

Profilassi e trattamento delle infezioni micotiche nel paziente oncoematologico

Negli ultimi decenni l'incidenza delle micosi invasive è aumentata significativamente. *Candida* spp e *Aspergillus* spp causano il 90% delle infezioni fungine nei pazienti neutropenici, ma si sta assistendo anche all'emergenza di patogeni un tempo rari, come *Fusarium*, *Scedosporium* e *Trichosporon*. Vi è quindi sempre maggiore interesse riguardo alla profilassi e alla terapia antifungina nel paziente a rischio di micosi invasive, soprattutto in oncoematologia. La presente revisione traccia lo stato dell'arte circa questo argomento, con particolare enfasi sui nuovi farmaci antifungini oggi disponibili o su nuove formulazioni di farmaci già noti.

Prophylaxis and treatment of deep fungal infections in oncohaematological patients

Summary

The rates of fungal infections have increased substantially in last decades. *Aspergillus* spp. and *Candida* spp. are isolated in 90% of neutropenic patients, but fungi rarely reported in past years, such as *Fusarium*, *Scedosporium* and *Trichosporon* are now emerging. Consequently, there is increasing interest in prophylaxis and treatment of invasive fungal infections in high risk patients, especially in oncohaematological setting. In this review we draw the state of art of this matter with emphasis on new available drugs or new formulations of well-known drugs.

Minoli L, Castiglioni B. Prophylaxis and treatment of deep fungal infections in oncohaematological patients. *Trends Med* 2004; 4(1):39-53.

© 2004 Pharma Project Group srl

Lorenzo Minoli, Barbara Castiglioni

Dipartimento di Malattie Infettive
IRCCS Policlinico "San Matteo"
Università degli Studi di Pavia

Key words:
aspergillosis
deep fungal infection(s)
immunocompromised
candidemia

Lorenzo Minoli

Dipartimento di Malattie Infettive
IRCCS Policlinico "San Matteo"
Università degli Studi di Pavia
Via Taramelli, 5
27100 Pavia

Negli ultimi 30 anni l'incidenza di micosi invasive è aumentata progressivamente e stiamo assistendo anche alla modificazione dei patogeni maggiormente coinvolti¹. L'aumento dell'incidenza può essere secondaria anche alle migliorate capacità di riconoscere ed identificare i funghi, soprattutto le muffe. L'altro fattore fondamentale è l'aumento degli ospiti a rischio di micosi invasive: pazienti sottoposti a chemioterapia sempre più aggressive per neoplasie ematologiche e tumori solidi, nonché la diffusione di terapie immunosoppressive per patologie autoimmuni o conseguenti a trapianto di organo solido e di midollo osseo^{1,2}. Poiché la diagnosi di tali infezioni è difficoltosa e non sempre tempestiva, è importante applicare

misure preventive e terapeutiche efficaci volte a ridurre la morbilità e la letalità ad esse correlate. Il rischio di sviluppare una micosi invasiva è variabile tra i diversi ospiti a rischio: i pazienti oncoematologici per esempio presentano un rischio sostanzialmente più elevato rispetto ai pazienti affetti da tumori solidi, con un'incidenza variabile tra il 5% ed il 24%. La presente revisione è focalizzata sulla profilassi e la terapia delle infezioni micotiche nel paziente oncoematologico, nel 20-50% dei quali l'esame autoptico rivela la presenza di una micosi invasiva³⁻⁵. L'utilizzo della profilassi antibatterica, antivirale ed antimicotica in pazienti ad elevato rischio è ormai comune. Seppur non senza controversie, sembra che l'utilizzo estensivo di taluni an-

timicotici negli ultimi anni (fluconazolo) possa essere associato all'emergenza di lieviti resistenti, come *C. glabrata*, *C. krusei* e muffe, così come l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro sia per la profilassi che per la terapia della neutropenia febbrile possa modificare la flora normale a favore di miceti responsabili di infezioni profonde^{1-3,6,7}.

Fattori di rischio

Neutropenia

La neutropenia rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di micosi invasive ed in particolar modo il rischio è più elevato in caso di neutropenia grave e/o prolungata. Se la neutropenia perdura più di 10 giorni compare febbre in quasi tutti i casi ed i pazienti che presentano meno di 100 granulociti polimorfonucleati/ μL sono a rischio di sviluppare complicanze infettive gravi⁵. Vi è però diversità tra i pazienti affetti da patologie oncoematologiche e quelli affetti da tumori solidi. In caso di leucemie e linfomi è lo stesso sistema immunitario ad essere affetto dalla patologia neoplastica; le cellule neoplastiche interferiscono e soppiantano le cellule immunocompetenti normali, che a loro volta sono aggredite e danneggiate dalla chemioterapia. Ne risulta perciò una neutropenia marcata e prolungata che espone a maggior rischio di complicanze infettive, soprattutto micotiche^{5,8}.

Anche tra pazienti affetti da neoplasie ematologiche vi sono differenze importanti: la leucemia mieloide cronica e acuta compaiono più frequentemente in pazienti di età superiore a 40 anni, la leucemia linfocitica cronica interessa pazienti di età ancora più avanzata, mentre la

forma acuta interessa i bambini il cui sistema immunitario è più immaturo e li rende così più suscettibili a sviluppare infezioni fungine⁴. I pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo (TMO) o di cellule staminali (allogenico o autologo) sono ad elevato rischio di sviluppare micosi invasive. Il trapianto allogenico a sua volta si associa ad un rischio di 10 volte superiore rispetto al trapianto autologo⁹. In entrambi i casi vi è un periodo di rischio precoce, che coincide con il condizionamento mediante chemioterapia e/o radioterapia e con il periodo di attecchimento del trapianto (engraftment), in cui prevale la neutropenia^{10,11}. La sua durata influenza il rischio di sviluppare una micosi invasiva: 21% se inferiore a 3 settimane, 57% se superiore a 3 settimane.

Graft versus host disease

Il rischio di sviluppare una micosi invasiva permane anche a distanza dal trapianto (oltre tre mesi post-trapianto), soprattutto quando compare la malattia cronica del "graft" verso l'ospite (GVHD), che richiede l'impiego di terapie immunosop-

pressive o steroidee per periodi prolungati^{6,8,11}. Infine, le nuove tecniche di trapianto di cellule ematopoietiche nei pazienti affetti da leucemia che sfruttano la malattia del "graft" verso la leucemia, implicano sempre un certo grado di GVHD².

Alterazioni delle barriere

Altri fattori di rischio sono rappresentati dalla comparsa di soluzione di continuo della cute e delle mucose. Le mucositi possono interessare il tratto gastrointestinale (bocca-esofago-colon) e possono essere indotte sia dai trattamenti, radioterapia in primo luogo, sia dalla malattia in se (masse neoplastiche, fenomeni gangrenosi ecc), sia dall'uso di cateteri^{3,4}. Alcuni Autori suggeriscono che batteriemie sostenute da batteri scarsamente virulenti suggeriscono la presenza di alterazioni della mucosa, cosa che permette a *Candida* spp. di raggiungere il circolo sanguigno ed i tessuti profondi. Un elevato livello di colonizzazione da parte di *Candida* spp. a livello del tratto gastroenterico e del cavo orale può inoltre aumentare il rischio di candidiasi sistemica^{4,6,11}.

Tabella 1. Fattori di rischio per micosi invasive. (Modificata da Boyle BM 2000¹²).

Fattore di rischio	Lieviti	Muffe
Neutropenia	si	si
Corticosteroidi	si	si
Antibiotici ad ampio spettro	si	-
Immunosoppressori	si	si
Colonizzazione	si	si
Mucosite	si	-
GVHD	-	si
Esposizione ambientale	-	si
Cateteri vascolari centrali	si	-
Scarsa igiene delle mani	si	-
Pregresse infezioni micotiche	-	si
Nutrizione parenterale totale	si	-

Tabella 2. Patogeni classici ed emergenti isolati in pazienti oncoematologici con micosi invasive.

Lieviti	Muffe
<i>C. albicans</i>	<i>Aspergillus</i> spp.
<i>C. tropicalis</i>	<i>Fusarium</i> spp.
<i>C. glabrata</i>	Zigomiceti (<i>Rhizopus</i> , <i>Absidia</i> , <i>Rhizomucor</i>)
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>C. krusei</i>	<i>Scedosporium prolificans</i>
<i>C. lusitaniae</i>	<i>Alternaria</i> spp.
<i>Trichosporon beigelii</i>	
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	
<i>Malassezia furfur</i>	

La tabella 1 riassume i principali fattori di rischio per lo sviluppo di micosi invasive nel paziente neutropenico, affetto da patologie oncoematologiche e sottoposto a trapianto di midollo osseo, distinguendo i fattori di rischio per infezioni da lieviti da quelli che predispongono ad infezioni da muffe.

