



## Utilidad clínica de la micafungina en el tratamiento de las candidiasis invasoras en el paciente oncohematológico

Isidro Jarque\* y Miguel Ángel Sanz

Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2009

Aceptado el 19 de febrero de 2009

#### Palabras clave:

Antifúngico

Candidiasis invasora

Echinocandinas

Micafungina

Neoplasias hematológicas

### RESUMEN

**Antecedentes:** La candidiasis invasora es una infección grave en pacientes oncohematológicos, con una mortalidad atribuible alrededor del 40%. La micafungina ha demostrado eficacia en profilaxis antifúngica en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos y en el tratamiento de la candidiasis esofágica.

**Objetivos:** Evaluar el papel de micafungina en el tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes oncohematológicos.

**Métodos:** Revisión de la bibliografía.

**Resultados:** En un estudio de 126 pacientes con candidemia tratados con micafungina, la tasa de respuesta favorable fue del 83%. En un estudio comparativo de micafungina intravenosa (100 mg/día) y anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día), se consiguió una tasa de respuesta del 90% en ambas ramas, con un perfil de seguridad más favorable para micafungina. En otro estudio en adultos con candidiasis invasora, se compararon 2 dosis de micafungina (100 y 150 mg/día) con la dosis estándar de caspofungina (70 mg dosis de carga, después 50 mg/día). El éxito global fue del 74, el 70 y el 71%, respectivamente. En un estudio en niños con candidiasis invasora causada predominantemente por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, se comparó micafungina (2 mg/kg/día) con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día). El éxito global del tratamiento fue similar (el 73% con micafungina y el 76% con anfotericina B liposómica).

**Conclusiones:** Estudios comparativos en fase III han permitido demostrar la no inferioridad de micafungina frente a otros antifúngicos estándar en el tratamiento de la candidiasis invasora. La micafungina es segura y efectiva en el tratamiento de niños y adultos con candidiasis invasora. La efectividad en el tratamiento de candidiasis invasora causada por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans* es especialmente relevante en pacientes oncohematológicos que reciben profilaxis con fluconazol.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Micafungin in invasive candidiasis among oncohematological patients

### ABSTRACT

#### Keywords:

Antifungal

Echinocandins

Hematological malignancies

Invasive candidiasis

Micafungin

**Background:** Invasive candidiasis is a severe infection among onco-hematological patients, with an attributable mortality around 40%. Micafungin has shown efficacy in antifungal prophylaxis among hematopoietic stem cell transplant recipients and in the treatment of esophageal candidiasis.

**Aims:** To assess the role of micafungin in the treatment of invasive candidiasis among onco-hematological patients.

**Methods:** Literature review.

**Results:** In a study on 126 patients with candidemia treated with micafungin, an overall response rate of 83% was reported. A double-blind study of 531 patients with invasive candidiasis comparing micafungin (100 mg/day) versus liposomal amphotericin B (3 mg/kg/day) reported success in 90% of patients in both arms, with a more favorable safety profile with micafungin. Other double blind randomized, phase III study compared two doses of micafungin (100 mg/day and 150 mg/day) with standard doses of caspofungin (70 mg loading dose, then 50 mg/day) in adults with invasive candidiasis. Overall success rate was 74% for micafungin 100 mg/day, 70% for micafungin 150 mg/day, and 71% for caspofungin. A double blind randomized study compared micafungin (2 mg/kg/day) to liposomal amphotericin B (3 mg/kg/day) in the treatment of invasive candidiasis in children with a predominance of infections with non-albicans *Candida*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jarque\\_isi@gva.es](mailto:jarque_isi@gva.es) (I. Jarque).

spp. Overall success rate was similar (73% for micafungin and 76% for liposomal amphotericin B).

**Conclusions:** Comparative phase III studies have demonstrated non-inferiority of micafungin compared to standard antifungal agents for invasive candidiasis. Micafungin is safe and effective in the treatment of children and adults with invasive candidiasis. Effectivity in invasive infections caused by non-albicans *Candida* spp is especially relevant in onco-hematological patients receiving fluconazole prophylaxis.

