



Protocolo

**Neutropenia febril
prolongada
Papel de los nuevos
antifúngicos**

Hospital Donostia

27

SUKAR-NEUTROPENIA LUZEA
ANTIFUNGIKO BERRIEN EGINKIZUNA

AURKIBIDEA

Sarrera	4
Azterketen diseinua	5
Emaitzak	8
Ondorioak. Iruzkinak	12
Proposamen terapeutikoa	13
Bibliografia	14

SARRERA

Paziente hematologikoan sarritan infekziozko konplikazioak izaten dira, horietako asko oinarrizko gaixotasunak eragindako neutropeniaren inguruan edo tratamendu kimioterapiakoak eraginda. Sukar-neutropenia izeneko egoera horren erabilera orain dela gutxi berrikusi eta eguneratu da gure zerbitzuan, horren prebentziorako behar diren neurriei eta hartu behar duten mikrobioen aurkako tratamenduari begira.

Hainbat gaixori, antibiotikoen tratamendua jarrita izan arren, 3 edo 5 egun baino gehiago irauten die sukarrak, eta egoera horretan infekzio fungiko baten arriskuak justifikatu egiten du antifungikoak modu enpirikoan erabiltzea. Orain dela gutxi arte, tratamenduari gehitu beharreko farmakoaren aukeraketa gaur egun dauden anfoterizina-modu desberdinetan oinarritzen zen (deoxikolatoa edo formulazio lipidiko desberdinetan), baina orain dela gutxi, antifungiko berriak anfoterizina B-ren alternatiba moduan balioesten dituzten lan zabalak argitaratu dira.

Berrikuspen horretan sukar-neutropenia luzeko tratamenduaren emaitzak erabilgarri diren antifungiko berriei aztertuko dira, eraginkortasun, segurtasun eta kostu ekonomikoari dagokionez, eta horren arabera jarduketa-arau batzuk proposatuko dira gure unitateko gaixo gehienei aplikatu ahal izateko.

Gauzatu beharreko gaiak aukeratzeko Up to Date artxibo pertsonalak erabili dira, eta bilaketa bibliografikoak egin dira Pub Med orokorretan eta "MESH" zerrendako terminoetan (neutropenia, fever, antifungal therapy), azkenean bilaketa hori lan errandomizatueta eta kontrolatueta mugatu da.

Gure zerbitzuan pazienteek, orokorrean, profilaxi antifungikoa flukonazolekin hartzen dutenez, ez dira berrikuspen horretan farmako horren konparaketa ikusteko egin diren lanak sartu. Anfoterizinaren formulazio erabilgarri desberdinei dagokienez, anfoterizina B deoxikolatoa (ANFB), anfoterizina B konplexu lipidikoan (ACL) eta anfoterizina liposomal (AMB) erabili zen lanak aztertu dira, gure zentroan gehienetan erabilgarri dauden hiru aurkezpenak direlako. Sukar-neutropenia luzean (NF) antifungiko berri moduan erabili eta lan errandomizatu batean anfoterizina moduren batera parekatu diren itrakonazola, borikonazola eta kaspofungina identifikatu dira.

Azkenean, berrikuspen horretan bost izan dira aztertutako lanak. Horietatik lau anfoterazinak formulazio desberdinetan duen eraginkortasuna ikustera bideratuta zeuden, edo itrakonazola³, borikonazola⁴ edo kaspofunginaren⁵ aurrean duena ikustera: eta bestea, berriz, formulazio lipidikoan² anfoterizinaren bi formulazio desberdinen arteko segurtasuna aztertzea. Lan horien argitalpenak korrespondentzia ugari sortu du, eta horietako askok editoriala izan dute, eta aztertu egin dira.