Agenti etiologici

Candida spp. e *Aspergillus* spp. rappresentano i miceti più frequentemente isolati e causano il 90% delle infezioni fungine nel paziente neutropenico⁸. Tuttavia, negli ultimi decenni si è registrata una variazione dei profili infettivi, con l'emergenza di patogeni rari, come *Fusarium*, *Scedosporium* e *Trichosporon*²⁻⁴. Tali patogeni comportano problemi sia di ordine diagnostico, sia di ordine terapeutico, in primo luogo la resistenza di alcuni funghi all'amfotericina B^{1,7,13}. La tabella 2 riassume i patogeni causa di micosi invasive nei pazienti oncoematologici.

Candida spp.

Nel paziente neutropenico *Candida* spp. può essere causa di infezioni sia superficiali che sistemiche. Le prime sono secondarie alla esposizione a chemio- e radioterapia, che causano ulcerazione delle mucose, nonché

alla somministrazione di antibiotici ad ampio spettro che, alterando la flora microbica normale, favoriscono la crescita di *Candida* spp.^{5,10}. Essa si manifesta con orofaringiti o/o esofagiti, che causano disfagia e dolore urente retrosternale. Le forme sistemiche sono invece rappresentate dalla candidemia, che può essere endogena, per trasposizione del lievito dalle mucose orali o gastrointestinali colonizzate o esogena, se secondaria a colonizzazione di cateteri vascolari centrali. La candidemia può essere seguita dalla comparsa di localizzazioni cutanee o oculari (endoftalmite). Un'ulteriore forma di candidosi invasiva è rappresentata dalla candidosi epatosplenica, che si manifesta dopo la risoluzione della neutropenia con febbre, epatosplenomegalia, incremento della fosfatasi alcalina ed ascessi multipli a livello epatico, splenico e renale con aspetto ad occhio di bue alla TAC o all'ecografia^{4,5,8}.

Tra le diverse specie di *Candida*, quella più frequentemente isolata è *C. albicans*, seguita da *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. Quest'ultima è più frequente nei pazienti portatori di cateteri venosi centrali per la nutrizione parenterale totale. Negli ultimi anni stanno inoltre emergendo *C. krusei*, *C. lusitani-*

ae, *C. utilis*, *C. dubliniensis* e *C. guillemondi*.

Aspergillus spp.

L'aspergillosi invasiva viene frequentemente riportata nei pazienti affetti da leucemia acuta o in pazienti sottoposti a TMO allogenico, soprattutto se affetti da GVHD, nei quali può raggiungere un'incidenza del 25%⁸. In un recente studio, Denning riporta un'incidenza di aspergillosi invasiva compresa tra 3,8% e 8,7% in caso di TMO allogenico e tra 0,6 e 4,5% in caso di TMO autologo¹⁴. *Aspergillus* è contratto attraverso il tratto respiratorio; le fonti di contagio sono costituite dalle spore rilasciate nell'ambiente dagli impianti di condizionamento o durante lavori di costruzione e/o ristrutturazione. L'infezione determina prevalentemente addensamenti polmonari, che si caratterizzano all'esame TAC per la presenza di un alone di attenuazione circostante (halo sign) e successivamente, alla risoluzione della neutropenia, per la cavitazione del nodulo con il tipico segno dell'aria crescente ("air crescent sign"). *Aspergillus* spp. in questa popolazione può anche essere causa di rinosinusi invasive o, dopo disseminazione per via ematogena, di ascessi cerebrali o forme disseminate^{4,5}. Le specie più frequen-

temente isolate sono *A. fumigatus* e *A. flavus* e, molto più raramente *A. terreus*, di cui è nota la resistenza intrinseca all'amfotericina B^{5,10}.

Micosi emergenti

Dati epidemiologici indicano che *Fusarium* spp. è il terzo responsabile di infezioni fungine in alcuni Centri oncologici². *Fusarium* è l'unica muffa che si associa frequentemente a fungemia e può localizzarsi, dopo disseminazione ematogena, a livello cutaneo, oculare e sinusale. Nel paziente oncoematologico la fusariosi tende ad essere sistemica ed associata a prognosi infausta^{2,10}. Essa pone inoltre difficoltà diagnostiche per l'impossibilità di distinguere al solo esame istologico le specie appartenenti al genere *Fusarium* da *Aspergillus*; è infine da ricordare che questo micete può presentare elevati tassi di resistenza all'amfotericina B.

Le zigomicosi sono sostenute prevalentemente da muffe dell'ordine delle Mucorales, quali *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* e *Absidia*, più raramente da *Cunninghamella*, *Mortierella*, *Saksenea* e *Apophysomyces*^{2,4,8}. Le loro spore possono essere inalate, ma anche ingerite o penetrare per via transcutanea. Come *Aspergillus* spp., anche gli zigomiceti posseggono uno spiccato tropismo per i vasi sanguigni, che invadono causando fenomeni trombotici e tramite cui possono disseminare in tutto l'organismo. Le zigomicosi si manifestano principalmente con coinvolgimento rinocerebrale, ma non sono rari il coinvolgimento polmonare, gastro-intestinale e cutaneo. La zigomicosi rinocerebrale si presenta con algie facciali, neuropatie craniali, oftalmoplegia e secrezioni nasali sierose ematiche⁵. Essa

si associa ad un'elevata mortalità (75-95%), soprattutto nei pazienti in cui non è possibile rimuovere il fattore predisponente¹⁵. È quindi importante porre diagnosi di zigomicosi rapidamente ed a tal fine è utile l'esame istologico, al quale gli zigomiceti presentano peculiari caratteristiche che ne permettono la differenziazione da altri funghi filamentosi; è invece frequente la negatività dell'esame colturale. Un ulteriore fattore che concorre alla prognosi sfavorevole è la refrattarietà alla terapia medica, cosa che richiede, laddove possibile, un approccio chirurgico urgente volto alla asportazione di tutto il tessuto devitalizzato^{2,15}.

Scedosporium apiospermum e *Scedosporium prolificans* vengono sempre più frequentemente segnalati quali causa di infezione nei pazienti immunocompromessi^{5,7}. Si tratta di funghi ubiquitari, acquisiti prevalentemente per via respiratoria o transcutanea, responsabili di infezioni localizzate (cutanee, sinusali), invasive (polmonari, cerebrali) e disseminate. Anch'essi, come *Aspergillus* e *Fusarium*, sono caratterizzati da una spiccata angioinvasività e dalla capacità di disseminare per via ematogena a tutti gli organi, con particolare tropismo per il sistema nervoso centrale¹⁶. La mortalità è elevata, superando il 90% in caso di infezione da *S. prolificans* in pazienti oncologici. Ad aggravare la prognosi si associa anche in questo caso la resistenza intrinseca all'amfotericina B presentata da alcuni ceppi di *S. apiospermum* e di *S. prolificans*; quest'ultimo risulta resistente anche ai nuovi triazololi^{2,16}.

Tra gli ialoifomiceti, cioè miceti le cui forme tissutali sono rappresentate da ife settate non pigmentate (cui appartengono an-

che *Scedosporium* spp. e *Fusarium* spp.), *Scopulariopsis* spp. è stato descritto quale agente etiologico di infezioni disseminate in pazienti leucemici⁷.

Alcuni dematiacei, cioè funghi che contengono melanina o pigmenti simil-melaninici nella parete delle ife e/o delle spore, tra cui *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Exophiala* spp., possono causare infezioni cutanee cistiche o nodulari, così come ascessi cerebrali ed infezioni disseminate, soprattutto nel paziente gravemente immunocompromesso. *Trichosporon beigeli*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Rhodotorula*, *Malassezia furfur* possono causare fungemia. *T. beigeli* può disseminare come *Candida* spp nel paziente neutropenico portatore di cateteri vascolari centrali; *Malassezia furfur*, l'agente etiologico della pitiriasi versicolor, può causare infezioni disseminate con febbre e trombocitopenia nei pazienti che vengono alimentati per via parenterale totale. Il catetere venoso centrale è un fattore di rischio per lo sviluppo anche di fungemia da *Saccharomyces* e *Hansenula*.

Le micosi endemiche (*Penicillium marneffe*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*), così come la criptococcosi e la pneumocistosi, sono invece rare nel paziente oncoematologico, in quanto la neutropenia non sembra predisporre a queste infezioni^{5,10}.

Diagnosi

La diagnosi delle infezioni fungine è tutt'altro che semplice: i sintomi non sono patognomonici, l'isolamento del micete non è agevole e spesso per ottenere campioni significativi è necessario ricorrere a procedure invasive. Ciò è utile soprattutto per

discriminare tra colonizzazione ed infezione.

Diagnosi di laboratorio

L'esame istologico permette una diagnosi presuntiva, che necessita però dell'isolamento colturale per la conferma della specie in causa; tuttavia, la coltura non raramente risulta negativa, come spesso accade nel caso delle zigomicosi⁴.

La metodica della lisi-centrifugazione aumenta la possibilità di isolamento di miceti dal sangue, utile nel caso di *Candida* spp, per cui il riscontro della positività anche di un'unica emocoltura è indicativo di candidiasi sistemica. *Aspergillus* spp è invece raramente isolato dal sangue tranne in caso di endocarditi¹⁰.

