

Trattamento e prevenzione delle infezioni micotiche nel paziente ematologico

Le infezioni costituiscono nel paziente ematologico uno dei limiti degli attuali protocolli terapeutici. Le infezioni micotiche sono ancora oggi gravate in questa classe di soggetti da elevata mortalità. Le misure di prevenzione effettuate a vari livelli (ambientale, staff e pazienti) sono condizione indispensabile per la riduzione del contagio. Il trattamento si avvale oggi sia di nuove molecole, dotate di elevata efficacia, sia di formulazioni innovative di farmaci di uso consolidato. (*Trends Med 2001; 1:13-21*).

Primo di due articoli sulle complicanze infettive in ematologia. Il secondo tratterà delle complicanze batteriche e sarà pubblicato sul numero di Aprile.

Livio Pagano, Luana Fianchi, Luca Mele

Cattedra di Ematologia
Università Cattolica "S. Cuore" Roma

✉ **Dr. Livio Pagano**

Cattedra di Ematologia
Università Cattolica "Sacro Cuore"
Largo Francesco Vito, 1
00168 Roma
e-mail: lpagano@rm.unicatt.it

I pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici per malattie ematologiche, in particolare quelli con leucemie acute e croniche, linfomi e quelli sottoposti a trapianto di midollo osseo sia autologo che allogenico, sono particolarmente predisposti a sviluppare infezioni fungine invasive. Queste complicanze infettive si manifestano sia quale risultato dell'alterata funzionalità delle difese dell'ospite, sia per le caratteristiche proprie della malattia ematologica^{1,2}. Gli agenti fungini responsabili di infezioni opportunistiche possono essere lieviti (*Candida* spp., *Blastoschizomyces* spp.) o muffe (*Aspergillus* spp., *Zygomycetes* spp., *Fusarium* spp.). La maggioranza delle complicanze infettive è causata da *Candida* ed *Aspergillus* ma anche altri funghi, raramente patogeni nel soggetto immunocompetente, possono indurre in questa classe di pazienti infezioni spesso fatali³⁻⁵.

Pattern infettivi

Quale sia la reale frequenza con cui queste infezioni si presentano nei pazienti onco-ematologici non

Il 6-7% dei pazienti con leucemia acuta sviluppa un'infezione da funghi filamentosi

è noto. Studi su casistiche autoptiche, anche estremamente ampie, hanno dimostrato che negli ultimi anni, a fronte di una sostanziale stabilità dell'incidenza di infezioni sostenute da lieviti, le infezioni dovute ad *Aspergillus* spp. sono andate progressivamente aumentando^{6,7}. Questi dati sono di notevole interesse scientifico e pratico ma presentano i limiti intrinseci agli studi autoptici che, per definizione, escludono i pazienti che riescono a superare l'evento infettivo.

Un recente studio cooperativo del GIMEMA-Infezioni (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) ha preso in considerazione le infezioni da funghi filamentosi nei pazienti con emopatie maligne durante un periodo di 10 anni. Questo lavoro ha dimostrato che il 6-7% dei pazienti con leu-

cemia acuta sviluppa una infezione da funghi filamentosi durante le varie fasi terapeutiche della malattia (induzione, consolidamento, recidiva, trapianto ecc.), con un rischio maggiore nei soggetti con leucemia mieloide acuta all'esordio della malattia². Rilevamenti epidemiologici molto recenti hanno registrato che la mortalità per infezioni fungine profonde è ancora intollerabilmente alta: dal 30% nei casi di candidemia al 50% nelle aspergillosi sistemiche, fino al 75% nei casi di infezioni da zingomiceti^{2,4,8-10}. Questi dati ci aiutano a capire quale sia l'incidenza con cui le infezioni fungine si verificano e quale influsso possano avere sul decorso della malattia. Con specifico riferimento alle infezioni da *Candida*, negli ultimi 10 anni si è osservato lo shift verso le specie non-*albicans*.

Prevenzione e profilassi

Il principale presidio terapeutico è sicuramente un'efficace prevenzione. Prevenire l'insorgenza di una infezione è più sicuro per il paziente e meno costoso per il Sistema Sanitario, che curarla. La conoscenza di tutti i possibili rischi e fonti di infezioni ed il modo di evitarli è quindi di fondamentale importanza. Lo scopo primario della profilassi antimicotica nei pazienti emopatici è quello di ridurre il numero delle infezioni fungine documentate o il fabbisogno di farmaci antifungini. Perché una profilassi risulti efficace è necessario che si applichino strategie adeguate; queste sono essenzialmente indirizzate a ridurre la colonizzazione ed aumentare la risposta immunitaria.