© 2009 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La candidiasis invasora sigue siendo una infección grave en los pacientes oncohematológicos. Aunque la frecuencia de candidiasis ha disminuido de forma sensible desde que se usa profilaxis con fluconazol, como consecuencia de esta profilaxis se ha producido la emergencia de especies diferentes de *Candida albicans*, que son menos sensibles (*Candida glabrata*) o intrínsecamente resistentes a fluconazol (*Candida krusei*)<sup>12,4,14</sup>. Por otra parte, a pesar de los avances en la disponibilidad de antifúngicos que parecen haber reducido, de forma significativa, la mortalidad por aspergilosis invasora, la mortalidad atribuible a la candidiasis invasora se mantiene alrededor del 40%<sup>6,8</sup>.

En el tratamiento de la candidemia, las equinocandinas han demostrado una eficacia y un perfil de seguridad favorables<sup>5,13</sup>, por lo que tienen un papel destacado en las recomendaciones actuales de la Infectious Disease Society of America<sup>9</sup>. En ensayos clínicos, la micafungina ha demostrado eficacia como profilaxis antifúngica en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>15</sup> y en el tratamiento de la candidiasis esofágica<sup>11</sup>. Asimismo, hay varios estudios que demuestran que micafungina es efectiva para el tratamiento de la candidiasis invasora. En primer lugar, un estudio en fase II, abierto, no comparativo, llevado a cabo en 126 pacientes con candidemia, mostró que el tratamiento con micafungina consiguió una respuesta completa o parcial en el 83% de los pacientes<sup>7</sup>. En este estudio, cabe destacar la proporción importante de pacientes oncohematológicos. Así, el 33% de los pacientes había recibido quimioterapia antineoplásica con o sin trasplante hematopoyético, y el 62% de ellos tenía leucemia o linfoma. Un total de 29 de los 126 pacientes (23%) presentaban neutropenia. Posteriormente, se han realizado 2 estudios comparativos en fase III que han permitido demostrar que la micafungina no es inferior a otros antifúngicos considerados estándar en el tratamiento de la candidiasis invasora. El primero fue un estudio doble ciego, de no inferioridad, en el que se comparaba micafungina intravenosa (100 mg/día) con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día) durante 2-4 semanas. En este estudio, sólo un 13% de los pacientes tratados con micafungina y un 10% de los tratados con anfotericina B liposómica eran neutropénicos. La mayoría de los pacientes presentaban candidemia (~85% en ambas ramas). El tratamiento se consideró efectivo (respuesta clínica y micológica) en el 90% de los pacientes en ambas ramas. Más de la mitad de los pacientes (el 62 y el 59%, respectivamente) estaba infectado por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. Ambos grupos fueron iguales respecto a la frecuencia con la que se retiraron los catéteres y a la erradicación de *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. En cambio, el grupo de anfotericina B tuvo una incidencia significativamente mayor de efectos adversos, incluidas reacciones a la administración intravenosa y elevaciones de la creatinina sérica. Por ello, los investigadores concluyeron que la micafungina no era inferior a la anfotericina B y que mostraba un perfil de seguridad más favorable<sup>3</sup>. En otro estudio, en fase III, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, se comparó la seguridad y la eficacia de 2 dosis de micafungina (100 y 150 mg/día) con la dosis estándar de caspofungina (70 mg dosis de carga, después 50 mg/día) en adultos con candidiasis invasora. El objetivo primario de eficacia fue la respuesta clínica y microbiológica al final del tratamiento intravenoso, con un margen preestablecido de no inferioridad de -15%. Un total de 593 pacientes recibió al menos una dosis del fármaco de estudio y los 3 grupos tenían características basales

**Tabla 1**

Resultados de los estudios comparativos de micafungina con anfotericina B liposómica en pacientes neutropénicos con candidiasis invasora

	Micafungina	Anfotericina B liposómica
<b>Adultos</b>		
Respuesta global, n (%)	183/247 (74)	172/247 (70)
Respuesta en neutropénicos, n (%)	19/32 (59)	14/25 (56)
<b>Niños</b>		
Respuesta global, n (%)	35/48 (73)	38/50 (76)
Respuesta en neutropénicos, n (%)	5/6 (83)	10/13 (77)