L'isolamento di *Aspergillus* spp da escreatocoltura può essere solo espressione di colonizzazione; più significativo è l'isolamento da lavaggio broncoalveolare (BAL). Per la diagnosi definitiva di aspergillosi polmonare è necessario il riscontro delle ife che invadono i tessuti all'esame istologico ed eventualmente la positività colturale del campione biotico. Tale indagini richiedono però l'esecuzione di manovre invasive cui spesso questi pazienti non possono essere sottoposti a causa della piastrinopenia spesso associata alla neutropenia².

Test del galattomannano

Al fine di migliorare la capacità di porre diagnosi precoce di aspergillosi oggi sono in via di sviluppo metodiche molecolari Polymerase Chain Reaction (PCR); da qualche anno è divenuta disponibile nell'uso routinario anche la ricerca del galattomannano sierico². Il galattomannano è un antigene di *Aspergillus* spp che viene liberato in caso di forme invasive e può

essere ricercato mediante test di agglutinazione al lattice o ELISA. Quest'ultima metodica possiede il valore soglia più basso (0,5-1 ng/mL)^{2,13}. Il test del galattomannano è considerato indicativo di infezione in atto qualora risultino positive due determinazioni consecutive. Non vi è ancora consenso circa il valore soglia da considerare, ed esso varia nei diversi studi tra 0,7 e 1,5 ng/mL, con sensibilità e specificità altrettanto variabili: 50-100% e 81-98%, rispettivamente. Questo test è inoltre gravato da percentuali variabili di falsi positivi, in caso di interferenze con alcuni alimenti, con ciclofosfamide, o in corso di terapia con caspofungina che, distruggendo le ife fungine aumenta la carica di galattomannano in circolo.

E' stato inoltre riscontrato un elevato numero di falsi positivi tra i pazienti pediatrici (44% vs 0,9% negli adulti)¹⁷. Falsi negativi si registrano anche in caso di interventi chirurgici recenti o

di terapie antifungine con amfotericina B o itraconazolo¹³. Alcuni studi hanno evidenziato come la determinazione del galattomannano risulti positiva prima della comparsa dei segni clinici e radiologici di aspergillosi invasiva nel 40% e 65% dei casi, rispettivamente, permettendo di anticipare la diagnosi in media di 6-6,9 e 8,4 giorni, rispettivamente^{18,19}. Da ultimo, esso è risultato anche utile per il monitoraggio del trattamento: i valori di galattomannano sembrano aumentare progressivamente in caso di fallimento terapeutico²⁰. Le metodiche molecolari in via di sviluppo sia per *Aspergillus* spp. che per *Candida* spp., seppur sembrino promettenti, sono ancora sperimentali⁴.

Diagnostica per immagine

L'aspetto radiologico dell'aspergillosi polmonare è indicativo solo con la TAC, mentre la radiografia standard non è affidabile (figura 1).

Prevenzione

Le misure di prevenzione antifungina sono state codificate da molti anni e sono opportunamente contemplate in apposite Linee Guida emanate da varie istituzioni o consensus²¹. A dispetto della ampia letteratura su tale argomento, le misure di corretta profilassi sono frequentemente disattese dal personale preposto. In linea generale, tutti i pazienti neutropenici necessitano di attente misure igieniche generali.

Misure generali

E' stato dimostrato come l'accurato lavaggio delle mani sia la misura preventiva più efficace per evitare la trasmissione e quindi la colonizzazione da par-

Figura 1. Polmonite da *A. fumigatus* in bambino con leucemia linfoblastica acuta in trattamento antilinfoblastico. Il reperto radiologico è aspecifico nelle fasi iniziali, mentre nel decorso possono comparire segni di consolidamento o cavitazione.



te di *Candida* spp. che continua a rappresentare un fattore di rischio per l'infezione sistemica. *Aspergillus* spp. deve essere inalato dall'ambiente prima di determinare malattia: è quindi essenziale evitare che i pazienti neutropenici siano esposti ad aree in cui vengono effettuati lavori di costruzione o ristrutturazione, che siano in contatto con piante, consumino cibi e soprattutto verdure crude e pepe. Moderni dispositivi, quali i filtri tipo HEPA (High Efficiency Particulate Air), camere a flusso laminare o a pressione positiva o, nei casi a minor rischio, il frequente cambio d'aria della stanza in cui risiede il paziente, possono ridurre l'incidenza di aspergillosi, zigomicosi e di infezioni causate da altri funghi filamentosi^{4,6,8}.

Chemioprofilassi antifungina

La scelta di somministrare una profilassi antifungina dipende dall'obiettivo che con essa si vuole raggiungere. La diminuzione delle infezioni superficiali non rappresenta un obiettivo che ne giustifichi l'impiego, nonostante la colonizzazione di siti anatomici distanti rappresenti

un importante fattore di rischio per lo sviluppo di candidiasi sistemica. Si deve inoltre ricordare il rischio di ulteriori complicanze infettive nei pazienti in profilassi antimicotica: una recente analisi multivariata ha infatti dimostrato un aumentato rischio di batteriemia nei pazienti in profilassi antifungina²². L'utilizzo di antifungini può inoltre favorire l'emergenza di specie resistenti. La profilassi antifungina dovrebbe perciò essere utilizzata solo nei pazienti a maggior rischio di micosi invasive al fine di ridurre la mortalità. La tabella 3 riassume gli schemi di profilassi antifungina recentemente raccomandati in pazienti oncometologici che ricevono trattamenti chemioterapici o TMO allogenico^{11,23}.

Fluconazolo

Fluconazolo è un triazolico attivo nei confronti di quasi tutte le specie di *Candida* spp., tranne *C. krusei* e *C. glabrata*, nei confronti delle quali l'attività è dose-dipendente; è inoltre attivo nei confronti di *Cryptococcus neoformans*, dei funghi dimorfi e di *Leishmania* spp., mentre non è attivo nei confronti delle muffe²⁵. Esistono una formulazio-

ne endovenosa e una orale; quest'ultima è dotata di una biodisponibilità superiore al 90% e nel cibo non l'acidità gastrica né la mucosite interferiscono con il suo assorbimento^{3,4,8}. Fluconazolo si distribuisce nei fluidi corporei, compreso il liquor, nel quale in corso di meningite raggiunge concentrazione pari all'80% della concentrazione plasmatica²⁵. Gli effetti collaterali più frequenti sono disturbi gastrointestinali, cefalea, rash cutanei ed alterazioni della funzionalità epatica²⁵. La molecola interferisce con il metabolismo della ciclosporina, ed è quindi necessario monitorare il livello plasmatico di ciclosporina quando i due farmaci sono somministrati contemporaneamente. La posologia alla quale dovrebbe essere utilizzato in profilassi non è definita: negli studi condotti in Europa viene utilizzato a dosaggi compresi tra 50 e 150 mg/die, mentre negli USA viene impiegato a 400 mg/die; in entrambi i casi è stata dimostrata la riduzione dell'incidenza di micosi invasive^{3,4,8,23,24}. Due studi di confronto con placebo hanno dimostrato che la profilassi con fluconazolo alla posologia di 400 mg/die è effi-

Tabella 3. Principali schemi di profilassi antifungina attualmente raccomandati in corso di chemioterapia o trapianto di midollo allogenico. (Modificata da Cornely 2003^{23,24}).

Popolazione	Farmaci	Posologia
Chemioterapia convenzionale	Fluconazolo	50-400 mg/die p.o.
	Itraconazolo SO	5 mg/kg/die
	Itraconazolo capsule	200-800 mg/die
	Amfotericina B desossicolato	0,5-1 mg/kg q 48 h e.v. <0,5 mg/kg q 48 h e.v. 20 mg/die aerosol
TMO allogenico	Fluconazolo	400 mg/die p.o. 50-200 mg/die p.o.
	Itraconazolo SO	400 mg/die
	Amfotericina B liposomiale	1 mg/kg/die e.v.

cace nei pazienti sottoposti a TMO allogeneico, sia in termini di prevenzione delle micosi invasive sia in termini di mortalità totale. Lo studio longitudinale di una di queste coorti ha mostrato inoltre come il beneficio in termini di sopravvivenza si estenda oltre i 75 giorni in cui fluconazolo era stato somministrato e che si associa ad una minore incidenza di GVHD gastrointestinale^{26,27}. I risultati sono invece variabili in pazienti affetti da altre patologie neoplastiche e da leucemia acuta^{28,29}.

Itraconazolo

Itraconazolo presenta uno spettro d'azione più ampio rispetto a fluconazolo, comprendente anche alcune specie di *Candida non-albicans* e soprattutto le muffe. Allo stato attuale sono registrate in Italia due formulazioni per uso orale, le capsule e la soluzione, ed è in corso di approvazione la formulazione endovenosa. Itraconazolo è dotato di elevata lipofilia e si accumula rapidamente nei tessuti: polmoni, reni, fegato, ossa, milza, stomaco, muscoli, unghie, cute e tratto genitale femminile; viceversa, non è in grado di raggiungere elevate concentrazioni nel liquor e nell'occhio, a causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche^{12,30}.