Per poter applicare una corretta prevenzione è fondamentale la conoscenza dei pattern infettivi legati all'ambiente nosocomiale,

alle abitudini operative del personale ed alle condizioni ambientali esterne all'ospedale. E' inoltre necessario che le differenti componenti di un programma di profilassi vengano prese in considerazione ed analizzate insieme:

- monitoraggio microbiologico
- profilassi ambientale
- chemioprolassi.

Monitoraggio microbiologico

Questo tipo di sorveglianza si basa sul controllo e l'identificazione della flora microbica più frequente nel proprio ospedale. A questo scopo si deve agire con un monitoraggio a tre livelli: ambientale, epidemiologico e del paziente. E' ben noto che le spore delle muffe si annidano e crescono in ambienti caldo-umidi e si diffondono per via aerea. Le principali fonti di infezione sono i condotti di areazione ed i pannelli di riscaldamento. Studi datati, ma sempre attuali, hanno dimostrato che le aspergillosi nelle divisioni di onco-ematologia aumentano in maniera significativa quando sono in corso lavori edili nei pressi dell'ospedale¹¹. Per questo motivo il monitoraggio dell'aria in corsia e nei vari settori di degenza dovrebbe essere una procedura di frequente uso. A tale scopo esistono in commercio apparecchi sensibili, di piccole dimensioni e di facile utilizzazione, la cui efficacia è stata ben dimostrata. Il monitoraggio epidemiologico si basa sulla conoscenza della flora nosocomiale e prevede l'identificazione di possibili focolai epidemici e di eventuali fonti di contagio. Tale monitoraggio è completato dallo studio *in vitro* di sensibilità antibiotica dei vari ceppi isolati. In tale modo si può meglio mirare l'eventuale successivo trattamento farmacologico.

Per quanto concerne il monitoraggio del paziente, tale procedura prevede che i soggetti che debbano andare incontro ad una protratta fase di aplasia midollare, vadano sottoposti ad una serie di esami microbiologici di sorveglianza (tamponi di sorveglianza: nasale, faringeo, rettale etc; urino-coltura; coprocoltura; esame espettorato). In questo modo è possibile identificare, laddove siano presenti, gli agenti colonizzanti il paziente ed intervenire di conseguenza. Tuttavia non tutti gli Autori sono concordi sulla validità di tale procedura considerata dispendiosa e gravata da elevata frequenza di falsi positivi da contaminazione.

Profilassi ambientale

Sia per i lieviti che per le muffe esistono numerosi fattori di rischio ambientali. Mentre per *Candida* spp. il principale rischio è la trasmissione interumana legata alla manipolazione dei cateteri venosi centrali, la preparazione delle terapie endovenose ed in generale l'assistenza al paziente allettato, per le aspergillosi il rischio maggior è legato alla trasmissione aerea: lavori edili, mancata pulizia delle prese d'aria, mancato ricambio dei filtri dei circuiti di climatizzazione, presenza di piante nelle stanze di degenza e nell'ambiente esterno. Una corretta prevenzione ambientale deve quindi prevedere: 1) l'adeguata pulizia delle mani ogni qual volta si deve visitare, medicare o praticare trattamento farmacologico utilizzando una linea venosa; 2) la ridotta esposizione ambientale del paziente attraverso l'utilizzazione di filtri a flusso laminare e di filtri ambientali; 3) la sterilizzazione dei cibi nei soggetti a maggior rischio e 4) l'abolizione di abitudini voluttuarie.

Tabella 1. Alcuni dei principali protocolli di chemioprolifassi antifungina in pazienti oncoematologici attualmente in uso.

Agente antimicotico	Bibliografia	Via di somministrazione	Dosaggio	Commento
Fluconazolo	Bodey et al ¹³ , Kanda et al ¹⁶	os o e.v.	400 mg/die	Riduce la morbilità e mortalità da infezioni micotiche
Itraconazolo soluzione orale	Menichetti et al ¹⁷ , Morgestern et al ¹⁸	os	200 mg per 2 volte al giorno	Efficacia profilattica comprovata
Amfotericina B per aerosol	Todeschini et al ²⁰ , Jeffery et al ²¹	nasale o per inalazione	25 mg/kg/die	Efficacia non stabilita da studi clinici controllati
Bassi dosaggi di amfotericina B	O'Donnell et al ¹⁹	e.v.	0.5 mg/kg a giorni alterni	Efficacia non stabilita da studi clinici controllati
Formulazioni liposomiali di amfotericina B	Mele et al ⁴⁰ Sallah et al ⁴¹	e.v.	1.0-2.5 mg/kg/die	Minor nefrotossicità

Chemioprolifassi

Nel corso degli ultimi anni sono stati suggeriti diversi approcci profilattici nella prevenzione delle infezioni fungine profonde. Essi si possono distinguere concettualmente in due gruppi in relazione al patogeno:

- profilassi delle infezioni da lieviti
- profilassi delle infezioni da muffe.

