



DIREZIONE SANITÀ - REGIONE ABRUZZO
Commissione Regionale del Farmaco

(D.G.R. 663/2007)

Allegato 2 al Prontuario Terapeutico Regionale

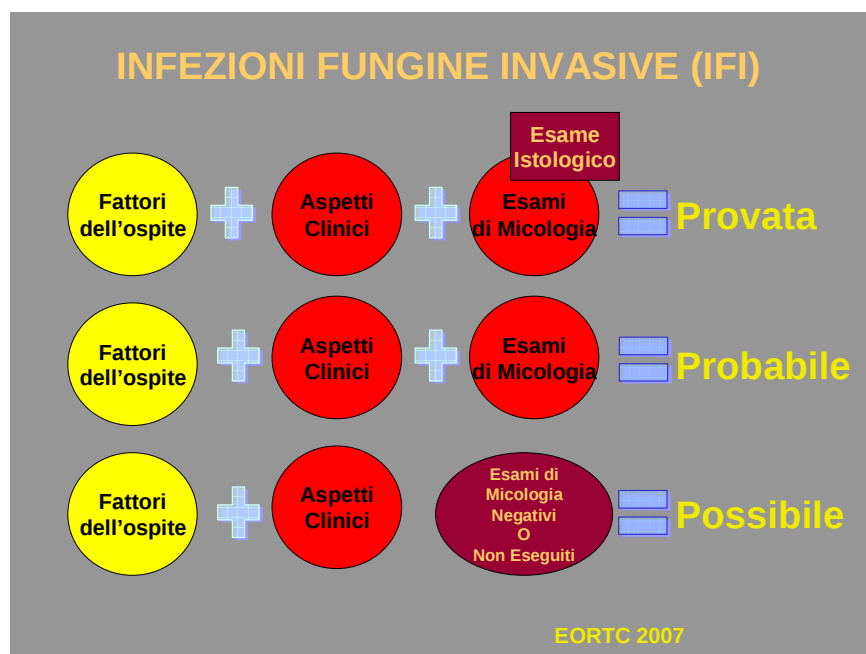
***PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLE
INFEZIONI FUNGINE***

MARZO 2008

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELLE INFEZIONI FUNGINE

La diagnosi delle infezioni fungine invasive (specie aspergillosi invasiva ed altre infezioni da ifomiceti) presenta difficoltà per l'assenza, specialmente nelle fasi iniziali della malattia, di segni e sintomi significativi e per la scarsa specificità dei presidi diagnostici non invasivi. Per questi motivi, l'European Organization for Research in the Treatment of Cancer (EORTC) 2007¹ ha proposto un percorso diagnostico-terapeutico in considerazione dei diversi aspetti clinici e diagnostici presenti nei pazienti (l'ospite) e del trattamento da instaurare. La classificazione prevede un'infezione certa, una probabile ed una possibile (Fig 1).

FIG. 1



I criteri da considerare in questa caratterizzazione diagnostica sono quelli dell'ospite (Tab 1), quelli clinici (Tab 2) e quelli microbiologici (Tab 3). E' essenziale che questi criteri siano sempre considerati nella valutazione diagnostica perché necessari per instaurare una corretta terapia. La diagnosi di certezza delle infezioni fungine invasive è possibile solo quando sono presenti i fattori dell'ospite, gli aspetti clinici e l'evidenza microscopica, a fresco o dopo colorazione, di elementi fungini (cellule lievitiiformi, pseudoife e forme ifali) in campioni ottenuti da agoaspirazione o biopsia da distretti corporei (sangue, liquido cefalorachidiano, tessuti). L'infezione probabile è caratterizzata dalla presenza di un fattore dell'ospite, di un criterio clinico ed uno microbiologico. L'infezione possibile prevede la presenza di un fattore dell'ospite e di un criterio clinico anche in assenza di quello microbiologico (perché negativo o non eseguito) (Fig 1).

TAB. 1

FATTORI DELL'OSPITE

- Riceventi trapianto cellule staminali
- Prolungato uso di steroidi ad un dosaggio minimo di 0,3 mg/Kg/die per > 3 settimane
- Trattamento con immunosoppressori come ciclosporina, inibitori TNF α , alemtuzumab, analoghi nucleosidici
- Recente storia di neutropenia (<500 neutrofili/mm³ per > 10 giorni) durante gli ultimi 90 giorni
- Severa immunodeficienza (malattia granulomatosa cronica, AIDS)

EORTC 2007

TAB. 2

ASPETTI CLINICI

1) Infezioni basse vie respiratorie

A) Criteri maggiori

Presenza di uno delle seguenti immagini TAC:

- Noduli ben definiti con o senza "Halo sign"
- Infiltrato a forma di cuneo
- Air crescent
- Immagine cavitaria

B) Criteri minori

Presenza di nuovo infiltrato focale non-specifico più almeno uno dei seguenti aspetti clinici:

- Sfregamento pleurico
- Dolore pleurico
- Emoftoe

2) Tracheobronchite

Ulcerazioni tracheobronchiali, noduli, pseudomembrane, placche o escare osservate in broncoscopia

Infezioni dei seni, immagine radiologica di sinusite più almeno uno dei seguenti aspetti clinici:

- Dolore acuto localizzato (incluso quello irradiato a livello oculare)
- Ulcere nasali, escare nere
- Estensione dai seni paranasali alla cavità orbitaria

3) Endoftalmite

Osservazione oftalmologia

4) Infezioni sistema nervoso centrale

Almeno uno dei seguenti aspetti:

- immagini di lesioni focali
- aumento dell'immagine meningeale con osservazione TAC o RMN

EORTC 2007

TAB. 3

CRITERI MICROBIOLOGICI

Metodi diretti

- Espettorato, BAL e “Brush” bronchiali che evidenziano la presenza di elementi ifali mediante osservazione microscopica o colturale (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., Zigomiceti, *Scedosporium* spp.)
- Aspirato dei seni con evidenza microscopica e/o colturale di miceti
- Ulcere cutanee o liquido di drenaggio da lesioni dei tessuti molli con evidenza microscopica e colturale di miceti

Metodi indiretti

- Antigene Galattomannano
 - positività per 2 campioni di siero
 - positività per 1 campione di BAL, liquido pleurico o liquor
- Glucano è idoneo per le Aspergillosi e le Candidiasi, ma non evidenzia specie quali *Cryptococcus* spp. e Zigomiceti
- La positività della PCR non è considerata evidenza microbiologica

EORTC 2007

IL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI FUNGINE INVASIVE (IFI)

La profilassi antifungina e la terapia devono essere instaurate in considerazione dei vari gradi di rischio dei pazienti.