L'utilizzo delle capsule nel paziente oncoematologico è limitato dall'assorbimento, che risulta variabile in caso di alterazione dell'epitelio intestinale provocato dalla chemioterapia. Questa condizione rende difficoltoso il raggiungimento di livelli plasmatici di itraconazolo >500 ng/mL, valore che è stato recentemente correlato con un profilassi efficace nel paziente neutropenico³¹. La soluzione orale (SO) è costituita da itraconazolo coniugato a idrossi-

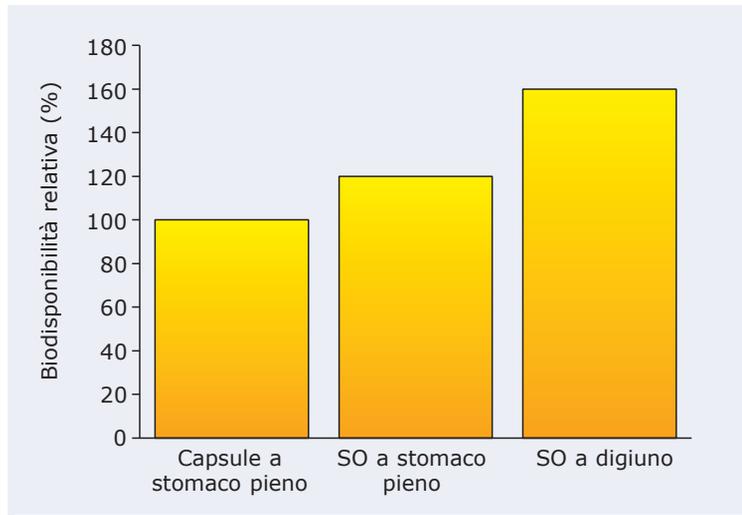
propil- β -ciclodestrina: questa formulazione, oltre ad essere più facile da deglutire presenta un assorbimento migliore e più costante rispetto alle capsule, non essendo influenzata dall'acidità gastrica. La biodisponibilità della SO è maggiore del 60% rispetto a quella ottenuta con le capsule³² (figura 2).

Nonostante sia stato dimostrato che utilizzando la SO è possibile raggiungere livelli plasmatici adeguati nei pazienti sottoposti a TMO allogeneico ed autologo, nonché nel paziente affetto da leucemia mieloide acuta, è comunque consigliabile monitorare il livello plasmatico di itraconazolo durante la sua somministrazione^{33,34}.

I principali effetti collaterali della SO sono rappresentati da diarrea, secondaria all'effetto osmotico della ciclodestrina, nausea, dolori addominali, rash cutanei ed incremento delle transaminasi. La formulazione endovenosa è stata approvata negli Stati Uniti nel 2000 e nel 2003 in alcuni Paesi Europei. La via endovenosa può sostituire la for-

mulazione orale nei casi di impossibilità di somministrazione per os o di insorgenza di disturbi gastrointestinali; essa permette inoltre di raggiungere elevate concentrazioni di picco immediatamente dopo l'infusione^{3,30}. Alla luce della neurotossicità osservata con l'associazione itraconazolo più alcaloidi della vinca, è necessario utilizzare itraconazolo con cautela in pazienti in cui venga somministrata questa classe di chemioterapici^{24,32}. Itraconazolo, in qualsiasi formulazione, interferisce con diversi farmaci, essendo metabolizzato mediante il citocromo P450: fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, isoniazide, rifampicina e rifabutina sono potenti induttori del citocromo P450; i macrolidi ne sono invece dei potenti inibitori. E' necessario rimodulare la posologia di terfenadina, astemizolo, midazolam, statine, anticoagulanti orali, ciclosporina e tacrolimus in caso di terapia con itraconazolo^{3,30}. L'efficacia della SO (2,5 mg/kg b.i.d.) in profilassi è stata confermata da uno studio in dop-

Figura 2. Biodisponibilità di itraconazolo capsule e soluzione orale. La biodisponibilità delle capsule assunte a stomaco pieno viene definita pari a 100. (Modificata da Prentice 2001³ e Ascigliu 2000⁴).



pio cieco in cui itraconazolo è risultato più efficace del placebo in termini di riduzione di candidemie fatali, ma non nei confronti delle infezioni da *Aspergillus* spp., probabilmente a causa della bassa percentuale di infezioni da muffe^{23,24,35}. Uno studio in pazienti neutropenici ad elevato rischio di sviluppare infezioni fungine ha evidenziato l'efficacia di itraconazolo SO (100 mg b.i.d.) versus amfotericina B associata a nistatina³⁶. Nel confronto tra itraconazolo (SO/e.v.) e fluconazolo (e.v./p.o.), alla posologia di 400 mg in entrambi i casi, il primo ha prodotto un vantaggio in termini di riduzione delle infezioni fungine invasive documentate³⁷. Un altro studio ha comparato itraconazolo e.v. (200 mg/die) o SO (7,5 mg/kg/die) con fluconazolo p.o. o e.v. (400 mg/die) in 297 pazienti sottoposti a TMO allogeneico ed ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa di infezioni fungine nel gruppo in trattamento con itraconazolo³⁸. Altri due studi hanno valutato l'efficacia della profilassi con itraconazolo SO nel paziente neutropenico, dimostrando una riduzione dell'incidenza di infezioni fungine, una ridotta letalità ad esse correlata ed un minor impiego di amfotericina B rispetto ai rispettivi bracci di controllo^{39,40}.

La recente meta-analisi condotta da Glasmacher ha dimostrato che la profilassi con itraconazolo riduce l'incidenza di infezioni fungine invasive e che la sospensione orale riduce la mortalità ad esse correlata⁴¹. La sospensione orale rappresenta inoltre un progresso nella terapia del paziente pediatrico che può presentare problemi nella deglutizione delle capsule, anche in assenza di mucosite, e permette inoltre aggiustamenti poso-

logici impossibili con le capsule. Nel bambino la farmacocinetica è diversa rispetto all'adulto: la C_{max} e la AUC sono inferiori nel bambino di età compresa fra 6 mesi-5 anni, così come le concentrazioni plasmatiche, seppur ancora attestate nel range terapeutico. Nel bambino di età inferiore a 12 anni è quindi necessario rimodulare la posologia in base al peso corporeo⁴².

Amfotericina B

Amfotericina B desossicolato possiede un ampio spettro d'azione nei confronti sia dei lieviti che delle muffe. Il meccanismo d'azione prevede il legame con l'ergosterolo della membrana fungina, con conseguente aumento della permeabilità e successiva lisi cellulare³. Amfotericina B viene assorbita pochissimo per via orale, con una biodisponibilità <5%. Come sospensione orale (1,5-3 g/die) riduce la colonizzazione e l'incidenza delle infezioni superficiali^{23,24}. Amfotericina B desossicolato per via inalatoria in caso di neutropenia prolungata non ha determinato variazioni significative di incidenza di aspergillosi invasive nel gruppo trattato (4%) rispetto a quello non trattato (7%)⁴³. Inoltre la somministrazione per via inalatoria di amfotericina B desossicolato si correla con tosse, nausea e cattivo sapore.

La somministrazione endovenosa di amfotericina B desossicolato presenta quali effetti collaterali brividi, esantema allergico e febbre durante l'infusione e, soprattutto, nefrotossicità. I primi possono essere controllati con sintomatici (antipiretici e antistaminici) somministrati prima dell'infusione, mentre la nefrotossicità può essere ridotta mediante la somministrazione di

1 litro di soluzione fisiologica (0,9%) prima dell'infusione dell'antimicotico²⁴.

La profilassi con amfotericina B desossicolato e.v. è stata valutata a diverse posologie. Alla posologia di 0,1 mg/kg/die non ha mostrato benefici rispetto al placebo⁴⁴. Utilizzata alla posologia di 0,2 mg/kg/die è risultata altrettanto efficace di fluconazolo 400 mg/die, ma gravata di maggiori effetti collaterali⁴⁵. Un ulteriore studio ha dimostrato l'efficacia di amfotericina B desossicolato e.v. (1 mg/kg a giorni alterni) nel ridurre infezioni fungine certe o presunte, ma il confronto è stato eseguito con un gruppo di controllo storico⁴⁶. Le nuove formulazioni lipidiche sono dotate di minori effetti collaterali, quindi più affascinanti per l'utilizzo in profilassi. Tuttavia, la superiorità della profilassi con amfotericina B liposomiale (5 mg/kg/die) è stata dimostrata solo in un modello murino⁴⁷, mentre studi di comparazione di amfotericina B liposomiale (1 mg/kg/die o 2 mg/kg tre volte alla settimana) con placebo non hanno mostrato alcuna differenza⁴⁸⁻⁵¹. Il costo di queste formulazioni rappresenta inoltre un limite all'utilizzo in profilassi in assenza di trial che ne comprovino con certezza la superiorità.