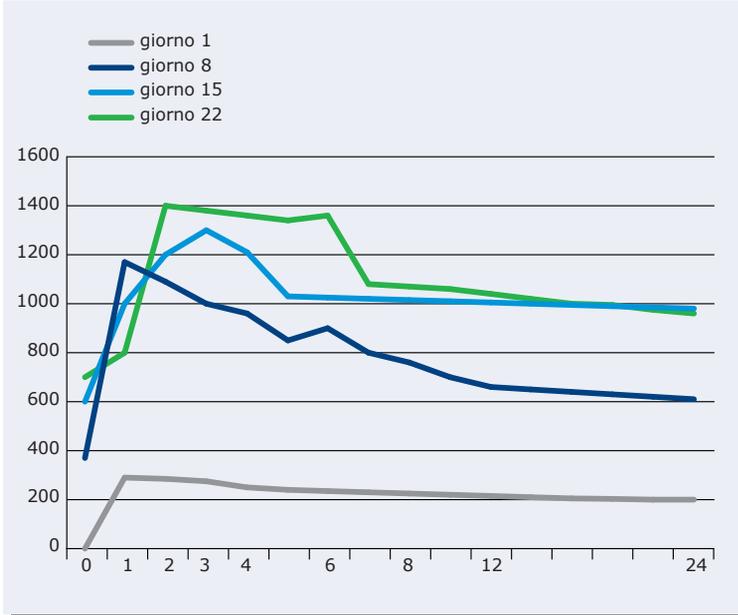
Prima di iniziare un piano di profilassi è necessario eseguire una serie di valutazioni di ordine clinico ed economico circa la selezione del paziente più idoneo alla profilassi, la selezione dell'agente antifungino più adeguato alla flora microbica presente e le probabilità di sviluppare resistenza durante il trattamento. Le caratteristiche del farmaco antimicotico ideale sono quindi molteplici: possibilità di somministrazioni per lunghi periodi, elevata efficacia, economicità del trattamento, disponibilità di diverse formulazio-

ni e ridotta induzione di resistenze. Una corretta chemioprolifassi prevede la bonifica delle sedi normalmente colonizzate, in particolare dai lieviti e soprattutto a livello delle mucose del tratto gastroenterico, per ridurre l'incidenza di candidosi orofaringee ed il rischio di successiva disseminazione sistemica (gastro-esofagiti, coliti, candidemie). Tale risultato si può ottenere utilizzando differenti modalità (tabella 1).

I polienici orali presentano sia vantaggi che svantaggi: sono poco costosi e solitamente sono utilizzati per la decontaminazione selettiva dell'intestino, tuttavia non sono in grado di prevenire le infezioni da muffe. Hanno inoltre scarsa biodisponibilità: la nistatina non è assorbita per via sistemica e l'amfotericina B (AmB) è inattivata dal materiale fecale; presentano anche ridotta efficacia nei confronti dei differenti ceppi di *Candida* e cattiva palatabilità. Il miconazolo è oggi poco utilizza-

to. Sicuramente una maggiore importanza hanno il fluconazolo e l'itraconazolo e numerosi studi sono stati effettuati per dimostrare l'efficacia di uno schema o formulazione rispetto all'altra. Il fluconazolo ha dato risultati notevoli nella prevenzione delle infezioni da *Candida*, soprattutto nelle candidosi oro-faringee nei soggetti con neoplasie solide¹². Al contrario, i risultati della profilassi nei soggetti con emopatie maligne, compresi i soggetti sottoposti a trapianto di midollo, sono discordanti. In uno studio di confronto fra fluconazolo 400 mg/die e amfotericina-B 0.5 mg/kg/die non sono state evidenziate differenze di efficacia¹³. Per contro, uno studio GIMEMA-Infezioni ha dimostrato una maggiore efficacia nella prevenzione delle candidiasi oro-faringee e una riduzione del trattamento empirico dell'amfotericina B ev utilizzando fluconazolo alla dose di 150 mg/die rispetto ai polienici per os¹⁴. Allo

Figura 1. Concentrazioni plasmatiche di itraconazolo soluzione orale somministrato alla dose di 5 mg/kg/die in pazienti sottoposti a trapianto di midollo autologo. (Dati da Prentice et al⁴⁵).



