

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ BUCUREȘTI**

TEZĂ DE DOCTORAT

**„Cercetări privind eficiența Voriconazolului în
micozele sistemice, comparativ cu alte
medicamente antifungice”**

REZUMAT

**AUTOR,
Doctorand Dr.
CRISTIAN DRAGOMAN**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC,
Profesor Dr.
MIRCEA ANGELESCU**

BUCUREȘTI 2007

ARGUMENT

Pentru teza de doctorat am ales o temă de cercetare din domeniul terapiei infecțiilor fungice invazive, având în vedere, pe de o parte, importanța și actualitatea problemei pe plan mondial și național și, pe de altă parte, unele oportunități personale, înfățișate în cele ce urmează.

În prezent infecțiile fungice invazive sunt o cauză de morbiditate și mortalitate în rândul pacienților cu un sistem autoimun sever compromis. Numărul bolnavilor spitalizați care prezintă risc de dezvoltare a unor infecții fungice invazive este în continuă creștere din următoarele motive:

- Utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu spectru larg și a asocierilor de antibiotice;
- Utilizarea, din ce în ce mai frecventă a cateterelor intravasculare;
- Practicarea schemelor agresive de chimioterapie în hemato-oncologie, la pacienții cu diferite forme de cancere sau leucemie;
- Numărul în creștere al operațiilor de transplant de măduvă sau de organe;
- Utilizarea schemelor de imunosupresie în bolile autoimune;
- Apariția și diagnosticarea în continuare a infecției HIV/SIDA.

Infecțiile fungice sistemice sunt provocate frecvent de speciile *Candida* și *Aspergillus* și, mult mai rar de fungi patogeni rar diagnosticați ca *Fusarium* și *Scedosporium*.

Tratamentul infecțiilor fungice sistemice, cu potențial letal de loc de neglijat, este nesatisfăcător în primul rând datorită imperfecțiunilor de diagnostic de laborator. Pentru stabilirea unei scheme de terapie medicul trebuie să construiască un raționament plecând de la o combinație atipică de date dinice, de laborator și radiologice.

Diagnosticul de certitudine în cazul infecțiilor fungice invazive implică, de obicei, folosirea unor manevre invazive necesare pentru a obține probe de țesut, care sunt apoi trimise la laborator unde se obțin culturi și se face examenul histologic. Acest gen de proceduri invazive necesare unor astfel de analize, nu se pot efectua întotdeauna. În funcție de speciile de fungi, numărul de culturi obținute din sânge sau spută poate fi mic, mai ales în stadiile inițiale ale bolii; trombocitopenia poate împiedica efectuarea unei biopsii în scop diagnostic; chiar și atunci când se obțin probe de țesut, rareori se obțin culturi de aceste probe, ceea ce este esențial pentru a stabili identificarea fungului care a invadat organismul.

În ultimii zece ani, au fost făcute progrese importante în ceea ce privește diagnosticul infecțiilor fungice sistemice. Cu toate acestea, rămân încă unele probleme nerezolvate. Cele mai importante se referă la numărul de medicamente disponibile, care au unul sau mai multe neajunsuri: spectru îngust de activitate, profil de siguranță și/sau farmacocinetic nu foarte avantajos,

interacțiuni cu alte medicamente, cost mare al tratamentului și ineficiență datorită rezistenței create.

Un important progres al ultimilor ani a fost introducerea în terapie a voriconazolului.

Voriconazolul este un antifungic nou, derivat de triazol, rezultatul unui program de dezvoltare care își propune să mențină avantajele formelor de administrare orală și parenterală ale fluconazolului și să extindă spectrul de activitate și asupra *Aspergillus* și a altor specii de fungi mai rar întâlniți. Acest lucru s-a obținut prin adăugarea unei grupări metil la catena propil de bază și prin înlocuirea uneia din cele două grupări triazol cu o grupare fluoropirimidinică. Aceste modificări structurale au dus la creșterea spectrului de activitate, la un efect antifungic mai puternic asupra speciilor de *Candida* și la un efect fungicid asupra speciilor de *Aspergillus* și a altor tulpini de fungi.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu voriconazol au fost evaluate în cadrul unui program clinic de amploare. Acest program demonstrează că voriconazolul (vezi Vfend® – NY: Pfizer, Inc; 2002)(197) are următoarele avantaje:

- Asigură în tratamentul aspergilozei invazive un răspuns global superior amfotericinei B;
- Conferă pacienților cu aspergiloză invazivă o speranță de supraviețuire mai mare decât în cazul tratamentului cu amfotericină B;
- Este eficient la pacienții care prezintă infecții cu *Scedosporium* și *Fusarium*;
- Este eficient la pacienții cu infecții candidozice invazive, severe, fluconazol – rezistente (inclusiv cu *C. krusei*).

Voriconazolul, atât în formă de administrare IV cât și per os, a fost studiat în cadrul unui program amplu de farmacologie clinică. Datele clinice au arătat că, per ansamblu, voriconazolul are un profil de siguranță acceptabil și interacțiuni medicamentoase care pot fi controlate (195,197).

După cum rezultă din documentele FDA din 2001 (195), într-o serie de studii clinice în care 1493 de pacienți au primit tratament cu voriconazol, efectele adverse raportate cel mai frecvent au fost tulburările de vedere (inclusiv modificarea acuității vizuale, vedere încețoșată, modificări de percepere a culorilor, fotofobie), febră, rash, vărsături, greață, diaree, cefalee, sepsis edeme periferice, dureri abdominale, disfuncție respiratorie, insuficiență renală acută și halucinații. Efectele adverse provocate de tratament și care au dus frecvent la întreruperea acestuia au fost: modificări ale probelor hepatice, rash-ul și tulburările de vedere.

Având în vedere considerațiile de mai sus, am apreciat ca oportună o cercetare privind locul voriconazolului în terapia actuală a infecțiilor fungice invazive determinate de fungi din specia *Candida* și *Aspergillus*.

Am avut în vedere că o cercetare de ansamblu pe această temă nu a fost întreprinsă în țara noastră.

În plus, cum am arătat mai sus am beneficiat de o serie de oportunități personale care m-au ajutat să duc la bun sfârșit cercetarea propusă în cadrul tezei de doctorat.

Astfel, prin natura profesiei, funcției și atribuțiilor mele actuale am avut posibilitatea să colaborez cu colective interdisciplinare din București și din celelalte centre universitare din țară, Iași, Cluj, Timișoara, Tg Mureș și Constanța. Am putut coopera eficient cu Clinicile de specialitate în boli infecțioase, ATI, onco-hematologice, parazitologie din orașele sus amintite, deplasându-mă personal pentru urmărirea bolnavilor.

A doua oportunitate a fost posibilitatea accesului la medicamentul experimentat, voriconazolul – livrat avantajos de firma Pfizer, comercializat sub denumirea de Vfend®; menționez că mă ocup personal de promovarea acestui produs în România.

În sfârșit menționez că, pe parcursul efectuării tezei de doctorat am beneficiat de cele mai actuale documente bibliografice privind voriconazolul și am avut posibilitatea să accesez laboratoarele performante de diagnostic antifungic ale firmei producătoare.

*

* *

Aduc mulțumirile mele conducătorului științific al tezei de doctorat, prof. dr. Mircea Angelescu, precum și prof. dr. Adrian Streinu-Cercel cărora le datorez în bună măsură efectuarea și, în final, reușita cercetării științifice. Toată gratitudinea mea colectivelor medicale și de laborator ale Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, precum și ale celor din centrele universitare Cluj, Iași și Constanța.

Mulțumesc colegilor de la firma Pfizer care mi-au pus la dispoziție medicamentul experimentat.

Sper ca prezenta teză de doctorat să contribuie la o mai bună cunoaștere a terapiei antifungice moderne și implicit la ameliorarea prognosticului micozelor sistemice la imunodeprimați.

Doctorand Cristian Dragoman

CERCETAREA PERSONALĂ

PREMIZE DE LUCRU. MATERIAL DE STUDIU ȘI METODICA CERCETĂRII

Pentru teza de doctorat am ales o temă de cercetare din domeniul terapiei infecțiilor fungice invazive, având în vedere, pe de o parte, importanța și actualitatea problemei pe plan mondial și național și, pe de altă parte, în funcție de unele oportunități personale, înfățișate în cele ce urmează.

În prezent infecțiile fungice invazive sunt o cauză de morbiditate și mortalitate în rândul pacienților cu un sistem autoimun sever compromis. Numărul bolnavilor spitalizați care prezintă risc de dezvoltare a unor infecții fungice invazive este în continuă creștere din următoarele motive:

- Utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu spectru larg și a asocierilor de antibiotice;
- Utilizarea, din ce în ce mai frecventă a cateterelor intravasculare;
- Practicarea schemelor agresive de chimioterapie în hemato-oncologie, la pacienții cu diferite forme de cancer sau leucemie;
- Numărul în creștere al operațiilor de transplant de măduvă sau de organe;
- Utilizarea schemelor de imunosupresie în bolile autoimune;
- Apariția și diagnosticarea în continuare a infecției HIV/SIDA.

Infecțiile fungice sistemice sunt provocate frecvent de speciile *Candida* și *Aspergillus* și, mult mai rar de fungi patogeni rar diagnosticați ca *Fusarium* și *Scedosporium*.

Tratamentul infecțiilor fungice sistemice, cu potențial letal de loc de neglijat, este nesatisfăcător în primul rând datorită imperfecțiunilor de diagnostic de laborator. Pentru stabilirea unei scheme de terapie medicul trebuie să construiască un raționament plecând de la o combinație atipică de date clinice, de laborator și radiologice.

În ultimii zece ani, au fost făcute progrese importante în ceea ce privește diagnosticul infecțiilor fungice sistemice. Cu toate acestea, rămân încă unele probleme nerezolvate. Cele mai importante se referă la numărul de medicamente disponibile, care au unul sau mai multe neajunsuri: spectru îngust de activitate, profil de siguranță și/sau farmacocinetic nu foarte avantajoase, interacțiuni cu alte medicamente, cost mare al tratamentului și ineficiență datorită rezistenței create.