Nuovi antimicotici

Sono oggi disponibili nuovi farmaci antifungini, tra cui triazoli (voriconazolo, posaconazolo, ravuconazolo), nistatina liposomiale e molecole appartenenti alla nuova classe delle echinocandine (caspofungina, micafungina, anidulafungina). Ad oggi sono disponibili in commercio in Italia solo voriconazolo e caspofungina. Caspofungina (50 mg/die) ha mostrato la stessa efficacia e tollerabilità ri-

spetto ad itraconazolo (200 mg/die) in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta⁵². Micafungina (1 mg/kg), approvata in Giappone nel 2002, ha mostrato una efficacia simile a fluconazolo (400 mg/die) nella prevenzione delle candidosi sistemiche, ma si è mostrata più efficace nella profilassi dell'aspergillosi invasiva⁶³. Anche per questi nuovi agenti, il costo rappresenta un limite all'impiego estensivo in profilassi.

Terapia

Terapia empirica

Alla luce dell'elevata incidenza di infezioni fungine nel paziente oncoematologico e delle difficoltà nel formulare una diagnosi certa e tempestiva, l'approccio terapeutico più frequentemente utilizzato nel neutropenico febbrile è rappresentato dalla terapia antifungina empirica³⁻⁵. Il gold standard sino a pochi anni fa era rappresentato dall'amfotericina B desossicolata,

iniziata dopo 3-7 giorni di febbre persistente^{4,11}. Un'alternativa è rappresentata dalle formulazioni lipidiche, soprattutto la liposomiale, della quale due studi hanno dimostrato la stessa efficacia, ma una tossicità significativamente inferiore rispetto alla formulazione convenzionale^{54,55}.

Tra gli azoli, fluconazolo può rappresentare un'alternativa utile solo nei pazienti che non lo stiano già assumendo come profilassi e che siano a basso rischio di sviluppare infezioni da muffe¹¹. La nuova formulazione endovenosa di itraconazolo, seguita dalla soluzione orale, ha mostrato la stessa efficacia dell'amfotericina B desossicolata (0,7-1 mg/kg/die), con effetti collaterali 4-5 volte meno frequenti⁵⁶.

Terapia presintomatica

Per limitare l'impiego di antifungini ai soli pazienti che ne possano realmente beneficiare in modo cost/effective, un diver-

so approccio è rappresentato dalla terapia presintomatica. Essa consiste nel somministrare un trattamento specifico solo a pazienti che presentino un elevato rischio di sviluppare la malattia sulla base della positività di taluni marcatori precoci. Questo atteggiamento è traslato dall'esperienza con l'infezione da citomegalovirus (CMV) nel paziente trapiantato di midollo osseo o di organo solido, nei quali l'antigene pp65 o il CMV-DNA determinato mediante PCR nel sangue periferico, rappresentano marcatori precoci di infezione¹¹. Recentemente Hebart e collaboratori hanno utilizzato il gattomannano circolante come marcatore precoce di aspergillosi invasiva nel paziente neutropenico: solo alla sua positivizzazione il paziente intraprendeva terapia antifungina ed eseguiva TAC e BAL per l'approfondimento diagnostico; in questo studio l'approccio presintomatico ha permesso di ri-

Tabella 4. Spettro di attività *in vitro* dei principali antifungini. (Modificata da Martino 2002¹¹).

Micete	Flu	Itra - Vor	Am-B	Cas
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	-	v	+	+
<i>C. glabrata</i>	d/d	v	+	+
<i>C. lusitanae</i>	+	+	-	+
<i>T. beigelii</i> , <i>B. capitatus</i>	+	+	+	-
<i>Aspergillus</i> spp.	-	+	+	+
<i>A. terreus</i>	-	+	-	+
<i>Fusarium</i> spp.	-	+	v	-
Zigomiceti	-	-	v	-
<i>S. apiospermum</i> (<i>P. boydii</i>)	-	+	v	-
<i>S. prolificans</i>	-	v	v	-
<i>Scopulariopsis</i> spp.	-	+	v	-
Funghi dematiacei (<i>Alternaria</i> spp., <i>Bipolaris</i> spp., <i>Exophiala</i> spp.)	-	+	+	v

Flu: fluconazolo; Itra: itraconazolo; Am-B: amfotericina B; Cas: caspofungin; Vor: voriconazolo; v: variabile; d/d: dose/dipendente

durre l'impiego di antifungini ad ampio spettro rispetto all'approccio convenzionale⁵⁷.

Terapia mirata

La tabella 4 riassume lo spettro di attività in vitro dei principali antifungini oggi disponibili. Nella tabella figurano anche i nuovi antifungini, tra cui il nuovo triazolico di recente introduzione, voriconazolo e il rappresentante della nuova classe delle echinocandine, il caspofungin.

Voriconazolo

Dei nuovi triazolici, solo il voriconazolo è attualmente disponibile in Italia. Esso agisce mediante inibizione dell'enzima 14 α -steroldemetilasi, interferendo così nella conversione da lanosterolo ad ergosterolo, con conseguente distruzione dell'integrità della membrana e conseguente lisi cellulare. Sono disponibili due formulazioni, una endovenosa (6 mg/kg b.i.d in induzione seguiti da 4 mg/kg ogni 12 ore) ed una orale (400 mg ogni 12 ore per due dosi, mantenimento con 200 mg ogni 12 ore). La via orale è dotata di elevata biodisponibilità e non è alterata da variazioni del pH gastrico. La formulazione e.v. è associata alla ciclodestrina, che tende ad accumularsi in caso di insufficienza renale severa; ciò ne limita l'impiego in questa tipologia di pazienti e nel dializzato, nel quale è da preferirsi la formulazione orale. La più importante caratteristica cinetica di voriconazolo è l'elevata distribuzione tissutale e la capacità di penetrazione attraverso la barriera ematoencefalica, esso raggiunge concentrazioni liquorali pari al 40-70% di quelle plasmatiche.

Esso è attivo nei confronti di *Candida* spp., anche le specie resistenti al fluconazolo, *Aspergillus*

spp., compreso *A. terreus*, altri funghi filamentosi, come *Pseudallescheria boydii*, *Fusarium* spp., funghi dimorfi e *Cryptococcus neoformans*. Nei confronti di *Aspergillus* spp. voriconazolo ha attività fungicida e non solo fungistatica. I principali effetti collaterali sono dati da disturbi visivi transitori nella prima settimana di somministrazione, rash cutaneo, fotosensibilizzazione ed epatotossicità di modesta entità. Come gli altri azolici, presenta interferenze farmacologiche che ne controindicano l'associazione con rifampicina, sirolimus, barbiturici, carbamazepina o richiedono l'aggiustamento posologico di warfarin, ciclosporina, tacrolimus, sulfaniluree, benzodiazepine, alcaloidi della vinca, omeprazolo o dello stesso voriconazolo se somministrato con fenitoina^{58,59}.

Caspofungin

È il capostipite delle echinocandine, nuova classe di antifungini dotata di un innovativo meccanismo d'azione, basato sull'inibizione della sintesi del $\beta(1,3)$ -D-glucano. Questa interferenza biochimica determina la compromissione dell'integrità della parete fungina, che diventa permeabile ed a cui segue la lisi cellulare. Il farmaco esiste solo nella formulazione endovenosa (70 mg/kg come dose di induzione seguita da 50 mg/kg/die). È necessario ridurre la posologia di mantenimento a 35 mg/kg in caso di insufficienza epatica moderata, mentre non vi sono dati sull'utilizzo in caso di insufficienza epatica grave.

È attivo nei confronti di *Candida* spp., comprese le specie resistenti al fluconazolo e all'amfotericina B, di *Aspergillus* spp., compreso *A. terreus*, di *Histoplasma capsulatum* e *Pneumocystis jirovecii*. Nei confronti di *Candida*

spp. ha un'attività fungicida, con forte effetto post-fungino⁶⁰. Caspofungin è ben tollerato: gli effetti collaterali più frequentemente segnalati sono febbre, flebiti, arrossamento, nausea, vomito ed incremento degli indici di epatocitolisi di entità simile a quella osservata con gli azoli. Caspofungin non interagisce con il citocromo P450, quindi presenta meno interazioni rispetto agli azoli; non vi sono ancora dati sufficienti circa il suo utilizzo congiunto con ciclosporina, mentre è necessario monitorare il livello plasmatico di tacrolimus e modularne adeguatamente la posologia. È invece necessario incrementare a 70 mg/kg/die la posologia di caspofungin quando somministrato insieme a nelfinavir, efavirenz, rifampicina, carbamazepina e fenitoina⁶¹.