stato delle attuali conoscenze, quindi, esistono numerosi dubbi sulla reale validità di tale tipo di profilassi¹⁵. Questi dubbi non sono stati chiariti neppure da una recente meta-analisi, che ha utilizzato i dati di 16 trials controllati con fluconazolo per via orale su una popolazione complessiva di 3.734 pazienti neutropenici¹⁶. Un altro aspetto evidenziato negli ultimi anni e connesso all'insorgenza di resistenze al fluconazolo è la comparsa sempre più frequente di "breakthrough candidemia"¹⁹. Sulla scorta di queste osservazioni si è cercato di migliorare gli schemi profilattici sostituendo il fluconazolo con l'itraconazolo, molecola

che presenta elevata attività anche nei confronti delle muffe. Il limite di questa molecola è l'erratica biodisponibilità della formulazione in compresse, un parametro notevolmente migliorato dalla recente introduzione della sospensione orale (figura 1).

Un recente studio del GIMEMA-Infezioni ha messo in evidenza una maggiore efficacia dell'itraconazolo soluzione orale rispetto al placebo¹⁷. E' stata dimostrata una riduzione di tutte le infezioni fungine documentate (24% vs 33%). Le candidemie sono state 0.5% vs 4%. Le infezioni da *Aspergillus* sono state 4/201 contro 1/204. Gli effetti collaterali sono risulta-

ti sovrapponibili 18% e 13%, con buona tollerabilità del farmaco (tabella 2).

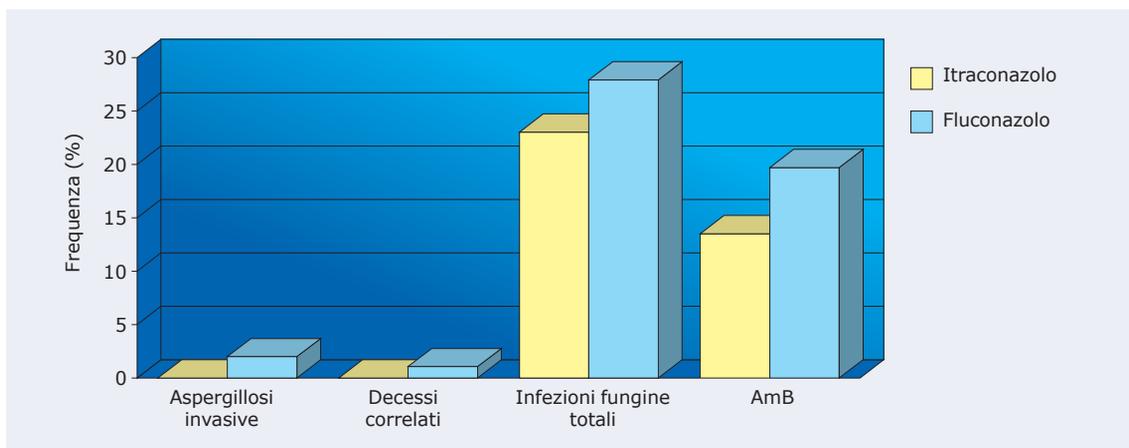
Il gruppo inglese del MAPSG (Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group) ha confrontato i risultati del trattamento con l'itraconazolo soluzione orale rispetto a quelli ottenuti con fluconazolo sospensione in un gruppo di 581 pazienti con neoplasie ematologiche¹⁸. I risultati si sono rivelati favorevoli all'itraconazolo, con riduzione delle morti di probabile natura fungina, delle infezioni documentate da *Aspergillus* e del consumo empirico di AmB endovena (figura 2).

Anche l'AmB è stata utilizzata a scopo profilattico, sia per via endovenosa a dosaggi più bassi di quelli convenzionali sia utilizzando il farmaco per vie differenti da quelle tradizionali. O'Donnel et al. ha dimostrato che una profilassi con basse dosi di AmB endovena (0.3 mg/kg) comporta una significativa riduzione di tutte le infezioni fungine¹⁹. E' stato suggerito che l'AmB somministrata sotto forma di spray nasale o diluita in aerosol sia in monoterapia che in associazione all'itraconazolo, presenti una buona efficacia nella prevenzione delle infezioni da muffe²⁰⁻²¹. Altri Autori non hanno confermato questi risultati ed inoltre è stato dimostrato che l'AmB per aerosol può provocare irritazione ed infiammazione delle prime vie aeree peggiorando la funzionalità respiratoria²². Più recenti sono le esperienze con i composti lipidici

Tabella 2. Itraconazolo soluzione orale alla dose di 2.5 mg/kg ogni 12 ore in pazienti con neoplasie ematologiche. (Dati da Menichetti et al¹⁷).