Un important progres al ultimilor ani a fost introducerea în terapie a voriconazolului.

Voriconazolul este un antifungic nou, derivat de triazol, rezultatul unui program de dezvoltare care își propune să mențină avantajele formelor de administrare orală și parenterală ale fluconazolului și să extindă spectrul de activitate și asupra *Aspergillus* și a altor specii de fungi mai rar întâlniți. Acest lucru s-a obținut prin adăugarea unei grupări metil la catena propil de bază și

prin înlocuirea uneia din cele două grupări triazol cu o grupare fluoropirimidinică. Aceste modificări structurale au dus la creșterea spectrului de activitate, la un efect antifungic mai puternic asupra speciilor de *Candida* și la un efect fungicid asupra speciilor de *Aspergillus* și a altor tulpini de fungi.

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu voriconazol au fost evaluate în cadrul unui program clinic de amploare. Acest program demonstrează că voriconazolul (vezi Vfend® – NY: Pfizer, Inc; 2002)(197) are următoarele avantaje:

- Asigură în tratamentul aspergilozei invazive un răspuns global superior amfotericinei B;
- Conferă pacienților cu aspergiloză invazivă o speranță de supraviețuire mai mare decât în cazul tratamentului cu amfotericină B;
- Este eficient la pacienții care prezintă infecții cu *Scedosporium* și *Fusarium*;
- Este eficient la pacienții cu infecții candidozice invazive, severe, fluconazol – rezistente (inclusiv cu *C. krusei*).

Voriconazolul, atât în formă de administrare IV cât și per os, a fost studiat în cadrul unui program amplu de farmacologie clinică. Datele clinice au arătat că, per ansamblu, voriconazolul are un profil de siguranță acceptabil și interacțiuni medicamentoase care pot fi controlate (195,197).

După cum rezultă din documentele FDA din 2001 (195), într-o serie de studii clinice în care 1493 de pacienți au primit tratament cu voriconazol, efectele adverse raportate cel mai frecvent au fost tulburările de vedere (inclusiv modificarea acuității vizuale, vedere încețoșată, modificări de percepere a culorilor, fotofobie), febră, rash, vărsături, greață, diaree, cefalee, sepsis edeme periferice, dureri abdominale, disfuncție respiratorie, insuficiență renală acută și halucinații. Efectele adverse provocate de tratament și care au dus frecvent la întreruperea acestuia au fost: modificări ale probelor hepatice, rash-ul și tulburările de vedere.

Având în vedere considerațiile de mai sus, am apreciat ca o oportunitate o cercetare privind locul voriconazolului în terapia actuală a infecțiilor fungice invazive determinate de fungii din specia *Candida* și *Aspergillus*.

Am avut în vedere că o cercetare de ansamblu pe această temă nu a fost întreprinsă în țara noastră.

În plus, cum am arătat mai sus am beneficiat de o serie de oportunități personale care m-au ajutat să duc la bun sfârșit cercetarea propusă în cadrul tezei de doctorat.

Astfel, prin natura profesiei, funcției și atribuțiilor mele actuale am avut posibilitatea să colaborez cu colective interdisciplinare din București și din celelalte centre universitare din țară, Iași, Cluj, Timișoara, Tg Mureș și Constanța. Am putut coopera eficient cu Clinicile de specialitate în boli infecțioase, ATI, onco-hematologice, parazitologie din orașele sus amintite, deplasându-mă personal pentru urmărirea bolnavilor.

A doua oportunitate a fost posibilitatea accesului la medicamentul experimentat, voriconazolul – livrat avantajos de firma Pfizer, comercializat

sub denumirea de Vfend®; menționez că mă ocup personal de promovarea acestui produs în România.

În sfârșit menționez că, pe parcursul efectuării tezei de doctorat am beneficiat de cele mai actuale documente bibliografice privind voriconazolul și am avut posibilitatea să accesez laboratoarele performante de diagnostic antifungic ale firmei producătoare.

*
* *

Scopul și obiectivele cercetării personale au fost diagnosticarea clinică și micologică a unui număr de micoze sistemice, invazive, și, ulterior, de verificare a eficienței terapeutice a Voriconazolului – antifungic de ultimă generație, în aceste infecții, la bolnavii incluși în studiu.

Cercetarea personală a fost împărțită în 3 secțiuni.

- **Secțiunea I** este intitulată *„Caracteristicile și locul voriconazolului în terapia antifungică”*. În această secțiune a cercetării am întreprins o sinteză privind caracteristicile chimice și farmacologice ale medicamentului folosit în cercetare, atât pe baza datelor din literatură cât și prin prisma experienței personale.

Structura chimică a voriconazolului a fost comparată cu cea a fluconazolului.

În ceea ce privește farmacodinamia, este prezentată activitatea antifungică în vitro, foarte bună pe specii de *Aspergillus* și *Candida* - incluse în cercetarea noastră micologică și clinică – precum și pe specii de *Fusarium* și *Scedosporium*, etiologii care nu au fost abordate în prezenta lucrare de doctorat.

Tot în această secțiune este prezentată farmacocinetica voriconazolului, comparată cu cea a altor antifungice mai noi sau mai vechi: fluconazol, itraconazol, amfotericina B, caspofungin.

Sunt prezentate reacțiile adverse (studii universale pe 1493 de bolnavi – în cercetările firmei Pfizer), interacțiunile medicamentoase precum și concluzii critice personale privind precauțiile terapeutice.

- **Secțiunea a II-a** este intitulată *„Cercetări personale privind eficiența voriconazolului în candidoza sistemică”*

Lotul de bolnavi supuși experimentului a cuprins 75 de cazuri de candidoze invazive, 45 refractare la tratamentul anterior cu alte antifungice decât voriconazolul; în restul de 30 de cazuri voriconazolul s-a prescris „de primă intenție”.

Bolnavii urmăriți prezentau boli severe de fond, cu imunodeprimare: leucemii și alte boli hematologice, HIV/SIDA, tumori maligne, transplant de organe și altele.

Bolnavii au fost urmăriți în clinici universitare din București, Iași, Cluj și Târgu Mureș în perioada anilor 2004-2007. Pacienții proveneau în principal din serviciile de ATI, de hematologie sau de imunodepresie HIV/SIDA, în

acest din urmă caz, de la Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”.

Cercetarea micologică primară a fost efectuată în laboratoarele Institutului Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” și ale celorlalte centre universitare, iar tiparea speciilor de *Candida* izolate s-a realizat în laboratoarele specializate ale firmei Pfizer, ca și antifungiograma.

Medicamentul a fost pus la dispoziție de către firma producătoare, în scopul validării sale științifice.

Rezultatele obținute de mine sunt comparate cu cele din literatura de specialitate universală.

- **Secțiunea a III-a** se intitulează „Cercetări personale privind eficiența voriconazolului în aspergiloză”.

Lotul de bolnavi cu aspergiloză invazivă a cuprins 35 de bolnavi. Dintre aceștia, 15 pacienți care fuseseră pretratați cu alte antifungice au primit terapie cu voriconazol „de continuare”, în timp ce alți 30, au primit tratament antifungic „principal”, de „primă intenție”. În acest fel au fost tratați 16 pacienți cu afecțiuni hematologice maligne și 20 cu HIV/SID, la care aspergiloza invazivă certă a fost demonstrată în 19 cazuri și cea probabilă în 16.

Răspunsul terapeutic a fost notat prin „răspuns favorabil” (74%) sau prin „eșec terapeutic” (26%). Rezultatele au fost corelate cu localizarea pe organ a aspergilozei, precum și în raport de boala de fond și de tipul de tratament (de continuare sau de primă intenție).

Cazurile au provenit din clinicile universitare menționate mai sus și în laboratoarele acestora și ale firmei Pfizer (serotiparea și antifungiograma).

Un subcapitol larg al acestei secțiuni este destinat comparării datelor obținute de mine cu cele din literatura mondială de specialitate.

CERCETĂRI PERSONALE PRIVIND EFICIENȚA VORICONAZOLULUI ÎN CANDIDOZA SISTEMICĂ. STUDIU CLINIC ȘI MICOLOGIC PE 75 DE CAZURI

Cercetarea personală a constatat dintr-un studiu clinic și micologic care a vizat stabilirea eficienței voriconazolului aplicat unui lot format de 75 de bolnavi cu diagnostic clinic, confirmat de laborator, de candidoză sistemică. Pacienții au provenit din rândul unor boli de fond cu imunitate compromisă, în principal cu HIV/SIDA sau afecțiuni hematologice maligne sau stări de neutropenie.

Bolnavii au fost spitalizați, tratați și urmăriți în clinici universitare, la serviciile de terapie intensivă sau alte secții specializate din București – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, Spitalul de Urgență Floreasca, Spitalul Clinic Fundeni – din Iași, din Cluj și din Târgu-Mureș.

Diagnosticul de laborator a fost stabilit în clinicile sus menționate iar serotiparea tulpinilor de *Candida* izolate au fost serotipate în laboratoarele Pfizer.

Schemele de tratament cu voriconazol au fost cele recomandate uzual – prezentate în secțiunea a II-a a lucrării de față – dar individualizate de la caz la caz.

Repartiția celor 75 de bolnavi pe sexe și pe grupe de vârstă este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1. Repartiția celor 75 de bolnavi pe sexe și grupe de vârstă (număr de pacienți și procent)

Sex	Număr de pacienți	Procent
Masculin	48	64%
Feminin	27	36%

Grupa de vârstă	Număr de pacienți	Procent
0-14 ani	27	36%
15-50 ani	36	48%
51-76 ani	12	16%

Din tabelul 1 se constată că incidența candidozelor sistemice a predominat la sexul masculin (64%) față de cel feminin (36%).

