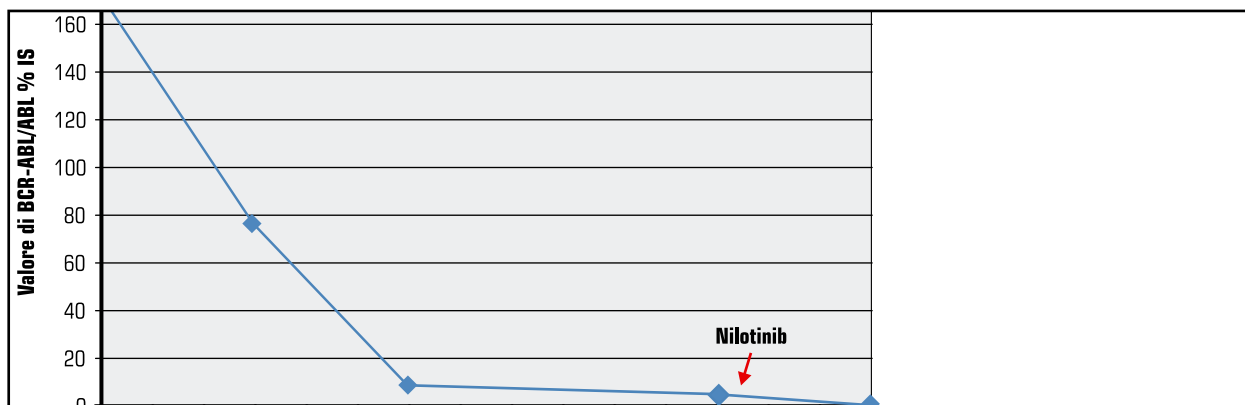


Figura 1

Le strutture molecolari delle tre echinocandine in commercio. Da sinistra a destra sono riportate caspofungina, anidulafungina e micafungina [15]

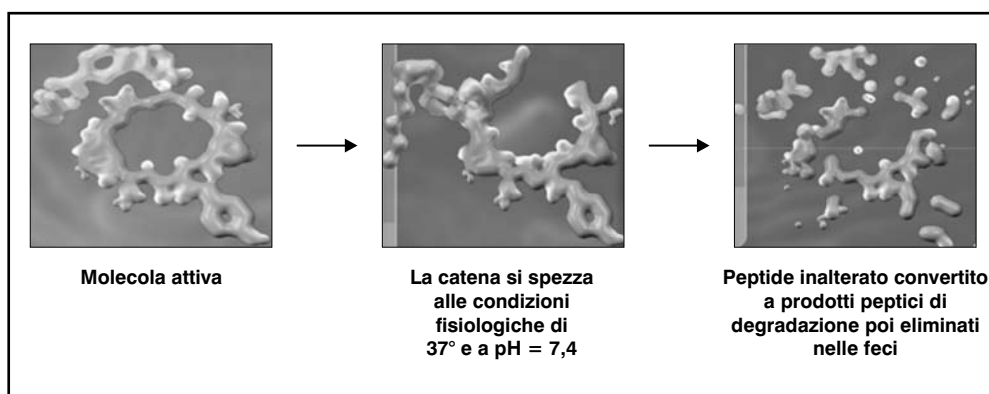


Figura 2

Biotrasformazione fisiologica di anidulafungina. Modificato da Garcia Vargas, 2009 [1]

mente co-somministrati. Infatti in pazienti con insufficienza epatica e renale non è necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco [17]. Inoltre, anidulafungina non è in grado di produrre interazioni farmacologiche tali da indurre una modifica del suo dosaggio o delle dosi di farmaci co-somministrati come tacrolimus [18], ciclosporina [19] e voriconazolo [20].

Tutte le echinocandine hanno scarsa penetrazione vitreale e nel fluido cerebrospinale. Il profilo di tollerabilità della classe è buono; è stata descritta una reazione avversa correlata all'infusione rapida, che comporta tachicardia, ipotensione o tromboflebite.