TAB. 4

GRUPPI DI RISCHIO DI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PER INFEZIONI FUNGINE INVASIVE

Basso rischio

Autotrapianto cellule staminali; bambini con leucemia linfatica acuta

Linfoma

Intermedio-basso rischio

Modesta neutropenia <500 G/l < 2 settimane

Linfociti < 0,5 G/l + terapia antibiotica

Intermedio – alto rischio

Colonizzazione fungina > 1 sito o pesante colonizzazione dello stesso

Neutropenia > 0,1 - < 0,5 G/l > 3 - < 5 settimane

Paziente con LMA e TBI allogenico

Alto rischio

Severa neutropenia < 0,1 G/l

Colonizzazione *Candida tropicalis*

Donatore non correlato o parzialmente compatibile o GvHD

Steroidi 2 mg/Kg > 2 settimane

Alte dosi di citarabina-fludarabina

GRUPPI DI RISCHIO DI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PER INFEZIONI FUNGINE INVASIVE: PROFILASSI E TRATTAMENTO

Basso rischio

Profilassi antifungina primaria non indicata
 Terapia empirica raramente necessaria
 Terapia antifungina solo con infezione certa/probabile

Intermedio- basso rischio

Profilassi antifungina non indicata
 Terapia empirica indicata

Intermedio-alto rischio

Profilassi antifungina: raccomandata
 Terapia empirica: raccomandata

Alto rischio

Profilassi antifungina: raccomandata
 Terapia empirica: raccomandata

Prentice, *Br J Haematol*, 2000²

Nel sospetto clinico di IFI, si impone un'immediata terapia empirica che deve tener conto delle informazioni epidemiologiche, della possibile eziologia fungina del paziente. Un trattamento presuntivo deve essere instaurato nell'infezione possibile, quello "pre-emptive" (pre-clinica) nell'infezione probabile e quello mirato nell'infezione certa (Fig 2).

FIG. 2



Le indagini radiologiche e di laboratorio sono i presidi indispensabili per confermare o escludere la presenza di IFI. Il laboratorio di microbiologia concorre nella definizione di IFI con metodiche non colturali (galattomannano, mannano, 1-3-betaglucano, ecc.), l'isolamento dell'agente fungino responsabile, la determinazione delle MIC degli agenti antifungini ed il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di questi agenti nei pazienti in terapia. I test di suscettibilità agli antimicotici devono essere sempre eseguiti nelle infezioni microbiologicamente documentate per il costante aumento di ceppi resistenti isolati nei pazienti pretrattati. La correlazione tra attività in vitro e quella in vivo delle molecole antifungine non è ancora del tutto chiarita e per alcune ancora del tutto sconosciuta. A differenza dell'ampia gamma di molecole antibatteriche presenti nell'armamentario medico, la disponibilità di farmaci antifungini utilizzabili per via parentelare e dotati di scarsa tossicità ha incontrato notevole difficoltà per la comune struttura eucariotica delle cellule fungine e di quelle dell'ospite. Solo negli ultimi decenni, l'incremento delle conoscenze della biologia cellulare dei miceti e la pressante richiesta clinica ha permesso la realizzazione di alcune molecole sufficientemente efficaci e dotate di relativa atossicità; il loro uso in terapia ha migliorato significativamente la prognosi infausta di queste patologie. In base alla loro origine, gli agenti antimicotici possono essere distinti in due gruppi: 1) prodotti naturali derivati da microrganismi; 2) agenti chimici ottenuti per sintesi. Al primo gruppo appartengono solo poche molecole con un grado di tossicità selettiva tale da permetterne l'impiego clinico (amfotericina B, nistatina). Al gruppo degli agenti chimici sono riferibili i derivati azolici con due atomi di azoto (econazolo, miconazolo, ketoconazolo) e quelli con tre atomi di azoto (fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo), la 5-fluorocitosina e le echinocandine.

A) DERIVATI POLIENICI

Amfotericina B

L'amfotericina B (AmB), agente antifungino ad ampio spettro, è concentrazione dipendente con attività fungicida verso *Candida* e *Aspergillus* spp. Il meccanismo d'azione è caratterizzato dal legame con l'ergosterolo della cellula fungina, legame che comporta un aumento della permeabilità della membrana (formazione di pori), perdita di componenti intracellulari (particolarmente di cationi) e conseguente morte cellulare. L'attività antimicotica si estrinseca verso molti organismi, dai lieviti ai miceti filamentosi fino ad alcuni protozoi, quali *Leishmania brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropicalis*, *Trypanosoma cruzi*, *Trichomonas vaginalis* ed *Entamoeba histolytica*, mentre non presenta attività verso *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus* e diversi patogeni emergenti quali *Trichosporon asahii*, *Fusarium* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans* e *Paecilomyces lilacinus*. L'AmB, come tutti i polieni, è insolubile in acqua e per l'uso parenterale si utilizza in sospensione colloidale, utilizzando come agente disperdente il desossicolato sodico in parti uguali. L'AmB desossicolato (AmB-D) è di minimo costo, ma con una significativa tossicità. L'Am B non è assorbita dopo somministrazione intramuscolare, mentre per via orale ha attività esclusivamente locale. Per ridurre la tossicità del farmaco sono state introdotte nella pratica clinica l'amfotericina B liposomiale (AmB-L), una diversa formulazione che "incapsula" il farmaco in *liposomi* costituiti da fosfolipidi, l'amfotericina B in dispersione colloidale con il colesterolo. L'AmB-L è dotata di tossicità decisamente minore rispetto all'AmB-D ma ha costi marcatamente superiori. Studi comparativi hanno dimostrato una equivalenza in termini di efficacia, sebbene i composti in mezzo lipidico sono risultati meglio tollerati con minori episodi di tossicità (Walsh *NEJM* 1999³, Bowden *CID* 2002⁴, Linden *CID* 2003⁵). La migliore tollerabilità delle formulazioni lipidiche rispetto all'AmB-D, permette una somministrazione di 3-5mg/Kg/die per ev. Dosaggi superiori sono stati utilizzati in pazienti che non rispondevano alla terapia standard. Walsh e collaboratori hanno osservato che l'AmB-L al dosaggio di 15mg/Kg al giorno era efficace e ben tollerato. E' indicato in pediatria senza limiti di età (efficacia e tollerabilità ben documentata nei neonati).

TAB. 5 - Amfotericina desossicolato. Indicazioni autorizzate in ITALIA (2007)

Formulazioni Lipidiche (Ambisome, Albectet)

- Terapia empirica in pazienti con sospetta IFI
- Terapia mirata delle IFI
- Terapia di salvataggio nei pazienti refrattari (si definisce refrattario il paziente in cui l'IFI progredisce o non migliora dopo almeno 7 giorni di terapia a dosi curative).
- Intolleranza ad altri agenti antifungini.