Adaptada de Kuse et al<sup>3</sup> y Queiroz-Telles et al<sup>12</sup>.

similares. El éxito global fue del 74% para micafungina 100 mg/día, del 70% para micafungina 150 mg/día y del 71% para caspofungina. A partir de estos resultados, se consideró la micafungina no inferior a caspofungina. Además, este estudio no mostró ventaja de la dosis de micafungina a 150 mg/día comparada con 100 mg/día. El perfil de seguridad para los 3 tratamientos fue similar<sup>10</sup>.

Recientemente, en un estudio aleatorizado y doble ciego, también se ha comparado micafungina (2 mg/kg/día) con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día) en el tratamiento de la candidiasis invasora en pacientes pediátricos ( $\leq 15$  años). El estudio incluyó a 98 pacientes, y la mayoría presentaba candidemia (92% en el grupo de micafungina, 94% en el de anfotericina B liposómica). Alrededor de dos tercios de estos pacientes estaban infectados por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*. El éxito global del tratamiento (respuesta clínica y micológica) en el análisis por intención de tratamiento fue similar para ambos fármacos: el 73% (35/48) para micafungina y el 76% (38/50) para anfotericina B liposómica (tabla 1). No se encontraron diferencias significativas en la respuesta según la edad, la neutropenia, el perfil de seguridad o la supervivencia a las 12 semanas. Por tanto, la micafungina puede considerarse para el tratamiento antifúngico en los pacientes pediátricos con candidiasis invasora, especialmente en los que tienen candidemia<sup>12</sup>.

En síntesis, la incorporación de micafungina a los recursos terapéuticos antifúngicos permite disponer de una equinocandina que ha demostrado ser segura y efectiva en el tratamiento de pacientes con candidiasis invasora causada por especies de *Candida* diferentes de *C. albicans*, especialmente relevantes en los pacientes oncohematológicos que reciben profilaxis con fluconazol. Esta seguridad y eficacia se extiende a los pacientes pediátricos.

#### Declaración de conflicto de intereses de los autores

En el último año, Isidro Jarque y Miguel A. Sanz han recibido honorarios por conferencias en reuniones organizadas por Pfizer, MSD, Schering-Plough y Gilead Science.

#### Bibliografía

- Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008;112:2493-2499.
- Jarque I, Saavedra S, Martín G, Peman J, Pérez Belles C, Sanz MA. Delay of onset of candidemia and emergence of *Candida krusei* fungemia in hematologic patients receiving prophylactic fluconazole. *Haematologica*. 2000;85:441-443.

3. Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidiasis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-1527.
4. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis*. 2000;181:309-316.
5. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-2029.
6. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, Pfaller M, Chang C, Webster K, Marr K. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48:265-273.
7. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, Lipton J, Jacobs P, van Rensburg JH, Rex JH, Lau W, Facklam D, Buell DN. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:654-661.
8. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91:1068-1075.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; 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;48:503-535.
10. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, Dupont BF, Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Suh B, Digumarti R, Wu C, Kovanda LL, Arnold LJ, Buell DN. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:883-893.
11. Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, Lau W, Facklam D, Buell D; FK463 South African Study Group. Successful treatment of oesophageal candidiasis by micafungin: a novel systemic antifungal agent. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:475-481.
12. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, Van der Vyver A, Chotpitayasanondh T, Konja J, Diekmann-Berndt H, Koblinger S, Groll AH, Arrieta A; Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27:820-826.
13. Reboli A, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for the treatment of invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-2482.
14. Salavert M, Jarque I, Pemán J. Los aspectos epidemiológicos cambiantes de la candidemia y sus implicaciones clínico-terapéuticas. *Enf Infec Microbiol Clin*. 2006; 24(Supl 1):36-45.
15. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, Miller CB, Lipton JH, Vesole DH, Bunin N, Wall DA, Hiemenz JW, Satoi Y, Lee JM, Walsh TJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1407-1416.