Alcuni trial comparativi hanno dimostrato che le echinocandine sono ugualmente efficaci e meglio tollerate di amfotericina B nel trattamento della candidemia. In uno studio disegnato per dimostrare la non inferiorità di anidulafungina rispetto a fluconazolo nel trattamento delle candidemie, questa echinocandina ha dimostrato una efficacia clinica pari al 75,6% rispetto al 60,2% registrato con il farmaco azolico [21].

Accanto agli studi registrativi per l'indicazione al trattamento con echinocandine delle candidemie, sono stati pubblicate alcune casistiche o singoli casi clinici che suggeriscono l'efficacia di questi farmaci anche per osteomieliti, peritoniti ed endocarditi da *Candida* [22,23].

Sulla base di queste evidenze, le linee guida IDSA 2009 prevedono che questi farmaci rappresentano la prima scelta nel trattamento delle candidiasi invasive e delle candidemie [24].

Le posologie raccomandate per il trattamento delle candidosi invasive dei tre farmaci in analisi sono riassunte in Tabella IV.

ANALISI ECONOMICA DELL'IMPATTO SUL BUDGET DELLE DIVERSE ECHINOCANDINE

Un'analisi economica, verosimilmente trasferibile anche alla realtà italiana, è stata condotta in Spagna con l'obiettivo di valutare i costi di una terapia iniziale endovenosa con echinocandine [1].

Sulla base dei dati relativi a morbilità e mortalità, nel modello qui presentato si assume che tutti i pazienti con candidemia/candidiasi invasiva siano trattati in ospedale e che comincino una terapia antifungina endovenosa. Dopo il trattamento iniziale si assume che i pazienti proseguano con lo stesso schema di trattamento e dunque che la successiva terapia di continuazione con agenti antifungini da somministrare per via endovenosa consista nell'assunzione della stessa echinocandina, senza passaggio a un diverso antifungino. Non sono considerati in questa analisi mortalità e perdita di soggetti al follow-up.

La durata della terapia del paziente ricoverato è considerata uguale per ogni antifungino EV e pari a 14 giorni, come indicato nei rispettivi Riassunti delle Caratteristiche di Prodotto [25-27]. Infine si assume che la compliance dei pazienti sia del 100% [1].

Dosi di carico e di mantenimento

Caspofungina

Una singola dose di carico da 70 mg dovrebbe essere somministrata il giorno 1, seguita quindi da 50 mg/die nei giorni successivi. È raccomandato l'uso di caspofungina 70 mg/die nei pazienti che pesano più di 80 kg dopo l'iniziale dose di carico di 70 mg. Sulla base dei dati di farmacocinetica nei pazienti adulti che presentano una moderata insufficienza epatica (score di Child-Pugh compreso tra 7 e 9) è raccomandata caspofungina 35 mg/die. Una dose di carico iniziale da 70 mg può comunque essere somministrata il giorno 1 [25].

Micafungina

Nel trattamento della candidosi invasiva il regime di dosaggio di micafungina dipende dal peso corporeo del paziente. Negli adulti, negli adolescenti con 16 o più anni di età e negli anziani che pesano più di 40 kg il regime di dosaggio è di 100 mg/die. Se la risposta del paziente è inadeguata, per esempio per persistenza del microrganismo in coltura o per mancato miglio-

	Anidulafungina	Caspofungina	Micafungina
Dose raccomandata (adulti)	200 mg dose di carico, poi 100 mg/die	70 mg dose di carico, poi 50 mg/die (pazienti < 80 kg)	100 mg/die
Aggiustamento della dose nei pazienti con disfunzione epatica	Lieve	Nessuno	Nessuno
	Moderata/grave	Nessuno	70 mg dose di carico, poi 35 mg/die
Durata della terapia per candidemia	Nessun aggiustamento; vi è al momento un suggerimento all'uso solo in casi in cui non è possibile utilizzare altri antifungini		
Durata della terapia per sospetta candidosi invasiva	2 settimane dopo clearance documentata di <i>Candida</i> dal circolo sanguigno e risoluzione dei sintomi (e risoluzione di neutropenia in pazienti neutropenici)		
	Non esistono raccomandazioni specifiche		