În ceea ce privește repartiția pe vârstă, în cazul istica selectată de mine au predominat tinerii și adulții din grupa de vârstă 15-50 de ani (48%), vârstele extreme fiind 1 an până la 76 de ani.

Atât în cazul repartiției pe sexe cât și pe grupe de vârstă diferențele nu au fost semnificative statistic, deoarece cazurile au fost selectate aleatoriu.

În tabelul 2 este prezentată repartiția cazurilor de candidoză în funcție de tabloul clinic al infecției fungice – indiferent de boala de fond.

Tabelul 2. Repartiția cazurilor de candidoză în funcție de tabloul clinic

Candidemie asimptomatică	31	41,3%
Candidoză diseminată invazivă	44	58,7%
TOTAL	75	100%

În funcție de tabloul clinic al infecției fungice am împărțit bolnavii umăriți în două mari categorii:

- Pacienți cu „**candidemie**” asimptomatică, la care s-au izolat candida prin hemoculturi sau alte produse patologice dar care nu au prezentat expresie clinică. În această situație au fost încadrați 31 de bolnavi, reprezentând o proporție de 41,3% din întreg lotul de 75 de subiecți.
- A doua categorie, mai numeroasă, a inclus bolnavi diagnosticați cu „**Candidoză diseminată invazivă**”. Numărul lor a fost de 44, deci o proporție de 58,7% din lotul total.

În aprecierea rezultatelor – favorabile sau eșec al tratamentului cu Voriconazol – mă voi referi nu numai la rezultatele globale, dar și la cele separate privind diferențiat cele două tipuri de infecție fungică, prezentate anterior.

În tabelul 3 sunt prezentate rezultatele obținute la serotipările celor 52 de tulpini de Candida izolate de la bolnavi din hemoculturi.

Tabelul 3. Speciile de Candida izolate de la bolnavi (hemoculturi și alte produse patologice – 52 de serotipări în laboratoarele Pfizer)

Specii de Candida	Candidemia	Candidoză diseminată sau alte candidoză invazive	Total
C. glabrata	6	10	16 (30,8%)
C. albicans	3	11	14 (26,9%)
C. krusei	6	4	10 (19,2%)
C. tropicalis	4	5	9 (17,3%)
C. parapsilosis	2	-	2
C. famata	1	-	1
TOTAL	22 (42,3%)	30 (57,7%)	52 (100%)

Din acest tabel 3 se constată că numai 14 tulpini (26,9%) din totalul celor 52 izolate au fost Candida albicans. Restul de 38 de tulpini (73,1%) au fost Candida non-albicans și anume: C. glabrata, 16 tulpini; C. krusei, 10; C. tropicalis, 9; altele, 3.

Nu s-a putut stabili o relație între serotipul izolat și rezultatul clinic al infecției fungice – fie candidemie, fie candidoză invazivă.

De asemenea, relația între serotipul izolat și rezultatul final al terapiei cu voriconazol nu a prezentat decât o semnificație statistică, dar fără implicații privind modificarea tratamentului în practică.

În tabelul 4 este prezentată repartiția cazurilor în funcție de boala de fond peste care s-a suprapus candidoza.

Tabelul 4. Repartiția bolnavilor cu Candidoză tratate cu voriconazol în funcție de boala de fond

Afectiune de fond	Candidemii	Candidoză diseminată	Total
--------------------------	-------------------	-----------------------------	--------------

HIV/SIDA	18	28	46(61,3%)
Afecțiuni hematologice maligne (leucemii, limfoame)	8	15	23(30,6%)
Transplant de organ	1	0	1(1,8%)
Alte cauze de imunosupresie (cancer, neutropenici)	4	1	5(6,6%)
TOTAL	31(41,3%)	44(58,7%)	75(100%)

Din tabelul 4 se constată că majoritatea bolnavilor cu candidoză, studiați în lotul personal au avut ca boală de fond, infecția cu HIV sau boala SIDA: 46 de cazuri, deci o proporție de 61,3%.

După HIV/SIDA, au urmat, ca frecvență, afecțiunile hematologice maligne – leucemiile și limfoamele, 23 de cazuri (30,6%) precum și alte cauze de imunosupresie (cancer, neutropenici) 5 cazuri (6,6%).

Am urmărit un singur caz de transplant de organ la care s-a diagnosticat o infecție invazivă cu Candida.

O altă constatare a fost că, în raport cu bolile de fond, candidozele invazive au fost frecvente – 44 de cazuri (58,7%) – decât candidemiile, decelate la 31 de bolnavi (41,5%).

În tabelul 5 este prezentat tipul de tratament cu Voriconazol.

Tabelul 5. Tipul de tratament cu voriconazol în funcție de terapia antifungică anterioară

Tip de tratament	Candidemii	Candidoză diseminate	Total
„De continuare” (pretratament cu alte antifungice)	21	34	55(73,3%)
„Principal” (fără tratament anterior cu alte antifungice)	10	10	20(26,7%)
TOTAL	31	44	75(100%)

În stabilirea schemei de tratament cu voriconazol, precum și în aprecierea rezultatelor finale ale terapiei am luat în considerare 2 „tipuri”, în funcție de terapia (prezentă sau nu) antifungică anterioară.

- Am considerat tratament cu voriconazol „de continuare” la acei bolnavi care au primit anterior tratamente cu alte antifungice. În această situație au fost 55 de bolnavi (73,3%) din totalul de 75 din lotul de studiu. Aceste cazuri au fost considerate inițial ca „rezistente la alte antifungice decât voriconazolul”.
- O a doua categorie de bolnavi, în număr de 20(26,7%) au primit tratament „principal”. Acești bolnavi au fost tratați cu voriconazol fără să fi primit anterior alte antifungice.

În tabelul 6 prezint tipul de tratament antifungic prescris bolnavilor din lotul studiat, înainte de instituirea terapiei cu voriconazol.

Tabelul 6. Tratamentul antifungic, urmat anterior voriconazolului, în ultimele 30 de zile

Antifungic prescris anterior	Candidemii	Candidoză diseminate	Total	
Numai fluconazol	3	12	15	55 cazuri (73,3%)
Fluconazol + alt antifungic	12	12	24	

Oricare altă combinație fără fluconazol	3	9	12	
Doar itraconazol	3	1	4	
Fără tratament antifungic anterior	10	10	20	26,7%

După cum am arătat și în tabelul anterior 55 de bolnavi (73,3%) din totalul de 75 au fost tratați anterior cu alte antifungice:

- fie cu fluconazol (15 bolnavi) sau itraconazol (4 bolnavi)
- fie asocieri de antifungice (36 de bolnavi).

Un număr de 20 de bolnavi (26,7%) nu au primit antifungice anterior, fiind tratați cu voriconazol în mod „principal”, de primă intenție.

În tabelul 7 sunt prezentate rezultatele obținute în lotul celor 75 de bolnavi tratați cu voriconazol.

Tabelul 7. Rezultate terapeutice ale voriconazolului (efect favorabil sau eșec) (număr de bolnavi și procent)

Tip de infecție	Răspuns favorabil	Eșec terapeutic
Candidemie	26(83,8%)	5
Candidoze diseminate	29(65,9%)	15
Toate tipurile de infecții cu Candida	55(73,3%)	20(26,7%)

Rezultatele terapeutice au fost calificate în două moduri:

- **Răspuns favorabil** (parțial sau total) incluzând negativarea micologică și amendarea clinică (total favorabilă) sau numai una din două (fie micologică, fie clinică), corespunzând unui rezultat parțial favorabil.
- **Eșec terapeutic:** agravare sau chiar deces, greu de stabilit cât aparține bolii de fond sau suprainfecției fungice, de obicei doar factor agravant adăugat.

Răspunsul favorabil a fost înregistrat la 72,3% dintre bolnavii tratați cu voriconazol, iar în rest eșec terapeutic la 20(26,7%). Aceste rezultate sunt concordante uneori chiar mai bune – comparativ cu datele din literatura mondială.

În ceea ce privește tipul clinic de infecție fungică – rezultatele favorabile au fost net mai bune în candidemii (83,8%) față de candidozele diseminate invazive (65,9%).

În tabelul 8 sunt prezentate rezultatele în funcție de tipul de tratament cu voriconazol.

Tabelul 8. Rezultate terapeutice în funcție de tipul de tratament cu voriconazol: „de continuare” sau „principal”

Tip de tratament cu voriconazol	Rezultat favorabil	Eșec terapeutic	Total
„De continuare” (pretratament cu alte antifungice)	39(70,9%)	16(29,1%)	55
„Principal” (fără tratament anterior cu alte antifungice)	16(80%)	4(20%)	20
Total	55(72,3%)	20(26,7%)	75

Din acest tabel se constată că eșecurile terapeutice la voriconazol s-au înregistrat în 16 cazuri la care s-a instituit tratament „de continuare”. În aceste cazuri, bolnavii care au fost rezistenți la alte antifungice s-au dovedit în proporție de 29,1% refractari și la voriconazol.

Situația este mai bună la bolnavii tratați de la început cu voriconazol (tratament „principal”) în care proporția de cazuri refractare a fost de numai 20%.

În tabelul nr. 9 sunt prezentate rezultatele terapiei cu voriconazol în funcție de boala de fond.

Tabelul 9. Rezultate terapeutice ale voriconazolului în candidoze în funcție de boala de fond, în lotul de 75 de cazuri urmărite personal.

Afecțiune de fond	Rezultat favorabil	Eșec terapeutic	Total
HIV/SIDA	40(86,9%)	6(13,1%)	46
Afecțiuni maligne hematologice	13(56,5%)	10(45,5%)	23
Transplant de organ	0	1	1
Alte cauze de imunosupresie	2	3	5
Total	55(72,3%)	20(26,7%)	75

Din tabelul 9 se constată că cele mai bune rezultate s-au înregistrat în candidozele invazive survenite în HIV/SIDA: 40 de cazuri cu evoluție favorabilă (86,9%) și numai 6 eșecuri (13,1%). Rezultate mai slabe s-au notat în candidozele sistemice din leucemii: 13 rezultate favorabile (56,5%) și 10 eșecuri (45,5%).

