

information for authors, readers and subscribers

Haematologica Reports (ISSN 1824-9337) publishes papers on all areas of experimental and clinical hematology; mainly, reports from important meetings on experimental and clinical aspects of hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and serves the scientific community strictly following the World Association of Medical Editors (WAME) recommendations on publication ethics policies for medical journals (www.wame.org/pubethicrecom.htm). Manuscripts should be prepared according to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and fully available online (<http://www.icmje.org>).

Galley Proofs and Reprints. Galley proofs should be corrected and returned by email, fax or express delivery within 72 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will require editorial re-evaluation and will be possibly charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Reprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

Haematologica Reports costs € 35,00 each printed issue. All issues are available free of charge online at URL: www.haematologicareports.org after one month of publication.

Advertisements. Contact the Advertising Manager, Haematologica Reports, c/o Ferrata Storti Foundation, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721. E-mail: info@ferrata-storti.org).

Contacts: Haematologica Reports Office, Strada Nuova 134, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.531182, fax +39.0382.27721, E-mail: info@haematologicareports.org).

Disclaimer. Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

Director-in-charge: Prof. Edoardo Ascari; Autorizzazione del Tribunale di Pavia n. 63 del 5 marzo 1955.
Editing: ♠ Medit snc - Medical Editions, via A. Fogazzaro 5, Voghera, Italy
Printing: Tipografia PI-ME, via Vigentina 136, Pavia, Italy
Printed in February 2006

editorial board

Editor-in-Chief
Edoardo Ascari (Italy)

Members
*Michael Hallek (Germany), Stefan Lethagen (Sweden), Marco Cattaneo (Italy), Giuseppe Leone (Italy),
Francesco Lo Coco (Italy), Pier Luigi Zinzani (Italy), Anna Falanga (Italy), Benjamin Brenner (Israel),
Frederick R. Rickles (USA), Enrica Morra (Italy), Francesco Baudo (Italy), Douglas E. Joshua (Sydney)*



[haematologica reports]
2006;2(2):1-18

CORRADO GIRMENIA

*Dipartimento di Biotecnologie
Cellulari ed Ematologia,
Università "La Sapienza", Roma*

La terapia antifungina empirica in oncoematologia: criteri di scelta

La terapia antifungina empirica viene largamente impiegata da due decenni nei pazienti affetti da patologie oncoematologiche in corso di febbre e neutropenia.¹ L'elevata letalità correlata alle micosi invasive e l'utilità di un trattamento precoce hanno indotto ad adottare anche per gli antifungini la stessa politica già impiegata con successo nella terapia antibatterica. In realtà i risultati positivi ottenuti per le infezioni batteriche non lo sono stati per le infezioni fungine per le quali si è in cerca di nuove strategie con l'impiego di nuovi antifungini ma soprattutto con la rivalutazione critica degli approcci terapeutici, compreso lo stesso uso empirico della terapia antimicotica.

L'utilizzo ormai universalmente riconosciuto della terapia antifungina empirica, tuttavia, non deriva da evidenze scientifiche solide e confermate negli anni. Storicamente, il primo studio randomizzato di terapia antifungina empirica risale al 1982, quando Pizzo e coll.² hanno condotto un trial clinico di terapia antibatterica e antimicotica in pazienti con neutropenia febbrile con l'intento di dare risposta a due importanti quesiti clinici:

- 1) la terapia antibatterica deve essere proseguita se la febbre persiste?
- 2) Pur continuando il trattamento antibatterico, è indicato iniziare empiricamente anche un trattamento antifungino?

Questi quesiti, paradossalmente non sono stati ancora risolti in quanto, di fatto, continuano a rappresentare ancora importanti dilemmi che quotidianamente affrontiamo nella gestione clinica dei pazienti oncoematologici. Lo studio di Pizzo e coll. ha tentato di dare una risposta valutando solo 50 pazienti con febbre persistente da 7 giorni ed ottenendo i risultati sintetizzati nella Tabella 1. In totale, un numero maggiore di infezioni fungine è stato documentato nei pazienti che non avevano ricevuto terapia con amfotericina B (AmB) desossicolato mentre non vi era alcuna differenza in termini di mortalità. Nonostante i risultati di discutibile valore scientifico, se considera-

mo il numero esiguo di pazienti arruolati nello studio, gli autori concludevano che la terapia antifungina empirica sembrava utile nella riduzione delle infezioni fungine documentate ma che, in considerazione del profilo di tossicità del farmaco, si rendeva necessario riservare tale trattamento alle categorie a maggiore rischio.

Alcuni anni dopo, nel 1989, veniva pubblicato uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico dell'EORTC che confrontava 68 pazienti trattati empiricamente con AmB desossicolato e 64 pazienti di controllo non trattati (Tabella 1).³ Nel gruppo di pazienti non trattati con antifungino venivano diagnosticate un maggior numero di infezioni fungine e, soprattutto, solo in questo gruppo sono avvenuti 4 decessi per infezione fungina disseminata.

Dall'esperienza condotta dall'EORTC ad oggi non sono stati più effettuati studi prospettici randomizzati disegnati per confermare l'utilità dell'uso della terapia antifungina empirica, al contrario, la validità di questo approccio non è stata più messa in discussione e, di fatto, tutti i nuovi farmaci antifungini sistemici alternativi all'AmB desossicolato sono stati sperimentati primariamente per questa indicazione.

Al di là di queste considerazioni, l'approccio terapeutico empirico alla neutropenia febbrile ha subito negli anni una evoluzione di tipo metodologico anche alla luce dei progressi nella diagnostica delle infezioni fungine e della esperienza clinica che è progressivamente maturata nei vari centri di oncoematologia. L'indicazione all'inizio di un trattamento antifungino empirico non sembra essere più dettata da un puro conteggio dei giorni di piressia ma anche dalla valutazione clinica del singolo paziente. A tal riguardo, le linee guida dell'IDSA pubblicate nel 2002 sottolineano come la persistenza di febbre in corso di neutropenia non debba essere considerata l'unico criterio all'inserimento della terapia antifungina empirica (Figura 1a e 1b).¹ Infatti, nei casi di febbre persistente dopo 5-7 giorni di adeguata terapia antibatterica in un

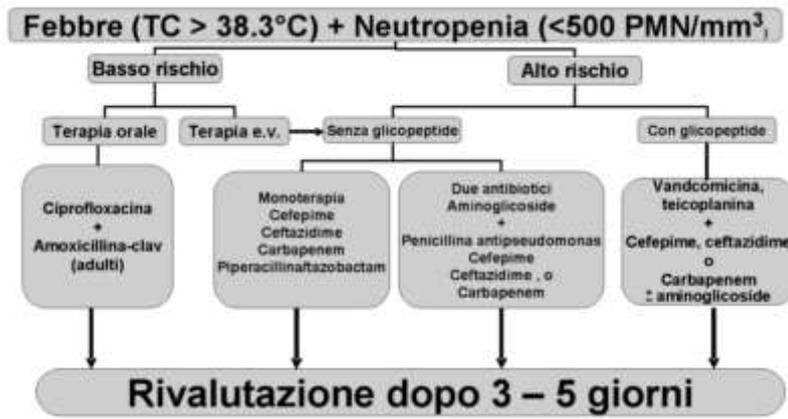


Figura 1a. Algoritmo della terapia antibiotica empirica nella neutropenia febbrile.¹ 2002 IDSA Guidelines.



Figura 1b. Algoritmo della terapia antibiotica empirica nella neutropenia febbrile.¹ 2002 IDSA Guidelines.

paziente clinicamente stabile o con un prevedibile breve periodo di neutropenia può essere corretto un atteggiamento di attesa in quanto, in queste condizioni cliniche, il rischio di una sottostante grave infezione fungina è molto contenuto e non giustifica un trattamento antimicotico potenzialmente tossico o costoso. Al contrario, nei casi di febbre persistente associata a condizioni cliniche in peggioramento, in assenza di segni di infezione batterica e con previsione di un periodo di neutropenia ancora lungo, l'uso della terapia antifungina empirica è consigliato.

Le maggiori critiche alla terapia antifungina empirica derivano dalla difficoltà di capire se il paziente trattato empiricamente per una febbre persistente è effettivamente affetto da una infezione micotica il cui unico segno è rappresentato dalla febbre. Il rischio è che un numero elevato di episodi febbrili refrattari alla terapia antibatterica ad ampio spettro possa essere dovuto ad eziologie, infettive e non, diverse da una infezione fungina, quindi il trattamento antimicotico in questi casi risulterebbe gravato di inutili costi e potenziale tossicità. Le cause di febbre in un paziente neutropenico sono molteplici e solo in una minoranza dei casi viene documentata l'eziologia. In particolare, l'origine fungina di un episodio febbrile persistente in corso di neutropenia sembra essere non superiore al

45% dei casi ed il restante 55% sembra essere dovuto ad altri patogeni (batteri resistenti, virus, parassiti) e a cause non infettive (GVHD, febbre da farmaci, febbre da malattia neoplastica, cause non definite) (Tabella 2).⁴ Alla luce di questi dati sembra evidente che in un numero non indifferente di pazienti con febbre non rispondente a terapia antibatterica il trattamento antifungino potrebbe essere improprio.

Una soluzione a questo problema potrebbe essere il miglioramento dell'approccio diagnostico che non solo potrebbe aumentare il numero di documentazioni di infezione fungina, ma soprattutto dovrebbe essere in grado, con ragionevole valore predittivo, di escludere la presenza di una infezione micotica, evitando quindi il classico trattamento antifungino empirico. L'efficacia diagnostica dei moderni mezzi radiologici (TAC ad alta risoluzione) e dei metodi microbiologici non colturali (galattomannano di *Aspergillus* e PCR) sembra aver raggiunto livelli molto elevati, tali da rendere sempre più sensibile l'approccio diagnostico delle infezioni fungine anche in senso negativo. In pratica, un paziente neutropenico febbrile con TAC del torace negativa, assenza di galattomannano dosabile nel sangue e negatività dei comuni esami colturali ha una elevata probabilità di non essere affetto da una micosi invasiva, pertanto in tal caso potrebbe essere evita-

Tabella 1. Primi studi randomizzati di terapia antifungina empirica.

Autore, anno (ref)	Criteri di arruolamento	Trattamento	N. totale pazienti	N. di infezioni fungine (%)	N. di decessi per infezione fungina (%)
Pizzo et al, 1982 ²	7 giorni di neutropenia febbrile	AmB 0,5 mg/kg/die	18	1 (6)	1 (6)*
		Vs			
		Continuazione sola terapia antibatterica	16	5 (31)	2 (13)
		Vs			
		Sospensione di ogni terapia antimicrobica	16	0 (0)	0 (0)
EORTC, 1989 ³	4 giorni di neutropenia febbrile	AmB 0,6 mg/kg/die	68	1	0 (0)**
		Vs			
		Continuazione sola terapia antibatterica	64	6	4 (6)

*p=non significativo; **p=0,05.