Tabella IV

Somministrazione raccomandata di echinocandine per il trattamento di candidosi invasive [24-27]



ramento delle condizioni cliniche, la dose può essere aumentata a 200 mg/die in pazienti che pesano più di 40 kg, e a 4 mg/kg/die in pazienti con peso \leq 40 kg [27].

Anidulafungina

La dose iniziale di anidulafungina è di 200 mg al giorno 1, seguita nei giorni seguenti da 100 mg/die. Poiché anidulafungina è l'unica echinocandina non metabolizzata per via epatica né escreta per via renale, non sono note interazioni tra farmaci clinicamente significative e non sono richiesti aggiustamenti di dosi [26].

Costi

L'analisi economica è stata condotta nella prospettiva dell'ospedale, pertanto per il calcolo dei costi dei farmaci è stato utilizzato unicamente il costo di acquisizione ospedaliera. Inoltre, poiché per l'analisi sono rilevanti solo i costi relativi al ricovero ospedaliero, verranno presi in considerazione solo i costi delle somministrazioni endovenose, mentre quelli relativi alla terapia antifungina eventualmente prescritta dopo la dimissione non verranno presi in considerazione.

La Tabella V riporta i costi di acquisizione ospedaliera dei tre antifungini qui considerati, calcolati dal Compendio Farmaceutico Telematico (aggiornamento settembre 2010) [28].

Lo scenario base formulato dal modello spagnolo ha considerato una coorte ipotetica di 100 pazienti adulti, con le seguenti assunzioni [1]:

- si suppone che la percentuale di pazienti che richiedono un incremento della dose di micafungina sia dell'11% [29];
- si suppone che tale incremento avvenga mediamente al 7° giorno dopo la dose di carico;
- la percentuale di pazienti con peso corporeo $>$ 80 kg o in trattamento con particolari induttori enzimatici sia del 10% (calcolata sui soggetti senza insufficienza epatica)
- la percentuale di pazienti con insufficienza epatica di grado moderato sia del 10,9% [30].

RISULTATI

Costi totali per paziente

La Tabella VI riassume il dosaggio e il costo giornaliero per ciascuna molecola, considerando:

- la dose di carico, cioè il dosaggio del primo giorno di trattamento;
- la dose di mantenimento, cioè il dosaggio dei giorni successivi;
- l'incremento o riduzione del dosaggio di mantenimento per particolari condizioni

Echinocandina	Formulazione	Costo acquisizione ospedaliera (€)
Anidulafungina (Ecalta®)	100 mg 1 fiala	322,11° (306,00#)
Caspofungina (Cancidas®)	70 mg 1 fiala	510,30*
Caspofungina (Cancidas®)	50 mg 1 fiala	401,20*
Micafungina (Mycamine®)	100 mg 1 fiala	365,51*
Micafungina (Mycamine®)	50 mg 1 fiala	182,76*

Tabella V

Le tre echinocandine con le formulazioni in commercio in Italia considerate nel modello

* Prezzi ex factory (calcolati da Compendio Farmaceutico Telematico [28])

° Prezzo ex factory al netto dell'extra sconto sulle confezioni vendute al Servizio Sanitario Nazionale come da negoziazione con AIFA, escluso il payback

Dopo il payback (costo netto per il Servizio Sanitario Nazionale)

	Dose/die	Costo/die (€)
Anidulafungina		
Dose di carico	200 mg	644,22 (612,00)
Dose di mantenimento	100 mg	322,11 (306,00)
Caspofungina		
Dose di carico	70 mg	510,30
Dose di mantenimento	50 mg	401,20
Dose di mantenimento*	70 mg	510,30
Dose di mantenimento°	35 mg	255,15
Micafungina		
Dose di carico	100 mg	365,51
Dose di mantenimento	100 mg	365,51
Dose di mantenimento#	200 mg	731,02