În tabelul 10 sunt prezentate reacțiile adverse.

Tabelul 10. Reacții adverse ale voriconazolului la lotul de bolnavi cercetat (număr de cazuri)

Reacții adverse	Număr de pacienți	Total pacienți cu reacții adverse
Febră	4	18/75 (24,0%)
Vărsături, greață	2	
Diaree	1	
Raș	2	
Tulburări de vedere	3	
Hipopotasemie	3	
Infecții intercurrente	3	

Toate reacțiile adverse înregistrate la lotul nostru de bolnavi au fost previzibile (conforme cu alte raportări din literatura de specialitate) și tranzitorii, fără să solicite întreruperea tratamentului.

În cazul tulburărilor de vedere s-au scăzut temporar dozele iar infecțiile intercurrente și hipopotasemia au fost tratate etiologic sau cercetate.

În cele ce urmează vom prezenta pe scurt compararea datelor obținute de noi cu unele studii din literatura medicală de specialitate.

Compararea rezultatelor personale cu cele din literatura de specialitate

În ultimele doua decenii, *Candida* a devenit un agent patogen nozocomial important. Între anii 1980 și 1989, procentul candidozelor nozocomiale din spitalele mari universitare a crescut de aproape 5 ori. Într-un studiu desfășurat în 49 de spitale din Statele Unite, între 1995 și 1998, din 934 de tulpini de *Candida* izolate și identificate 46,8% au fost alte specii decât *Candida albicans*. Cea mai mare proporție (58,7%) de specii, altele decât *C. albicans*, a fost întâlnită la pacienții cu afecțiuni hematologice/oncologice.

Această constatare este în concordanță cu datele obținute în cadrul unui studiu mare, prospectiv, de supraveghere, care analizează 249 de episoade de candidoză aparute la 245 de pacienți cu cancer din 28 de centre europene și 2 centre din Orientul mijlociu, în perioada noiembrie 1992 și octombrie 1994, efectuat de către European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). În acest studiu, procentul infecțiilor cu alte tipuri de *Candida* decât *C. albicans* a variat semnificativ în funcție de boala de fond, tulpinile de *Candida* altele decât *C. albicans* reprezentând 51% din totalul cazurilor. *C. albicans* a apărut mai frecvent la pacienții cu tumori solide decât la cei cu afecțiuni hematologice. Infecțiile cu *C. krusei* și *C. glabrata* au reprezentat mai mult de 25% din episoadele de infecție la pacienții cu afecțiuni maligne hematologice, dar au fost identificate doar la 6% din pacienții cu tumori solide, așa cum se vede în tabelul 8.

Tabelul 8: Tulpini de *Candida* din circulația sangvină la pacienți cu tumori solide sau cu afecțiuni maligne hematologice

agentul patogen	Numarul (%) de cazuri la care s-au izolat agenți patogeni, pe populații de pacienți		
	tumori solide n=90	afecțiuni maligne hematologice n=159	total n=249
<i>C. albicans</i>	63 (70)	58 (36)	121 (49)
<i>C. glabrata</i>	4	20 (13)	24 (10)
<i>C. tropicalis</i>	6	22 (14)	28 (11)
<i>C. parapsilosis</i>	8	20 (13)	28 (11)
<i>C. krusei</i>	2	20 (13)	22 (9)
alte specii de <i>Candida</i> decât <i>C. albicans</i>	7	19 (12)	26 (10)

Adaptat după Viscoli C și colab. Clin Infect Dis. 1999.

Un studiu internațional recent care a cuprins 1184 de infecții hematogene cu *Candida* izolate din 71 de centre de Europa și America, în perioada 1997- 1999, a arătat că distribuția speciilor izolate de *Candida* este diversă și că variază nu doar între diferitele zone geografice, dar și de la un spital la altul.

Într-un studiu prospectiv desfășurat în 1998, cercetătorii s-au arătat preocupați de frecvența în creștere a infecțiilor cu *Candida* datorată speciilor „non-albicans” la pacienții hematologici și oncologici, deoarece aceste specii au avut un răspuns slab la tratamentul cu medicamente antifungice de tip triazol, utilizat în ultimii zece ani. De exemplu, despre *C. krusei* se știe că are o rezistență intrinsecă la tratamentul cu fluconazol, iar rezistența sau sensibilitatea redusă la tratamentul cu fluconazol este un fenomen răspândit la speciile izolate de *C. glabrata*.² Speciile de *C. non-albicans* tind să prezinte o sensibilitate redusă la itraconazol. Într-o analiză în care au intrat datele obținute în mai multe studii asupra sensibilității *in vitro*, s-a constatat că 46% din tulpinile de *C. glabrata* și 31% din cele de *C. krusei* au fost rezistente la tratamentul cu itraconazol.

S-a demonstrat că voriconazolul este eficient în tratamentul pacienților cu infecții invazive severe cu *Candida*, rezistente la tratamentul cu fluconazol (inclusiv infecțiile cu *C. krusei*) și al altor infecții invazive severe cu *Candida*. Cele mai importante caracteristici ale tratamentului cu voriconazol sunt: Activitatea *in vitro* a voriconazolului împotriva multor tulpini de *Candida*, inclusiv cele care au rezistență dobândită sau înnașcută la tratamentul cu fluconazol.

Biodisponibilitate mare estimată pentru voriconazol, care permite trecerea de la tratamentul pe cale intravenoasă la administrarea per os.

La cei 1493 de pacienți care au primit tratament cu voriconazol în cadrul studiilor clinice, efectele adverse cel mai frecvent raportate (indiferent de indicație) au fost tulburările de vedere (inclusiv modificarea/creșterea acuității vizuale, vedere încetășată, modificări de percepere a culorilor, fotofobie), febră, rash, varsături, greață, diaree, cefalee, sepsis, edeme periferice, dureri abdominale, disfuncție respiratorie, insuficiență renală acută și halucinații. Efectele adverse provocate de tratament și care au dus cel mai frecvent la întreruperea acestuia au fost: valori mari ale probelor care monitorizează funcția hepatică, rash-ul și tulburările de vedere.

Voriconazolul este contraindicat la pacienții cunoscuți cu hipersensibilitate la voriconazol sau la excipienți. Voriconazolul este contraindicat la pacienții în tratament cu terfenadină, astemizol, cisaprid, pimoșid, chinidină, carbamazepină, sirolimus, rifampicină, fenobarbital și alcaloizi derivați de ergotamină.

În studiile clinice, cazurile în care au apărut reacții hepatice severe ca urmare a administrării de voriconazol (inclusiv hepatită clinic manifestă, colestază și insuficiență hepatică fulminantă), au fost foarte rare.

Administrarea voriconazolului s-a asociat cu valori mari ale probelor care monitorizează funcția hepatică; de aceea, la pacienții aflați în tratament cu voriconazol funcția hepatică trebuie urmărită periodic și trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului dacă apare o disfuncție semnificativă.

Pacienții trebuie supravegheați pentru a putea surprinde momentul apariției unei eventuale disfuncții renale. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (cu un clearance al creatininei de <50 mL/min) se poate

acumula SBECD (sulfobutileter beta-ciclodextrina), vehiculul folosit la prepararea formei cu administrare intravenoase. În cazul acestor pacienți voriconazol trebuie administrat în formă orală, cu excepția situației în care beneficiile ar fi mai mari decât riscurile și ar justifica utilizarea voriconazol pe cale intravenoasă. Concentrațiile creatininei serice la acești pacienți trebuie monitorizate atent și, în cazul în care se înregistrează valori crescute, se va avea în vedere administrarea voriconazol pe cale orală.

În concluzie, atât din datele din literatură cât și din cercetarea personală s-a demonstrat că voriconazolul este eficient în tratamentul pacienților cu infecții invazive severe cu *Candida*, rezistente la tratamentul cu fluconazol (inclusiv infecțiile cu *C. krusei*).

CERCETĂRI PERSONALE PRIVIND EFICIENȚA VORICONAZOLULUI ÎN ASPERGILOZĂ INVAZIVĂ

Aspergiloza invazivă este o infecție deosebit de severă care apare de obicei în condițiile unui sistem imunitar deficitar. Incidența infecțiilor cu *aspergillus* a crescut foarte mult în ultimele două decade, devenind cea mai frecventă infecție fungică cu risc letal din întreaga lume. Incidența în creștere a aspergilozei invazive se datorează probabil numărului tot mai mare de pacienți care urmează regimuri terapeutice agresive și intensive cu chimioterapice pentru tratamentul tumorilor solide și bolilor maligne hematologice, în special în cazul leucemiei rezistente, limfoamelor rezistente la tratament și mielomelor. Pe de altă parte, în ultimii 20 de ani a existat tendința ca un număr din ce în ce mai mare de pacienți să fie tratați prin transplant de maduva osoasă și de organe, a fost utilizat din ce în ce mai mult tratamentul imunosupresiv al bolilor autoimune și a apărut SIDA.

Speciile de *aspergillus* sunt fungi saprofiti, ubicuitari. Ele trăiesc în mod natural în sol, apă și detritusuri organice și sunt frecvent întâlnite în materialele de construcție și sistemele de ventilație. Specia de *aspergillus* provoacă de obicei infecții în urma inhalării sporilor (conidiilor) aero-purtati.

A. fumigatus este cea mai comună cauză de aspergiloza invazivă, deși boala poate fi produsă și prin infectarea cu alte tipuri de *aspergillus*: *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. ustus* și *A. nidulans*. La pacienții cu neutropenie, aspergiloza invazivă practic nu se manifestă niciodată înainte de a doua spre zecea zi de neutropenie severă (<500 granulocite/ μL).