Tabella 2. Cause di febbre persistente in pazienti con neutropenia febbrile in trattamento antibatterico ad ampio spettro.⁴

Cause di febbre	Frequenza approssimativa in pazienti ad alto rischio (%)
Infezioni fungine sensibili al trattamento empirico	40
Infezioni fungine resistenti al trattamento empirico	5
Infezioni batteriche (foci criptici e microrganismi resistenti)	10
Toxoplasma gondii, micobatteri, o patogeni "difficili" (legionella, micoplasma, <i>Chlamydia pneumoniae</i> , bartonella)	5
Infezioni virali erpetiche (HSV, CMV, EBV, HHV6, VZV, HSV) e patogeni respiratori (VRS, virus influenzale e parainfluenzale)	5
Graft versus host disease nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali	10
Cause non definite (febbre da farmaci, da chemioterapia, da malattia ematologica, o sconosciuta)	25

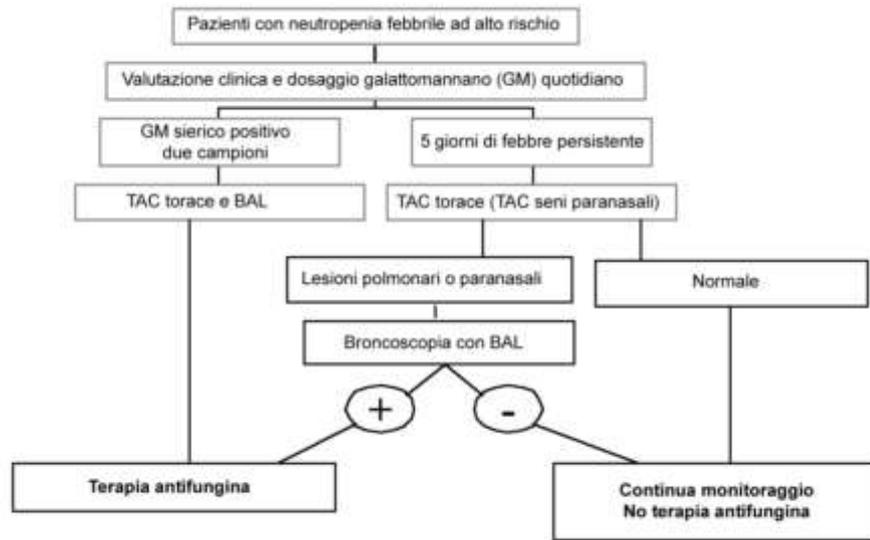
to il trattamento antifungino empirico. Un simile approccio clinico è stato recentemente testato da Maertens e coll in uno studio prospettico in pazienti con neutropenia febbrile in cui il trattamento antifungino veniva iniziato solo in caso di obiettività radiologica o sierologia (*preemptive antifungal therapy*).⁵ L'approccio diagnostico-terapeutico adottato in questo studio è schematizzato nella Figura 2.

In base a tale algoritmo diagnostico il trattamento antifungino veniva riservato solo ai pazienti con almeno due campioni di siero positivi per galattomannano (ad un cutoff di 0,5) o con obiettività radiologica associata ad un isolamento culturale. I pazienti che non presentavano queste caratteristiche venivano ulteriormente monitorizzati senza iniziare alcun trattamento antifungino anche se persistentemente febbrili.

Di 117 episodi di neutropenia febbrile, in ben 41 (35%) casi la febbre persisteva dopo 5 giorni di tera-

pia antibatterica, ma il trattamento antifungino è stato iniziato in soli 10 pazienti (7,7%) che presentavano i criteri clinico-microbiologici sopra descritti. Solo una diagnosi di zigomicosi è sfuggita a tale approccio diagnostico. In sostanza, nella esperienza di Martens, tale algoritmo diagnostico-terapeutico ha permesso di ridurre del 78% l'uso della terapia antifungina empirica con positivi risultati in termini di efficacia terapeutica. In un editoriale di commento a questo studio,⁶ de Pauw ha sottolineato l'esigenza di impiegare la terapia antifungina in base ad evidenze cliniche e microbiologiche e di tentare di abbandonare quindi il classico uso puramente empirico di un farmaco antifungino in pazienti che in oltre il 50% dei casi non sono affetti da una infezione micotica. Gli strumenti diagnostici di cui disponiamo attualmente sembrano permettere il contenimento di un approccio terapeutico antifungino empirico che non solo è gravato di

Figura 2. Algoritmo diagnostico e terapeutico in pazienti neutropenici con febbre persistente.⁵



tossicità e costi, ma che non permette l'ottimizzazione dello stesso trattamento in un'era in cui disponiamo di numerosi farmaci con differente attività antimicrobica e farmacocinetica. Un approccio di terapia antifungina diverso dal trattamento empirico dovrebbe, tuttavia, essere validato in studi prospettici, controllati e multicentrici, che dimostrino la superiorità di tale approccio rispetto alla terapia empirica in quanto singole esperienze monocentriche non controllate non possono offrire evidenze scientifiche in grado di superare un approccio utilizzato da oltre 20 anni. Inoltre, è fondamentale sottolineare che il successo di un approccio terapeutico diverso da quello empirico dipende da un attento e continuo monitoraggio clinico in quanto il ritardo nella diagnosi, quindi nella terapia specifica di una infezione fungina, potrebbe essere tragicamente negativo da un punto di vista prognostico. In sostanza, i centri oncoematologici che non usufruiscono di un adeguato supporto microbiologico e radiologico potrebbero non essere in grado di abbandonare il classico approccio terapeutico antifungino empirico alla neutropenia febbrile.

In conclusione, in attesa di solide evidenze scientifiche in grado di supportare l'esclusivo approccio mirato alle infezioni fungine nei pazienti oncoematologici, la terapia empirica continua a rappresentare una importante strategia nei pazienti neutropenici con febbre resistente al trattamento antibatterico. Grazie ai notevoli sforzi della ricerca farmacologica, in questi ultimi anni vari farmaci hanno arricchito l'armamentario terapeutico antifungino, pertanto, contrariamente al tempo in cui l'AmB desossicolato rappresentava l'unico antifungino a disposizione, oggi possiamo scegliere tra molecole diverse con specifiche caratteristiche farmacologiche. La letteratura scientifica di cui

disponiamo è sicuramente in grado di delineare i diversi aspetti antimicrobici, farmacodinamici e farmacocinetici dei singoli farmaci che dovrebbero essere presi in considerazione nella scelta di una terapia antifungina ottimale.

Gli studi clinici di terapia antifungina empirica

La tossicità associata all'AmB desossicolato ed i limiti di efficacia in particolare nei pazienti oncoematologici ha indotto al confronto con tutti i nuovi antifungini sistemici che negli anni sono stati sperimentati e immessi nel commercio. Infatti, negli ultimi 15 anni tre prodotti lipidici di AmB [AmB liposomiale, AmB in complessi lipidici (ABLC) e AmB in dispersione colloidale (ABCD)], quattro azoli (ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo) ed una echinocandina (caspofungin) sono stati sperimentati in studi controllati multicentrici di terapia empirica.⁷⁻¹⁷

Il primo studio prospettico, randomizzato, pubblicato nel 1991, ha confrontato l'AmB desossicolato con alte dosi di ketoconazolo per os.¹⁰ Lo studio, su 64 pazienti valutabili, ha sostanzialmente dimostrato un fallimento del trattamento con il ketoconazolo che è risultato meno efficace e più tossico dell'AmB desossicolato. L'azolo non è stato di fatto più impiegato in terapia empirica. Negli anni successivi, anche il fluconazolo è stato confrontato con l'AmB desossicolato in tre studi randomizzati nonostante lo spettro di attività limitato ai lieviti che ne rende criticabile l'impiego empirico in pazienti soggetti anche ad infezioni da funghi filamentosi.¹¹⁻¹³ Nella Tabella 3 sono sintetizzati i principali risultati di questi tre studi.

Tabella 3. Fluconazolo vs amfotericina B desossicolato nella terapia empirica della neutropenia febbrile.

Autore, anno (ref)	N. di pazienti	Successo %	Letalità %	Eventi avversi %
Viscoli, 1996 (11)	56 vs 56	76 vs 66	5 vs 4	32 vs 82*
Malik, 1998 (12)	52 vs 48	56 vs 46	27 vs 33	36 vs 67*
Winston 2000, (13)	158 vs 159	68 vs 67	17 vs 21	13 vs 81*

* $p < 0.001$.**Tabella 4. Le formulazioni lipidiche di AmB nella terapia empirica della neutropenia febbrile.**

Autore, anno (ref.)	Farmaco antifungino	N. di pazienti	Successi %	Letalità %	Tossicità renale* %
White, 1998(7)	ABCD	98	50	16	20,4
	Vs				
Walsh, 1999(8)	AmB-desos.	95	43,2	14	53,7
	AmB lipos	343	50,1	7,3	29,4
	Vs				**
	AmB desos.	344	49,4	10,5	49,4
Wingard, 2000(9)	AmB lipos 3 mg	85	40	5,9	29,4
	Vs			**	
	AmB lipos 5 mg	81	42	2,5	25,9
	Vs			**	**
	ABL 5 mg	78	33	14,1	62,8

*Creatinina sierica: $>1,5 \times$ valore basale; ** $p < 0,01$.

Tutti questi studi non hanno dimostrato differenze significative in termini di efficacia tra i due farmaci mentre, come era attendibile, il fluconazolo ha presentato uno spettro di tossicità assolutamente più vantaggioso rispetto all'AmB desossicolato. Probabilmente la bassa incidenza di infezioni da funghi filamentosi è stata determinante nell'efficacia del fluconazolo, infatti, come sottolineato dagli stessi autori l'uso di tale farmaco in terapia empirica dovrebbe essere limitato a categorie di pazienti neutropenici a basso rischio di aspergillosi invasiva come, ad esempio, la popolazione pediatrica non sottoposta a trapianto di cellule staminali nella quale, entro certi limiti, le infezioni da *Candida* rappresentano le principali micosi in corso di neutropenia.

I farmaci antifungini in commercio che posseggono uno spettro di azione simile all'AmB desossicolato, attivi quindi sia nei confronti dei lieviti che dei funghi filamentosi, sono i prodotti lipidici di AmB, gli azoli itraconazolo e voriconazolo e l'echinocandina caspofungin. Tutti questi farmaci sono stati valutati in studi clinici controllati. Sia AmB liposomiale che ABCD hanno dimostrato efficacia paragonabile a quella dell'AmB desossicolato ma tossicità renale notevolmente inferiore (Tabella 4).⁷⁻⁹ L'AmB liposomiale, inoltre ha dimostrato vantaggi significativi in termini di tollerabilità con una minore incidenza di brividi e reazioni febbrili in corso di infusione.⁸ L'AmB liposomiale a due diversi dosaggi (3 e 5 mg/kg/die) è stata confrontata con ABLC dimostrando vantaggi in termini di letalità e di tossicità.⁹ In base ai risultati di questi studi le

Agenzie regolatorie americana (FDA) ed europea (EMA) hanno riconosciuto all'AmB liposomiale l'indicazione nella terapia empirica della febbre persistente in corso di neutropenia.

Le linee guida dell'IDSA pongono l'indicazione all'uso empirico dell'AmB liposomiale nei casi di patologia renale di base o, in terapia di salvataggio in pazienti intolleranti o non rispondenti all'AmB desossicolato.¹ La cautela nell'impiego in prima linea di un farmaco come l'AmB liposomiale che ha dimostrato, rispetto alla formulazione desossicolato il vantaggio della minore tossicità è determinata soprattutto dalla enorme differenza di costo tra i due antifungini che necessariamente deve essere tenuta in considerazione nella complessa politica dell'uso dei farmaci.