B) DERIVATI AZOLICI

I derivati azolici sono distinti in imidazolici, che contengono due atomi di azoto nell'anello azoico, e triazolici, che ne contengono tre. Questi composti hanno in comune lo spettro e l'attività antifungina. L'effetto inibitorio è riferibile alla presenza di anelli aromatici in posizione N1 nell'anello azolico. Il principale meccanismo d'azione consiste nell'inibizione dell'enzima 14 alfa-steroldemetilasi dipendente dal citocromo P450, che interrompe un percorso metabolico vitale per il fungo, ossia la conversione del lanosterolo in ergosterolo. La deplezione di ergosterolo (un regolatore della fluidità della membrana cellulare micotica) insieme all'accumulo di precursori dell'ergosterolo, conduce alla distruzione dell'integrità della membrana cellulare fino a provocare la lisi cellulare del micete. I derivati triazolici hanno un'attività d'inibizione più selettiva rispetto agli imidazolici nei confronti dei microsomi fungini, il che comporta una minore tossicità sulla sfera endocrina. I derivati azolici presentano anche un'attività antibatterica verso cocci e bacilli Gram-positivi, *Nocardia spp.* ed *Actinomyces* ed alcuni protozoi (*Trichomonas vaginalis*, *Naegleria spp.* ed *Acanthamoeba*). Imidazolici come il clotrimazolo, il miconazolo ed il tioconazolo mostrano buona attività nell'uso topico, mentre hanno una modesta attività nella somministrazione parenterale. Per la loro struttura fortemente idrofobica e per la presenza di gruppi esposti all'attacco metabolico, questi composti presentano grandi volumi di distribuzione e sono attivamente metabolizzati, con il risultato di livelli ematici bassi e scarsamente persistenti. Un altro imidazolico, il Ketoconazolo, rappresenta un composto nettamente migliorato rispetto a quelli precedentemente menzionati per la minore lipofilia e per l'ottimo assorbimento orale; esso è altrettanto attivamente metabolizzato, in quanto meno dell'1% della dose somministrata presenta escrezione urinaria in forma immodificata. La formulazione per uso parenterale non è disponibile a causa della sua scarsa solubilità in solventi acquosi.

I problemi connessi all'impiego degli imidazoli non sono tuttavia soltanto di tipo farmacocinetico; il miconazolo ha limiti d'attività verso *Candida albicans*. Inoltre gli imidazoli, oltre ad interferire con il metabolismo degli steroli della membrana fungina, interferiscono anche con quello del colesterolo e degli ormoni steroidei dell'ospite. I triazoli, rispetto agli imidazoli, presentano una più alta selettività del meccanismo d'azione con una grande affinità per il citocromo P450 dei funghi sensibili ed una bassa attività su quello umano.

1) Fluconazolo

Il fluconazolo (FLU) ha un'elevata efficacia sia nelle infezioni fungine sistemiche che in quelle superficiali. Le caratteristiche del farmaco sono rappresentate da basso peso molecolare, solubilità in acqua, cinetica lineare, basso legame proteico, elevata biodisponibilità, ridotto grado di

metabolizzazione e lunga emivita plasmatica. Esso presenta un'eccellente attività in vivo dopo somministrazione per via orale, endovenosa, intraperitoneale o sottocutanea. Raggiunge e mantiene a lungo nei tessuti periferici concentrazioni uguali o di poco inferiori a quelle plasmatiche, il che assicura risultati clinici anche nella terapia delle infezioni fungine della cute e degli annessi. I dati di farmacocinetica (eccellente concentrazione anche dopo una singola dose) nel liquido cefalorachidiano hanno un importante significato nel trattamento della meningite da *Cryptococcus neoformans* nei pazienti affetti da AIDS. Le concentrazioni raggiunte nella saliva e nelle secrezioni vaginali, simili a quelle plasmatiche, costituiscono un buon presidio nella terapia della candidosi orofaringea, esofagea e vaginale. Inoltre, FLU è indicato nella terapia delle candidemie e delle candidurie. Può essere utilizzato nella profilassi e terapia delle complicanze infettive da lieviti nei pazienti con emopatie e neoplasie. Il FLU non è attivo verso gli Aspergilli e la *Candida krusei*, mentre è dose dipendente per la *Candida glabrata*. Il farmaco non è tossico, è privo d'attività mutagenica ed è generalmente ben tollerato. La posologia e la durata della terapia nei diversi tipi di candidiasi sono riportate in Tab. 12. Una review di Voss (EJCMID 1999)⁶ sulla terapia con FLU ad alte dosi in pazienti con infezioni fungine gravi ha evidenziato che gli studi pubblicati depongono a favore dell'impiego selettivo a dosi fino a 1600 mg/die in pazienti con lieviti difficili da trattare e con micosi invasive profonde.

TAB. 6 - Fluconazolo. Indicazioni autorizzate in ITALIA (2007)

- Profilassi
- Terapia empirica in pazienti con sospetta IFI
- Terapia mirata delle IFI
- Terapia di salvataggio
- Intolleranza ad altri agenti antifungini.

2) Itraconazolo

Lo spettro d'azione dell'itraconazolo (ITRA) è simile al FLU ma con attività anche verso *Aspergillus spp.* ITRA è scarsamente assorbito dopo somministrazione orale. La dissoluzione dell'ITRA è favorita dall'ambiente acido, pertanto il farmaco va assunto in corrispondenza dei pasti, quando l'acidità gastrica è al massimo permettendo un assorbimento ottimale. Viene escreto sotto forma di numerosi metaboliti fecali ed urinari. E' ben tollerato, non ha effetti mutageni e, al di fuori di un'ipersensibilità generale verso i derivati azolici ed in gravidanza, non esistono controindicazioni al suo impiego.

TAB. 7 - Itraconazolo. Indicazioni autorizzate in ITALIA (2007)

Per os

- Profilassi
- Terapia mirata delle IFI
- Terapia di salvataggio
- Intolleranza ad altri agenti antifungini.