Tabella VI

Dosaggio e costo giornaliero per ogni echinocandina (per l'anidulafungina sono riportati fra parentesi i costi dopo il payback)

* Nei pazienti $>$ 80 kg la dose di mantenimento di caspofungina raccomandata è di 70 mg

° Nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh score da 7 a 9) la dose di mantenimento di caspofungina raccomandata è di 35 mg (il costo è calcolato sulla fiala da 70 mg); la dose di carico dovrebbe essere di 70 mg

Se la risposta del paziente è insufficiente (per esempio persistenza delle colture o mancato miglioramento clinico) la dose di mantenimento di micafungina dovrebbe essere incrementata a 200 mg

(peso corporeo, insufficienza epatica, risposta del paziente).

In Tabella VII viene riportato il costo per il trattamento di un paziente per ciascuna molecola in analisi, in funzione delle variabili che possono richiedere un incremento o una riduzione del dosaggio per ogni molecola. Ne risulta che il costo per un paziente con un episodio di candidiasi invasiva in terapia con anidulafungina è di € 4.832 (che scende a € 4.590 dopo il payback) e rimane costante, mentre la terapia con caspofungina ha un costo variabile tra € 3.827 a € 7.144 in funzione del peso del paziente e

	Anidulafungina (€/pz)	Caspofungina (€/pz)	Micafungina 100 mg/die (€/pz)	Micafungina 200 mg/die (€/pz)
Adulti con peso < 80 kg	4.832 (4.590)	5.726*	5.117	7.676
Adulti con peso > 80 kg	4.832 (4.590)	7.144°	5.117	7.676
Punteggio Child-Pugh 7-9	4.832 (4.590)	3.827#	5.117	7.676

Tabella VII

Costo del trattamento con ciascuna echinocandina tenendo conto delle variabili che possono comportare un aumento o una riduzione del dosaggio (per l'anidulafungina è riportato tra parentesi il costo dopo il payback). Per micafungina si suppone che l'eventuale incremento di dosaggio avvenga al 7° giorno dopo la dose di carico

* Caspofungina 50 mg/die (dose di mantenimento)

° Caspofungina 70 mg/die (dose di mantenimento)

Caspofungina 35 mg/die (dose di mantenimento)

dell'eventuale presenza di insufficienza epatica. Infine, nel caso di trattamento con micafungina, il costo stimato è di € 5.117 e sale a € 7.676 nel caso di risposta inadeguata.

Costi totali di trattamento

In Figura 3 viene riportato il costo totale del trattamento di un'ipotetica coorte di 100 pazienti adulti, del peso superiore a 40 kg, ricoverati con candidemia/candidiasi invasiva, in base alle assunzioni precedentemente esplicitate. Come si nota dalla Figura 3 il costo della terapia con anidulafungina è di € 483.165 (che scende a € 459.000 dopo il payback), con caspofungina è di € 564.532 e con micafungina è di € 539.858.

Analisi di sensibilità

In Figura 4 vengono mostrati gli intervalli di costo per caspofungina e micafungina, al variare delle condizioni che determinano aumento o riduzione del dosaggio (per ciascuna condizione si considerano il valore minimo e il valore massimo, mentre le altre rimangono al valore dello scenario base). Viene inoltre indicato il costo di anidulafungina, che non varia in funzione delle condizioni del paziente, calcolato sulla base del prezzo ex factory di € 322,11 (per fiala da 100 mg), che diviene € 306,00 dopo il payback.

Anidulafungina rimane sempre vantaggiosa in termini di costo, salvo nel caso teorico in cui si avesse almeno il 51% di pazienti con insufficienza epatica moderata, per cui risulterebbe meno costoso il trattamento con caspofungina (riferendosi al prezzo di anidulafungina prima del payback).