Gli azoli itraconazolo e voriconazolo sono farmaci antifungini di particolare interesse in quanto ad ampio spettro di azione (anche se entrambi non attivi nei confronti degli zigomiceti) e disponibili sia nella formulazione orale che endovenosa. Sia itraconazolo che voriconazolo sono stati valutati in studi multicentrici, prospettici, controllati che hanno dimostrato efficacia simile e minore tossicità rispettivamente nei confronti di AmB desossicolato e AmB liposomiale (Tabella 5).^{14,15} Tuttavia, nello studio di Walsh e coll il voriconazolo non ha raggiunto l'obiettivo della non inferiorità di efficacia rispetto all'AmB liposomiale in quanto, ad una valutazione complessiva, il limite di -10,6% del 95% di intervallo di confidenza di differenza tra i due trattamenti superava il limite predefinito di -10% per stabilire la non inferiorità di un farmaco rispetto all'al-

C. Girmenia

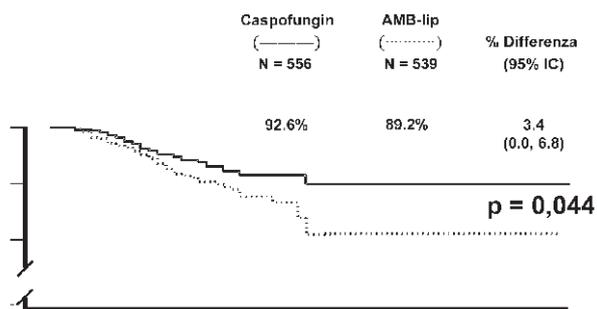


Figura 3. Caspofungin vs AmB liposomiale nella terapia empirica dei pazienti neutropenici con febbre: curve di sopravvivenza (Walsh et al 2004,¹⁶).

tro. Inoltre, dei 5 obiettivi dell'endpoint composito, ben 4 erano a sfavore di voriconazolo che ha mostrato vantaggi solo relativamente alle infezioni micotiche intercorrenti (*breakthrough infections*). In base ai risultati di questo studio il voriconazolo non ha ottenuto dalle agenzie regolatorie l'indicazione all'impiego in terapia empirica.

Al contrario, pur in uno studio con un numero non elevato di pazienti arruolati, l'itraconazolo ha dimostrato di avere caratteristiche paragonabili in termini di efficacia ma vantaggiose in termini di tossicità rispetto all'AmB desossicolato. In base a questi dati, l'FDA americana ha riconosciuto all'itraconazolo e.v. l'indicazione in terapia empirica. Tale indicazione, tuttavia, non è attualmente approvata in Europa.

Nel settembre 2004 sono stati pubblicati i risultati di uno studio nel quale l'AmB liposomiale e caspofungin sono stati confrontati in terapia empirica.¹⁶ Per le dimensioni del campione e per il tipo di disegno usato (i due farmaci sono stati confrontati in doppio cieco) questo rappresenta il più importante studio di tale genere mai effettuato. Ben 1123 pazienti oncologici provenienti da 116 ospedali in 26 nazioni ed affetti da febbre resistente alla terapia antibatterica in corso di neutropenia, sono stati inclusi nello studio e 1095 erano valutabili per l'efficacia. Caspofungin ha raggiunto l'endpoint primario di non inferiorità (risposta clinica circa del 34% in entrambi i bracci dello studio) ad

una valutazione globale di successo. Tuttavia, i risultati importanti a vantaggio della caspofungina sono stati la migliore attività nel trattamento dei pazienti con infezione fungina presente alla randomizzazione (53% vs 26%), e, soprattutto, la migliore sopravvivenza della popolazione globale (92,6% vs 89,2%) (Figura 3). Una analisi effettuata stratificando i pazienti per categoria di rischio ha confermato gli stessi vantaggi di caspofungin anche considerando i soli pazienti ad alto rischio (allotrapiantati e con leucemia acuta in recidiva) (Donowitz *et al.*, 44th ICAAC, Abstract M-1050, Washington, October 2004).

Come era prevedibile, conoscendo la notevole tollerabilità di caspofungin, l'incidenza di effetti collaterali è stata notevolmente inferiore nei pazienti trattati con questo farmaco, specialmente per la minore incidenza di nefrotossicità (2,6% vs 11,5%) e di tossicità peri-infusionale (35,1% vs 51,6%).

Per concludere, questo studio di terapia antifungina empirica fornisce risultati di grande valore scientifico grazie innanzitutto al particolare disegno dello studio (randomizzazione in doppio cieco e ben oltre mille pazienti valutabili), ma soprattutto alle importanti implicazioni cliniche: è la prima volta nella storia degli studi sulla terapia antifungina empirica che un farmaco dimostra vantaggi in termini di efficacia oltre che di tollerabilità. Alla luce di tali risultati, le Agenzie regolatorie FDA ed EMEA hanno espresso parere favorevole all'indicazione di caspofungin nella terapia antifungina empirica in corso di neutropenia.

Confronto fra i risultati dei principali studi di terapia antifungina empirica

Alla luce dei risultati sopra illustrati, attualmente l'AmB liposomiale, l'itraconazolo ed il caspofungin possono essere considerati valide alternative all'AmB desossicolato nella terapia antifungina empirica della neutropenia febbrile. Tale indicazione è stata riconosciuta per tali farmaci dalle Agenzie regolatorie FDA ed EMEA ad eccezione dell'itraconazolo che, ad oggi, ha

Tabella 5. Triazoli ad ampio spettro nella terapia antifungina empirica della neutropenia febbrile.

Autore, anno (ref.)	Farmaco antifungino	N. di pazienti	Successi %	Letalità %	Tossicità renale* %
Boogaerts, 2001 (14)	Itraconazolo	179	47	11	5
	Vs AmB desos.	181	38	14	24
Walsh 2002 (15)	Voriconazolo	415	26	8	10,4
	Vs AmB lipos.	422	30,6	5,9	19

*Creatinina sierica: >1,5 x valore basale; ** p<0,001; [§]il voriconazolo non ha raggiunto l'obiettivo di non inferiorità rispetto all'AmB liposomiale come definito nel protocollo.

Tabella 6. Sintesi comparativa dei risultati di efficacia dei principali studi di terapia antifungina empirica

Criteri di efficacia	AmB desossicolato		AmB liposomiale			³ Voriconazolo	² Itraconazolo	⁴ Caspofungin
	¹ vs AmB liposomiale	² vs itraconazolo	¹ vs AmB desossicolato	³ vs voriconazolo	⁴ vs caspofungin			
No. di pazienti	344	181	343	422	539	415	179	556
Successo complessivo*, %	49,4	38	50,1	30,6	33,7	26,0	47	33,9
Risoluzione della febbre, %	58,1	70	58,0	36,5	41,4	32,5	73	41,2
Non infezioni intercorrenti, %	89,2	97,2	90,1	95,0	95,5	98,1	97,2	94,8
Guarigione della micosi di base	72,7	Non considerato	81,8	66,7	25,9	46,2	Non considerato	51,9
Sopravvivenza, %	89,5 [§]	86,2 ^{§§}	92,7 [§]	94,1 [§]	89,2 [§]	92,0 [§]	89,4 ^{§§}	92,6 [§]
Non sospensione del trattamento per tossicità, %	81,4	62	85,7	93,4	85,5	90,1	81	89,7

¹Walsh et al. 1999⁸; ²Boogaerts et al. 2001¹⁴; ³Walsh et al. 2002¹⁵; ⁴Walsh et al. 2004¹⁶; *successo complessivo definito dall'ottenimento dei successivi criteri di efficacia; [§]sopravvivenza a 7 giorni dalla fine della terapia; ^{§§}sopravvivenza a 3 giorni dalla fine della terapia.

ottenuto l'indicazione solo dall'FDA americana. A questo punto viene spontaneo chiedersi se e quale dei nuovi farmaci possa essere considerato in termini di efficacia una alternativa vantaggiosa all'AmB desossicolato per questa specifica indicazione.

Una valutazione comparativa richiede l'analisi dei singoli criteri di efficacia impiegati nei vari studi. Valuteremo quindi in maniera analitica i risultati riportati nei quattro principali studi di terapia empirica nei quali sono stato impiegati criteri di valutazione comparabili.^{8,14-16}

Nei tre studi di Walsh e coll.^{8,14,16} il successo della terapia era definito dal raggiungimento di una *endpoint* composto costituito da 5 obiettivi: 1) sfebbramento prima della risalita dei granulociti neutrofili; 2) non sospensione della terapia per tossicità o inefficacia; 3) cura di ogni eventuale infezione fungina presente, ma non diagnosticata, all'inizio della terapia empirica (non oltre due giorni dall'inizio della terapia); 4) prevenzione di infezioni fungine intercorrenti (breakthrough infections) insorte dopo due giorni dall'inizio della terapia; 5) sopravvivenza a 7 giorni dal termine della terapia. Lo studio di Boogaerts invece prevedeva criteri di valutazione parzialmente comparabili con quelli adottati negli studi di Walsh e coll.: sfebbramento, sospensione per eventi avversi imputabili all'uso del farmaco, prevenzione di infezioni fungine intercorrenti, sopravvivenza. I risultati relativi ai singoli criteri di efficacia dei vari studi sono riportati in dettaglio nella Tabella 6. Anche se i criteri di efficacia impiegati in questi studi erano comparabili, il confronto dei risultati tra uno studio e l'altro deve essere effettuato con estrema cautela. Infatti, i dati possono in alcuni casi sembrare incongruenti con risultati differenti fra diversi farmaci e fra lo stesso farmaco in diversi studi. In particolare, la percentuale di successi complessivi sembra favorire le due formulazioni di AmB. Tuttavia i risultati migliori sia per AmB desossicolato che per AmB liposomiale derivano da un unico studio di Walsh e coll del 1999,⁸ mentre entrambi i farmaci hanno dimostrato una percentuale

di efficacia inferiore in studi successivi nei quali anche gli antifungini di confronto (rispettivamente itraconazolo e voriconazolo o caspofungin) hanno presentato percentuali comparabilmente basse di successo.¹⁴⁻¹⁶ In sostanza l'effetto *studio* sembra influenzare in modo significativo la percentuale di successi più che l'intrinseca attività dei singoli antifungini.

Anche l'interpretazione dei risultati relativi alle micosi basali e a quelle intercorrenti può indurre a conclusioni fuorvianti. Innanzitutto sembrano criticabili i criteri impiegati per definire queste due entità distinte. Infatti, una infezione diagnosticata entro due giorni dall'inizio della terapia empirica è stata definita basale mentre la stessa infezione diagnosticata dal terzo giorno in poi è stata definita intercorrente. La prima, se rispondente al trattamento, è stata considerata un successo, mentre la seconda sempre un fallimento indipendentemente dall'evoluzione clinica. Quante delle infezioni considerate intercorrenti, quindi fallimento terapeutico, erano in realtà una infezione di base che è esordita con la sola febbre e che ha espresso tardivamente chiari segni clinici e microbiologici? L'incongruenza di queste definizioni è tra l'altro dimostrata dalla sorprendente migliore efficacia di alcuni farmaci nel curare una infezione di base piuttosto che nel prevenire l'insorgenza di una infezione intercorrente. L'esempio eclatante è rappresentato dal primo studio di Walsh e coll.⁸ nel quale sia AmB desossicolato che AmB liposomiale hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto agli studi successivi nel curare le micosi di base e contemporaneamente la minore efficacia nel prevenire infezioni intercorrenti. Come sottolineato da Klastersky in un suo recente editoriale,¹⁸ questa sorprendente dissociazione di efficacia antimicotica non è altro che l'effetto di un artificioso *gioco* di definizioni. Per quanto sopra i risultati relativi alla capacità di curare o di prevenire l'insorgenza di micosi invasive osservati negli studi di terapia empirica non sembrano un attendibile criterio di scel-

Tabella 7. Infezioni micotiche intercorrenti (breakthrough fungal infections) in corso di terapia antifungina empirica. Analisi cumulativa per farmaco nei vari studi.