3) Voriconazolo

Il voriconazolo (VOR) è un triazolico di nuova generazione che differisce dal FLU per l'aggiunta di un gruppo metilico alla struttura propilica e per la sostituzione di uno dei due anelli triazolici con un gruppo 4-fluoropirimidinico. Le caratteristiche che ne derivano sono le seguenti: ampio spettro d'azione; attività fungicida nei confronti di molti ceppi fungini (*Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.* e specie fungine rare); non è efficace verso gli zigomiceti. Presenta elevata biodisponibilità per via orale (96%); elevata e rapida diffusione nell'organismo incluso il sistema nervoso centrale; buon profilo di tollerabilità. VOR si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (58%). Il volume di distribuzione allo "steady state" è di 4,6 litri, il che suggerisce un'estesa distribuzione nei tessuti. Presenta un'ampia distribuzione nel liquido cefalo-rachidiano ed in diversi tessuti quali: polmone, cuore, cervello, rene, fegato, milza. E' metabolizzato da isoenzimi epatici con formazione di diversi metaboliti ed eliminato per via epatica, mentre meno del 2% è eliminato immutato nelle urine. L'emivita terminale del farmaco dipende dalla dose ed è circa di 6 ore dopo somministrazione di 200 mg per via orale. I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che VOR, sia in forma orale che endovenosa, presenta una tollerabilità accettabile nei pazienti immunocompromessi con infezioni fungine disseminate (Denning CID 2002⁷, Walsh Ped Inf Dis 2002⁸). Studi di comparazione con differenti molecole antifungine hanno evidenziato che VOR presenta un'efficacia simile a FLU nella terapia della candidasi esofagea (Ally CID 2001⁹) ed è in grado di prevenire le riacutizzazioni micotiche durante il trattamento empirico dei pazienti febbrili neutropenici (Walsh NEJM 2002¹⁰). VOR ha presentato risultati positivi nel trattamento di pazienti con aspergillosi invasiva primaria rispetto ad AmB (Herbrecht NEJM 2002¹¹). I dati della letteratura hanno evidenziato l'efficacia del VOR nei confronti di patogeni emergenti quali *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* e *Paecilomyces spp.* (Munoz CID 2000¹², Hilmarsson SJID 2000¹³). Inoltre, VOR è risultato essere efficace e ben tollerato nella cura delle IFI refrattarie o di quelle poco frequenti (Perfect CID 2300¹⁴). VOR rappresenta il trattamento di scelta nelle IFI intracerebrali per la sua buona penetrazione nel sistema nervoso centrale. Non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.

TAB. 8 - Voriconazolo. Indicazioni autorizzate in ITALIA (2007)

Indicazioni autorizzate in ITALIA (2007)

VORICONAZOLO

- Terapia mirata
- Terapia di salvataggio
- Intolleranza ad altri agenti antifungini.

4) Posaconazolo

Il posaconazolo (POS) è un triazolico ad ampio spettro, con attività verso gli agenti fungini responsabili di IFI. POS ha interazioni farmacologiche meno significative rispetto agli altri agenti azolici. Ha una buona tollerabilità, una limitata interazione sul sistema enzimatico CYP450 e sugli altri (CYP1A2, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C19). Disponibile in somministrazione orale è generalmente ben-tollerato ed attivo verso un ampio range di agenti fungini. In due recenti trial ha evidenziato di essere superiore al fluconazolo ed all'itraconazolo nella prevenzione delle infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio (Cornely N Engl J Med 2007¹⁵, Ullmann N Engl J Med 2007¹⁶). In studi di terapia di salvataggio ha mostrato una significativa attività in quadri clinici di aspergillosi invasiva e di altri patogeni opportunisti (Patterson Lancet 2005¹⁷, Walsh CID 2007¹⁸, Raad II

CID 2007¹⁹). Un potenziale vantaggio rispetto ad altre molecole è la sua attività verso gli zigomiceti. L'attività di POS in profilassi è riportata in Tab. 11.

TAB. 9 - Posaconazolo. Indicazioni autorizzate in ITALIA (2007)

Profilassi pazienti a rischio (BMT, AML, MDS, GvHD)

- Candidosi orofarinea
- Terapia di salvataggio
- Intolleranza ad altri agenti antifungini.

C) ECHINOCANDINE

Caspofungin (CASP) è l'unica molecola della famiglia delle Echinocandine attualmente disponibile in Italia. Fungicida nei confronti dei lieviti e fungistatica verso i funghi filamentosi (Fig. 3), è concentrazione dipendente.

FIG. 3

ATTIVITA' ANTIFUNGINA DI CASPOFUNGINA			
ALTAMENTE ATTIVO	MOLTO ATTIVO	A VOLTE ATTIVO	INATTIVO
Candida albicans	Candida parapsilosis	Coccidioides immitis	Zygomycetes
Candida glabrata	Candida guilliermondii	Blastomyces dermatitidis	Cryptococcus neoformans
Candida tropicalis	Aspergillus fumigatus	Scedosporium spp	Fusarium spp
Candida krusei	Aspergillus flavus	Paecilomyces variotii	Trichosporon spp
Candida kefyr	Aspergillus terreus	Histoplasma capsulatum	
Pneumocystis carinii*	Candida lusitanae		

*Attivo solo verso la forma cistica, da usare solo in profilassi

Denning DW, Lancet, 2003²⁰

È un composto sintetico lipopeptidico, che presenta un meccanismo d'azione basato sull'inibizione della sintesi del 1,3-β-D-glucano. Poiché le cellule di mammifero non contengono il 1,3-β-D-glucano, la sua azione antifungina è selettiva. CASP è somministrabile solo per via endovenosa. L'attività di CASP verso gli agenti fungini è riportata in Tab 5. Uno studio randomizzato ha mostrato che CASP era

efficace almeno quanto AmB-D nel trattamento della candidemia e della candidiasi invasiva e raccomandata come terapia di prima linea nella candidiasi (Mora-Duarte NEJM 2002²¹). Ulteriori studi hanno confermato la significativa attività della molecola nel trattamento della candidiasi invasiva (specialmente se sostenuta da specie non-albicans) anche in pazienti trattati precedentemente con altri presidi antifungini (Zaas, AJM 2006²²). Nella terapia empirica di pazienti neutropenici febbrili è stato osservato che CASP era efficace quanto AmB-L ma meglio tollerata (Walsh NEJM 2004²³). Inoltre CASP si è dimostrata utile come terapia di salvataggio per l'aspergillosi invasiva nei pazienti con infezione refrattaria alla terapia standard (Maertens CID 2004²⁴).

TAB. 10 - Caspofungin. Indicazioni autorizzate in ITALIA (2007)

- Terapia empirica
- Terapia mirata
- Terapia di salvataggio
- Intolleranza ad altri agenti antifungini.

TERAPIA ANTIFUNGINA DI COMBINAZIONE

Scopo dell'associazione in terapia di due o più farmaci con spettri di azione differente è quello di ottenere un'attività antifungina sinergica con una tossicità meno elevata. I vantaggi e gli svantaggi della terapia di combinazione antifungina sono riportati in Fig. 4.

FIG. 4

COMBINAZIONE TERAPIA ANTIFUNGINA	
■ VANTAGGI • Aumentata attività antifungina (Additività, Sinergia) • Decremento della resistenza al farmaco antifungino • Incremento dello spettro di attività • Aumento della distribuzione tissutale dei due farmaci • Riduzione della tossicità relativa al farmaco in particolare se il dosaggio di un farmaco tossico può essere ridotto	■ SVANTAGGI • Diminuita attività antifungina (Antagonismo) • Incremento della tossicità relativa al farmaco • Incrementato rischio di interazioni farmaco-farmaco • Incremento del costo rispetto alla monoterapia

D'Antonio, 2008

La British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party, 1994 aveva sconsigliato la combinazione AmB e azoli perchè aveva mostrato antagonismo in vitro. Al contrario, un trial clinico che comparava alte dosi di FLU più placebo verso FLU più AmB ha evidenziato una maggiore efficacia nella terapia delle candidiasi disseminate nei pazienti trattati con la combinazione (Rex CID 2003²⁵). La terapia di combinazione è adottata con successo nelle infezioni sostenute da *Cryptococcus spp* (Saag CID 2000²⁶, Baddley Drugs 2005²⁷). Nella terapia di combinazione dell'aspergillosi invasiva, la disponibilità di farmaci quali le echinocandine con bersagli molecolari differenti e complementari rispetto ai polieni ed agli azoli offre la possibilità teorica di effetti sinergici. Mancano, allo stato attuale, dati di studi randomizzati e controllati riguardanti ampie casistiche nell'ambito del trattamento in prima linea per valutare il ruolo della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia in pazienti ad alto rischio. In assenza di questi dati, l'impiego routinario della terapia antifungina di combinazione è sconsigliato ed il suo utilizzo è giustificato solo in presenza di diagnosi di IFI certa non responsiva alla monoterapia.