La disponibilità di questa nuova classe di antifungini, con un meccanismo d'azione ed un bersaglio diverso rispetto a polieni ed azoli, permette di ipotizzare terapie di associazione che ne sfruttino l'azione sinergica. Due studi hanno dimostrato il sinergismo o l'indifferenza *in vitro* di *Aspergillus* spp. e *Fusarium* spp. esposti ad amfotericina B desossicolato più caspofungin^{62,63}.

La terapia di associazione caspofungin più amfotericina B liposomiale è risultata più efficace in pazienti con aspergillosi invasiva certa o presunta se utilizzata in prima linea piuttosto che dopo fallimento di un precedente trattamento⁶⁴. Itraconazolo, somministrato in maniera sequenziale a caspofungin, ha aumentato la sensibilità al primo⁶⁵. Da ultimo, l'associazione voriconazolo/caspofungin o amfotericina B liposomiale/caspofungin in pazienti leucemici con aspergillosi polmonare ha deter-

minato la rapida riduzione delle dimensioni delle lesioni dopo il fallimento dell'amfotericina B convenzionale⁶⁶.

Candida spp.

La candidosi orofaringea richiede il trattamento a breve termine con un agente topico (amfotericina B o nistatina sospensione) se l'immunosoppressione è transitoria. In caso di immunosoppressione severa o prolungata, così come nella candidosi esofagea, è invece prudente l'impiego di fluconazolo 200 mg/die o itraconazolo SO (200 mg/die). In caso di fallimento terapeutico devono essere impiegati amfotericina B desossicolato (0,5 mg/kg/die e.v.), voriconazolo o caspofungin^{67,68}.

In caso di candidemia in pazienti clinicamente stabili e in assenza di profilassi con lo stesso azolico o di specie di *Candida* resistenti, è indicato fluconazolo (400-800 mg/die). In caso contrario vi è indicazione all'impiego di amfotericina B desossicolato (0,7 mg/kg/die e.v.) o caspofungin^{69,70}. In caso di intolleranza o fallimento terapeutico si possono utilizzare le formulazioni lipidiche di amfotericina B, caspofungin o voriconazolo. In caso di candidemia correlata ad infezione da catetere è necessaria la rimozione dello stesso⁷¹. La durata del trattamento nel paziente non neutropenico usualmente è di 14 giorni, o 10-14 giorni dopo la prima emocoltura negativa⁶⁸.

In caso di candidosi epatosplenica in pazienti clinicamente stabili è raccomandato l'utilizzo di fluconazolo (400-800 mg/die), riservando amfotericina B desossicolato (0,7-1 mg/kg/die e.v.) o lipidica o caspofungin nei casi in progressione. La terapia dovrebbe essere proseguita sino a completa risoluzione o calci-

ficazione delle lesioni (6-52 settimane)⁷².

Le localizzazioni a livello del sistema nervoso centrale di *Candida* spp. richiedono l'impiego di amfotericina B desossicolato (0,7-1 mg/kg/die e.v.) o lipidica eventualmente associata a flucitosina⁶⁸. E' eventualmente indicato voriconazolo, vista la favorevole farmacocinetica e, in caso di ascesso cerebrale, il drenaggio⁷³.

Aspergillus spp.

Sino allo scorso anno la terapia di prima linea per il trattamento dell'aspergillosi polmonare invasiva consisteva nell'amfotericina B desossicolato (posologia massima 1,5 mg/kg/die e.v.). Recentemente si è aggiunto il voriconazolo. In uno studio aperto, non-comparativo, voriconazolo ha mostrato una risposta nel 59% dei casi di aspergillosi invasiva e nel 38% dei casi in cui è stato impiegato come terapia di salvataggio⁷⁴. In un recente studio effettuato su pazienti oncoematologici, voriconazolo ha determinato una maggiore frequenza di risposta e sopravvivenza rispetto ad amfotericina B desossicolato, con minori effetti collaterali⁷⁵. Le formulazioni lipidiche di amfotericina B hanno mostrato uguale efficacia rispetto alla formulazione convenzionale⁷⁶. La formulazione liposomiale dovrebbe essere somministrata a 1-5 mg/kg/die e.v. La terapia di seconda linea dell'aspergillosi invasiva è rappresentata da itraconazolo e caspofungin. Itraconazolo somministrato per 2 settimane e.v. (400 mg/die per 2 giorni, poi 200 mg/die), seguito dalla soluzione orale (400 mg/die) per 12 settimane ha mostrato una percentuale di risposta del 48% in caso di aspergillosi polmonare invasiva⁷⁷. Caspofungin ha mo-

strato una risposta nel 45% dei pazienti affetti da aspergillosi polmonare in cui la terapia antifungina convenzionale aveva fallito o aveva determinato intolleranza⁷⁸.

Sebbene sia preferibile la somministrazione endovenosa di un antifungino efficace per la terapia primaria dell'aspergillosi invasiva, una volta superata la fase acuta è però necessario proseguire la terapia sino alla risoluzione delle manifestazioni cliniche o sino a che le lesioni polmonari siano ridotte ad esiti. Ciò può richiedere un periodo prolungato, nel quale è necessario adottare una terapia orale domiciliare se le condizioni cliniche del paziente sono stabili. In questi casi itraconazolo soluzione orale si dimostra una scelta cost/effective.

In caso di ascesso cerebrale da *Aspergillus* spp. è invece indicato l'impiego di voriconazolo, vista l'ottimale penetrazione nel liquido cefalo-rachidiano, eventualmente associando l'aspirazione o la resezione chirurgica⁷⁴. L'approccio chirurgico è indicato anche in caso di sinusite aspergillare in associazione alla terapia antifungina⁷³.

Micosi emergenti

Gli zigomiceti (*Rhizopus*, *Absidia*, *Rhizomucor*) hanno la caratteristica di essere intrinsecamente poco sensibili all'amfotericina B. Purtroppo anche i nuovi antifungini non sono attivi nei confronti di questi miceti, ad eccezione di alcune specie che sembrano variamente sensibili a posaconazolo. L'approccio terapeutico richiede quindi l'impiego di amfotericina B alla maggiore posologia tollerabile in associazione all'asportazione del tessuto devitalizzato^{2,5,15,73}.

Fusarium spp. può essere resistente all'amfotericina B, al flucona-

zolo, ad itraconazolo e caspofungin. Vi sono invece dati *in vitro* e alcuni "case report" circa l'efficacia di voriconazolo e dati nell'animale relativi a posaconazolo². Diversi ceppi di *Pseudallescheria boydii* e *Scedosporium prolificans* presentano resistenza intrinse-

ca all'amfotericina B e sensibilità variabile ad itraconazolo. Caspofungin ha mostrato efficacia *in vitro* nei confronti di *P. boydii*, ma non di *S. prolificans*. Voriconazolo è approvato per l'impiego in caso di pseudallescheriasi, mentre *S. prolificans* è resistente.

Dati preliminari *in vitro* indicano che posaconazolo possa essere attivo in caso di scedosporidiosi². La terapia di prima scelta in caso di infezioni da *Trichosporon beigelii* e *Blastoschizomyces capitatus* si basa sull'impiego di amfotericina B associata a flucitosina. **TiM**

Bibliografia

1. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. Clin Inf Dis 2001; 33:1692-1696.
2. Gallagher JC, Dodds Ashley ES, Drew RH, et al. Antifungal pharmacotherapy for invasive mould infections. Exp Opin Pharmacother 2003; 4:147-164.
3. Prentice AG, Donnelly P. Oral antifungals as prophylaxis in haematological malignancy. Blood Review 2001; 15:1-8.
4. Ascioğlu S, Pauw BE, Meis JFGM. Prophylaxis and treatment of fungal associated with haematological malignancies. Int J Antimicrob Agents 2000; 15:159-168.
5. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition, Philadelphia; 2000:3090-3102.
6. Donnelly JP. A strategy for managing fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis 2000; 2:88-95.
7. De Pauw BE, Meunier F. The challenge of invasive fungal infection. Chemotherapy 1999; 45 (Suppl. 1):1-14.
8. Lortholary O, Duponet B. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. Clin Microbiol Rev 1997; 10:477-504.
9. Van Burik J, Weisdorf D. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition, Philadelphia; 2000:3136-3147.
10. LaRocco MT, Burgert SJ. Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation. Clin Microbiol Rev 1997; 10:277-297.
11. Martino R, Subirà M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. Ann Hematol 2002; 81:233-243.
12. Boyle BM, McCann SR. The use of itraconazole as prophylaxis against invasive fungal infection in blood and marrow transplant recipients. Transpl Infect Dis 2000; 2:72-79.
13. Leather HL, Wingard JR. Prophylaxis, empirical therapy, or pre-emptive therapy of fungal infections in immunocompromised patients: which is better for whom? Curr Opin Infect Dis 2002; 15:369-375.
14. Denning DW. Invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Curr Opin Infect Dis 1994; 7:456-462.
15. Sugar AM. Agents of Mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition, Philadelphia; 2000:2685-2695.
16. Hospenthal DR, Bennet JE. Miscellaneous fungi and Prototheca. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition, Philadelphia; 2000:2772-2780.
17. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. J Clin Oncol 2002; 20:1898-1906.
18. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. Blood 2001; 97:1604-1610.
19. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. Cancer 2001; 91:311-318.
20. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. Clin Infect Dis 2002; 34:939-943.
21. Bergogne-Berezin E. Guidelines on antimicrobial chemotherapy for prevention and treatment of infections in the intensive care unit. J Chemother 2001; 13 (Spec No 1):134-149.
22. Viscoli C, Paesmans M, Sanz M, et al. Association between antifungal prophylaxis and rate of documented bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. Clin Infect Dis 2001; 32:1532-1537.
23. Cornely OA, Buchheidt D, Karthaus M, et al. Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003; 82 (Suppl. 2):S186-S200.
24. Cornely OA, Ullmann AJ, Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal

- prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Blood* 2003; 101:3365-3372.
25. **Strahilevitz J, Sugar AM, Engelhard D.** Fluconazole in transplant recipients: options and limitations. *Transpl Infect Dis* 2000; 2:62-71.
 26. **Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al.** Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-2061.
 27. **Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al.** Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999; 28:331-340.
 28. **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.
 29. **Morgenstern GR, Prentice AG, PPrentice HG, et al.** A randomized controlled trial of itraconazole *versus* fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with hematological malignancies. UK Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* 1999; 105:901-911.
 30. **Willems L, van der Geest R, de Beule K.** Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26:159-169.
 31. **Glasmacher A, Hahn C, Mollitor E, et al.** Definition of an itraconazole target concentration for antifungal prophylaxis. Abstracts of 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 17-20 September 2000; Toronto, Canada. Washington: American Society for Microbiology 2000:363.
 32. **Pandya NA; Atra AA; Riley U, et al.** Role of itraconazole in haematology/oncology. *Arch Dis Child* 2003; 88:258-260.
 33. **Prentice AG, warnock DW, Johnson SA, et al.** Multiple dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in autologous bone marrow transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:247-252.
 34. **Michallet M, Persat F, Kranzhofer N, et al.** Pharmacokinetics of itraconazole oral solution in allogeneic bone marrow transplant patients receiving total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:1239-1243.
 35. **Menichetti F, del Favero A, Martino P.** GIMEMA Infection Program: Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematological malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28:250-255.
 36. **Boogaerts M, Maertens J, van Hoof A, et al.** Itraconazole *versus* amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:97-103.
 37. **Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al.** Intravenous and oral itraconazole *versus* intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:705-713.
 38. **Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al.** Itraconazole *vs.* fluconazole for antifungal prophylaxis in allogeneic HSCT recipients: results of a randomized trial. In: 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Philadelphia; 2002:86.
 39. **Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, et al.** Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: A randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1887-1893.
 40. **Levrom JC, Chwetzoff E, le Moing JP, et al.** Lack of interaction of antacid drug omeprazole on the bioavailability of itraconazole oral solution. *Blood* 1998; 92 (Suppl. 1):3205.
 41. **Glasmacher A, Hahn C, Mollitor E, et al.** Itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients: a metaanalysis of 2181 patients. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, 2001:378.
 42. **De Repentigny L, Ratelle J, Leclerc J-M, et al.** Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:404-408.
 43. **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.
 44. **Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, et al.** Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165:891-897.
 45. **Lass-Flörl C, Gungsilius E, Gastl G, et al.** Fungal colonization in neutropenic patients: a randomized study comparing itraconazole oral solution and amphotericin B solution. *Ann Hematol* 2003; 82:565-569.
 46. **Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM.** Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32:358-366.
 47. **Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al.** Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-2061.
 48. **Tollemer J, Ringden O, Andersson S, et al.** Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (AmBi-some)

- prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:577-582.
49. Tollemar J, Ringden O, Andersson S, *et al.* Prophylactic use of liposomal amphotericin B (AmBi-some) against fungal infections: a randomized trial in bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc* 1993; 25:1495-1497.
 50. Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, *et al.* Fungal prophylaxis with AmBi-some in liver and bone marrow transplant recipients: results of two randomized double-blind studies. *Transplant Proc* 1994; 26:1833.
 51. Kelsey SM, Goldman JM, McCann S, *et al.* Liposomal amphotericin (AmBi-some) in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:163-168.
 52. Mattiuzzi GN, Riehl T, Pierce SR, *et al.* Intravenous itraconazole (ITRA) *versus* caspofungin (CASPO) for prophylaxis of invasive fungal infections (IFI) in patients (PTS) with acute myelogenous leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) undergoing induction chemotherapy (IC). In: 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology. Philadelphia; 2002:1286.
 53. van Burik JA, Ratanatharthorn V, Lipton J, *et al.* Randomized, double-blind trial of micafungin (MI) *versus* fluconazole (FL) for prophylaxis of invasive fungal infections in patients (pts) undergoing hematopoietic stem cell transplant (HSCT), NIAID/BAMSG protocol 46. In: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2002:401.
 54. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, *et al.* 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.
 55. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, *et al.* Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340:764-771.
 56. 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; 135:412-422.
 57. Hebart H, Löffler J, Reitze H, *et al.* Prospective screening by a panfungal polymerase chain reaction assay in patients at risk for fungal infections: implications for the management of febrile neutropenia.
 58. Ghannoun MA, Kuhn DM. Voriconazole. Better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 2002; 7:242-256.
 59. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36:630-637.
 60. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61:1121-1129.
 61. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1445-1457.
 62. Ostrosky-Zeichner L, Matar M, Paetznick VL, *et al.* *In vitro* synergy testing of anidulafungin (AFG) and micafungin (MFG) in combination with amphotericin B (AMB) against *Aspergillus spp.* and *Fusarium spp.* Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, USA 2002; M-1816.
 63. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, *et al.* *In vitro* synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:245-247.
 64. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, *et al.* Efficacy and safety of the caspofungin/liposomal amphotericin B (CAS/LipoAMB) combination in possible or documented invasive aspergillosis (IA) in patients (Pts) in hematological malignancies. Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, USA 2002; M-1280.
 65. Kontoyiannis DP, Lewis RE, May GS, *et al.* Sequential exposure of *A. fumigatus* to itraconazole (ITRA) and caspofungin (CAS): evidence of enhanced *in vitro* activity of this combination. Proceedings of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, USA 2002; M-851.
 66. Gentina T, De Botton S, Alfandari S, *et al.* Combination antifungals for treatment of pulmonary invasive aspergillosis (IS) refractory to amphotericin B (AmB) in leukaemia patients. Proceeding of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, USA 2002; M-860.
 67. Phillips P, de Beule K, Frechette G, *et al.* A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1368-1373.
 68. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, *et al.* Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662-678.
 69. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, *et al.* Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-2029.
 70. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, *et al.* A randomized trial comparing fluconazole with AmB for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331:1325-1330.
 71. Fätkenheuer G, Buchheidt D, Cornely OA, *et al.* Central venous catheter (CVC)-related infections in neutropenic patients. *Ann Hematol* 2003; 82(Suppl 2):DOI 10.1007/s00277-003-0769z.
 72. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian D, *et al.* Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior AmB therapy. *Am J Med* 1991; 91:142-150.
 73. Böhme A, Karthaus M, Heussel G.

- Treatment of fungal infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 (Suppl. 2):S133-S140.
74. **Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al.** Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:563-571.
75. **Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al.** Voriconazole *versus* amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *New Engl J Med* 2002; 347:408-415.
76. **Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH, et al.** Liposomal AmB compared with AmB deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-induced invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998; 103:205-212.
77. **Caillot D, Bassaris H, Seifert WF, et al.** Efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous (IV) followed by oral itraconazole (ITR) in patients (pts) with invasive pulmonary aspergillosis (IPA). 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 1999.
78. **Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al.** Update of the multicenter, noncomparative study of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to other antifungal agents: analysis of 90. Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, CA, USA 2002; 30:3269.



Istituto di Clinica Medica
Modulo di alta specializzazione di "Prevenzione e Cura del Piede Diabetico"
Scuola di Specializzazione in Reumatologia
Università degli Studi di Perugia
Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni



Corso Aggiornamento E.C.M. Giorate di studio sul piede diabetico e sul piede reumatico

Terni, 16-17 aprile 2004
Hotel Garden

Direttore del Corso: Enrico Cavani

Crediti ECM e Destinatari

Nel corso del 2004 tutti gli operatori della sanità dovranno acquisire 30 crediti formativi.