Farmaco (ref.)	Totale dei pazienti negli studi considerati	No. di infezioni intercorrenti (%)				
		<i>Aspergillus species</i>	<i>Candida species</i>	Zigomiceti	Altri funghi	Totale
AmB desossicolato (8,14)	525	15 (2,9)	14 (2,7)	0	3 (0,6)	32 (6,1)
AmB liposomiale (8,15,16)	1304	28 (2,1)	24 (1,8)	1 (0,07)	4 (0,3)	57 (4,4)
Itraconazolo (14)	179	2 (1,1)	2 (1,1)	0	1 (0,5)	5 (2,8)
Voriconazolo (15)	415	4 (1)	2 (0,5)	2 (0,5)	0	8 (1,9)
Caspofungin (16)	556	10 (1,8)	16 (2,9)	2 (0,4)	2 (0,4)	30 (5,4)

ta tra i vari farmaci.

L'analisi cumulativa dei casi di infezione intercorrente in corso di trattamento empirico con i vari antifungini permette comunque di effettuare alcune osservazioni sull'attività antimicrobica intrinseca dei vari antimicotici. Come sintetizzato nella Tabella 7, l'incidenza totale di infezioni intercorrenti nei vari studi è stata relativamente bassa variando dal 1,9% per il voriconazolo al 6,1% per l'AmB desossicolato. Il dato interessante, ma tutto sommato atteso, è rappresentato dalla maggiore incidenza, anche se non significativa, di infezioni intercorrenti da *Aspergillus species* nei pazienti trattati con una formulazione di AmB. Questo probabilmente rispecchia la ridotta attività dell'AmB nei confronti di alcune specie di *Aspergillus* come *A. terreus*, *A. flavus* e *A. versicolor* verso i quali sia i triazoli che le echinocandine sembrano mantenere una elevata attività antimicrobica. Al contrario, delle poche infezioni intercorrenti da zigomiceti osservate, la maggior parte sono insorte in pazienti in trattamento con voriconazolo e caspofungin che intrinsecamente sono inattivi nei confronti di questi generi fungini. Per quanto riguarda le infezioni intercorrenti da *Candida species*, la bassa incidenza in corso di trattamento con i farmaci triazolici è di difficile interpretazione in quanto proprio questa classe di antifungini presenta ben noti limiti di attività nei confronti di alcune specie di *Candida*.

Un criterio di efficacia sicuramente importante è rappresentato dalla sopravvivenza anche se la valutazione risente del fatto che in questa popolazione di pazienti le cause di morte differenti dalla presunta micosi invasiva sono probabilmente prevalenti. Tale importante aspetto sembra giustificare il fatto che in quasi tutti gli studi la sopravvivenza associata a due farmaci a confronto è risultata quasi sovrapponibile, inoltre la differente mortalità osservata nei vari studi (dall'14% a meno del 6%) sembra dipendere più dalle caratteristiche cliniche generali di base dei pazien-

ti che dall'efficacia dimostrata dai farmaci nei vari trials. Solo nello studio che confrontava caspofungin ad AmB liposomiale l'echinocandina ha dimostrato di offrire vantaggi significativi in termini di sopravvivenza come illustrato nella Figura 3.¹⁶

Contrariamente ai sopra menzionati parametri di efficacia clinica i vari studi sono stati in grado di mostrare chiaramente i profili di tossicità dei vari farmaci. Nella Tabella 8 sono sintetizzati in maniera comparativa i principali effetti collaterali da infusione e tardivi osservati nei diversi studi. Il farmaco con il profilo peggiore di tossicità e tollerabilità è senza dubbio l'AmB desossicolato i cui effetti collaterali principali sono rappresentati da nefrotossicità, ipokaliemia e reazioni infussionali come brividi, febbre e dispnea. Gli stessi effetti collaterali, anche se in minor misura, sono stati osservati in tutti gli studi nei pazienti trattati con AmB liposomiale. In senso assoluto, voriconazolo, itraconazolo e, soprattutto, caspofungin hanno dimostrato il profilo di tossicità e tollerabilità più vantaggioso. Un effetto collaterale specifico del voriconazolo è rappresentato da transitori disturbi visivi di vario tipo osservati in oltre un quinto dei pazienti.

Prevenzione e trattamento degli effetti collaterali dell'AmB desossicolato

Fin dalle prime esperienze degli anni '50 sull'uso dell'AmB desossicolato gli effetti collaterali da infusione e la nefrotossicità sono chiaramente emersi come un grosso limite di questo farmaco.¹⁹⁻²⁶ Tuttavia, solo negli ultimi 20 anni, in relazione al crescente peso epidemiologico delle gravi micosi invasive e all'esigenza di migliori prospettive terapeutiche, la ricerca clinica e farmacologia si è spinta da una parte nello sviluppo di nuove molecole antimicotiche incluse le formulazioni lipidiche di AmB, dall'altra nella sperimentazione di espe-

Tabella 8. Sintesi comparativa degli effetti collaterali dei vari farmaci nei principali studi di terapia antifungina empirica.

Criteri di tossicità	AmB desossicolato		AmB liposomiale			³ Voriconazolo	² Itraconazolo	⁴ Caspofungin
	¹ vs AmB liposomiale	² vs itraconazolo	¹ vs AmB desossicolato	³ vs voriconazolo	⁴ vs caspofungin			
No. di pazienti	344	192	343	422	547	415	192	564
Nefrotossicità,% *	33,7	24	18,7	7,6	11,5	7	5	2,6
Epatotossicità ⁵	20,3	2	17,8	8,1	8,9	8,9	3	8,7
Ipotassiemia (<2,5 mmol/L)	11,6	31	6,7	5	4,2	2,4	18	3,7
Febbre da infusione	43,6	10	16,9	NR	19,4	NR	6	17
Brividi	54,4	40	18,4	29,9	24,7	13,7	10	13,8
Dispnea	7,3	11	4,7	8,8	4,2	0,7	9	2
Disturbi visivi	NR	NR	NR	0,7	NR	21,9	NR	NR
Sospensione del trattamento per tossicità, %	18,6	38	14,3	6,6	8,2	9,9	19	4,9

¹Walsh et al. 1999⁵; ²Boogerts et al. 2001¹⁴; ³Walsh et al. 2002¹⁵; ⁴Walsh et al. 2004¹⁶; *Nefrotossicità definita come raddoppio dei livelli basali di creatinemia. ⁵Epatotossicità definita da rialzo di una o entrambe le transaminasi > 5 volte il livello basale; NR= non riportato.

dienti pratici finalizzati al contenimento dei gravi effetti collaterali del farmaco tradizionale. Molti studi clinici e sperimentali hanno dimostrato ormai da anni che il principale effetto collaterale dell'AmB desossicolato, la nefrotossicità, può essere notevolmente ridotto con una adeguata idratazione e supplementazione di elettroliti, in particolare il sodio.²⁷⁻³⁷ Una recente esperienza di Mayer e coll.^{33,34} ha elegantemente dimostrato nel topo come la tossicità renale clinicamente rilevabile dipende strettamente dal livello di idratazione (Figura 4), anche se i topi adeguatamente idratati continuano a presentare a livello istologico segni di danno glomerulare e tubulare pur mantenendo una adeguata clearance della creatinina. Gli stessi autori hanno dimostrato in uno studio retrospettivo in pazienti leucemici con neutropenia febbrile come un adeguato apporto idrico ed elettrolitico determini un significativo abbattimento della nefrotossicità in corso di trattamento con AmB desossicolato (Figura 5).

Nonostante le ripetute segnalazioni riportate in letteratura sull'efficacia di queste misure nefroprotettive, gli stessi studi multicentrici nei quali l'AmB desossicolato è stata confrontata con altri farmaci in varie indicazioni cliniche, non ne hanno tenuto conto non fornendo nel protocollo terapeutico alcuna indicazione sulle modalità di idratazione e supplementazione elettrolitica. In sostanza, la tossicità dell'AmB desossicolato è stata sempre valutata senza l'applicazione di semplici accorgimenti atti a contenere gli effetti collaterali del farmaco. Inoltre, la letteratura ad oggi non è stata in grado di fornire precise indicazioni su come dovrebbero essere condotte tali manovre nefroprotettive.

Presso il Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia dell'Università La Sapienza di Roma da anni

i pazienti in trattamento con AmB desossicolato sono stati sottoposti ad un regime di idratazione e supporto elettrolitico con chiari vantaggi in termini di nefrotossicità.³⁵ Recentemente, inoltre, in tale Istituto è stato condotto uno studio prospettico in pazienti trattati empiricamente con AmB desossicolato finalizzato alla standardizzazione di tali procedure nefroprotettive. I principali dati di questo studio, che rappresenta la più ampia esperienza prospettica disponibile in letteratura su tale problematica, sono sintetizzati nella Tabella 9. In sintesi, una idratazione endovenosa media giornaliera di 1500 mL/mq con una diuresi di circa 2000 mL/mq ed una supplementazione in particolare di sodio, potassio e magnesio finalizzata a mantenere i livelli sierici degli elettroliti entro i limiti di normalità, ha determinato il contenimento della nefrotossicità a meno dell'8% dei pazienti e nessun paziente ha dovuto ricorrere ad emodialisi o ad altre impegnative misure di supporto clinico a causa del danno renale.