AZTERKETEN DISEINUA

Lan horiek guztiak azterketa prospektiboak dira, multizentrikoak AEBko^{1,2} hainbat ospitale-tan, edo nazioartekoak³⁻⁵. 3-5 egunez kimioterapia hartu ondoren (neutrofiloak <500/mikroL) SN egoeran dauden gaixoak bidaltzen dituzte (ikusi 1. taula) zainetik barrena bi antifungiko hartzeraitsu bikoitza formatuan^{1, 2, 5}, edo anfoterizina zainetik barrena azol hartu ordez hasieran zainetik barrena baina gero ahotik hartzen jarraitzeko^{3, 4}, horietako batzuetan kanpoan uzten dira adin pediatrikoan dauden pazienteak³⁻⁵, horiek antibioterapiarekin tratatu dituzte zentro bakoitzeko protokoloaren arabera, eta infekzio fungiko inbasiborik ez dutenak.

1. taula. Pazienteak barne			
	Adina (urteak)	Neutrofiloak/ mikroL	AB aurrekoak (egunak)
ANFB vs AMB ¹	2	<500	5
ACL vs AMB ²	2	<500	3
Itra vs ANFB ³	18	<500	3
Vori vs AMB ⁴	12	<500	4
Caspo vs AMB ⁵	16	<500	4

Errandomizazioa zentrala izan zen, eta modu desberdinean **estratifikatu zuten** lan bakoitzean, aldagai batzuekin, hala nola zentroa, kasu guztietan, prolifaxi antifungikoa erabiltzea edo ez^{4, 5} (hori erabiltzea eta eragilea aukera librekoak ziren), infekzio fungikoaren arriskua^{1, 4, 5} (Alo-PHTak eta berrerorialdiko leuzemia akutuak arrisku handikoak ziren), alde aurreko SN episodioetan antifungikoak erabiltzea¹ edo farmako nefrotoxikoen erabilera konkomitantea².

Baztertzeko arrazoia izan zen infekzio fungiko inbasiboa izatea, lan horietan guztietan baztertu egin ziren hepatopatia-maila desberdinak zituzten pazienteak (transaminasen, bilirrubinaren edo fosfatasa alkalinoaren alterazioa), giltzurruneko gutxiegitasunaren eragina, sukarraren ondorioz infekzio bakteriano aktiboa izatearen datuak, edo gutxiegitzat joko balitz horiek hartzen zuten tratamendu antibiotikoa. ANFB eta AMB parekatzen dituen lanean alde aurreko SN-ren episodioetan antifungikoak hartutako pazienteak baztertu zituzten. Kaspofungina eta AMB5 parekatu zirenean, ziklosporina hartzen zuten pazienteak ez ziren sartu, lan horretan Alo-PHT baten testuinguruan SN-a pazienteen %7ak bazuen ere; gerora, bi farmako horiek elkarrekin erabiltzearen segurtasuna eskuratu da⁷. Lan horretan bertan Rifampizina hartu behar zuten pazienteak baztertu zituzten, edo Karnofski<30 bat zutenak. Alo-PHTren eraginpean zeuden pazienteak, edo GIB positibokoak ez zituzten sartu itrakonazola balioesteko gauzatu zen lanean^{3, 2} astetik beherako bizi-itxaropena zuten pazienteak ez zituzten sartu formulazio lipidinoko anfoterizinen arteko konparaketa zuzenean².

Estadio bakoitzean **emandako dosiak**, eta bai gorakako **aldaketak** (klinikoki okerrera egi-teagatik edo infekzio fungikoagatik) edo beherakakoak (farmakoaren toxikotasunagatik) **2. taulan** azalduko dira. Orokorrean, AMB 3 mg/kg/eguneko dosietan hasi zen, gerora dosian aldaketak egiteko aukerarekin, bi anfoterizina lipidiko horien konparaketa egin zen lanean izan ezik, lan horretan dosi finkoko hiru talde ezarri baitziren, horietatik bi AMBren 3 eta 5 mg/kg/eguneko dosiarekin, bi horiek ACLren 5 mg/kg/eguneko dosiaren aurrean