Limiti dell'analisi

Il limite principale del modello spagnolo è che vengono presi in considerazione solo i costi del trattamento endovenoso di prima linea, mentre non vengono considerate altre categorie di costi: gestione degli eventi avversi, fallimento del trattamento di prima linea, prolungamento del tempo di degenza oltre i 14 giorni o terapie più brevi.

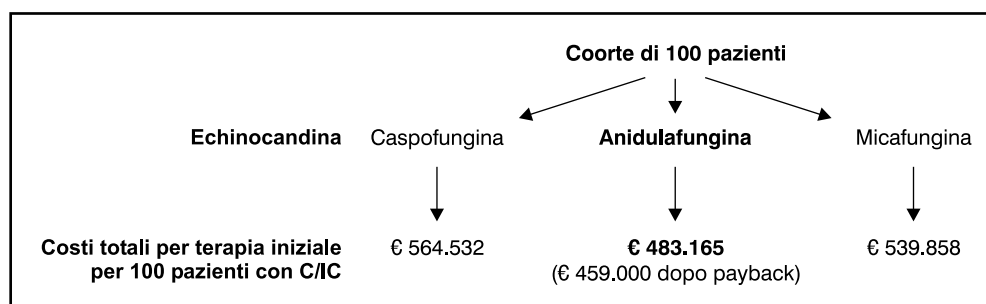
CONCLUSIONI

Negli ultimi anni è notevolmente aumentata l'incidenza di infezioni fungine invasive e tra queste la candidiasi invasiva, causata da *Candida albicans*, rappresenta la più comune. Di conseguenza anche l'impatto delle infezioni fungine sulla spesa sanitaria, dovuti a prolungata ospedalizzazione associata a un maggiore utilizzo di risorse (personale sanitario, procedure terapeutiche e diagnostiche) presenta una continua crescita. Tra le varie opzioni terapeutiche, le echinocandine vengono indicate dalle linee guida ISDA 2009 come prima scelta nel trattamento delle candidiasi invasive e delle candidemie. Il trasferimento di un'analisi economica spagnola alla realtà italiana ha permesso di valutare i costi iniziali di una terapia endovenosa con echinocandine in pazienti con candidemia/candidiasi invasiva. Ne risulta che il costo totale di trattamento di un'ipotetica coorte di 100 pazienti adulti varia da € 483.165 (che diventa € 459.000 dopo payback) con anidulafungina, a € 564.532 con caspofungina, a € 539.858 con micafungina.