Oltre alla nefrotossicità anche gli effetti collaterali da infusione incidono in modo significativo sulla tollerabilità dell'AmB desossicolato. In particolare, i brividi, la nausea, il vomito la febbre e gli eventi respiratori acuti possono motivare la sospensione del trattamento o, quanto meno, compromettere la compliance del paziente al trattamento. Nel 1988, 69 centri statunitensi hanno partecipato ad uno studio prospettico disegnato per valutare l'incidenza degli effetti collaterali da infusione di AmB desossicolato e individuare gli schemi di prevenzione di tali effetti collaterali impiegati nei vari centri.⁴³ Di 397 pazienti considerati, 282 (71%) hanno sviluppato almeno un effetto collaterale da infusione durante i primi 7 giorni di trattamento. I due principali effetti collaterali sono stati



Figura 4. Bassa nefrotossicità dell'AmB convenzionale grazie e minime misure nefroprotettive. Mayer et al. 2002.³⁴

febbre (51%) e brividi (28%). Nella maggior parte dei casi entrambi gli effetti collaterali sono comparsi precocemente nei primi due giorni di trattamento e la loro intensità è diminuita in maniera significativa nei giorni successivi come a significare lo sviluppo di tolleranza da parte dei pazienti. In particolare, dei 62 pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento farmacologico di profilassi in oltre il 50% dei casi le reazioni sono scomparse spontaneamente nei giorni successivi (mediamente in seconda giornata di terapia). Altri effetti collaterali come nausea, vomito e cefalea, pur essendo molto meno frequenti rimanevano costanti durante tutto il trattamento. I principali schemi di pretrattamento in prevenzione degli effetti collaterali da infusione sono stati gli steroidi, il paracetamolo, gli antistaminici e l'eparina da soli o in diverse combinazioni. Complessivamente, l'efficacia dei vari schemi di pretrattamento è stata tra loro sovrapponibile. In questa esperienza, nessun centro ha impiegato la meperidina (farmaco oppioide) nel trattamento dei brividi. Tuttavia, alcune esperienze della letteratura sembrano suggerire l'utile impiego di tale



Figura 5. Bassa nefrotossicità dell'AmB convenzionale grazie a minime misure nefroprotettive. Mayer et al. 2002.³⁴

farmaco nel trattamento dei pazienti che sviluppano tale effetto collaterale in corso di infusione di AmB desossicolato.⁴⁴

Negli anni '90 alcune esperienze monocentriche sembravano suggerire che la diluizione di AmB desossicolato in soluzione lipidica (p.es. Intralipid) fosse in grado di ridurre la nefrotossicità e gli effetti collaterali da infusione del farmaco.⁴⁵⁻⁴⁷ Tali evidenze, tuttavia, sono state smentite in studi successivi che dimostravano la non miscelabilità dei due composti e, addirittura, associavano l'infusione di tale emulsione ad una aumentata incidenza di effetti collaterali respiratori.^{48,49} Da vari anni ormai tale espediente per limitare la tossicità dell'AmB desossicolato è stato praticamente abbandonato.

Recentemente, un gruppo svizzero ha sperimentato la somministrazione di AmB desossicolato in infusione continua nelle 24 ore dimostrando una significativa riduzione sia degli effetti collaterali da infusione che della nefrotossicità rispetto alla infusione convenzionale in 4 ore.⁵⁰⁻⁵² Tale tipo di somministrazione sembra associarsi ad una minore incidenza di danni rena-

Tabella 9. Effetto dell'idratazione e del supporto elettrolitico sulla tossicità renale dell'AmB convenzionale in terapia empirica: studio prospettico in pazienti affetti da emopatie maligne.^{36,37}

Numero di pazienti	77
Dose media giornaliera di AmB desossicolato	1 mg/kg
Idratazione e.v. media giornaliera	1530 mL/mq
Diuresi media giornaliera	2000 mL/mq
Supporto elettrolitico medio giornaliero	
Sodio	214 mEq
Potassio	78 mEq
N. di trattamenti sospesi per tossicità	15 (19,5%)
Nefrotossicità (creatinina ≥2 mg/dL)	6 (7,8%)
Epatotossicità	1 (1,3%)
Brividi e febbre	4 (5,2%)
Dispnea	4 (5,2%)

Tabella 10. Schema di somministrazione dell'AmB desossicolato, misure nefroprotettive, prevenzione degli effetti collaterali da infusione e criteri di sospensione del trattamento per tossicità.

Posologia e diluizione del farmaco	0,7-1,5 mg/kg diluito in 500 ml di soluzione glucosata al 5% (1° giorno: dose test 1 mg in 250 mL di soluzione glucosata al 5% seguita da 1/2 dose in 500 mL soluzione glucosata 5%; 2° giorno 1/2 dose ogni 12 ore; dal 3° giorno una dose piena giornaliera). Nei trattamenti prolungati, dopo una prima risposta al trattamento è anche possibile somministrare il farmaco a giorni alterni
Tempo di somministrazione	2-4 ore
Schema di idratazione parenterale	Non meno di 1,5 L/mq/24 h contenente non meno di 1 L di soluzione fisiologica per ridurre la tossicità renale preferibilmente in infusione continua
Supplementazione di sodio per ridurre la tossicità renale ed eventuale iposodiemia	Oltre al litro di soluzione fisiologica previsto nella idratazione potrebbe essere necessario somministrare ulteriori ioni sodio con altra soluzione fisiologica o aggiungendo fiale di soluzione ipertonica in base ai valori della sodiemia che dovrebbero mantenersi entro il range di laboratorio. (p.es 135-145 mEq/L)
Supplementazione di potassio, magnesio, fosforo per prevenire squilibri elettrolitici	Potrebbe essere necessario supplementare l'idratazione con concentrati elettrolitici specifici (in particolare potassio) in base ai valori di laboratorio
Rialzo della creatinina non superiore a 2 mg/dL	Aumentare l'idratazione o somministrare il farmaco a dosaggio ridotto o a giorni alterni nei casi di risposta al trattamento iniziale
Rialzo della creatinina oltre 2 mg/dL in due giorni consecutivi	Sospendere il trattamento ed iniziare antifungino di seconda linea
Indicazione alla premedicazione per la prevenzione degli effetti collaterali da infusione	La premedicazione dovrebbe essere riservata ai pazienti con chiari effetti collaterali da infusione, quindi non a partire dalla prima dose
Prevenzione della febbre	Paracetamolo (1 g) con o senza steroidi e.v. (Bentelan 4 mg o Urbason 20 mg)
Prevenzione dei brividi	Steroidi con o senza antistaminico (Trimeton) prima di ogni somministrazione. Meperidina 1/2 fiala sc prima di ogni somministrazione
Effetti collaterali gravi non rispondenti al trattamento o effetti collaterali con potenziale pericolo di vita	Sospendere il trattamento ed iniziare antifungino di seconda linea

li anche in pazienti trapiantati in trattamento con ciclosporina,⁵¹ inoltre sembra permettere un aumento del dosaggio fino a 2 mg/kg/die. Tali dati, tuttavia, non sono stati confermati in altre esperienze cliniche anche perché da un punto di vista farmacologico la somministrazione in infusione continua di un farmaco dose-dipendente come l'AmB desossicolato potrebbe compromettere l'efficacia antimicotica del trattamento. Sembrerebbe quindi più opportuno attendere eventuali dati di efficacia prima di poter proporre questo tipo di somministrazione dell'AmB desossicolato.

In conclusione, l'AmB desossicolato è chiaramente associata a effetti collaterali da infusione e da nefrotossicità che ne limitano in maniera significativa l'impiego. Tuttavia, numerose esperienze cliniche sembrano dimostrare che semplici misure nefroprotettive sono in grado di contenere in maniera significativa la tossicità renale del farmaco e che la premedicazione farmacologica può limitare i fastidiosi effetti collaterali da infusione. Uno schema di somministrazione di AmB desossicolato, delle misure nefroprotettive e di prevenzione degli effetti collaterali è sintetizzato nella Tabella 10.

I costi

Come indicato nella Tabella 11 che sintetizza il costo giornaliero dei singoli trattamenti antifungini in base al peso del paziente (Policlinico Umberto I di Roma, Giugno 2005), la dose giornaliera di AmB-d (Fungizone®) viene a costare da 40 a 60 volte in meno rispetto a quella di altri antifungini endovenosi ad ampio spettro in commercio. Se consideriamo un trattamento antifungino empirico della durata di 10 giorni per un uomo di 70 kg, tenendo conto anche della dose di carico necessaria per caspofungin e voriconazolo, il costo del farmaco è di 127,20 Euro per l'AmB desossicolato (Fungizone®), 5925,20 Euro per l'AmB liposomiale (Ambisome®), 4160,00 Euro per AmB in complessi lipidici (Abelcet®), 4977,00 Euro per il caspofungin (Cancidas®) e 4269,00 Euro per voriconazolo e.v. (Vfend®). Da pochi mesi è disponibile in Italia anche l'itraconazolo e.v. (Sporanox®) al costo ospedaliero di circa 100 Euro al giorno. Si ricorda, tuttavia, che attualmente, solo AmB liposomiale e caspofungin sono registrati in Italia con l'indicazione alla terapia empirica. Paradossalmente, nonostante l'ampia e datata

Tabella 11. Costo giornaliero in euro (IVA compresa) delle terapie antifungine. Policlinico Umberto I, Roma, Giugno 2005.

Antifungino	Dosaggio	Costo giornaliero del farmaco in base al peso [§]			
		30 kg	50 kg	70 kg	90 kg
Fungizone	1 mg/kg/die	6,36	6,36	12,72	12,72
Ambisome	3 mg/kg/die	296,26	429,39	592,52	740,65
Abelcet	5 mg/kg/die	208,00	312,00	416,00	520,00
Cancidas*	50 mg/die	484,00	484,00	484,00	621,00**
Vfend e.v.*	4 mg/kg/12 h	277,68	277,68	416,52	555,36
Vfend p.os*	200-400 mg/die	46,98	93,96	93,96	93,96

[§]Dose arrotondata per difetto non superiore al 10%; *Non considerato il primo giorno di dose da carico (Cancidas 70 mg/die, Vfend 6 mg/kg/12 h); **dose di 70 mg/die.

esperienza dell'AmB desossicolato nella terapia empirica, la scheda tecnica di tale farmaco non prevede l'uso empirico.

Ovviamente, una accorta valutazione farmacoeconomica non deve basarsi unicamente sul costo delle molecole, ma deve tenere conto anche dei costi aggiuntivi dovuti, per esempio, agli effetti collaterali dei singoli farmaci. Due studi retrospettivi rispettivamente su 707 a 494 trattamenti con AmB desossicolato per varie indicazioni hanno valutato l'impatto dell'insufficienza renale correlata all'uso dell'antifungino sulla mortalità, sulla durata dell'ospedalizzazione e sui costi.^{24,42} L'incidenza di nefrotossicità è stata rispettivamente del 30% e del 12%. Entrambi gli studi hanno dimostrato che l'insorgenza di insufficienza renale era associata ad un significativo aumento di mortalità. Tuttavia, mentre lo studio di Bates e coll²⁴ dimostrava che l'insorgenza di insufficienza renale comportava anche una maggiore durata di ospedalizzazione di 8,2 giorni ed un aumento di costi per paziente di 29.823 dollari, gli stessi dati non sono stati confermati dal secondo studio di Harbarth e coll.⁴²

La prima valutazione farmacoeconomica nella quale l'AmB desossicolato è stata direttamente confrontata con l'AmB liposomiale è stata effettuata da Cagnoni *et al.*⁵³ che hanno analizzato retrospettivamente i dati dello studio multicentrico di Walsh *et al.*⁸ nel quale le due formulazioni di AmB sono state confrontate in terapia empirica. L'analisi è stata effettuata su 414 pazienti e, oltre al costo dei farmaci antifungini in studio, sono stati calcolati i costi di degenza dall'inizio del trattamento alla dimissione. Il costo medio complessivo è stato maggiore per i pazienti trattati con AmB liposomiale (\$48.962 vs \$43.183), tuttavia, escludendo il costo del farmaco il restante impegno assistenziale è stato economicamente più gravoso per i pazienti trattati con AmB desossicolato (\$43.048 vs \$39.648) a causa dell'incremento delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche probabilmente da correlare alla tossicità del farmaco. Questo studio sembra dimostrare che l'uso empirico di AmB desossicolato non solo non si associa ad una aumentata mortalità rispetto all'AmB liposomiale ma, in una

valutazione complessiva, mantiene anche discreti vantaggi farmacoeconomici. Inoltre, se consideriamo che nello studio di Walsh e coll.⁸ l'AmB desossicolato è stata somministrata senza tener conto di alcuna misura nefroprotettiva, l'uso del farmaco associato ad una corretta idratazione e supplementazione elettrolitica dovrebbe incidere positivamente anche da un punto di vista economico grazie al contenimento della sua tossicità.