дутен segurtasuna neurtzeko azterketan. ANFBren dosia aldatu egin zen, eta zeresan ugari sortu du lanen batean erabilitako 0,6 mg/kg/eguneko hasierako dosiak, batzuek gutxiegi-tzat jotakoa⁸, eta egileek, berriz, ospitaleetako praktikaren adibidetzat jotzen dutena, eta dosiak igotzea ere onartu egiten dute pazientearen egoerak hala eskatzen baldin bada⁹. Azolen balioa aztertzeko egin ziren lanak irekiak ziren, eta horiek emateko bidea ahozko-ra aldatzeko aukera zegoen pazienteak ongi onartuz gero. Horietarako, bai eta kaspofun-ginarako ere, hasierako kargarenaren ondoren hartu beharreko eguneroko dosia azaltzen da 2. taulan, hori handiagoa izan zen fitxa teknikoan gomendatzen den moduan.

Orokorrean, **tratamenduarekin jarraituko da** egun batzuetan berreskuratze granulozita-rioaren ondoren. Azterketak iraun zuen bitartean, motaren bateko infekzio fungikoren bat azaldu zen kasuetan, klinikaren eta erradiologiaren ebazpena eman arte luzatu zen hori.

2. taula. Antifungikoaren dosia eta iraupena.				
	Dosiak*	↑ dosiak*	↓ dosiak*	Noiz arte
ANFB vs AMB ¹	0,6 3	0,9-1,2 4,5-6	0,3 1,5	Neu>1.500
ACL vs AMB ²	5 3 edo 5			Neu>500 + 3 egun
Itra vs ANFB ³	200mg/12h** 0,7-1			Neu>500 eta sukarrik gabe
Vori vs AMB ⁴	3/ 12 orduz behin*** 3	4/ 12 orduz behin 6	1,5	Neu>250 + 3 egun
Caspo vs AMB ⁵	50 mg/egunean 3	70mg/egunean 6		Neu>500 + 3 egun

*dosiak mg/kg/egunean adierazten ez baldin bada

** Itrakonazola ahotik eman daiteke 400 mg/egunean 7. egunetik

*** Borikonazola ahotik eman daiteke 200 mg/12 orduz behin 4. egunetik

Lan horietan **eraginkortasuna**^{1, 3-5} balioetsi zuten **lehen helburu** bezala, eta baliokidetasu-nezko azterketak bezala diseinatu ziren, formulazio lipidikoen arteko lana izan ezik², horren lehenengo helburua erreakzioen eragina izan zen infusioari dagokionez. Gutxiago ez zela edo parekoa zela adierazten zen bi taldeen arteko erantzun-tasen arteko aldea %10 baino handiagoa ez bazen (-10etik +10era arteko konfiantza-maila)^{1, 4, 5} edo %15 baino han-diagoa bazen itrakonazolaren eta ANFBren arteko konparaketan³. Xehetasun hori garrantzi handikoa izan zen borikonazola balioesteko egindako lanaren ondorioetan, aurrerago iku-siko dugun moduan. Pazienteak **aldatutako tratamenduaren intentziogatik** analizatu ziren, hau da, errandomizatuak eta farmakoaren dosi bat hartu zutenak^{1, 4, 5}, edo hori 3 egu-nez hartu zutenak³.

Lan horietatik hiru Walsh-en taldeak argitaratu zituen^{1,4,5}, eta antzeko diseinua ezartzen du horientzat, helburu nagusi moduan bost aldagaien konbinaketa emanez, horrezaz gain, bereizita balioesten ditu bigarren mailako helburu moduan. Itrakonazolaren lanak ANFB³ren aurrean duen eraginaren eraginkortasuna iritzi desberdinekin hartu zen helbu-ru nagusi moduan (erantzuna aldekotzat ematen zen pazienteak sukarrrik gabe geratu eta neutropeniatik osatzen zenean, eta tratamenduak huts egin zuela esaten zen IF inbasibo bat dokumentatzen zenean, pazienteak tratamenduan hiltzen zenean, edo hori amaitu baino hiru egun lehenago sukarrrik gabe geratzen zenean medularen erreku-perazioarekin,