Printre trăsăturile tipice care pot contribui la patogenicitatea *aspergillus* se numără: termotoleranța, creșterea rapidă, dimensiunea mică a sporilor - care facilitează patrunderea adânc în plămân - și un înveliș proteic hidrofob, care poate proteja sporiile de *aspergillus* de sistemele de apărare ale gazdei. Sporiile de *aspergillus* care pot trece de mecanismele de apărare ale plămânului, germinează și produc forme vegetative de micelii ramificate, septate, care invadează țesuturile. La pacienții cu imunosupresie invazia vasculară este importantă, dar nu este întâlnită întotdeauna. De obicei, o dată cu invazia vasculară se produc distrugerii extensive la nivelul țesuturilor, inclusiv infarct, necroza, edem și hemoragie.

Obiectivul studiului personal și planul de cercetare

Obiectivul studiului a fost evaluarea eficacității clinice și a siguranței administrării de voriconazol în tratamentul infecțiilor acute invazive cu *aspergillus*. Lotul de bolnavi a cuprins 35 de pacienți cu diagnostic cert sau foarte probabil care au primit voriconazol fie ca *tratament de continuare*, fie ca *tratament principal*. Pacienții care au primit tratament de continuare au fost aceia care primiseră inițial tratament cu un medicament antifungic, în doze terapeutice, pentru ≥ 10 zile și care s-a dovedit ineficient sau toxic.

Tratamentul principal a fost definit ca administrarea de voriconazol pentru prima data, la pacienți cu aspergiloza probabila sau certa, care primiseră anterior tratament cu un alt antifungic în doze mai mici decât cele cunoscute a avea efect terapeutic (sau pentru mai puțin de 10 zile) sau care nu au primit nici un fel de terapie antifungică. Toți pacienții care au primit tratament de continuare cu voriconazol au avut un diagnostic cert de aspergiloza invazivă.

Schema de tratament

Pacienții au primit inițial tratament cu voriconazol în doze de 6 mg/kg pe cale IV, două doze administrate la interval de 12 ore, iar apoi câte 3 mg/kg administrate IV, la interval de 12 ore. După cea de-a 7-a zi de tratament, tratamentul pe cale IV a putut fi schimbat cu forma de administrare per os, cu 200 mg de voriconazol administrat la interval de 12 ore. Tratamentul a fost administrat între 4 și 24 de săptămâni. Pacienții au fost urmăriti încă 30 de zile de la încheierea tratamentului cu voriconazol.

Dintre cei 35 pacienți la care s-a urmărit eficiența tratamentului 20 de pacienți au primit voriconazol ca tratament principal, iar 15 urmașera un tratament antifungic anterior, în doze mai mici decât cele menționate în protocoalele de studiu și pe o durată scurtă de timp (sub 7 zile) sau ca tratament profilactic. Voriconazolul a fost administrat ca tratament de continuare la 15 de pacienți cu infecții care nu au răspuns la o primă variantă de tratament antifungic.

Rezultate

Pacienții au fost incluși în studiul de evaluare a eficacității dacă au întrunit criteriile menționate în protocol pentru aspergiloza certă sau probabilă, dacă au avut un răspuns eficient și cuantificabil și dacă tratamentul principal/de continuare, a fost corect indicat. Per ansamblu, 35 de pacienți au primit voriconazol și au fost evaluați din punct de vedere al siguranței tratamentului. Unii dintre ei au fost excluși din analiza de eficacitate, în principal din cauza lipsei unui diagnostic inițial corect de aspergiloza.

Cei 35 de pacienți urmăriti au avut vârstă cuprinsă între 8 și 79 de ani (medie varstei, 40 de ani) și includ 20 de bărbați (57%) și 15 de femei (43%). Afecțiunile principale ale acestor pacienți sunt prezentate în tabelul 1

Tabelul 1. Boală de fond la care s-a urmărit eficacitatea voriconazolului

Boala de fond	Nr. de pacienți
Afecțiuni hematologice: leucemie acută, limfom, alte afecțiuni	16(45,7%)
HIV/SIDA	19(54,3%)
Total	35

Se constată că voriconazolul a fost experimentat pe două categorii principale de pacienți imunodeprimați: HIV/SIDA 19 pacienți și afecțiuni hematologice 16 pacienți cu aspergiloza invazivă, fie certă fie foarte probabilă.

Tabelul 2 prezinta cele mai frecvente localizari ale infectiei si certitudinea diagnosticului de aspergiloza in acest studiu.

Tabelul 2. Cele mai frecvente localizari ale infectiei (sau tipuri de infectie) si certitudinea diagnosticului de infectie cu aspergillus

Localizarea infectiei	Certitudinea diagnosticului de aspergiloza invaziva		Total n (%)
	Cert definită	Probabil	
sistem nervos central	4	5	9 (25,7%)
difuza	5	1	6
pulmonara	4	10	14 (40%)
sinusala	1	0	1
trahobronșica	3	0	3
osteomielita	1	0	1
hepatosplenica	1	0	1
total	19 (54,3%)	16 (45,7%)	35

Cea mai frecventa localizare a infectiilor cu *Aspergillus* a fost constatata la nivel pulmonar (14 pacienti), urmata de localizarea la nivelul sistemului nervos central (9 pacienti). S-au obtinut culturi pozitive la 19 pacienti. *A. fumigatus* a fost izolat la 10 pacienti, urmat de *A. flavus* intalnit la 3 pacienti, *A. nidulans*, *A. niger* si *A. terreus*, fiecare dintre ei cu cate doua cazuri. Sase tulpini izolate nu au putut fi clasificate.

Raspunsul la tratament

Evaluarea globala a tratamentului a putut fi realizata doar dupa ce efectele clinice, radiologice si micologice au fost evaluate fiecare in parte. Criteriile de raspuns folosite pentru a stabili daca raspunsul a fost complet, partial sau stabil sau daca tratamentul a esuat sunt cele folosite de catre Mycoses Study Group pentru studierea itraconazolului.

Raspunsurile au fost clasificate in una din urmatoarele grupe:

- Raspuns complet: reprezinta rezolutia tuturor semnelor si simptomelor clinice care sunt atribuite aspergilozei invazive si rezolutia completa sau aproape completa a aspectului radiologic
- Raspuns partial: reprezinta ameliorarea importanta sau rezolutia semnelor si simptomelor clinice care sunt atribuite aspergilozei invazive si rezolutia cu cel putin 50% a modificarilor radiologice
- Raspuns stabil: cuprinde formele intermediare de raspuns (unele ameliorari ale aspectului radiologic, dar cu mai putin de 50%), tratamente de scurta durata al caror raspuns nu este clar stabilit, cu exceptia cazurilor in care se stabileste ca pacientul a supravietuit sau ca a decedat ca urmare a unei alte afectiuni documentate si situatii in care se observa ameliorarea aspergilozei invazive, dar fara a se obtine un raspuns partial
- Esecul tratamentului: cuprinde progresia bolii si decesul prin aspergiloza invazive

Acele raspunsuri care sunt considerate nesigure sunt încadrate în categoria de raspuns mai rezervat. „Un raspuns bun” poate indica atât raspunsuri complete, cât și raspunsuri parțiale. Raspunsurile globale în funcție de localizare, tipul afecțiunii sau tratamentul aplicat inițial, sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Răspunsul terapeutic în funcție de localizarea aspergilozei (număr de bolnavi)

Localizarea infecției	Răspuns terapeutic		Total bolnavi
	Favorabil	Eșec	
Pulmonară și traheobronșică	13(76,4%)	4	17
Cerebrală	5	4	9
Difuză	5	1	6
Sinusală	1	0	1
Alte	2	0	2
Total	26(74,3)	9(25,7%)	35

La 13 pacienți din 17 cazuri de aspergiloza pulmonară și traheobronșică s-a obținut un răspuns bun. Această rată de răspuns a fost mai mare decât la acei pacienți care au avut o altă localizare a infecției. În ansamblu, pacienții cu aspergiloza invazivă cert diagnosticată au avut rezultate mai proaste, comparativ cu pacienții care au fost diagnosticați cu aspergiloza probabilă - s-au obținut raspunsuri bune pentru 38% din cazurile cu diagnostic cert, în comparație cu 58% din cazurile cu diagnostic probabil de aspergiloza. Această rată de răspuns a fost însă mai mică la pacienții care au primit voriconazol ca tratament de continuare, în comparație cu pacienții care au primit voriconazol ca tratament inițial (tabelul 4).

Tabelul 4. Răspunsul terapeutic în funcție de tratamentul anterior voriconazolului (număr de bolnavi)

Tipul de tratament cu voriconazol	Răspuns terapeutic		Total bolnavi
principal (inițial)	17	3	20
de continuare	9	6	15
Total	26(74,3%)	9(25,7%)	35

În ceea ce privește boala de fond, pacienții cu afecțiuni hematologice au prezentat răspunsuri favorabile mai evidente (56%) față de cei cu HIV/SIDA (52%) fără ca diferența să fie semnificativă statistic (tabelul 5).

Tabelul 5. Răspunsul la tratamentul cu voriconazol în funcție de boala de fond

Boala de fond	Nr. bolnavi	Răspuns terapeutic	
		Favorabil	Nefavorabil
Afecțiuni hematologice maligne: leucemie, limfom, altele	16	9	7
HIV/SIDA	19	10	9

Reacții adverse

Patru din cei 35 de pacienți au acuzat tulburări de vedere, care au fost descrise ca vedere încețoșată sau vizualizarea unor linii vălurite, în zig-zag. În cele mai multe cazuri, aceste simptome au apărut la scurt timp după

administrarea dozei, au avut o durată scurtă și s-au atenuat în mod caracteristic prin continuarea administrării dozei. Nici un pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza tulburărilor de vedere și nu s-au înregistrat afectări permanente de vedere în acest studiu.