PROFILASSI ANTIFUNGINA

Non esistono linee guida standard di profilassi antifungina per i pazienti ad alto rischio. FLU ha dimostrato di essere efficace verso *Candida spp*. ITRA e POS hanno determinato una minore incidenza di infezioni da funghi filamentosi. VOR, sebbene non approvato per la profilassi, è stato utilizzato in molte Istituzioni per questa indicazione con il risultato di un'aumentata incidenza di infezioni sostenute da zigomiceti. AmB-L e CASP sono state utilizzate in profilassi in pazienti con precedente IFI successivamente sottoposti a BMT o chemioterapia intensiva. I farmaci utilizzati in profilassi sono riportati in Tab. 11.

TAB. 11

FARMACI ANTIFUNGINI IN PROFILASSI

Amfotericina B

- Non efficace a prevenire le infezioni da aspergillus quando è stato comparato con placebo (Meta-analysis Bow Cancer 2002²⁸)
- Viene utilizzato in alcune istituzioni in profilassi nei pazienti precedentemente trattati per provata IFI quando devono essere sottoposti a nuovo trattamento chemioterapico o a trapianto di cellule staminali
- Mancano dati clinicamente significativi nell'utilizzo per aerosol nella profilassi dell'aspergillosi polmonare

Fluconazolo

- Non efficace dopo il trattamento mielosoppressivo nelle leucemie acute, ma solo nella fase immediata che segue il trapianto allogenico con cellule staminali (Goodman NEJM 1992²⁹, Slavin JID 1995³⁰)
- Efficace solo verso la *Candida spp*. (escluso *C. krusei* e *C. glabrata*)
- Può essere utilizzato in pazienti non onco-ematologici (AIDS e ICU)

Itraconazolo

La soluzione orale può determinare la diminuzione delle infezioni da aspergillus in pazienti con emopatie maligne (Morgenstern Br J Haematol 1999³¹, Vardakas et al. Br J Haematol. 2005³²)

Inconvenienti:

- Scarsa biodisponibilità

➤ Tossicità

Voriconazolo

Non esistono studi randomizzati per accertarne l'efficacia in profilassi

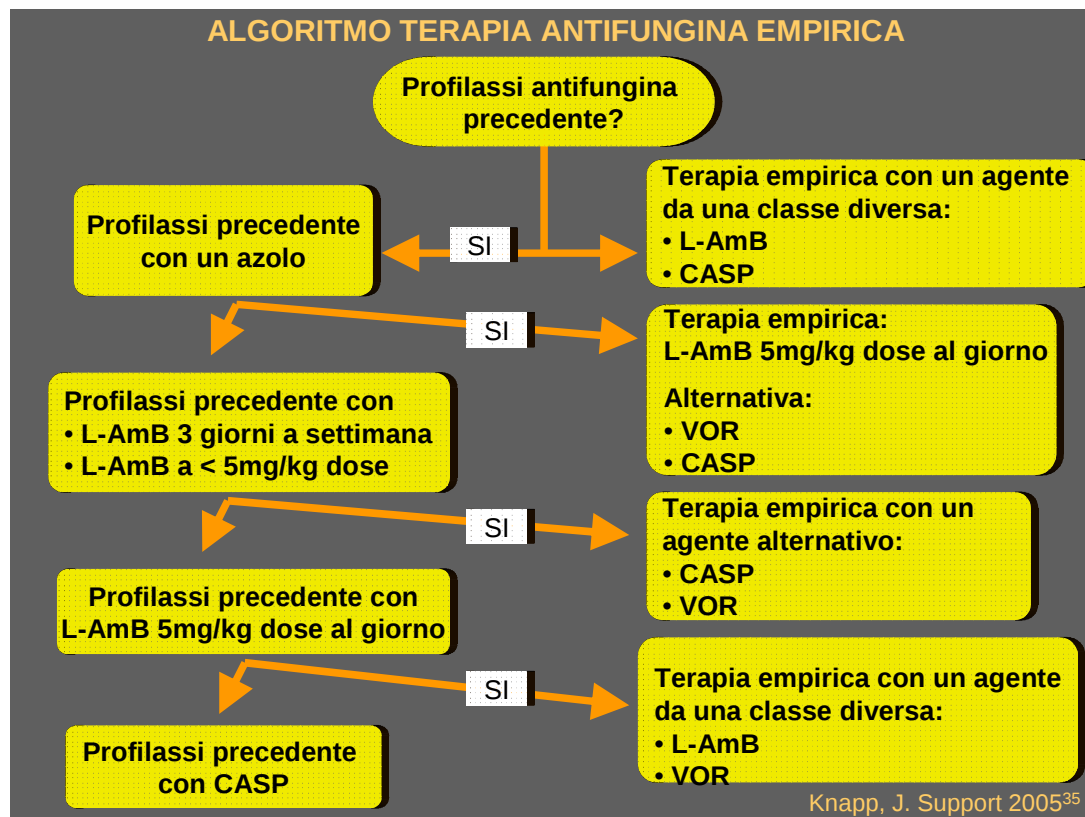
Posaconazolo

E' indicato nella profilassi per: a) pazienti con leucemia mieloblastica (LMA) acuta o sindromi mielodisplastiche (MDS) con previsione di neutropenia severa prolungata; b) soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (BMT) in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD).