Evento infettivo	Itraconazolo (n° 201)	Placebo (n° 204)
Infezioni micotiche totali	48 (24%)	68 (33%)
Aspergillosi invasive	4 (2%)	1 (0.5%)
Decessi micosi-correlati	1 (0.5%)	5 (2.5)

Figura 2. Profilassi antifungina: itraconazolo soluzione orale (5 mg/die) vs fluconazolo sospensione orale (100 mg/die). (Dati elaborati da Morgenstern *et al* 1999¹⁸).



dell'AmB, sicuramente meno tossici ma gravati da un costo molto elevato.

Terapia

Nella stragrande maggioranza dei casi le infezioni fungine costituiscono una complicanza infettiva di non facile diagnosi nel paziente neutropenico e sono solo sospettate. Inoltre, la conferma di laboratorio, quando disponibile, giunge al clinico dopo molti giorni di febbre non responsiva a precedente trattamento antibiotico, imponendo misure urgenti. Nella maggior parte dei casi quindi, il trattamento è empirico; molto più raramente è mirato e negli ultimi anni si è affermata una via intermedia, la "pre-emptive therapy".

Il trattamento empirico segue due approcci distinti in relazione al sospetto diagnostico: Candida ed Aspergillus

Trattamento empirico

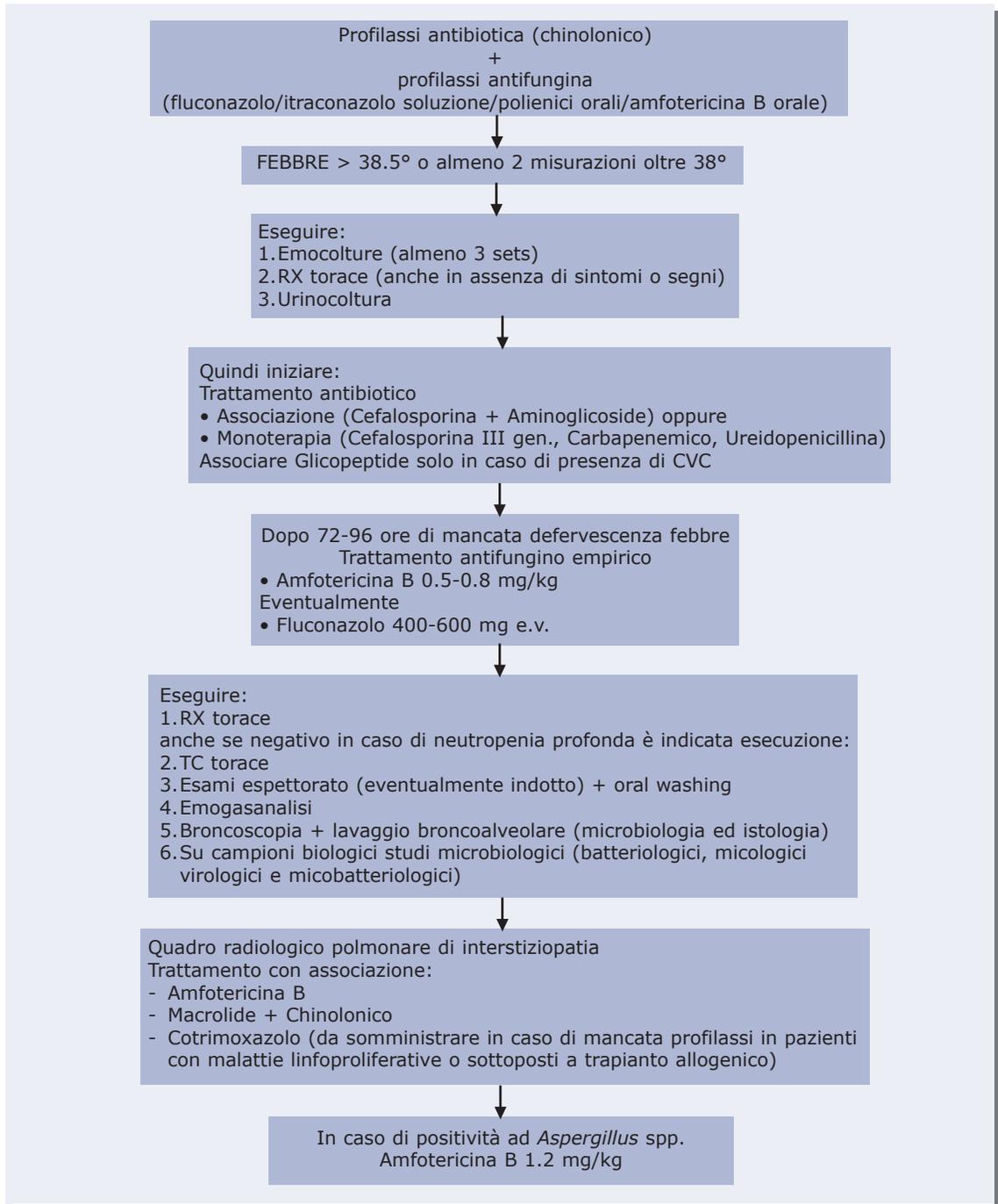
Il trattamento empirico è basato sul sospetto clinico e/o radiologico di infezione fungina. Solitamente si instaura in soggetti neutropenici con febbre non responsiva al trattamento antibiotico ad ampio spettro dopo circa 4-7 giorni (figura 3). I primi approcci risalgono agli inizi degli anni '80 quando Pizzo *et al*, su un sottogruppo di 18/50 pazienti, aggiunse al trattamento antibiotico l'AmB a causa della persistenza della febbre. L'evidenza di 1 solo caso di infezione fungina in questo gruppo verso 8 casi osservati nei rimanenti 34 pazienti suggerì per la prima volta l'utilità di una tale procedura²³. In seguito anche l'EORTC ha testato questo tipo di approccio su una popolazione più ampia, dimostrando una significativa riduzione della mortalità per infezioni fungine nel gruppo dei pazienti trattati empiricamente con AmB²⁴. Per molti anni il farmaco di elezione ha continuato ad essere l'AmB, fino all'introduzione del fluconazolo, che ha dimostrato di possedere efficacia sovrapponibile all'amfotericina B ma con minori effetti collaterali²⁵⁻²⁷. Tuttavia, il fluconazolo non è at-