Per quanto riguarda lo studio di terapia empirica nel quale sono stati comparati caspofungin e AmB liposomiale,¹⁶ una analisi farmacoeconomica ha dimostrato vantaggi a favore del trattamento con l'echinocandina sia relativamente al costo dei farmaci che ai costi derivanti dalla differente tossicità renale (Wingard *et al*, 44th ICAAC, Abstract O-1619, Washington October 2004).

Lo spettro di attività antimicrobica

Nella scelta di un qualsiasi trattamento antimicrobico empirico è necessario conoscere lo spettro di attività dei farmaci disponibili e le informazioni epidemiologiche sulle possibili eziologie infettive per il singolo paziente. Tale principio deve essere rispettato anche per la terapia empirica antifungina ed è per questo che, alla luce del progressivo incremento di incidenza di infezioni da funghi filamentosi, un farmaco ad attività selettiva come il fluconazolo non dovrebbe essere impiegato in terapia empirica anche se alcuni studi riportati in letteratura ne hanno dimostrato l'efficacia in questa indicazione.¹¹⁻¹³ Anche i farmaci antifungini ad ampio spettro come le varie formulazioni di AmB, gli azoli itraconazolo e voriconazolo e l'echinocandina caspofungin presentano limiti di attività antimicrobica alcuni noti da tempo, altri emergenti negli ultimi anni. Nella Tabella 12 sono elencati i patogeni fungini causa di infezione invasiva nei pazienti immunocompromessi per i quali è stata descritta significativa resistenza *in vitro* alle varie molecole antimicotiche che possono essere impiegate nella terapia empirica. Per alcuni patogeni è ben nota una resistenza

Tabella 12. Elenco dei patogeni fungini potenzialmente resistenti *in vitro* a molecole antimicotiche ad ampio spettro.

Antifungino	Patogeno potenzialmente resistente
Formulazioni di AmB	<i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus versicolor</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus ustus</i> <i>Scedosporium spp*</i> <i>Fusarium spp</i> <i>Trichosporon spp</i> <i>Candida lusitanae*</i>
Caspofungin	<i>Zigomiceti*</i> <i>Fusarium spp*</i> <i>Cryptococcus spp*</i> <i>Trichosporon spp*</i> <i>Geotrichum capitatum*</i> <i>Scedosporium spp*</i> <i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida parapsilosis</i>
Itraconazolo	<i>Zigomiceti*</i> <i>Fusarium spp*</i> <i>Scedosporium spp*</i> <i>Trichosporon spp</i> <i>Geotrichum capitatum</i> <i>C. krusei*</i> <i>C. glabrata</i> Altre specie di <i>Candida</i>

*Resistenza intrinseca molto elevata.

intrinseca verso determinati antimicotici, per altri sono state descritte percentuali di resistenza acquisita non elevate ma significative. Anche se la correlazione tra attività *in vitro* e attività *in vivo* degli antimicotici è ancora non del tutto chiara, in alcuni casi quasi sconosciuta, i test di attività antimicrobica vengono sempre più impiegati per guidare al trattamento delle infezioni fungine documentate soprattutto ora che disponiamo di numerose molecole antifungine con differenti caratteristiche antimicrobiche, farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Il problema di ogni tipo di terapia antimicrobica empirica, inclusa la terapia empirica antifungina, è la mancanza della documentazione microbiologica, per cui non solo potremmo trattare inutilmente un paziente neutropenico febbrile che non è affetto da alcuna patologia micotica, ma anche potremmo trovarci di fronte ad una occulta infezione micotica determinata da un patogeno resistente a uno o più farmaci antifungini ad ampio spettro. Alla luce di questa realtà, che comunque deriva da una ridotta capacità diagnostica delle infezioni fungine, anche il differente spettro anti-

microbico dei vari farmaci antimicotici potrebbe essere preso in considerazione nella scelta della migliore terapia antifungina empirica. A questo punto, la domanda ovvia sembra essere: qual è il farmaco antifungino che assicura il più ampio spettro di azione in terapia empirica? Per rispondere a questa domanda dovremmo conoscere con esattezza la percentuale di resistenza di ogni patogeno fungino ai vari antimicotici e il loro impatto epidemiologico. In sostanza tanto è più preoccupante il fenomeno di resistenza di un patogeno quanto più è pesante il suo peso epidemiologico. Tuttavia, in considerazione della variabilità epidemiologica delle infezioni fungine e della variabilità per alcuni patogeni nella sensibilità *in vitro* agli antifungini, oltre al problema delle difficili comparazioni interlaboratorio e intralaboratorio dei test di sensibilità *in vitro*, è molto difficile ottenere un calcolo preciso della probabilità per una terapia antifungina di incorrere in un patogeno resistente. Infatti, ad oggi non disponiamo di studi prospettici su grandi numeri che abbiano valutato sia l'incidenza delle infezioni da parte dei vari patogeni che la sensibilità *in vitro* di ognuno di essi. Nella Tabella 13 sono sintetizzati alcuni dati tratti dall'analisi della letteratura degli ultimi 10 anni con i quali si è tentato di estrapolare il peso epidemiologico del fenomeno delle resistenze verso i vari farmaci antifungini ad ampio spettro.⁵⁴⁻⁹⁸ Ovviamente, per le motivazioni di cui sopra, i dati estrapolati dall'analisi della letteratura devono essere presi con dovuta cautela in quanto tale metodologia di raccolta dei dati non è propriamente corretta da un punto di vista epidemiologico.

Un dato ben consolidato in letteratura è rappresentato dall'aumento dell'incidenza negli ultimi anni delle infezioni da *Aspergillus species* nei pazienti affetti da emopatie maligne.⁵⁴⁻⁵⁶ L'analisi di studi autoptici ed epidemiologici retrospettivi mostra che nell'ambito di tutte le micosi invasive, *Aspergillus species* è l'agente eziologico in circa il 60% dei casi, *Candida species* in circa il 33% dei casi, mentre meno del 10% delle infezioni micotiche sono causate complessivamente da zigomiceti, *Fusarium species*, *Trichosporon species*, *Geotrichum capitatum*, *Cryptococcus species*, *Scedosporium species* ed altri lieviti o funghi filamentosi molto rari (54-56, 87-99). Nell'ambito delle aspergillosi invasive le specie più frequenti sono *A. fumigatus* (58%), *A. flavus* (25%), *A. niger* (5,3%) e *A. terreus* (4,7%). Per quanto riguarda le candidosi, le principali specie sono *C. albicans* (50%), *C. parapsilosis* (12,5%), *C. glabrata* (12,3%) e *C. tropicalis* (10,6%). L'attività antimicrobica degli antifungini ad ampio spettro varia in modo considerevole nei confronti delle varie specie di *Aspergillus* e di *Candida* (Tabella 13). In particolare, AmB dimostra elevata attività antimicrobica verso quasi tutte le specie di *Candida*, ad eccezione delle rare *C.*

Tabella 13. Distribuzione delle specie fungine causa di infezione invasiva e peso relativo delle resistenze agli antifungini ad ampio spettro. Estrapolazione dai dati della letteratura.

Patogeno fungino (% specie)	Incidenza, %	Percentuale di resistenza*		
		AmB	Caspofungin	Itraconazolo
Candida species	33	<1	6	11
<i>C. albicans</i> (50)	16,5	<1	<1	1
<i>C. parapsilosis</i> (12,5)	4,1	<1	40	2
<i>C. glabrata</i> (12,3)	4	<1	<1	
<i>C. tropicalis</i> (10,6)	3,5	<1	<1	46
<i>C. krusei</i> (2,4)	<1	<1	<1	30
<i>C. guilliermondii</i> (0,8)	<1	10	90	30
<i>C. lusitanae</i> (0,6)	<1	50	<1	<1
Trichosporon species/ <i>Geotrichum capitatum</i>	1,3	10	100	15
Cryptococcus species	1,2	<1	100	<1
Aspergillus species	57	14	<1	<1
<i>A. fumigatus</i> (58)	33	5	<1	<1
<i>A. flavus</i> (30)	17,1	25	<1	<1
<i>A. niger</i> (5,3)	3	5	<1	4
<i>A. terreus</i> (4,7)	2,7	90	<1	<1
Zigomiceti	2,6	10	100	100
<i>Fusarium spp</i>	2,8	30	100	90
<i>Scedosporium spp</i>	<1	100	100	60
Totale patogeni fungini	100	12	11	9,5

*Definizione di resistenza: AmB e caspofungin MIC ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; itraconazolo MIC ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ per i lieviti e MIC ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ per i funghi filamentosi. Fino ad oggi il CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, già NCCLS) ha fornito la definizione di resistenza per itraconazolo nei confronti dei lieviti, mentre le definizioni di resistenza a questo antibiotico da parte dei funghi filamentosi e ad AmB e caspofungin da parte sia dei lieviti che dei funghi filamentosi non sono state ancora standardizzate. In tal caso vengono seguiti criteri suggeriti da autorità scientifiche.

lusitanae, mentre una significativa percentuale di resistenza è stata dimostrata verso *A. terreus* (90%) e *A. flavus* (25%). Al contrario caspofungin ed itraconazolo sono estremamente attivi verso tutte le specie di *Aspergillus* mentre dimostrano variabili percentuali di ridotta attività nei confronti di alcune specie di *Candida*. Per quanto riguarda i patogeni fungini più rari, è importante ricordare l'intrinseca resistenza degli zigomiceti e di *Fusarium* verso caspofungin ed itraconazolo. Come si può osservare nella riga conclusiva della Tabella 13 è possibile calcolare che la resistenza globale agli antimicotici ad ampio spettro varia dal 9,5 all'12% dei casi. Questo dato, pur estremamente approssimativo e di dubbio valore da un punto di vista strettamente epidemiologico, sembra indicare la scarsa probabilità che un trattamento empirico con qualsiasi antifungino ad ampio spettro possa essere inadeguato da un punto di vista della stretta attività antimicrobica. Infatti, se consideriamo, come già sottolineato, che in almeno la metà dei pazienti con neutropenia febbrile trattati empiricamente la causa di febbre non è una infezione fungina, è ragionevole ipotizzare che una minima parte dei pazienti (non superiore al 5%) rischi un trattamento non attivo da un punto di vista antimicrobico. Questo calcolo basato sull'a-

nalisi della più recente letteratura coincide con l'ipotesi già formulata da Corey e Boeckh come illustrato nella Tabella 2.⁴ Alla luce di queste osservazioni si può concludere che, a meno di peculiari situazioni epidemiologiche locali, le caratteristiche antimicrobiche dei vari antifungini ad ampio spettro non dovrebbero essere considerate tra i criteri di scelta nel trattamento antifungino empirico.

Conclusioni e ipotesi di scelta della terapia antifungina empirica nei pazienti affetti da emopatie maligne

Alla luce degli aspetti clinici, epidemiologici e farmacoeconomici estesamente trattati dalla letteratura scientifica degli ultimi anni è possibile delineare alcuni criteri che dovrebbero essere considerati nella scelta di un antifungino in terapia empirica.