edo 28 egun igaro ondoren tratamendua aldatzen zenean sukarra izaten jarraitzeagatik, edo tratamendua eteten bazen tolerantzia ezagatik), baina Walsh-en iritziek izandako arrakasta ere azterketa gehigarri moduan sartu zuen. Egile horren arabera, **tratamendua arrakastatsutzat joko zen** bost irizpide hauekin osatutako helburua betetzen bazen:

- 1) ez da infekzio fungikorik gauzatu "ebakia"n (tratamenduaren bigarren egunetik aurrera agertzen dena),
- 2) antifungikoa amaitu eta handik 7 egunera bizirik egotea,
- 3) tratamendua azkarregi ez etetea toxikotasunagatik edo tolerantzia ezagatik,
- 4) neutropenian sukarra joatea,
- 5) tratamenduak eragina izatea infekzio fungiko basal batean (tratamenduaren bigarren egunera arte agertzen dena).

Konposatua den helburu hori sarritan kritikatu dute tratamenduaren eraginkortasuna neurtzeko metodo gisa erabiltzeagatik, egoera horretan pazienteak sukarra izan dezaketelako onddo batena izan beharrik gabe, beste arrazoi batzuengatik hil daitezkeelako, edo toxikotasunagatik etetea farmako baten eraginkortasunaren benetako neurria ez delako. Ebakian infekzio fungikorik ez izatea farmakoaren eraginaren adierazgarri egokitza jo izan da eta egile batzuk aldagai hori garrantzitsuenetakoen artean proposatzen dute, hirugarren eguna baino lehen diagnostikatzen diren infekzio fungiko basalak antifungikoa hasi aurretik jadanik bertan egon daitezkeelako eta zerikusirik ezin izan dezaketelako tratamenduaren hutsegitearekin. Nolanahi ere, azpimarratu beharrekoa da, konplexua izan arren helburu konposatu horren azterketa lau lan horietan erabili izan dela¹⁰.

Lan horietan guztietan farmakoak emateko segurtasunaren aldagaiak ere aztertu izan dira modu prospektiboan, (bigarren mailako eragin klinikoak farmakoaren infusioarekin zerikusia dutenak, edo analitikoak tratamenduetako taldeen artean), eta horien arteko aldeak estatistikoki neurtu ziren.

EMAITZAK

Azterketetan globalki sartutako pazienteak 3.247 izan dira. Paziente gutxiena izandako lana anfoterizina lipidikoen arteko segurtasunari buruzko konparaketari dagokiona izan da. Bi tratamenduren arteko eraginkortasuna aztertu izan den lanetan paziente-kopuru handia sartu da (ia 400etik 1.000tik gora arte).

Gaixoen ezaugarri orokorrak 3. eta 4. tauletan adierazita daude, eta ez zen alde nabarmenik izan lan horietako bakoitzean tratamendu bakoitzera esleitutako taldeen artean. Paziente gazteak dira, eta horietako askok motaren bateko proliferaxi antifungikoa hartzen dute parte hartzen duen zentro bakoitzeko protokoloen arabera aplikatuta, eta hori heterogeneoa izan zen, farmakorik erabiliena flukonazola izan bazen ere. Walsh eta al-ek infekzio fungikoaren arriskuaren arabera estratifikatu zituzten pazienteak haiek egingutako hiru konparaketetan, eta altutzat jo zuten pazienteak Alo-TPHren programan sartuta baldin bazeuden edo leuzemia akutu bat berriro izandako pazienteak baldin baziren, guztien artean laurden batetik heren batera bitarte ziren. Aztertzen ari ziren tratamendu antifungikoa gutxienez astebete luzatu zen kasu horietan guztietan.