TERAPIA ANTIFUNGINA EMPIRICA

In accordo con le linee guida (Walsh NEJM 2002³³) nella gestione del paziente neutropenico si raccomanda di iniziare la terapia antifungina empirica dopo 5-7 giorni di febbre non responsiva agli antibiotici ad ampio spettro. La terapia antifungina empirica trova giustificazione per i seguenti motivi: alta incidenza di morbilità e mortalità per IFI; insufficienza dei presidi diagnostici micologici (gli esami colturali sono utili solo per *Candida* spp, quasi mai specifici per i funghi filamentosi, mentre gli esami non colturali presentano un'alta percentuale di falsi negativi); molte IFI sono diagnosticate solo tardivamente o sul tavolo autoptico; un trattamento tardivo riduce significativamente le percentuali di successo terapeutico. Gli argomenti che depongono contro un uso incontrollato di questo tipo di terapia sono rappresentati da: introduce nel medico una falsa sicurezza riducendo l'urgenza di stabilire una corretta diagnosi; aumenta la tossicità nei pazienti ad alto rischio; non c'è evidenza di essere effettivamente efficace per tutti i pazienti con febbre di origine sconosciuta non responsiva agli antibiotici ad ampio spettro; possibili interazioni degli agenti antifungini con altri farmaci. Pertanto, nei pazienti clinicamente stabili con una aspettativa di un breve periodo di neutropenia può essere corretta una strategia di attesa in quanto il rischio di IFI è contenuto e non giustifica una terapia antifungina potenzialmente tossica. Al contrario, nei pazienti con febbre persistente, condizioni cliniche in peggioramento e lungo periodo di neutropenia la terapia antifungina empirica è fortemente consigliata. I farmaci di scelta per la terapia antifungina empirica sono l'AmB-D (è da tenere presente che il suo principale effetto collaterale, la nefrotossicità, può essere notevolmente contenuto con adeguata idratazione e monitoraggio ed infusione degli elettroliti) o la sua formulazione liposomiale. Uno studio randomizzato ha evidenziato che CASP era equivalente ad AmB-L (risposta clinica circa del 34% in entrambi i bracci dello studio) nella terapia empirica di pazienti con febbre persistente e neutropenia; i risultati a vantaggio di CASP erano la superiorità nel trattamento dei pazienti con IFI presente alla randomizzazione (Walsh NEJM 2004³⁴). CASP è impiegabile in Italia come farmaco di prima linea nella terapia empirica. Gli agenti antifungini da utilizzare in terapia empirica devono essere di classe diversa rispetto a quelli usati in profilassi per lo stesso paziente. Inoltre, un appropriato uso empirico dovrebbe essere instaurato in base alla conoscenza dell'epidemiologia del centro (es. in presenza di colture ambientali con zigomiceti, è sconsigliato l'utilizzo di CASP e AmB in caso di *Aspergillus terreus* o ceppi resistenti di *Aspergillus flavus*). In Fig 5 sono riportati i presidi utilizzabili per la profilassi antifungina.

FIG. 5



TERAPIA PER INFEZIONE POSSIBILE-PROBABILE-PROVATA

Nell'infezione fungina possibile la terapia consigliata (presuntiva) di prima linea è rappresentata da CASP o VOR se c'è evidenza di IFI intracerebrale per la migliore penetrazione nel sistema nervoso centrale. I farmaci di seconda linea sono VOR e AmB-L. E' da tenere presente che CASP non è attivo verso alcuni funghi quali *Cryptococcus* spp, *Fusarium* spp. e zigomiceti. Pertanto, in caso di sospetto di IFI sostenute da questi organismi, CASP non deve essere utilizzato. VOR è attivo verso *Fusarium* spp e *Scedosporium* ma non verso gli zigomiceti. AmB ha un ampio spettro di attività ma può essere meno attivo verso alcuni organismi come *Aspergillus terreus* e alcuni ceppi di *Aspergillus flavus* e *Fusarium* spp. L'algoritmo terapeutico consigliato nelle infezioni probabili (pre-emptive) e provate (mirato) è riportato in Fig 6, mentre l'algoritmo consigliato nella candidemia o altre candidiasi invasive è riportata in Fig. 7.

FIG. 6

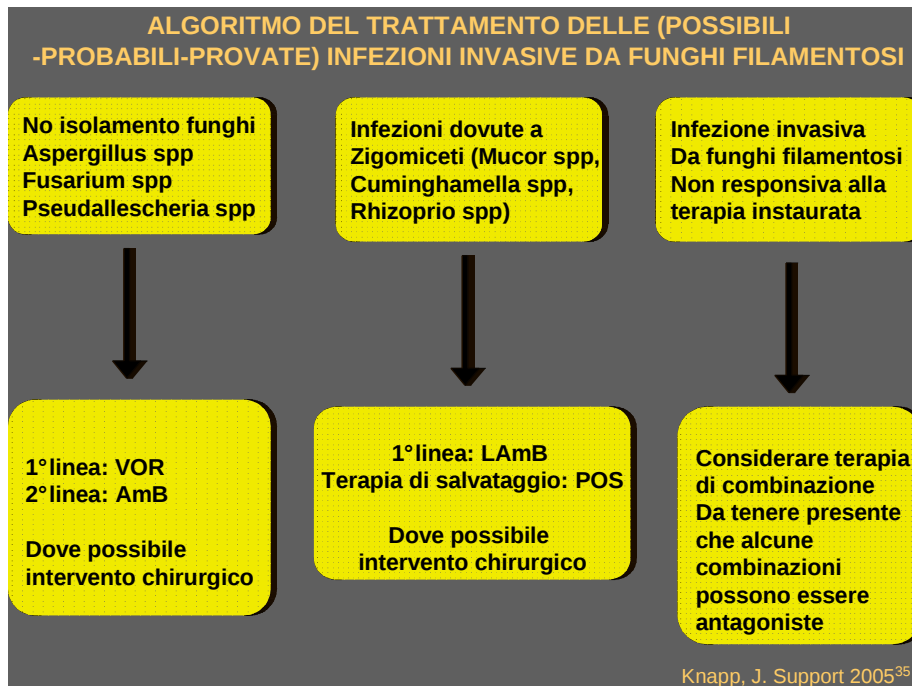
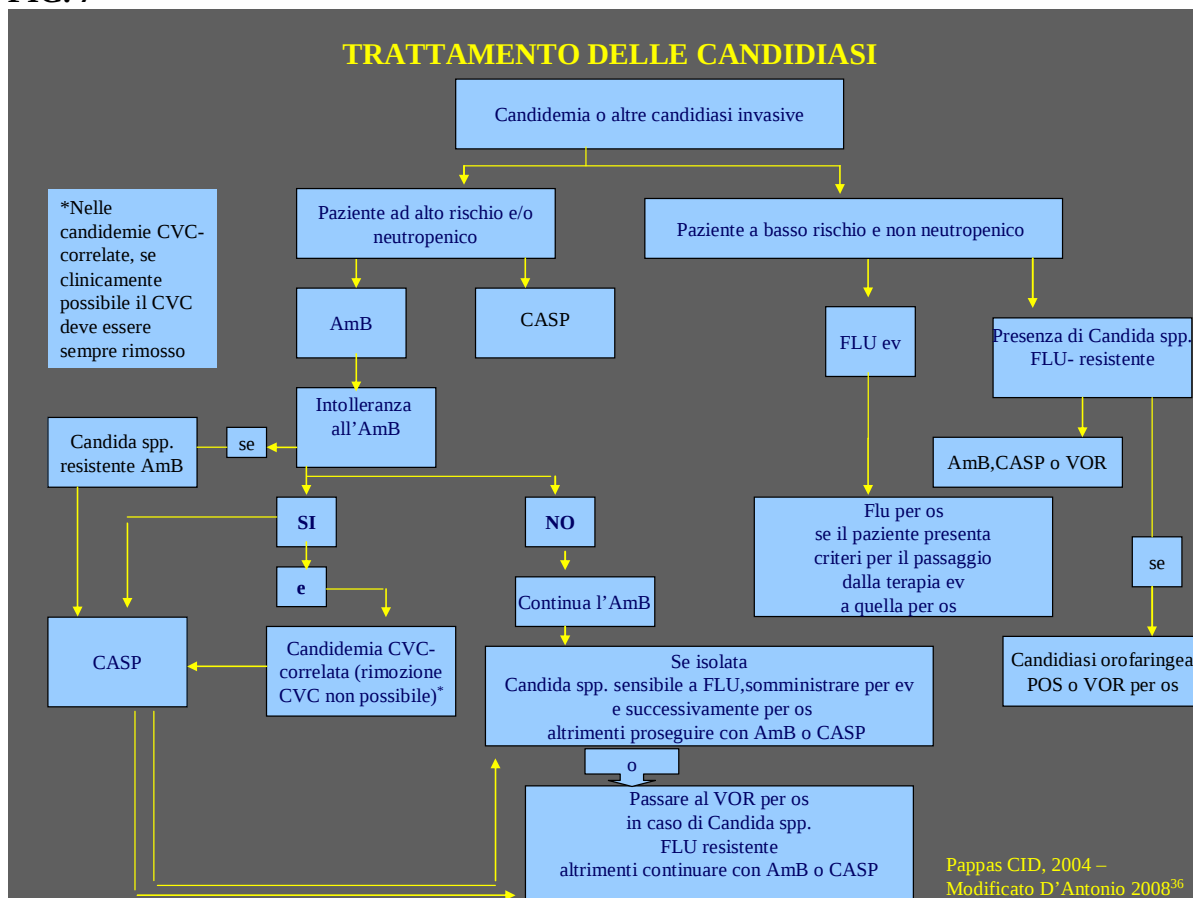