COMPARAREA REZULTATELOR PERSONALE CU CELE DIN LITERATURA MONDIALĂ

Vom compara rezultatele noastre cu cel mai mare studiu randomizat, comparativ, al unui antifungic versus amfotericina B ca prima intenție de tratament pentru Aspergiloza invazivă. În cazul în care pacienții nu au răspuns sau nu au tolerat tratamentul pentru care au fost randomizați inițial (= inițial randomized therapy= IRT), studiul a permis înlocuirea tratamentului cu o altă formă autorizată de tratament antifungic (= other licensed antifungal therapy= OLAT). La pacienții cu imunosupresie și cu aspergiloza invazivă, s-a demonstrat că voriconazolul ofera șanse mai mari de supraviețuire și un răspuns global superior.

Studiul a fost de tip deschis și din acest motiv evaluările au fost efectuate de către Data Review Committee (= DRC= comitet pentru analiza datelor) compus din 12 medici, incluzând specialiști în boli infecțioase din Statele Unite și Europa, hemato-oncologi și radiologi, care nu au știut (au fost „orbi”) pentru ce medicament au fost randomizați inițial pacienții și care nu au cunoscut valorile anumitor teste de laborator care i-ar fi putut influența.

DRC a evaluat fiecare pacient într-o manieră retrospectivă, folosind criterii predefinite, pentru a stabili certitudinea diagnosticului la momentul intrării în studiu, răspunsul global la tratament în cea de-a 12-a săptămână de studiu și la finalul IRT, precum și legătura de cauzalitate între deces și infecția cu aspergillus.

Organizarea studiului

Un total de 391 de pacienți din 95 de centre din întreaga lume au fost selectați aleator. Au fost incluși în studiu pacienții care aveau vârsta de 12 ani sau peste 12 ani, cu imunosupresie și cel puțin una din următoarele afecțiuni:

- transplant de măduva osoasă sau transplant de celule stem periferice, alogenic sau autolog
- afecțiuni hematologice maligne (inclusiv limfom)
- anemie aplastică și sindrom mielodisplastic
- transplant de organ solid
- tumori maligne ale unor organe solide (după chimioterapie citotoxică)
- infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV) sau sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)
- tratament de lungă durată cu doze mari de corticosteroizi* sau alte metode de tratament imunosupresiv

Au fost aleși atât pacienți cu diagnostic cert cât și pacienți cu un diagnostic probabil de aspergiloza invazivă, diagnosticul fiind pus conform criteriilor modificate ale EORTC (= European Organization for Research and Treatment of Cancer) și NIAID-MSG (= National Institute of Allergy and Infectious Diseases - Mycoses Study Group)

Tratament

Pacienții au primit terapie inițială fie cu voriconazol, fie cu amfotericina B deoxicolat. Voriconazolul a fost administrat în două doze de încărcare de câte 6 mg/kg IV, la interval de 12 ore, urmate de administrarea a câte 4 mg/kg la interval de 12 ore, pentru cel puțin 7 zile, iar apoi voriconazol administrat per os, câte 200 mg la 12 ore, până la un total de 12 săptămâni de tratament.

Amfotericina B a fost administrată în doze de 1,0 până la 1,5 mg/kg/zi pentru cel puțin 14 zile. În ambele grupuri, pacienții au putut schimba tratamentul administrat inițial cu un alt tratament antifungic recunoscut (OLAT) dacă nu au răspuns sau nu au tolerat tratamentul ales inițial (IRT). Acest lucru a permis o comparație între regimurile de tratament, care să reflecte ceea ce se întâmplă în practica clinică, unde pacienții sunt tratați convențional cu amfotericina B, iar în cazul în care apar efecte toxice și deteriorare clinică tratamentul lor poate fi modificat.

Pentru a stabili care pacienți vor fi repartizați în fiecare grup, s-a folosit un sistem central de selecție aleatorie, clasificarea făcându-se în funcție de protocol, localizarea infecției, afecțiunea de fond și nivelul inițial al neutrofililor.

Răspunsurile clinice, radiologice, micologice și globale (incluzând răspunsul clinic și pe cel radiologic) au fost stabilite de către investigator în cea de-a 12 săptămână de studiu și la sfârșitul perioadei de tratament randomizat inițial (IRT). Răspunsul global a fost inclus într-una din cele 5 clase posibile de evoluție: răspuns complet, parțial, stabil, eșec sau nedeterminat. În cazul pacienților care au răspuns complet sau parțial la tratament, s-a considerat că tratamentul a avut efect, iar toate celelalte cazuri au fost considerate eșecuri. A fost evaluat și răspunsul micologic.

Principalul obiectiv urmărit a fost răspunsul global după 12 săptămâni de tratament, așa cum s-a stabilit de către Data Review Committee (= DRC = comitet pentru analiza datelor). Obiectivele secundare urmărite în acest studiu au fost: răspunsul global la sfârșitul perioadei de tratament, cu terapia inițială randomizată și supraviețuirea după cea de-a 84-a zi de tratament. Metodele folosite în acest studiu, în ceea ce privește tratamentul și modul de evaluare (apreciere retrospectivă de către DRC), sunt prezentate pe scurt în tabelul 6.

Tabelul 6: Trăsăturile esențiale ale studiului global comparativ asupra aspergilozei

Grup tratat cu voriconazol		Evaluări*	Grup tratat cu amfotericina B	
Voriconazol în prima zi, câte 6 mg/kg la fiecare 12 ore [†] apoi 4 mg/kg de două ori pe zi [‡]		Initial Toți pacienții sunt evaluați pentru stabilirea unui diagnostic de certitudine	Amfotericina B între 1,0 și 1,5 mg/kg/zi [§]	
▼	▼	Încheierea tratamentului randomizat inițial Pacienții care au trecut pe un alt tratament antifungic, OLAT sau au rămas pe tratamentul administrat inițial, IRT, până la sfârșitul studiului	▼	▼
Pacienți care răspund și tolerează	Pacienți care nu răspund sau nu tolerează tratamentul, li se		Pacienți care răspund și tolerează tratamentul, rămân	Pacienți care nu răspund sau nu tolerează tratamentul, trec pe un alt

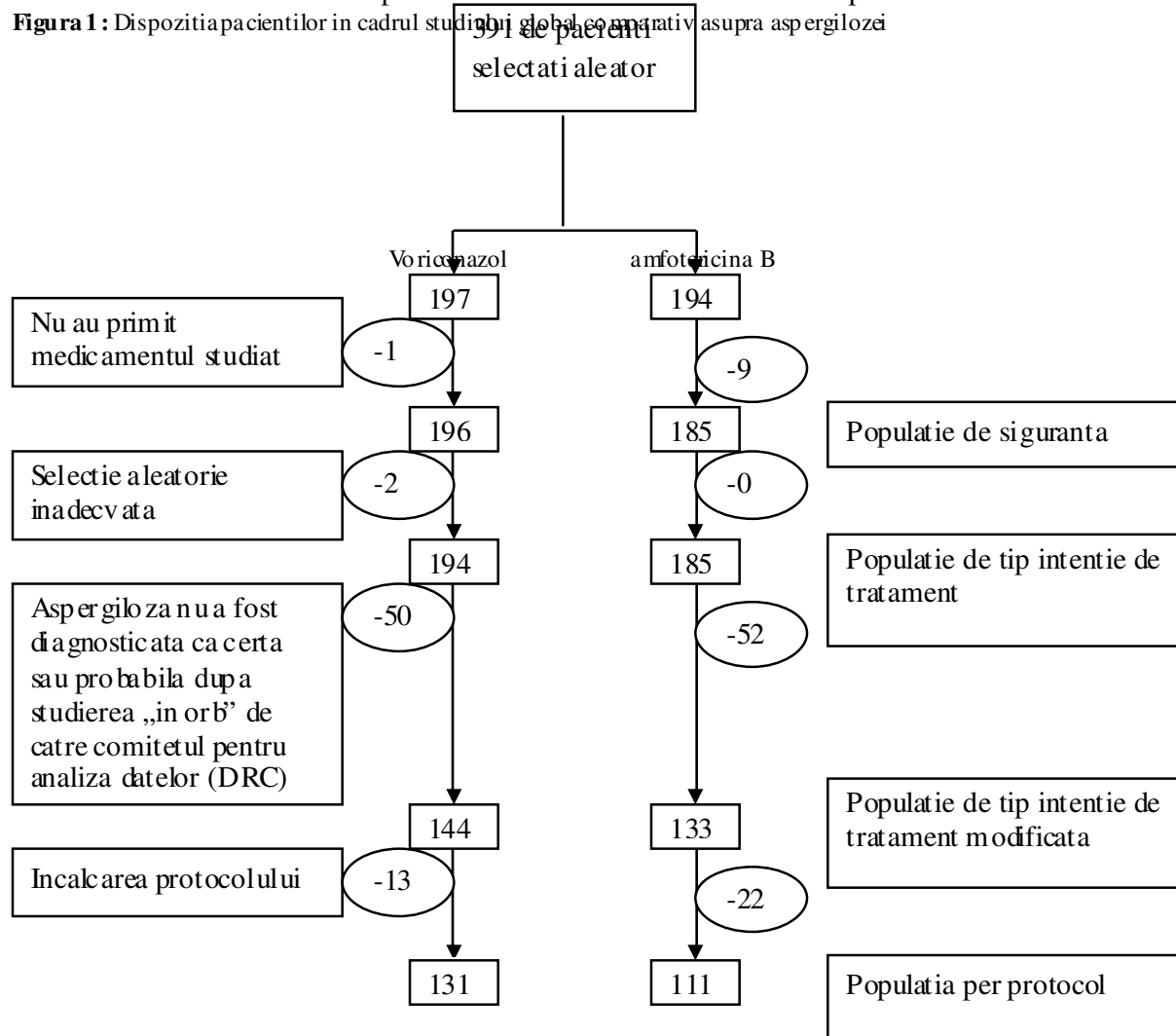
tratamentul, rămân cu voriconazol ▼	administrează un alt tratament antifungic (OLAT) ▼		pe amfotericina B ▼	tratament antifungic (OLAT) ▼
Urmărirea tuturor pacienților - Pacienții care au rămas pe tratament cu voriconazol - pacienți care au trecut pe un alt tratament antifungic - pacienți care au decedat sau au întrerupt tratamentul		Finalul studiului Toți pacienții la care a fost evaluat răspunsul global după 12 săptămâni de tratament și care au supraviețuit până în cea de-a 84-a zi de la începerea tratamentului	Urmărirea tuturor pacienților - Pacienții care au rămas pe tratament cu amfotericina B - pacienți care au trecut pe un alt tratament antifungic - pacienți care au decedat sau au întrerupt tratamentul	

Adaptat după Boucher HW. prezentarea în formativă a FDA pentru voriconazol. 2001; Pfizer Inc. FDA Briefing Document for Voriconazole. 2001.