3. taula. Gaixoen ezaugarri orokorrak lan bakoitzean					
	ANFB vs AMB ¹	ACL vs AMB ²	Itra vs ANFB ³	Vori vs AMB ⁴	Caspo vs AMB ⁵
N	687	244	384	837	1.095
Adin ertaina	41	42	48	46	50
Arrisku handia	%34			%34	%24
Antifungiko Profilaktikoak	%46	%88	%75	%56	%56
Zenbat egun Neu-rekin < -500			9e	15e	*
Tratamenduaren iraupena	10,5e	8e	8e	7e	13e

* Taldeen artean balantzeatutako neutropeniaren iraupena, 9 egun tratamendua eten ez zaienentzat, eta >8 egun eten zaienentzat, horietan ez da iraupena ezagutzen, tratamenduaren amaieran datuak zentsuratu egin zirelako.

Diagnostikoen arabera, lan guztietan hemopatia baten tratamenduan bigarren mailako neutropenia izandako paziente asko dago, leuzemia akutua duten pazienteak izanik horien guztien artean ugariak. Lan guztietan sartuta daude progenitore hematopoietiko alogenikoen euskarriarekin kimioterapia dosi altua hartzen duten pazienteak, itrakonazolak anfoterizina B-rekin izan zuen eragina testatu zuena izan ezik. Horietako hiritan Alo-PHT hartzen zutenen emaitzak dira aipatu beharrekoak, horietako bakar batean ere erabilitako egokitzaipena mieloablatiboa izan zen ala ez, eta erabili zen immunosupresio-erregimena azaltzen ez bada ere (Kaspofunginaren eta ambisomeren arteko konparaketan baztertu egin ziren ziklosporina A hartu zuten pazienteak).

4. taula. Lan bakoitzean gaixoen diagnostikoen arabera egindako banaketa					
	ANFB vs AMB ¹	ACL vs AMB ²	Itra vs ANFB ³	Vori vs AMB ⁴	Caspo vs AMB ⁵
N	687	244	384	837	1.095
TPH	%46	%49	%37	%49	
ALO-PHT		%15	Baztertutakoak	%18	%7*
LANL			%56		%64
LA	%49	%30	%63	%51	%75
Hemopatia	%88	%95	%90	%67	%94

* Immunosupresioa ziklosporina A gabe

5. taulan bost lan horietan lortutako emaitzen laburpena egin nahi izan dugu **eraginkortasunari** dagokionez, anfoterizinare bi formulazio lipidikoen arteko konparaketaren helburua bi tratamendu horien segurtasuna balioestea izan bazen ere. Lehenengo, eta **helburu nagusiari dagokionez**, konparaketa guztietan egiaztatu zen konparatutako tratamenduak parekoak zirela edo gutxiago ez zirela, AMBaren eta borikonazolaren konparaketa egin zen lanean izan ezik, horretan ez baitzen bete gutxiago ez izatearen irizpide estatistikoa (%26 vs %30,6 arteko aldeak izan zuen konfiantza-maila %10etik gorakoa izan zen). Bigarren mailako aldagaiak bereizita aztertu genituenean, ANF eta AMB konparagarriak izan ziren denean. Itrakonazola ANFB baino gutxiagotan eten behar izan zen. Borikonazola erabilia infekzio gutxiago sortu zen ebakian pazienteen multzo osoan, baita arrisku handiko pazienteetan ere (kasu honetan borikonazolarekin, %1,4, AMBrekin izandako %9,2ren aldean), eta ez zen alderik izan gainontzeko aldagaietan. Azkenik, kas-pofunginarekin tratatu ziren pazienteek 7 egunera AMB hartu zutenak baino biziraupen hobia izan zuten, heriotzak oinarritzko gaixotasunaren eta infekzioaren eragina izan baziren ere, gutxiagotan eten behar izan zen tratamendua, eta infekzio fungiko basala agertu zenean hori AMBrekin baino hobeto kontrolatu zen. Taulan zehazten ez bada ere, prolifaxi antifungikoak ez zuen inolako eraginik izan pazienteen pronostikoan, eta arrisku handiko pazienteek ez zuten inolako onurarik izan beste baten orde emandako inongo antifungikorekin.