1. Gli antimicotici attualmente registrati in Italia con l'indicazione alla terapia empirica sono l'AmB liposomiale ed il caspofungin. Paradossalmente, la scheda tecnica dell'AmB desossicolato non prevede l'uso empirico (tale indicazione non esisteva negli anni '50, quando il farmaco è stato messo in commer-

Farmaco e motivazioni per la scelta	
Indicazione	Terza scelta
<p>Terapia antifungina empirica nel paziente neutropenico non sottoposto a trapianto allo genico di cellule staminali</p>	<p>Prima scelta AmB desossicolato</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: maggiori degli altri antifungini ma spesso controllabili e prevenibili Interazioni farmacologiche: attenzione all'uso contemporaneo di farmaci nefrotossici. Costi: notevolmente inferiori a quelli degli altri farmaci. Costi aggiuntivi da tossicità contenuti grazie alle misure nefroprotettive. Importante criterio di scelta <p>Seconda scelta Caspofungin</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile se non superiore a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: bassissimi Interazioni farmacologiche: poche Costi: purtroppo elevati ma mediamente inferiori a quelli dell'AmB liposomiale nell'adulto. <p>Itraconazolo e.v. (non registrato in Europa con l'indicazione alla terapia empirica)</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: inferiori all'AmB desossicolato. Interazioni farmacologiche: interferenza con farmaci che risentono dell'inibizione del citocromo P450 Costi: interessanti. Potrebbe essere un buon motivo di scelta <p>Terza scelta AmB liposomiale</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini. Effetti collaterali: inferiori all'AmB desossicolato ma superiori al caspofungin. Interazioni farmacologiche: l'uso contemporaneo di farmaci nefrotossici. Costi: bassissimi ma criterio di scelta non accettabile in questi pazienti. <p>Itraconazolo e.v. (non registrato in Europa con l'indicazione alla terapia empirica)</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: inferiori all'AmB desossicolato. Interazioni farmacologiche: interferenza con farmaci che risentono dell'inibizione del citocromo P450 (ciclosporina, tacrolimus) Costi: interessanti. Potrebbe essere un buon motivo di scelta
<p>Terapia antifungina empirica nel paziente neutropenico sottoposto a trapianto allo genico di cellule staminali e nel paziente con insufficienza renale o rischio elevato di tossicità renale.</p>	<p>Prima scelta AmB liposomiale</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini. Effetti collaterali: inferiori all'AmB desossicolato ma superiori al caspofungin. Interazioni farmacologiche: attenzione all'uso contemporaneo di farmaci nefrotossici. Interazioni notevolmente inferiori a quelle dell'AmB desossicolato. Costi: mediamente superiori a quelli del caspofungin nell'adulto <p>Seconda scelta Caspofungin</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile se non superiore a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: bassissimi Interazioni farmacologiche: scarse Costi: purtroppo elevati ma mediamente inferiori a quelli dell'AmB liposomiale nell'adulto. <p>Terza scelta AmB desossicolato</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile agli altri antifungini Effetti collaterali: inaccettabili in questa categoria di pazienti. Anche le misure nefroprotettive scarsamente efficaci. Costi: bassissimi ma criterio di scelta non accettabile in questi pazienti. <p>Itraconazolo e.v. (non registrato in Europa con l'indicazione alla terapia empirica)</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: inferiori all'AmB desossicolato. Interazioni farmacologiche: interferenza con farmaci che risentono dell'inibizione del citocromo P450 (ciclosporina, tacrolimus) Costi: interessanti. Potrebbe essere un buon motivo di scelta

cio), ma l'ampia e datata esperienza di questo antifungino in terapia empirica ne sancisce comunque l'indiscussa indicazione nella pratica clinica.

2. L'efficacia complessiva di tali farmaci in terapia empirica è paragonabile. Tuttavia, il caspofungin è l'unico farmaco ad aver mostrato vantaggi significativi rispetto all'AmB liposomiale in termini soprattutto di sopravvivenza.

3. Lo spettro di attività antimicrobica di tali antimicotici non dovrebbe essere considerato tra i criteri di scelta in quanto la probabilità di incontrare un patogeno resistente in vitro è bassa ed in ogni caso equiparabile tra i vari farmaci. Ovviamente, fenomeni epidemiologici locali, soprattutto relativamente ai funghi filamentosi, potrebbero condizionare i criteri di scelta in base al diverso spettro di azione dei vari farmaci.

4. Gli effetti collaterali da infusione e la tossicità renale propri dell'AmB desossicolato possono essere efficacemente contenuti con premedicazione farmacologica e semplici misure nefroprotettive. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale o in quelli a rischio elevato di tossicità renale, come i soggetti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali, l'uso dell'AmB desossicolato sembra essere eccessivamente rischioso. In tali casi il caspofungin, che possiede il migliore profilo di tossicità, tollerabilità e interazioni farmacologiche, può essere considerato il farmaco di prima scelta.

5. Il differente costo dei farmaci non può non essere considerato tra i criteri di scelta. In particolare il costo estremamente vantaggioso dell'AmB desossicolato rappresenta un valido motivo per continuare ad usare questo farmaco nonostante i ben noti effetti collaterali. Interessante è il profilo farmacoeconomico dell'itraconazolo e.v. che tuttavia non ha l'indicazione alla terapia empirica da parte degli organismi regolatori europei.

Nella Tabella 14 viene indicata una ipotesi di scelta della terapia antifungina empirica in varie categorie di pazienti con neutropenia febbrile in base ad efficacia, tossicità, interazioni farmacologiche e costi.

Bibliografia

- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-11.
- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-672.
- Corey L and Boeckh M.- Persistent fever in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2002; 346:222-224.
- Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-50.
- de Pauw BE. Between over and undertreatment of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1251-3.
- White MH, Bowden RA, Sandler ES et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1998;27:296-302..
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:764-71.
- Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1155-63..
- Walsh TJ, Rubin M, Hathorn J et al. Amphotericin B vs high dose ketoconazole for empirical antifungal therapy among febrile, granulocytopenic cancer patients. A prospective, randomized study. *Arch Intern Med* 1991; 151:765-770.
- Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 1996;32A:814-20, .
- Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M.A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med*. 1998;105:478-83..
- Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med*. 2000;108:282-9..
- Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:412-22..
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-34 .
- Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391-402.
- Girmenia C, Martino P. New antifungal drugs and new clinical trias: interpreting results may be difficult. *Curr Opin Oncol* 2003;15:283-28.
- Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia. More rational and less empirical?. *N Engl J Med* 2004; 351:1445-47.
- Butler WT, Bennett JE, Ailing DW, Wertlake PT, Utz JR, Hill GJ. Nephrotoxicity of amphotericin B: early and late effects in 81 patients. *Ann Intern Med* 1964;61:175-87.
- Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:308-29 .
- Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis* 1998;26: 334-8 .
- Fisher MA, Talbot GH, Maislin G et al. Risk factors for amphotericin B associated nephrotoxicity. *Am J Med* 1989;87:547-52 .
- Luber AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 1999;43: 267-71 .
- Bates DW, Su L, Yu T, Chertow GM, Seger DL, Gales DRJ, Dasbach EJ, Platt R. Mortality and cost of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2002;32:686-93 .
- Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, Burke JP, Samore MH. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2001;111:528-34 .
- Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "Gold standard". *Clin Infect Dis*; 2003; 37: 415-25 .
- Feely J, Heidemann H, Gerkens J, Roberts LJ, Branch RA. Sodium depletion enhances nephrotoxicity of amphotericin B. *Lancet* 1981;1: 1422-3 .
- Heidemann HAT, Gerkens JF, Spickard WA et al. Amphotericin B

- nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. *Am J Med* 1983;75:476-81 .
29. Branch RA, Jackson EK, Jacqz E, Stein R, Ray WA, Ohnhaus EE, Meusers P, Heidemann H. Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by sodium supplements with coadministration of ticarcillin or intravenous saline. *Klin Wochenschr* 1987;65: 500-6 .
 30. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment: a review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 1988;148:2389-94 .
 31. Ohnishi A, Ohnishi T, Stevenhead W, Robinson RD, Glick A, O'Day DM, Sabra R, Jackson EK, Branch RA. Sodium status influences chronic amphotericin B nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1222-7 .
 32. Stein RS, Alexander JA. Sodium protects against nephrotoxicity in patients receiving amphotericin B. *Am J Med Sci* 1989;298:299-304 .
 33. Mayer J, Doubek M, Vorlicek J. Must we really fear toxicity of conventional amphotericin B in oncological patients?. *Support Care Cancer* 1999;7:51-5 .
 34. Mayer J, Doubek M, Doubek J, Horoky D, Scheer P, Stepanek M. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis* 2002;186:379-88 .
 35. Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, Martino P. Nephrotoxicity of amphotericin B deoxycholate. *Clin Infect Dis* 2001;33:915-6 .
 36. Girmenia C, Cimino G, Micozzi A, Gentile G, Martino P. Risk factors for nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2002;113: 351 .
 37. Girmenia C, Cimino G, Di Cristofano F, Micozzi A, Gentile G, Martino P. Effects of hydration with salt repletion on renal toxicity of conventional amphotericin B empirical therapy: a prospective study in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2005;13:987-92.
 38. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imhof A, Schanz U. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly* 2002;132 :316-20 .
 39. Imhof A, Waler RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis* 2003;36:943-51 .
 40. Johnson JR. Reduction of nephrotoxicity associated with amphotericin B deoxycholate. *Clin Infect Dis* 2004; 38 : 303 .
 41. Spellberg B, Witt MD, Beck CK. Amphotericin B: is a lipid-formulation gold standard feasible? *Clin Infect Dis* 2004;38:304-5.
 42. Harbarth S, Burke JP, Lloyd JF, Evans S, Pestotnik SL, Samore MH. Clinical and economic outcomes of conventional amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Clin Infect Dis* 2002;35:e 120-7 .
 43. Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW, Grasela TH. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 755-61.
 44. Burks LC, Aisner J, Fortner CL, Wiernik PH. Meperidine for the treatment of shaking chills and fever. *Arch Intern Med* 1980; 140: 483-4.
 45. Caillot D, Casanovas O, Solary E et al. Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (Intralipid) emulsion in the treatment of candidemia in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 1993; 31: 161-9.
 46. Anderson RP, Clark DA. Amphotericin B toxicity reduced by administration in fat emulsion. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 496-500.
 47. Pascual B, Ayestaran A, Montoro JB et al. Administration of lipid emulsion versus conventional amphotericin B in patients with neutropenia. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1197-201.
 48. Ericsson O, Hallmen AC, Wikstrom I. Amphotericin B is incompatible with lipid emulsion. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 298.
 49. Schoffski P, Freund M, Wunder R, et al. Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomized study. *Brit Med J* 1998; 317: 379-84.
 50. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *Brit Med J* 2001; 322: 1-6.
 51. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imhof A, Schanz U. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 316-20 .
 52. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion in escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 943-51 .
 53. Cagnoni PJ, Walsh TJ, Prendergast MM, et al. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18; 2476-83 .
 54. Yamazaki T, Kume HS, Murase S, Arisawa M. Epidemiology of Visceral Mycoses: Analysis of Data in Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan *J Clin Microbiol* 1999; 37:1732-38 .
 55. Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I.. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. *Pathol Internat* 2003; 53:744-50.
 56. Pagano L, Caira M, Martino B et al. Fungal infections in hematological malignancies: SEIFEM-2004 study (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne). *Haematologica* 2005; 90 (Suppl 3): 99.
 57. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA et al. National Surveillance of Nosocomial Blood Stream Infection Due to Species of *Candida* other than *Candida albicans*: Frequency of Occurrence and Antifungal Susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30:121-129.
 58. Pfaller MA, Messer SA, Houston A et al. National epidemiology of mycoses survey : a multicenter study of strain variation and antifungal susceptibility among isolates of *Candida* species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:289-296.
 59. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV et al. International Surveillance of Blood Stream Infections in the European SENTRY Program: Species Distribution and Antifungal Susceptibility Including the Investigational Triazole and Echinocandin Agents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35:19-25.
 60. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV et al. International Surveillance of Blood Stream Infections Due to *Candida* species: Frequency of occurrence and Antifungal Susceptibility of Isolates Collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY Program. *J Clin Microbiol* 1998; 36(7):1886-9.
 61. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian Tertiary Care Hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:602-7.
 62. Kawakami S, Ono Y, Miyazawa Y, Yamaguchi H. Survey of Fungemia cases during the past seventeen Years at Teikyo University Hospital. *Kansenshogaku Zasshi* 1998; 72(2):105-13.
 63. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN et al. Trends in Antifungal Susceptibility of *Candida* spp. Isolated from Pediatric and Adult Patients with Bloodstream Infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002; 40(3):852-6.
 64. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR et al The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1164-70.
 65. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O et al. The Epidemiology of Hematogenous Candidiasis Caused by Different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1122-8.
 66. Voss A, Kluytmans JAJW, Koeleman JGM et al. Occurrence of Yeast Bloodstream Infections between 1995 and 1997 in Five Dutch University Hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:909-12.
 67. Krcmery V, Kocacicova G. Longitudinal 10-year prospective survey of fungaemia in Slovak Republic: trends in etiology in 310 episodes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 7-11.
 68. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for research and treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071-9.
 69. Macphail GLP, Taylor GD, Buchanan-Chell M, Ross C, Wilson S, Kureishi A. Epidemiology, treatment and outcome of candidemia: a five-year review at three Canadian hospitals. *Mycoses* 2002; 45: 141-5.
 70. Rennett G, Rennett HS, Pitlik S, Finkelstein R, Kitzes-Cohen R. Epidemiology of Candidemia. A nationwide survey in Israel. *Infection* 2000;28:26-9.
 71. Chryssanthou E. Trends in antifungal susceptibility among Swedish *Candida* species bloodstream isolates from 1994 to 1998 : comparison of the E-test and the Sensititre YeastOne Colorimetric antifungal panel with the NCCLS M27-A reference method. *J Clin Microbiol* 2001; 39:4181-3.
 72. Chen YC, Chang SC, Luh KT and Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:71-7.