Rezultate

Dintre cei 391 de pacienți incluși în studiu, 277 au alcătuit o populație de tip intenție de tratament modificată (= modified intention-to-treat= MITT) și 242 au făcut parte din populația care s-a conformat protocolului (populație per protocol). Populația MITT a inclus acei pacienți în cazul cărora infecția invazivă cu aspergillus a fost confirmată ca certă/probabilă de către Data Review Committee (= DRC= comitet pentru analiză a datelor) și care au primit cel puțin o doză de medicament corespunzător tratamentului inițial administrat conform sistemului de randomizare (IRT), așa cum se arată în figura 6.C. Populația per protocol a exclus acei pacienți din populația MITT care au fost considerați necorespunzători de către DRC sau au încălcat protocolul.

Figura 1 : Dispoziția pacienților în cadrul studiului global comparativ asupra aspergilozei



Caracteristicile demografice și afecțiunile de fond ale pacienților ce au alcătuit populația MITT sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7: Caracteristicile demografice și dinice ale pacienților încadrați în populația MITT

Caracteristica	Voriconazol n=144	Amfotericina B n=133
Varsta în ani, media (interval)	48,5 (13-79)	50,5 (12-75)
Greutatea în kg, media (interval)	70,4 (39-123)	71,0 (28-118)
Sexul	n(%)	n(%)
masculin	98 (68)	89 (67)
feminin	46 (32)	44 (33)
Rasa	n(%)	n(%)
caucazian	130 (90,3)	126 (94,7)
negru	7	1
asiatic	4	0
altele	3	6
Afecțiunea de fond	n(%)	n(%)
BMT/PSCTalogenica	37 (25,7)	30 (22,5)
BMT/PSCTautologasau afecțiune hematologică (de ex. leucemie)	81 (56,3)	84 (63,2)
Transplant de organ solid	9	5
Tumora malignă de organ solid	1	0
HIV/SIDA	6	7
Tratamentul cu doze mari de corticosteroizi [†]	9	7
Altele	1	0
Nivelul de neutrofile		
ANC <500 celule/μL	63 (43,8)	60 (45,1)
ANC ≥500 celule/μL	81 (56,3)	73 (54,9)

Adaptat după Pfizer Inc. FDA Briefing Document for voriconazole. 2001.

Cele două grupuri luate în studiu au fost alcătuite în funcție de caracteristicile demografice, afecțiunea de fond și nivelul inițial de neutrofile. În plus, între populațiile ITT și MITT nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește aceste caracteristici.

Caracteristicile inițiale ale infecției

În tabelul 8 sunt prezentate speciile de aspergillus cel mai frecvent identificate în acest studiu:

Tabelul 8: Speciile de aspergillus care s-au întâlnit cel mai frecvent (tulpini la momentul inițial)

Microorganismul	Numărul de tulpini identificate*
A. fumigatus	160
A. niger	16
A. flavus	14
A. terreus	15
A. nidulans	5
A. glaucus	1
A. sydowii	1

Adaptat după Pfizer Inc. FDA Briefing Document for Voriconazole. 2001.

* Numarul de tulpini izolate nu este egal cu numarul pacientilor deoarece nu s-a putut determina un agent infectant anume pentru fiecare pacient, iar in cazul unora dintre pacienti s-au identificat infectii cu mai multe specii.

Caracteristicile initiale ale infectiilor prezente in cazul acestor pacienti, cum ar fi localizarea infectiei si certitudinea diagnosticului, sunt enumerate in tabelul 9.

Tabelul 9: Localizarea infectiei si certitudinea diagnosticului initial in populatia MITT¹⁵

	Voriconazol N=144 n (%)	Amfotericina B N=133 n (%)
Localizarea infectiei*		
Pulmonar	119 (82,6)	112 (84,2)
Extrapulmonar	25 (17,4)	21 (15,8)
Certitudinea diagnosticului		
Cert	67 (46,5)	41 (30,8)
Probabil	77 (53,5)	92 (69,2)

Adaptat dupa Pfizer Inc. FDA Briefing Document for Voriconazole. 2001.¹⁵

* asa cum a fost evaluat de catre DRC

Procentul de cazuri cu diagnostic cert de aspergiloza (comparativ cu numarul de cazuri cu diagnostic probabil) a fost mai mare in grupul celor tratati cu voriconazol decat in cel al pacientilor desemnati sa primeasca tratament cu amfotericina B.

Evolutia tratamentului

Durata medie a tratamentului cu amfotericina B a fost de 11 zile (intre 1 si 85 de zile) si doza zilnica medie a fost de 1,0 mg/kg. Dintre pacientii desemnati sa primeasca amfotericina B, 107 (80,5%) au schimbat tratamentul cu o alta varianta recunoscuta de tratament antifungic (OLAT). Acest grup a inclus 47 de pacienti la care prima varianta de modificare a tratamentului cu OLAT a fost o forma de amfotericina B lipozomala si 36 de pacienti care au primit itraconazol, ca prima varianta de tratament OLAT (tabelul 10).

Tabelul 10: Primul medicament* ales ca alta varianta de tratament antifungic autorizat (OLAT)

Prima varianta de tratament antifungic care s-a administrat	Tratamentul administrat initial conform randomizarii	
	Voriconazol	Amfotericina B [†]
	n/N (%)	n/N (%)
amfotericina B lipozomala	13/52 (25,0)	47/107 (43,9)
Itraconazol	17/52 (32,7)	36/107 (33,7)
Amfotericina B (deoxicolat)	20/52 (38,5)	14/107 (13,1)
Caspofungin	0	1/107
Combinatie	2/52	9/107 (8,4)

Sursa: documente interne

N=numarul de pacienti care au schimbat tratamentul cu un alt antifungic autorizat

n=numarul de pacienti care au primit acest medicament ca prima varianta de tratament autorizat antifungic

Pe parcursul studiului, spre deosebire de pacientii care au primit tratament cu amfotericina B ca terapie initiala, administrata conform schemei

de randomizare (IRT= initial randomized therapy), majoritatea pacienților (63,9%, sau 92/144) desemnați să primească tratament cu voriconazol nu și-au modificat tratamentul cu un alt agent antifungic. Durata medie a tratamentului inițial, IRT, cu voriconazol a fost de 77 de zile (între 2 și 288 de zile), cu o durată medie de administrare a tratamentului pe cale IV de 11 zile (între 2 și 90 de zile).

În acest studiu, pacienții desemnați să primească voriconazol ca terapie inițială de randomizare au avut o rată mai mare de răspuns global favorabil decât cei desemnați să primească amfotericina B, ca terapie inițială de randomizare, indiferent de factorii de prognostic prost, incluzând infecțiile extrapulmonare, neutropenia inițială sau infecțiile certe (comparativ cu cele probabile).

Superioritatea tratamentului cu voriconazol umat de OLAT a fost observată pentru toate populațiile definite prin protocol la care tratamentul a fost eficient.

Tabelul 11: Răspunsul global favorabil în săptămâna 12 raportat la populație*

Populația	Voriconazol	Amfotericina B	valoarea p
intenție de tratament modificată	53% (din 144)	31% (din 133)	p< ,0001
intenție de tratament	51% (din 194)	29% (din 185)	p< ,0001
per protocol	57% (din 131)	31% (din 111)	p< ,0001

Adaptat după documente întemeiate

* așa cum a fost stabilit de DRC

Răspunsul global la sfârșitul tratamentului inițial de randomizare a fost estimat retrospectiv de DRC; acesta se referă atât la tratamentul efectuat de unii pacienți până în momentul trecerii pe o variantă OLAT, cât și la IRT continuat până la sfârșitul perioadei de tratament. Această evaluare, care a urmărit unul din obiectivele secundare ale studiului, a raportat efecte favorabile la 53,5% din pacienții tratați cu voriconazol, în comparație cu 21,8% din pacienții tratați cu amfotericina B. Trebuie remarcat faptul că tratamentul cu voriconazol IRT a durat 77 de zile și că durata medie a tratamentului desemnat inițial prin randomizare cu amfotericina B a fost de 11 zile.

Rata răspunsului global a pacienților la sfârșitul perioadei de tratament cu medicamentul desemnat inițial prin randomizare (IRT) așa cum este ea evaluată prin studierea „în orb” de către comitetul pentru analiza datelor (DRC).

Pacienți care au urmat IRT cu voriconazol timp de 77 de zile în medie (de la 2 la 228 de zile), comparativ cu pacienții care au primit tratament cu amfotericina B ca IRT timp de în medie 11 zile (de la 1 la 85 de zile). În populația MITT, 102 din cei 144 de pacienți (70%) care au fost desemnați inițial să primească tratament cu voriconazol au supraviețuit până în ziua 84, comparativ cu 77 din 133 pacienți (57%) desemnați inițial să primească tratament cu amfotericina B (risc relativ = 0,6; interval de încredere de la 0,4 la 0,9). Aceasta înseamnă o diferență absolută de 13%.