tivo nei confronti delle aspergilliosi, una delle complicanze più temibili, e questo ne limita l'utilità. Le formulazioni lipidiche dell'AmB (liposomiale, dispersione colloidale e complesso lipidico) hanno consentito di impiegare nuovamente questo farmaco con minor incidenza di effetti collaterali. Diversi studi controllati e randomizzati con ampie casistiche, di cui il più importante è quello condotto da Walsh, hanno confermato l'efficacia della formulazione liposomiale²⁸⁻³⁰. Purtroppo, questa formulazione presenta un costo molto elevato, anche se recenti valutazioni farmaco-economiche suggeriscono che in alcuni casi il costo di acquisto del farmaco è compensato dalla riduzione dei giorni di degenza³¹.

Pre-emptive therapy

Si intende con questo termine l'inizio del trattamento precoce, anche in assenza di alcuna documentazione strumentale o di laboratorio, sulla base quindi del solo quadro clinico: è l'anello di congiunzione fra la terapia empirica e la terapia mirata. Benchè tale tipo di approccio sia stato suggerito già nel 1987 dal gruppo di Burch al

Figura 3. Approccio empirico al paziente neutropenico febbrile.



John Hopkins Oncology Center, solo da pochi anni esso è stato adottato in modo diffuso³². Questi Autori avevano osservato che il trattamento antifungino con AmB, iniziato tempestivamente, a

dosaggi di 1-1.5 mg/kg in un gruppo di 15 soggetti con aspergillosi diagnosticata su base clinica, comportava la quasi totale risoluzione delle infezioni, con 1 solo caso di morte.

Trattamento mirato

Diversamente dalla profilassi antifungina, dove il dibattito è ancora oggi ampio e vari approcci sono suggeriti, per quanto concerne il trattamento delle infezioni

documentate sulla base di dati microbiologici o istologici vi è una maggiore codificazione. Si può distinguere un diverso approccio terapeutico a seconda che si debba trattare una infezione da *Candida* o da *Aspergillus*.

Terapia delle candidosi. Bisogna distinguere il trattamento delle infezioni superficiali da quello delle forme disseminate acute o croniche (candidiasi epato-splenica o disseminata). Per le candidiasi orofaringee, ormai di rara osservazione nei pazienti emopatici, può essere sufficiente l'utilizzazione dei triazoli (itraconazolo soluzione orale 2.5 mg/kg b.i.d. o fluconazolo sospensione 100 mg u.i.d.). Tuttavia, negli ultimi anni si è assistito al viraggio dei pattern infettivi del genere *Candida*, con emergenza delle specie non-*albicans*, che in molti studi clinici hanno raggiunto frequenze prossime al 50% (tabella 3). Molti Autori presumono che tale viraggio sia stato indotto dall'uso estensivo del fluconazolo negli anni passati, la cui attività su *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis* è certamente minore rispetto a quella espressa su *C. albicans*³³⁻³⁵. Questo fenomeno fu segnalato per la prima volta da Wingard nel 1991 che aveva osservato un netto incremento di *C. krusei* in una popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di midollo preventivamente trattati con