5. taula. Tratamenduarekin izandako erantzuna					
	ANFB vs AMB ¹	ACL vs AMB ²	Itra vs ANFB ³	Vori vs AMB ⁴	Caspo vs AMB ⁵
N	344 vs 343	78 vs 166 ***	179 vs 181	837	1.095
Walsh-en irizpidean arabera izandako arrakasta* (%)	49,4 vs 50,1		47 vs 38	26 vs 30,6	33,9 vs 33,7
IFrik ez izatea ebakian (%)	89,2 vs 90,1	96,2 vs 96,9	97,2 vs 97,2	98,1 vs 95	94,8 vs 95,5
Bizirik 7 egun tratamendurik gabe eduki ondoren (%)	89,5 vs 92,7		89 vs 86	92 vs 94,1	92,6 vs 89,2
Tratamendua azkarregi ez gelditzea (%)	81,4 vs 85,7	68 vs 88	81 vs 62	90,1 vs 93,4	89,7 vs 85,5
Deferbeszentzia neutropenian (%)	58,1 vs 58		73 vs 70	32,5 vs 36,5	41,2 vs 41,4
IF Basalaren tratamendu arrakastatsua** (%)	72,7 vs 81,8			46,2 vs 66,7	51,9 vs 25,9
Lan bakoitzaren irizpidearen arabera izandako arrakasta (%)		33 vs 41	53 vs 46		

Letra lodiz jarri dira estatistikoki alde nabarmena ikusi izan zaien emaitzak.

* Testuan ageri den helburu konposatu boskoitza, tratamendu hori eraginkortasuna ikertzen ari diren lanetan aplikatu da.

** IF Basala izandako paziente-kopurua (tratamendua hasi baino 48 ordu lehenago arte) honakoa izan zen zehazten den lan horietako bakoitzean: 17 paziente, 19 paziente eta 54 paziente.

*** Tratamenduko hiru talderen segurtasuna aztertu zuen lana, bat ACLrekin 3 mg/kg/e, eta bi AMBrekin 3 eta 5 mg/kg/e. Bi talde horien emaitzak antzekoak izan ziren eta multzoan balioetsi dira.

Farmakoen segurtasunaren analisisen emaitzak **6. taulan** adierazi dira. Jarduera antifungikoan alderik azaltzea ezinezkoa izan den moduan, esan behar da aldeak badaudela tratamendu horiek onartzeko erari dagokionez. Kaspofungina erabiliz gutxiagotan eten behar izaten da tratamendua eta Ambisome erabili duen taldean baino maiztasun gutxiagorekin izaten dira infusio, hipopotasemia eta giltzurrunaren funtzioaren nahasmenarekiko erreakzioak. Borikonazola Ambisome bezain ondo edo hobeto onartu zuten, eta erre-akzio gutxiago agertu ziren infusioarekin, hipopotasemia gutxiago eta bilirrubina gutxiago igo zen; borikonazolaren toxikotasun eksklusiboa izan ziren infusio garaian izandako argi-pertzeptzioaren alterazioak eta ikusmen alorreko aluzinazioak, bietan desberdinak, eta Ambisomekin sortu ez zirenak. Anfoterizinareen formulazio lipidikoen arteko konparaketatik esan dezakegu formulazio liposomikoa konplexu lipidikoa baino hobeto onartzen dutela infusio garaian, giltzurruneko gutxiegitasuna ez dela hainbestekoa, eta denetan garrantzizkoena dena, toxikotasunagatik gutxiagotan eteten dela. Anfoterizina B konbentzionala Itrakonazolekin edo Ambisomerekin konparatzen denean, ikusten da dosia jaitea edo toxikotasunagatik maizago etetea ezinbestekoa dela lehenengoa erabiltzen dugunean, eta hipopotasemia, giltzurruneko gutxiegitasuna eta erreakzioak ere maizago izaten dira anfoterizina B konbentzionala duen infusioarekin. Itrakonazolak anfoterizina B konbentzionalak baino paziente gehiagotan eragin zuen bilirrubinaren igoera.