C. *Girmania*

73. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andreumont A. Candidemia in French hospitals : incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002;8 :405-12.
74. 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;36:1221-8.
75. St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R et al. Prevalence of Antifungal Susceptibility of 442 *Candida* Isolates from Blood and other normally Sterile Sites: Results of a 2-Year (1996 to 1998) Multi-center Surveillance Study in Quebec, Canada. *J Clin Microbiol* 2001; 39(3):949-53.
76. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG et al Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5848-59 .
77. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2343-45 .
78. Pfaller MA, Messner SA, Mills K, Bolstrom A. in vitro susceptibility testing of filamentous fungi: comparison of Etest and reference microdilution methods for determining itraconazole MICs. *J Clin Microbiol*. 2000; 38:3359-61.
79. Meletiadis J, Mouton JW, Meis JFGM, Bouman BA, Verweij PE. Comparison of the Etest and the Sensititre colorimetric methods with the NCCLS proposed standard for antifungal susceptibility testing of *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2876-85.
80. Arikan S, Paetznick V, Rex JH. Comparative evaluation of disk diffusion with microdilution assay in susceptibility testing of caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3084-87.
81. Pfaller JB, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. In vitro susceptibility testing of *Aspergillus* spp: comparison of Etest and reference microdilution methods for determining voriconazole and itraconazole MICs. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1126-9.
82. Martin-Mazuelos E, Peman J, Valverde A, Chaves M, Serrano MC, Canton E. Comparison of the Sensititre YestOne colorimetric antifungal panel and Etest with the NCCLS M38-A method to determine the activity of amphotericin B and itraconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother* 2003;52: 365-70.
83. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam micol* 2003; 20: 121-36.
84. Serrano MC, Morilla D, Valverde A et al. Comparison of Etest with modified broth microdilution method for testing susceptibility of *Aspergillus* spp to voriconazole. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5270-72.
85. Espinel-Ingroff A. Evaluation of broth microdilution testing parameters and agar diffusion Etest procedure for testing susceptibilities of *Aspergillus* spp to caspofungin acetate (MK-0991). *J Clin Microbiol* 2003; 41: 403-9.
86. Castro C, Serrano C, Flores B, Espinel-Ingroff A, Martin-Mazuelos E. Comparison of the sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with a modified NCCLS M38-A method to determine the activity of voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4358-60.
87. Girmania C, Pizzarelli G, D'Antonio D, Cristini F, Martino P. In vitro susceptibility testing of *Geotrichum capitatum*: comparison of the E-test, disk diffusion, and Sensititre colorimetric methods with the NCCLS M27-A2 broth microdilution reference method. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3985-88.
88. Girmania C, Pagano L, Martino B, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1818-28.
89. Pagano L, Fianchi L, Caramatti C, et al. Cryptococcosis in patients with hematologic malignancies. A report from GIMEMA-infection. *Haematologica*. 2004;89:852-6.
90. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1237-42.
91. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:48-66.
92. Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:607-12 .
93. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002 34:909-17..
94. Pagano L, Girmania C, Mele L, et al. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica*. 2001;86:862-70.
95. Girmania C, Pagano L, Corvatta L, Mele L, del Favero A, Martino P. The epidemiology of fusariosis in patients with haematological diseases. *Gimema Infection Programme*. *Br J Haematol*. 2000;111: 272-6.
96. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41:634-53.
97. Wingard JR. The changing face of invasive fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17:89-92.
98. Bouza E, Munoz P. Invasive infections caused by *Blastoschizomyces capitatus* and *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:76-85.
99. Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:607-12.

La terapia antifungina empirica in oncoematologia: criteri di scelta

Corrado Girmania

Published by the
Ferrata-Storti
Foundation,
Pavia, Italy

Tabella 13. Distribuzione delle specie fungine causa di infezione invasiva e peso relativo delle resistenze agli antifungini ad ampio spettro. Estrapolazione dai dati della letteratura.

Patogeno fungino (% specie)	Incidenza, %	Percentuale di resistenza *		
		AmB	Caspofungin	Itraconazolo
Candida species	33	<1	6	11
<i>C. albicans</i> (50)	16,5	<1	<1	1
<i>C. parapsilosis</i> (12,5)	4,1	<1	40	2
<i>C. glabrata</i> (12,3)	4	<1	<1	
<i>C. tropicalis</i> (10,6)	3,5	<1	<1	46
<i>C. krusei</i> (2,4)	<1	<1	<1	30
<i>C. guilliermondii</i> (0,8)	<1	10	90	30
<i>C. lusitanae</i> (0,6)	<1	50	<1	<1
Trichosporon species/ <i>Geotrichum capitatum</i>	1,3	10	100	15
Cryptococcus species	1,2	<1	100	<1
Aspergillus species	57	14	<1	<1
<i>A. fumigatus</i> (58)	33	5	<1	<1
<i>A. flavus</i> (30)	17,1	25	<1	<1
<i>A. niger</i> (5,3)	3	5	<1	4
<i>A. terreus</i> (4,7)	2,7	90	<1	<1
Zigomiceti	2,6	10	100	100
<i>Fusarium</i> spp	2,8	30	100	90
<i>Scedosporium</i> spp	<1	100	100	60
Totale patogeni fungini	100	12	11	9,5

*Definizione di resistenza: AmB e caspofungin MIC ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; itraconazolo MIC ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ per i lieviti e MIC ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ per i funghi filamentosi. Fino ad oggi il CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, già NCCLS) ha fornito la definizione di resistenza per itraconazolo nei confronti dei lieviti, mentre le definizioni di resistenza a questo antibiotico da parte dei funghi filamentosi e ad AmB e caspofungin da parte sia dei lieviti che dei funghi filamentosi non sono state ancora standardizzate. In tal caso vengono seguiti criteri suggeriti da autorità scientifiche.

Tabella 14. Ipotesi di scelta della terapia antifungina empirica in base ad efficacia, tossicità, interazioni farmacologiche e costi.

Indicazione	Farmaco e motivazioni per la scelta		
	Prima scelta	Seconda scelta	Terza scelta
<p>Terapia antifungina empirica nel paziente neutropenico non sottoposto a trapianto allo genico di cellule staminali</p>	<p>AmB desossicolato</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: maggiori degli altri antifungini ma spesso controllabili e prevenibili. Interazioni farmacologiche: attenzione all'uso contemporaneo di farmaci nefrotossici. Costi: notevolmente inferiori a quelli degli altri farmaci. Costi aggiuntivi da tossicità contenuti grazie alle misure nefroprotettive. Importante criterio di scelta 	<p>Caspofungin</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile se non superiore a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: bassissimi. Interazioni farmacologiche: poche Costi: purtroppo elevati ma mediamente inferiori a quelli dell' AmB liposomiale nell' adulto. <p>Itraconazolo e.v. (non registrato in Europa con l'indicazione alla terapia empirica)</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: inferiori all' AmB desossicolato. Interazioni farmacologiche: interferenza con farmaci che risentono dell' inibizione del citocromo P450 Costi: interessanti. Potrebbe essere un buon motivo di scelta 	<p>AmB liposomiale</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini. Effetti collaterali: inferiori all' AmB desossicolato ma superiori al caspofungin. Interazioni farmacologiche: attenzione all'uso contemporaneo di farmaci nefrotossici. Interazioni notevolmente inferiori a quelle dell' AmB desossicolato. Costi: è il farmaco mediamente più costoso
<p>Terapia antifungina empirica nel paziente neutropenico sottoposto a trapianto allo genico di cellule staminali e nel paziente con insufficienza renale o rischio elevato di tossicità renale.</p>	<p>Caspofungin</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile se non superiore a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: bassissimi Interazioni farmacologiche: scarse Costi: purtroppo elevati ma mediamente inferiori a quelli dell' AmB liposomiale nell' adulto. 	<p>AmB liposomiale</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini. Effetti collaterali: inferiori all' AmB desossicolato ma superiori al caspofungin. Interazioni farmacologiche: attenzione all'uso contemporaneo di farmaci nefrotossici. Interazioni notevolmente inferiori a quelle dell' AmB desossicolato. Costi: mediamente superiori a quelli del caspofungin nell' adulto 	<p>AmB desossicolato</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile agli altri antifungini Effetti collaterali: inaccettabili in questa categoria di pazienti. Anche le misure nefroprotettive scarsamente efficaci. Costi: bassissimi ma criterio di scelta non accettabile in questi pazienti. <p>Itraconazolo e.v. (non registrato in Europa con l'indicazione alla terapia empirica)</p> <ul style="list-style-type: none"> Efficacia: complessivamente paragonabile a quella degli altri antifungini Effetti collaterali: inferiori all' AmB desossicolato. Interazioni farmacologiche: interferenza con farmaci che risentono dell' inibizione del citocromo P450 (ciclosporina, tacrolimus) Costi: interessanti. Potrebbe essere un buon motivo di scelta