fluconazolo³⁵. In questi casi il trattamento con itraconazolo soluzione orale può risultare prudente. Nelle forme più gravi ed in relazione allo stato di immunità del paziente, è consigliato l'uso dell'AmB e.v. Nelle candidemie sistemiche, la prima misura consiste nell'eliminazione di eventuali focolai settici. Molto spesso è necessaria la rimozione dell'accesso venoso centrale che, a differenza dei casi di batteremia, non può essere bonificato. L'amfotericina B deve essere ancora oggi considerata il farmaco di prima-linea nella candidosi epatosplenica e renale: numerosi studi hanno dimostrato che un tempestivo inizio del trattamento con AmB 0.7-1.4 mg/kg/die è associato a riduzione della mortalità^{9,37}. È comprovato che nei soggetti neutropenici il trattamento antifungino da solo non è in grado di migliorare la prognosi se non associato ad un "recupero dalla fase di neutropenia". Allo scopo di ridurre l'aplasia post-chemioterapia nei soggetti con infezione fungina documentata è stato consigliato l'uso dei fattori di crescita: G-CSF (il più usato), GM-CSF (quello con risultati più interessanti), M-CSF (ancora scarsi dati). Nelle candidiasi croniche le opzioni terapeutiche sono differenti: è indicato l'uso di AmB a dosaggi 0.5 mg/kg/die (fino a 1 mg/kg/die) che può essere asso-

ciata, in caso di mancata risposta, alla 5-fluocitosina (100 mg/kg/die)³⁸ o, in alternativa, al fluconazolo³⁹. Più recentemente è stato suggerito l'uso dei composti lipidici dell'AmB, in particolare l'AmB *lipid complex* si è rivelato molto utile⁴⁰⁻⁴¹.

Terapia delle aspergillosi. A differenza delle candidemie, le opzioni terapeutiche nelle aspergillosi sono più limitate. Il trattamento di scelta rimane ancora l'AmB al dosaggio di 1,5 mg/Kg/die. Questo dosaggio è considerato ottimale ma difficilmente raggiungibile per i rilevanti effetti collaterali: nefrotossicità, ipopotassiemia, epatotossicità, reazioni acute. Un "tempo chirurgico", se esiste una singola sede aggredibile (nodulo polmonare isolato o infezione dei seni) e se le condizioni del paziente lo consentono, è in questi casi consigliabile. Differentemente, nei casi di mucormicosi, forma di infezione decisamente più aggressiva rispetto all'aspergillosi, è mandatario l'intervento chirurgico se possibile, può trovare indicazione anche l'impiego di amfotericina B liposomiale^{4,42}. Altri farmaci si sono dimostrati efficaci nel trattamento delle aspergillosi: l'itraconazolo, il cui dosaggio consigliato nei soggetti emodinamicamente stabili è di 600-800 mg/die all'inizio (dose di attacco) per poi ridurre a 400 mg. La formulazione en-

Tabella 3. Specie di *Candida* isolate in pazienti con neoplasie ematologiche.

Specie	Autore		
	Wingard et al ³³	Rex et al ³⁴	Pfaller et al ³⁵
<i>C. albicans</i>	54	56	59
<i>C. tropicalis</i>	25	17	12
<i>C. glabrata</i>	8	13	11
<i>C. parapsilosis</i>	7	10	10
<i>C. krusei</i>	4	2	3
Tutte le altre	2	2	3

dovenosa, una volta superati i problemi legati alla stabilità del farmaco, sarà una ulteriore alternativa all'AmB. Anche il voriconazolo, altro azolico, può essere considerato di elezione per le aspergillosi. I limiti di entrambe queste molecole consistono nella mancata efficacia nei confronti delle infezioni da *Zigomiceti*.

Per finire ricordiamo le echinocandine e le pneumocandine. Questa categoria di antifungini, di prossima commercializzazione anche in Italia, presenta caratteristiche di efficacia molto interessanti nei confronti delle infezioni da muffe e sembra essere inoltre dotata di buona tollerabilità^{43,44}.