FIG. 7



Infine, le linee guida del trattamento della candidiasi sono riportate in Tab. 12 e quelle per il trattamento delle aspergillosi in Tab. 13.

TAB. 12

LINEE-GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLA CANDIDIASI			
Condizione	Primaria	Alternativa	Durata
Candidemia adulti non neutropenici	AmB 0.6-1.0 mg/kg al giorno ev;o Flu 400-800 mg al giorno ev o per os;o Casp	AmB 0.7 mg/kg al giorno più Flu 800 mg al giorno per 4/7 giorni. poi Flu 800 mg die	14 giorni dopo l'ultima emocoltura positiva e la risoluzione dei segni e dei sintomi
Candidemia bambini	AmB 0.6-1.0 mg/kg al giorno ev;o Flu 6 mg al giorno ogni 12 ore ev o per os	CASP	14-21 giorni dopo la risoluzione dei segni e dei sintomi e ripetute emocolture negative
Candidemia neonati	AmB 0.6-1.0 mg/kg al giorno ev;o Flu 5-12 mg/kg al giorno ev	CASP	14-21 giorni dopo la risoluzione dei segni e dei sintomi e ripetute emocolture negative
Candidemia neutropenici	AmB 0.7-1.0 mg/kg al giorno ev;o LFAmB 3.0-6.0 mg/kg al giorno;o Casp	FLU 6-12 mg/kg al giorno ev o per os	14 giorni dopo l'ultima emocoltura positiva e la risoluzione dei segni e dei sintomi e risolta neutropenia
Candidiasi croniche diffuse	AmB 0.6-0.7 mg/kg al giorno o LFAmB 3-5 mg/kg al giorno	FLU 6 mg/kg al giorno o Casp	3-6 mesi e la risoluzione o calcificazione di lesioni radiologiche
Candidiasi neonatali cutanee diffuse	AmB 0.5-1.0 mg/kg al giorno	FLU 6-12 mg/kg al giorno	14-21 giorni dopo miglioramento clinico
Endocarditi	AmB 0.6-1.0 mg/kg al giorno ev;o LFAmb 3.0-6.0 mg/kg al giorno più 5-FC 25-37.5 mg/kg per os q.i.d.	FLU 6-12 mg/kg al giorno per os o ev;CASP	Almeno 6 settimane dopo la sostituzione di valvola
Candidiasi orofaringea	Clotrimazolo 10 mg 5 volte al giorno;o Nys 200.,000-400,000 U 5 volte al giorno;o FLU 100-200 mg al giorno per os	ITRA 200 mg al giorno per os;o AmB 1 mL q.i.d per os;o AmB >0.3 mg/kg al giorno ev;o CASP 50 mg al giorno ev	7-14 giorni dopo miglioramento clinico
Candidiasi esofagea	FLU 100-200 mg al giorno per os o ev;o Itr 200 mg al giorno	VOR 4 mg/kg b.i.d. ev o per os;o AmB 0.3-7 mg/kg al giorno ev;o CASP	14-21 giorni dopo miglioramento clinico

Peter G. Pappas CID 2004³⁶

TAB. 13

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLE ASPERGILLOSI			
Condizione	Primaria	Alternativa	Osservazioni
Aspergilloso invasiva polmonare	VOR (6 mg/kg per ev ogni 12 ore per 1 giorno, seguito da 4 mg/kg per ev ogni 12 ore; il dosaggio orale è di 200 mg ogni 12 ore)	AmB-L (3-5 mg/kg al giorno per ev), ABLC (5 mg/kg al giorno per ev), caspofungin (70 mg al giorno 1 per ev e 50 mg al giorno per ev dopo), micafungin (100-150 mg al giorno per ev; dose non stabilita), posaconazolo (200 mg 4 volte die inizialmente, poi 400 mg 2 volte die per os dopo stabilizzazione o malattia), ITRA (il dosaggio dipende dalla formulazione)	La prima combinazione terapeutica non è routinariamente raccomandata; attingere ad un altro agente o passare ad un'altra classe di farmaco per una terapia di salvataggio che potrebbe essere considerata per ogni paziente; il dosaggio nei pazienti pediatrici il VOR è di 5-7 mg/kg per ev ogni 12 ore ed il CASP è di 50 mg/m ² al giorno; il dosaggio di POS nei pazienti pediatrici non è stato ben definito;
Aspergilloso invasiva dei seni	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare
Aspergilloso tracheobronchiale	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare
Aspergilloso polmonare cronica necrotizzante (Aspergilloso polmonare invasiva subacuta)	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare	Poiché l'aspergilloso polmonare cronica necrotizzante richiede un percorso terapeutico che si protrae per mesi, la somministrazione orale di Triazolo, così come il VOR e l'ITRA, sarebbe preferita invece della somministrazione di un agente per via parenterale
Aspergilloso del Sistema Nervoso Centrale	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare	Simile all'aspergilloso invasiva polmonare	Questa infezione è associata alla più elevata mortalità tra tutte le differenti tipologie di aspergilloso invasive; interazioni del