6. taula. Segurtasun-analisia					
	ANFB vs AMB ¹	ACL vs AMB ²	Itra vs ANFB ³	Vori vs AMB ⁴	Caspo vs AMB ⁵
N	344 vs 343	78 vs 166*	179 vs 181	837	1.095
Tratamendua azkarregi ez gelditzea (%)	81,4 vs 85,7	68 vs 88	81 vs 62	90,1 vs 93,4	89,7 vs 85,5
Toxikotasunagatik gelditzea (%)		32 vs 12,7	19 vs 38		4,9 vs 8,2
Dosiak murriztea (%)	29 vs 10				
Infusioarekin erreakzioa izatea (%)		66 vs 49		52 vs 80	35 vs 52
Infusioarekin hotzikara/ dardara izatea (%)	54 vs 18	50 vs 20	10 vs 40	14 vs 30	14 vs 25
Infusioarekin disnea izatea (%)	4,7 vs 7,3		9 vs 11	0,7 vs 8,8	2 vs 4,2
Hipokaliemia (%)	11,6 vs 6,7	37 vs 22	18 vs 31	19 vs 36	7,3 vs 11,8
Kreatinina bikoiztea (%)	18 vs 33	42 vs 14	5 vs 24	7 vs 7,6	2,6 vs 11,5
Hiperbilirrubinemia (%)	8,4 vs 7,3	11,5 vs 11,5	10 vs 5	17,6 vs 23	3 vs 5,2

Letra lodiz jarri dira estatistikoki alde nabarmena ikusi izan zaien emaitzak.

* Tratamenduko hiru talderen segurtasuna aztertu zuen lana, bat ACLrekin 3 mg/kg/e, eta bi AMBrekin 3 eta 5 mg/kg/e. Bi talde horien emaitzak antzekoak izan ziren eta multzoan balioetsi dira.

Azkenik, 78 kiloko pisua duen paziente batentzat gure zentroan dauden antifungiko erabilgarriekin egindako tratamenduaren kostuaren konparatiba aurkeztu da **7. taulan**. Ikus daitekeenez, anfoterizina B konbentzionala ez diren antifungikoak hori baino garestiagoak dira.

7. taula. 70 kiloko pisua duen paziente batentzat tratamenduak egunean duen kostua			
	Dosiak	€/egunean	Pta./egunean
Anfoterizina B	1 mg/kg/e	3,44	573
Abelzet	5 mg/kg/e	347	57.879
Ambisome	3 mg/kg/e	496	82.558
	5 mg/kg/e	827	137.597
Borikonazol	3 mg/kg/12h	304	50.570
	200/po/12h	77	12.888
Kasprofungina	50 mg/kg/e	487	81.059