Bibliografia

- Anaissie E, Pinczowski H. Invasive candidiasis during granulocytopenia. *Recent Results Cancer Res* 1993; 132:137-145.
- Pagano L, Girmenia 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: 862-870.
- Girmenia C, Pagano L, Corvatta L, *et al.* The epidemiology of fusariosis in patients with haematological diseases. *GIMEMA Infection Programme*. *Br J Haematol* 2000; 111:272-276.
- Pagano L, Ricci P, Tonso A, *et al.* Mucormycosis in patients with haematological malignancies: retrospective clinical study of 37 cases. *GIMEMA Infection Program (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto)*. *Br J Haematol* 1997; 99:331-336.
- Martino P, Venditti M, Micozzi A, *et al.* *Blastoschizomyces capitatus*: an emerging cause of invasive fungal disease in leukemia patients. *Rev Infect Dis* 1990; 12:570-582.
- Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33: 23-32.
- Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, *et al.* Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur J Clin Microbiol and Infect Dis* 1992; 11, 99-109
- 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; 28:1071-1079
- Pagano L, Antinori A, Ammassari A, *et al.* Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999; 63:77-85.
- Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, *et al.* Invasive Aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 2000; 79: 250-280.
- Opal SM, Asp AA, Cannady PB, *et al.* Efficacy of infection control measures during a nosocomial outbreak of disseminated aspergillosis associated with hospital construction. *J Infect Dis*. 1986; 153: 634-637.
- Samonis G, Rolston K, Karl C, *et al.* Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (suppl.3): 369-373.
- Bodey GP, Anaissie EJ, Elting LS, *et al.* Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B. *Cancer* 1994; 73:2099-2106.
- Menichetti F, Del Favero A, Martino P, *et al.* Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. *The GIMEMA Infection Program*. *Ann Intern Med* 1994; 120:913-918.
- Uzon O, Anaissie EJ. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal. *Blood* 1995; 86: 2063-2072.
- Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, *et al.* Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89:1611-1625.
- Menichetti F, Del Favero A, Martino P, *et al.* Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *GIMEMA Infection Program*. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis* 1999; 28:250-255.
- Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, *et al.* A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* 1999;105:901-911.
- O'Donnell MR, Schmidt GM, Tegtmeyer BR, *et al.* Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis in high-risk patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(4):827-834
- Todeschini, Murari C, Bonesi R, *et al.* Oral itraconazole plus nasal amphotericin B for prophylaxis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:614-618.
- Jeffery GM, Beard MEJ, Ikram RB, *et al.* Intranasal amphotericin B reduces the frequency of invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Am J Med* 1991; 90:685-688.
- Schwartz S, Behre G, Heinemann V, *et al.* Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999; 93:3654-3661.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, *et al.* Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-112.
- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am*

- J Med 1989;86:668-672.
25. Malik IA, Moid I, Aziz Z, *et al.* 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; 105:478-483.
 26. Silling G, Fegeler W, Roos N, *et al.* Early empiric antifungal therapy of infections in neutropenic patients comparing fluconazole with amphotericin B/flucytosine. *Mycoses* 1999; 42 (suppl. 2):101-104.
 27. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108:282-289.
 28. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98:711-718.
 29. 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; 31:1155-1163.
 30. 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; 340:764-771.
 31. 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; 18:3064
 32. Burch PA, Karp JE, Merz WG, *et al.* Favorable outcome of invasive aspergillosis in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5:1985-1993.
 33. Wingard JR. Importance of *Candida* specie other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20:115-125.
 34. Rex HJ, Bennett JE, Sugar AM, *et al.* A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331:1325-1330.
 35. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis, emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996; 22:S89-S94.
 36. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, *et al.* Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325:435-440.
 37. Richardson MD, Kokki MH. Lipid preparations of amphotericin for the treatment of fungal infections. *Br J Haematol* 1999;105:847-849.
 38. Walsh TJ, Pizzo A. Treatment of systemic fungal infections: recent progress and current problems. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:460-475.
 39. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, *et al.* Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991; 91:142-150.
 40. Mele L, Pagano L, Equitani F, *et al.* Case Reports. Secondary prophylaxis with liposomal amphotericin B after invasive aspergillosis following treatment for haematological malignancy. *Mycoses* 2001; 44: 201-203.
 41. Sallah S, Semelka RC, Sallah W, *et al.* Amphotericin B lipid complex for the treatment of patients with acute leukemia and hepatosplenic candidiasis. *Leuk Res* 1999; 23:995-999.
 42. Leenders AC, Daenen S, Jansen R, *et al.* Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998; 103:205-212.
 43. Groll AH, Gullick BM, Petraitene R, *et al.* Compartmental pharmacokinetics of the antifungal echinocandin caspofungin (MK-0991) in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:596-600.
 44. Petraitis V, Petraitene R, Groll AH, *et al.* Dosage-dependent antifungal efficacy of V-echinocandin (LY303366) against experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(2):471-479.
 45. Prentice AG, Warnock SAN, Phillips MJ, *et al.* Multiple dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in autologous bone marrow transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:247-252.

Triasporin

pellicola

Scheda tecnica Triasporin

pellicola

Scheda tecnica Triasporin

pellicola