Figura 3

Costi totali di terapia con echinocandine in un'ipotetica coorte di 100 pazienti

C/IC = candidemia/candidosi invasiva



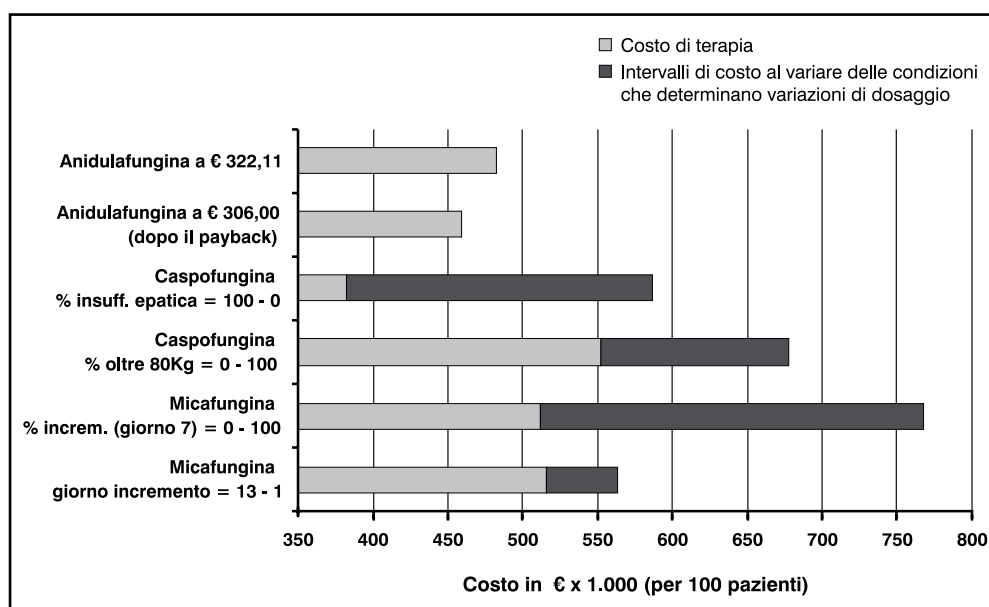


Figura 4
Analisi di sensibilità
sul trattamento con
le tre echinocandine
considerate nel modello

Pur con la limitazione dovuta al fatto che vengono presi in considerazione solo i costi del trattamento endovenoso di prima linea, l'uso di anidulafungina nel trattamento di pazienti adulti non neutropenici con candidiasi invasiva appare una opzione cost-saving rispetto alle altre echinocandine, e sembra promettente nel consentire un miglior controllo del budget per terapie

antifungine. I dati qui presentati rappresentano un punto di partenza teorica che richiedono una verifica pratica nella realtà clinica.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Pfizer Italia srl.

BIBLIOGRAFIA

- Garcia Vargas M, Marti B, Ferro B. Budget impact analysis of three candins in treatment of invasive candidiasis in adult non-neutropenic patients in Spain. ISPOR 12th Annual European Congress. Paris, 2009
- Baron S (a cura di). Medical Microbiology 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch, 1996
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63
- Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Elsayed S. Invasive Candida species infections: a 5 year population-based assessment. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 532-7
- Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 Suppl 1: i5-i11
- Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Perfect JR, Langston AA, Danna RP et al. Mortality, length of hospitalization and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 1711-7
- Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 21
- Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health* 2002; 5: 26-34
- Olaechea PM, Palomar M, León-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jordá R, Nolla-Salas J et al. Economic impact of Candida colonization and Candida infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 323-30
- Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 359-66
- Eandi M. Analisi costo-efficacia di amfotericina B liposomiale (L-Amb) versus amfotericina B complesso lipidico (ABLC) nel trattamento empirico della neutropenia febbrile. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2005; 6: 333-47

12. Lucioni C, Crippa L, Leoncini O, Martinelli G, Mazzi S, Santoro A. Il costo di una neutropenia febbrile. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2005; 6: 21-4
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, 3rd ed. Approved standard. CLSI M27-A3(28). Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008
14. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 369-88
15. The PubChem Project. Available on line at <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
16. Stogniew M, Pu F, Henkel T, Dowell J. Anidulafungin biotransformation in humans is by degradation not metabolism. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Glasgow, 2003
17. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 461-70
18. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Damle B. Lack of pharmacokinetic interaction between anidulafungin and tacrolimus. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 305-14
19. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T, Weston IE. Assessment of the safety and pharmacokinetics of anidulafungin when administered with cyclosporine. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 227-33
20. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, Foster G. Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1373-82
21. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al.; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82
22. Thompson GR, Cadena J, Patterson TF. Overview of antifungal agents. *Clin Chest Med* 2009; 30: 203-15
23. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, Grossi P, Minoli L, Ravasio V et al; Italian Study on Endocarditis. Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 160-8
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35
25. Cancidas® – Riassunto delle caratteristiche di Prodotto
26. Ecalta® – Riassunto delle caratteristiche di Prodotto
27. Mycamine® – Riassunto delle caratteristiche di Prodotto
28. Compendio Farmaceutico Telematico – Farmadati Italia. Aggiornamento Settembre 2010
29. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D et al.; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369: 1519-27
30. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2007; 35: 1099-104