ONDORIOAK. IRUZKINAK

- 1- Aztertu diren lanak eta horietatik ateratzen diren ondorioak Leuzemia Akutua indukzioan edo progenitore hematopoietikoen Alo/Auto-transplantea duten gure unitateko gaixoei aplikatu ahal izango zaizkie.
- 2- Azterketa desberdinen diseinua ez da berdin-berdina eta, horrenbestez, erabat ezi-nezkoa da horien artean emaitzen konparaketa egitea.
- 3- Aztertu diren tratamendu guztiak eraginkortasun berdinekoak dira sukar-neutropenia luzearen tratamenduan irizpide estatistiko baten arabera, borikonazola izan ezik. Borikonazolak ez zituen bete lan horretan bertan zehaztutako baliokidetasunezko irizpide estatistikoak, baina ebakiko infekzioak gutxitu egin zituen, arrisku handiko taldean bereziki.
- 4- Antifungiko berriekin proba gehiago egiten diren neurrian, eraginkortasunaren emaitzak hobetzen ez badira ere, argi ikusten da tratamenduek pixkanaka-pixkanaka toxikotasun gutxiago dutela.
- 5- Anfoterizinei dagokienez, horien formulazioa alde batera utzita, toxikotasun nagusia nefrotoxikotasuna da eta infusioarekin lotura zuzena duena dira. Horri dagokionez, formulazio lipidikoak ez dira anfoterizina konbentzionala bezain toxikoak, eta formulazio liposomala ez da konplexu lipidikoa bezain toxikoa. Ambisome 3 edo 5 mg/kg/eguneko dosietan konparagarriak dira toxikotasunean eta eraginkortasunean sukarrezko neutropenia idiopatikoaren inguruan.
- 6- Antifungiko berriak forma liposomaleko anfoterizinarekin konparatzen dira bereziki.
- 7- Borikonazolak ambisomek baino erreakzio infusional gutxiago eta hipotasemia gutxiago sortzen du, aluzinazioak sor ditzake eta tratamendua ahotik hartuz jarraitu daiteke.
- 8- Itrakonazolak bere farmako konparatiboak —bere kasuan anfoterizina B konbentzionala— baino askoz ere toxikotasun gutxiago du, era guztietan. Tratamendua ahotik hartuz jarraitzeko aukera ere eskaintzen du.
- 9- Kaspofunginak ambisomeren aldean toxikotasunaren atal guztietan abantailak eskaintzen ditu, baina ez du onurarik eraginkortasunari dagokionez. Ez dago ahotik hartzekorik.
- 10- Tratamendu antifungiko berriekin probak egiten jarraitzen den neurrian, horien kostua gehitu egiten da.

PROPOSAMEN TERAPEUTIKOA

1.- Progenitore hematopoietiko alogenikoen transplantean eta giltzurrunaren eta gibelaren disfuntzio-kasuetan, honakoak erabiliko ditugu:

- Kaspofungina 70 mg/egunean 1. egunean, eta gero 50 mg/egunean.
- Ambisome 3 mg/kg/egunean.

2.- 7 egunetik gorako neutropenia gogorra izango dela uste badugu (100/mikroLtik beherakoa), edo giltzurruneko toxikotasuna gauzatu daitekeen egoeratan, honakoak erabiliko ditugu:

- Kaspofungina 70 mg/egunean 1. egunean, eta gero 50 mg/egunean.
- Borikonazola 6mg/kg/egunean 1. egunean, eta gero 3-4 mg/kg/egunean. Ahotik ere eman ahal izango da 200 mg-ko dosietan 12 orduz behin.
- Ambisome 3 mg/kg/egunean.
- Itrakonazola 200 mg/ 12 orduz behin 2 egunez, eta gero 200 mg/egunean. Ahotik ere eman ahal izango da 400 mg-ko dosietan egunean.

3.- 7 egunetik behera iraungo duen neutropenia gogorra izango dela uste badugu, eta giltzurrunaren funtzioan narriadurarik izaten ez bada, honakoak erabiliko ditugu:

- Anfoterizina deoxikolatoa 1 mg/kg/egunean.
- Aurreko puntuko farmakoak.

BIBLIOGRAFIA

1. Walsh TJ et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
2. Wingard JR et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.
3. Boogaerts M et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
4. Walsh TJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
5. Walsh TJ et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
6. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente onco-hematológico. Sociedad Española de quimioterapia y Asociación española de Hematología y Hemoterapia. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15:387-401
7. Sanz-Rodríguez C et al. Safety of the concomitant use of caspofungin and cyclosporin in patients with invasive fungal infections. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:13-20.
8. Fischer T et al. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 341:1152.
9. Walsh TJ et al. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 341:1152.
10. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia. More rational and less empirical?. *N Engl J Med* 2004;351:1445-7