			farmaco con terapia anticonvulsivante
<i>Aspergillus</i> infezioni del cuore(endocarditi,pericarditi e miocarditi)		Simile all'aspergillosi invasiva polmonare	Le lesioni endocardiali causate dalle specie di aspergillo richiedono una resezione dell'endocardio; le pericarditi da aspergillo richiedono abitualmente pericardiectomia
<i>Aspergillus</i> osteomieliti e artriti settiche		Simile all'aspergillosi invasiva polmonare	La resezione chirurgica di un osso devitalizzato e della cartilagine è importante a scopo curativo
<i>Aspergillus</i> infezioni dell'occhio (endofthalmiti e cheratiti)	AmB intraoculare indicata con vitrectomia parziale	Simile all'aspergillosi invasiva polmonare;dati limitati con CASP	Una terapia sistemica potrebbe risultare efficace nella gestione di endofthalmiti da aspergillo;l'intervento oftalmologico e il controllo sono raccomandati per tutte le forme di infezioni oculari; per le cheratiti è indicata una terapia topica
Aspergillosi cutanea		Simile all'Aspergillosi invasiva polmonare	E' indicata la resezione chirurgica quando fattibile

Walsh CID, 2008³⁷

BIBLIOGRAFIA

1. EORTC: <http://www.doctorfungus.org/lecture/eortc>
2. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG
Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients.
Br J Haematol. 2000 Aug;110(2):273-84.Review
3. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al.
Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia.
N Engl J Med. 1999 340, 764-771
4. Bowden R, Chandrasekar P, White MH et al.
A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients.
Clin Infect Dis. 2002 Aug 15;35(4):359-66.Epub 2002 Jul 25
5. Linden PK, Coley K, Fontes P et al.
Invasive aspergillosis in liver transplant recipients:outcome comparison of therapy with amphotericin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional amphotericin B.
Clin Infect Dis. 2003 Jul 1 ;37(1) :17-25.Epub 2003 Jun 20
6. Voss A, de Pauw BE
High-dose fluconazole therapy in patients with severe fungal infections.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999 Mar ;18(3) :165-74
7. Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al.
Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis.
Clin Infect Dis. 2002 Mar 1 ;34(5) :563-71.Epub 2002 Jan 22
8. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T et al.
Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children.
Pediatr Infect Dis J. 2002;21:240-48.
9. Ally R, Schurmann D, Kreisel W et al.
A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients.
Clin Infect Dis. 2001 Nov 1 ;33(9) :1447-54.Epub 2001 Sep 26
10. Walsh TJ, Pappas P, Drew Winston J et al.
Voriconazole compared with liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever.
N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):225-234
11. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al.
Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis.
N Engl J Med. 2002;357:408-15

12. Munoz P, Marin M, Tornero P et al.
Successful outcome of *Scedosporium apiospermum* disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy.
Clin Infect Dis. 2000 Dec ;31(6) :1499-501
13. Hilmarisdottir I, Thorsteinsson SB, Asmundsson P et al.
Cutaneous infection caused by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient :treatment with voriconazole.
Scand J Infect Dis. 2000 ;32(3) :331-2.
14. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ et al.
Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections.
Clin Infect Dis. 2003 May 1 ;36(9) :1122-31.Epub 2003 Apr 22
15. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al.
Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia.
N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):348-59.
16. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al.
Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease.
N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):335-47.
17. Patterson TF
Advances and challenges in management of invasive mycoses
Lancet. 2005 Sep 17-23;366(9490):1013-25.Review
18. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF et al.
Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy:an externally controlled trial.
Clin Infect Dis. 2007 Jan 1 ;44(1):2-12.Epub 2006 Nov 28
19. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB et al.
Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections.
Clin Infect Dis. 2006 Jun 15 ;42(12) :1726-34.Epub 2006 May 8
20. Denning DW
Echinocandin antifungal drugs.
Lancet. 2003 Oct 4;362(9390):1142-51
21. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al.
Confronto tra caspofungin e amfotericina B nel trattamento della candidiasi invasiva.
N Engl J Med. 2002 Dec 19;347(25):2020-29
22. Zaas AK, Dodds Ashley ES, Alexander BD et al.
Caspofungin for invasive candidiasis at a tertiary care medical center.
Am J Med. 2006 Nov;119(11):993.e 1-6
23. Walsh TJ, Teppler H, Gerald R et al.

- Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia.
N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1391-1402
24. Maertens J, Raad I, Petrikos G et al.
Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy.
Clin Infect Dis. 2004 Dec 1 ;39(11) :1563-71.Epub 2004 Nov 9
 25. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW et al.
A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects.
Clin Infect Dis. 2003 May 15 ;36(10) :1221-8.Epub 2003 May 8
 26. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA et al.
Practice guidelines for the management of cryptococcal disease.
Clin Infect Dis. 2000 Apr ;30(4) :710-8.Epub 2000 Apr 20
 27. Baddley JW, Pappas PG
Antifungal combination therapy:clinical potential.
Drugs. 2005;65(11):1461-80.Review
 28. Bow EJ, Laverdière M, Lussier N et al.
Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients:a meta analysis of randomized-controlled clinical trials.
Cancer. 2002 Jun 15;94(12):3230-46
 29. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al.
A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation.
N Engl J Med. 1992 Mar 26;326(13):845-51
 30. Slavin MA, Osborne B, Adams R et al.
Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation:a prospective, randomized, double-bd study.
J Infect Dis. 1995 Jun ;171(6) :1545-52
 31. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG et al.
A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies.U.K.
Br J Haematol. 1999 Jun;105(4):901-11
 32. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME
Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies:a meta-analysis of randomised-controlled trials.
Br J Haematol. 2005 Oct;131(1):22-8
 33. Walsh TJ, Pappas P, Drew Winston J et al.

- Voriconazole compared with liposomal Amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever.
N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):225-234
34. Walsh TJ, Teppler H, Gerald R et al.
Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia.
N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1391-1402
35. Knapp KM, Flynn PM
Newer treatments for fungal infections.
J Support Oncol. 2005 Jul-Aug;3(4):299-300
36. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD et al.
Guidelines for treatment of candidiasis
Clin Infect Dis. 2004; 38: 161-89
37. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al.
Treatment of aspergillosis :clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America.
Clin Infect Dis. 2008; 46 :327-60
38. D'Antonio D. : il testo, le figure e le tabelle fanno riferimento in parte alle lezioni tenute nei corsi delle scuole di specializzazione di Ematologia, Malattie Infettive, Igiene e Reumatologia dell'Università " G. D'Annunzio" di Chieti.