Reacții adverse

În acest studiu voriconazol a avut un profil de siguranță acceptabil. În cadrul populației de siguranță, durata medie a tratamentului cu voriconazol (73 de zile) a fost mult mai lungă decât durata medie a tratamentului convențional cu amfotericina B (12 zile). Numărul total de pacienți-zile cu voriconazol ca terapie inițială de randomizare (12.813) a fost comparabil cu numărul de pacienți-zile care au urmat tratament cu amfotericina B/OLAT (11.243). De aceea, cea mai potrivită analiză a profilului de siguranță este compararea dintre efectele adverse aparute la pacienții aflați în tratament cu voriconazol ca terapie inițială de randomizare cu efectele adverse aparute la pacienții aflați în tratament cu amfotericina B, urmat apoi de trecerea pe OLAT. Tabelul 12 enumera efectele adverse care au fost raportate cu diferite frecvențe în cele două grupe de pacienți (diferențe peste 5%).

Tabelul 12: Efecte adverse raportate mai frecvent în grupul pacienților tratați cu voriconazol comparativ cu pacienții tratați cu amfotericina B

Efectul advers	Tratament cu voriconazol desemnat inițial prin randomizare (N=196) n (%)	Amfotericina B/OLAT* (N=185) n (%)
tuburași de vedere	65 (3,2)	8 (4,3)
febra	56 (28,6)	68 (36,8)
greata	46 (23,5)	61 (33,0)
varsături	43 (21,9)	53 (28,6)
diaree	34 (17,3)	50 (27,0)
dureri abdominale	27 (13,8)	40 (21,6)
tuburași respiratorii	22 (11,2)	31 (16,8)
hipokaliemie	18 (9,2)	47 (25,4)
creșterea valorilor creatininei	10 (5,1)	64 (34,6)
frisoane	9 (4,6)	43 (23,2)
hipotensiune	9 (4,6)	19 (10,3)
insuficiență renală acută	7 (3,6)	89 (48,1)
hipomagnezie	7 (3,6)	21 (11,49)
hiperglicemie	5 (2,6)	19 (10,3)

Adaptat după Pfizer Inc. FDA Briefing Document for voriconazole. 2001.¹⁵

CONSIDERAȚII FINALE

În clinică, nu este întotdeauna posibilă stabilirea unui diagnostic cert de aspergiloza bazat pe argumente histologice și culturi pozitive de *aspergillus*. De aceea, evaluarea clinică constă în acumularea cât mai multor date clinice, radiologice și microbiologice care pot indica un diagnostic cu diferite grade de certitudine. Dacă se temporizează începerea tratamentului în așteptarea unui diagnostic concludent, pacientul risca să ajungă într-o formă de boală mai avansată.

- Voriconazolul are particularități importante pentru tratamentul aspergilozei invazive;
- Voriconazol este fungicid față de speciile de *aspergillus*

- Cocentratii plasmatice de voriconazol apropiate de echilibru pot fi obtinute chiar din primele 24 de ore de tratament (atunci cand se administreaza regimul recomandat cu doze de incarcare)
- Biodisponibilitatea mare a voriconazolului cu administrare pe cale orala permite trecerea de la administrarea pe cale IV la administrarea per os.
- Voriconazolul are un profil acceptabil de siguranta si toleranta

La cei 1493 de pacienti care au primit tratament cu voriconazol in cadrul studiilor clinice, efectele adverse cel mai frecvent raportate (indiferent de indicatie) au fost tulburarile de vedere (inclusiv modificarea/cresterea acuitatii vizuale, vedere incetosata, modificari de percepere a culorilor, fotofobie), febra, rash, varsaturi, greata, diaree, cefalee, sepsis, edeme periferice, dureri abdominale, disfunctie respiratorie, insuficienta renala acuta si halucinatii. Efectele adverse provocate de tratament si care au dus cel mai frecvent la intreruperea acestuia au fost: valori crescute ale probelor care monitorizeaza functia hepatica, rash-ul si tulburarile de vedere.

CONCLUZII

1. Infecțiile fungice invazive reprezintă, atât pe plan mondial cât și în țara noastră, una din principalele cauze de morbiditate și mortalitate în rândul bolnavilor cu sistem imunitar compromis.
2. **Frecvența infecțiilor fungice** sistemice în creștere este datorată în principal de:
 - utilizării, deseori abuzivă, a antibioticelor cu spectru larg și a asocierilor de antibiotice;
 - utilizării, din ce în ce mai frecvent, a cateterelor intravenoase și a altor manopere invazive în terapia intensivă;
 - practicării schemelor agresive de chimioterapie în hematologie la pacienții cu cancer sau leucemii;
 - apariției, în continuare, de noi cazuri de HIV/SIDA;
 - înmulțirea operațiilor de transplant de măduvă sau de organe.
3. **Obiectivele cercetării personale** au fost diagnosticarea clinică și micologică a unor loturi de bolnavi cu micoze sistemice invazive și, ulterior, verificarea eficienței terapeutice a voriconazolului, antifungic de ultimă generație.
4. **Cercetarea personală** a fost împărțită în trei secțiuni principale:
 - I. Caracteristicile și locul voriconazolului în terapia antifungică actuală
 - II. Eficiența voriconazolului în candidoza sistemică
 - III. Eficiența voriconazolului în aspergiuloza invazivă.
5. În **Secțiunea I** sunt prezentate caracteristicile voriconazolului – comparativ cu alte antifungice vechi și noi – care au motivat opțiunea cercetării personale și anume:
 - eficiența terapeutică la pacienții cu candidoze sistemice severe, rezistente la fluconazol;
 - răspuns global terapeutic superior în aspergiuloza invazivă comparativ cu amfotericina B;
 - lipsa, în țara noastră, a unei experimentări de ansamblu privind eficacitatea voriconazolului.
6. Cercetarea personală privind eficiența voriconazolului în **infecții sistemice cu Candida** (Secțiunea a II-a), s-a efectuat pe un lot de 75 de pacienți, împărțiți în 2 grupe:
 - *candidemii*, 31 de cazuri (41,3%) – cu hemoculturi pozitive, dar asimptomatice;

- *candidoze deseminate*: 44 de cazuri (58,7%) – cu hemoculturi pozitive și localizări evidente clinic.
7. În 55 de cazuri voriconazolul s-a aplicat ca tratament „de continuare”, instituit după eșecul altor terapii antifungice antrioare:
- fie numai cu fluconazol în 15 cazuri;
 - fie cu fluconazol asociat cu alte antifungice în 24 de cazuri;
 - fie cu alte antifungice, fără fluconazol în 16 cazuri.
- Restul de 20 de cazuri, fără tratament anterior cu alte antifungice, au primit tratament „principal” cu voriconazol.
8. **Bolile de fond** pe care s-a suprapus candidoza sistemică au fost în ordine descrescătoare: HIV/SIDA, la 46 de bolnavi (61,3%); afecțiuni maligne hemato-oncologice la 23 bolnavi (30,6%); alte cauze de imunosuprimare în 6 cazuri.
9. **Speciile de Candida**, izolate prin hemoculturi au fost: *C. albicans*, 14 cazuri; *C. glabrata*, 16 cazuri; *C. krusei*, 10 cazuri; alte specii 15 cazuri.
10. Rezultatele terapeutice ale terapiei cu voriconazol în candidoze sistemice, în lotul de 75 de bolnavi au fost:
- răspuns favorabil la 55 de bolnavi (73,3%);
 - eșec terapeutic la 20 de bolnavi (26,7%).
 - În funcție de tipul de tratament cu voriconazol:
 - în tratamentul „principal”, rezultatele favorabile au fost în proporție de 80%, în timp ce, în cel „de continuare”, de 70,9%.
 - În funcție de boala de fond:
 - În HIV/SIDA, rezultate favorabile 86,9%, superioare celor din afecțiuni hematologice maligne (45,5%).
11. Reacții adverse au fost notate la 18 bolnavi (24%): febră, tulburări digestive, raș, tulburări de vedere, hipopotasemie, infecții intercurrente; evoluția a fost tranzitorie fără să necesite oprirea tratamentului.
12. Cercetarea personală privind eficiența clinică a voriconazolului în **aspergiloza în vază (secțiunea a III-a)** s-a efectuat pe un lot de 35 de bolnavi dintre care 20 au primit tratament „principal” iar 15 „de continuare”.
13. **Diagnosticul de aspergiloză** a fost cert definit în 19 cazuri (hemoculturi pozitive) și probabil în 16. Serotipurile izolate au fost: *A. fumigatus* 10; *A. flavus* 3; *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus* – în câte 2 cazuri.
14. **Localizările principale** ale aspergilozei au fost cele pulmonare în 14 cazuri (40%) și SNC în 9 cazuri.

15. **Boala de fond** a fost în 19 cazuri (54,3%) HIV/SIDA, și în 16 cazuri (45,7%) leucemii și cancere.

16. **Rezultatele terapeutice** ale terapiei cu voriconazol în lotul de 35 de bolnavi cu aspergiloză invazivă au fost:

- răspuns favorabil în 26 de cazuri (74,3%)
- eșec terapeutic în 9 cazuri (25,7%)

• **Rezultate favorabile** au fost:

- mai bune în tratamentul „principal” (83,4%) față de cel „în continuare” (34,4%)
- răspuns mai bun în localizarea pulmonară, față de cea cerebrală.
- răspunsuri relativ egale în raport cu boala de fond: 52,6% în HIV/SIDA, 56,2% în leucemii.

La 4 bolnavi s-au notat tulburări de vedere care nu au impus oprirea tratamentului.

17. Cercetările mele personale, corelate cu datele din literatura mondială au demonstrat *o bună eficacitate clinică a voriconazolului*, atât în candidoza sistemică rezistentă la fluconazol și alte antifungice, cât și în **aspergiloza invazivă** în care se impune ca terapie antifungică de primă intenție.