Questo Corso ha inoltrato la richiesta di accreditamento alla Commissione ECM, ancora in fase di valutazione, per le seguenti categorie professionali:

Medici, Fisioterapisti, Tecnici Ortopedici, Infermieri Professionali

Sede

Hotel Garden - Terni

V.le Bramante, 4/6 Tel. 0744/300041

www.gardenhotelterni.it

Per raggiungere la sede in auto - dall'autostrada:

Da Roma: A1 Direzione Firenze-Uscita Orte. Raccordo Orte-Terni: uscita Terni Ovest-500 mt Hotel

Da Milano: A1 Direzione Roma-Uscita Orte. Raccordo Orte-Terni: uscita Terni Ovest-500 mt Hotel

Da Perugia: Superstrada E 45-Uscita Terni. Raccordo da Orte: uscita Terni Ovest-500 mt Hotel

Per raggiungere la sede in treno:

Linea Roma-Ancona: scendere stazione Terni

Linea Roma-Firenze: scendere alla stazione di Orte e cambiare con linea per Terni

Taxi per 2 km circa - Autobus n. 1 o n.7

Costi e modalità di iscrizione

Il corso è a numero chiuso per un massimo di 100 iscritti.

Il costo, comprensivo di materiale didattico, coffee break, lunch è di:

€ 360,00 con IVA per i tecnici ortopedici non associati FIO/ANTOI;

€ 240,00 con IVA per medici, fisioterapisti e tecnici ortopedici associati FIO/ANTOI in regola con i pagamenti;

€ 180,00 con IVA per infermieri professionali;

€ 100,00 per gli studenti e gli operatori tecnici (+ IVA al 20% se la fattura è intestata all'azienda).

Dopo il 15 marzo 2004 il costo delle singole iscrizioni saranno maggiorate del 20% + IVA e dal 31 marzo non saranno

rimborsate le quote di iscrizione.

L'iscrizione avviene inviando la Scheda di Partecipazione via fax al CRITO al n. 051/61.95.714 o via e-mail a dariapiazzi@computerforever.com

unitamente alla copia dell'avvenuto versamento della quota di iscrizione, effettuato tramite bonifico bancario intestato a FIO/TO:

BANCA NUOVA-AG. DI ROMA

Via Boncompagni,25 - 00187 ROMA

C/C 83239

ABI: 05132 - CAB: 03200

Specificando nella causale del versamento: "Corso diabetico/reumatico"

Segreteria Organizzativa

Dott.ssa Daria Piazzini: cell. 347/60.53.613, e-mail:

dariapiazzi@computerforever.com

Docenti e Moderatori

Da Bologna: Antonella Mura, Claudio Panizzi

Da Latiano-BR: Giuseppe Caforio

Da Livorno: Adriano Battaglia

Da Lucca: Vincenzo Mattaliano

Da Narni-TR: Angelo Atzori

Da Padova: Giuseppe Maria Andreozzi, M.A. Scomparin

Da Piombino-GR: Mario Bindi

Da Pisa: Alberto Balbarini, Teresa Santoni

Da Roma: Franco Citterio, Gianluca Migliore, Eduardo Mollica

Da Palermo: Egle Corrado, Ida Muratori, Salvatore Novo

Da Terni: Sergio Arzano, Vincenzo Buonpadre, Alfiero Candelori, Enrico Cavani, Stefano Coaccioli, Marcello Costa,

Paolo Della Torre, Fiore Ferilli, Alberto Freddi, Consuelo Greco, Fabio Loreti, Elisabetta Luzzi, Maria Assunta Mas-

setti, Raimondo Micheli, Maria Laura Pace, Manuela Papini, Carlo Paretto, Filippo Parisi, Giovanni Passalacqua, Alessandra Petrelli, Adriana Pinto, Luciano Piscopo, Laura Pistone,

Adolfo Puxeddu, Roberto Ricco, Francesco Sciannameo, Sergio Vergelli, Orlando Vittori

16 aprile

- 9.00 Apertura dei lavori
Enrico Cavani
- 9.10 Saluto Autorità:
Preside Facoltà di Medicina e Chirurgia
Sottosegretario Ministero della Salute
Presidente Nazionale F.I.O.T.O.
Coordinatore Gruppo Studio SID-AMD
"Piede Diabetico"
Presidente S.I.A.P.A.V.
Presidente Regione dell'Umbria
Sindaco di Terni
Direttore Generale A.O. "S.Maria"

IL PIEDE DIABETICO

I SESSIONE

Moderatori: Giuseppe Caforio - Francesco Sciannameo

- 9.40 Il piede diabetico: uno stretto rapporto tra diabetologo e tecnico ortopedico
Enrico Cavani
- 10.00 Il piede diabetico: il ruolo del tecnico ortopedico
Luciano Piscopo
- 10.20 L'ortopedico e il piede diabetico
Angelo Atzori
- 10.40 Coffee break
- Moderatori: Enrico Cavani - Fiore Ferilli*
- 11.00 La radiologia e le vasculopatie periferiche: dalla diagnosi alla terapia
Giovanni Passalacqua
- 11.20 La chirurgia vascolare: quale ruolo riveste attualmente?
Antonella Mura
- 11.40 La neuropatia diabetica: dalla diagnosi alla terapia
Orlando Vittori
- 12.00 Amputazione: a quale livello per una migliore protesi?
Raimondo Micheli
- 12.20 La rivascolizzazione distale
Franco Citterio
- 12.40 Discussione
- 13.00 Pausa pranzo

II SESSIONE

Moderatori: Alberto Freddi - Manuela Papini

- 14.30 Quale medicazione nel piede diabetico ulcerato: dall'acqua ossigenata alla omeostasi elettrostatica
Enrico Cavani
- 14.50 Le medicazioni avanzate
Vincenzo Mattaliano
- 15.10 L'intervento del fisioterapista nella rieducazione delle funzioni assistite da protesi
Claudio Panizzi
- 15.30 Break
- Moderatori: Enrico Cavani, Raimondo Micheli*
- 15.50 L'intervento fisiatrico nel piede diabetico
Maria Assunta Massetti
- 16.10 La protesi del paziente geriatrico
Gianluca Migliore

- 16.30 La baropodometria: indicazioni e limiti
Eduardo Mollica
- 16.50 Discussione
- 18.00 Chiusura lavori

17 aprile

IL PIEDE REUMATICO

III SESSIONE

Moderatori: Paolo Della Torre - Adolfo Puxeddu

- 9.00 Il piede nelle malattie reumatiche
Stefano Coaccioli
- 9.20 Patologia ortopedica del piede: terapia conservativa e chirurgica
Vincenzo Buonpadre
- 9.40 Discussione
- 10.10 Coffee break
- Moderatori: Giuseppe Caforio, Stefano Coaccioli*
- 10.30 Le alterazioni funzionali del piede, organo relazionale: dall'analisi dello specifico patologico alle proposte terapeutico-riabilitative
Adriano Battaglia
- 10.50 Strumenti e tutori nella cura delle malattie reumatiche e del diabete mellito
Mario Bindi
- 11.10 L'uso del baropodometro: prove pratiche in gruppi
- 12.00 Discussione
- 13.00 Pausa pranzo

IV SESSIONE: COMUNICAZIONI

Moderatori: Vincenzo Buonpadre - Sergio Vergelli

- 14.15 Micosi superficiali e piede diabetico: quale terapia?
E. Cavani, C. Greco
- 14.30 Piede diabetico: la nostra esperienza a Terni
E. Cavani, L. Piscopo, S. Vergelli
- 14.45 Ossigenoterapia iperbarica e piede diabetico: la nostra esperienza e le attuali indicazioni
E. Cavani, M. L. Pace
- 15.00 Piede diabetico: il ruolo dell'infermiere
E. Cavani, E. Luzzi, A. Petrelli, L. Pistone,
- 15.15 Cellule progenitrici endoteliali e ischemia critica degli arti inferiori
A. Balbarini, T. Santoni
- 15.30 Il Dèbridement nel trattamento locale del piede diabetico
G. M. Andreozzi, M.A. Scomparin
- 15.45 Il Dèbridement nel trattamento locale del piede diabetico
A. Candelori, E. Cavani, F. Parisi, R. Ricco
- 16.00 Break
- 16.15 Amici per la pelle
C. Piretti, M. Papini
- 16.30 Indici di flogosi e arteriopatia ostruttiva periferica
E. Corrado, I. Muratori, S. Novo
- 17.00 La scintigrafia con leucociti marcati nel piede diabetico
S. Arzano, E. Cavani, M. Costa, F. Loreti, F. Parisi, A. Pinto, R. Ricco
- 17.15 Discussione
- 17.45 Test di apprendimento ECM
- 18.00 Chiusura dei lavori
Giuseppe Caforio

AMPUTAZIONI: NO GRAZIE

Meno 82%! Questo è il nostro risultato!

Meno 82% è la riduzione percentuale delle amputazioni maggiori (di coscia) che abbiamo ottenuto a Terni, così come dimostrato dal *Progetto Umbria Diabete*.

E' un risultato di tutti gli Operatori professionali che, nell'ambito della complicità *Piede diabetico*, in questi anni, con una discreta coordinazione, hanno affrontato seriamente questo problema.

E' oggi questo per noi non è solo un bel traguardo ma un nuovo punto di partenza per fare di più, per incrementare, in particolare, la disponibilità verso i pazienti delle regioni vicine, avendo ancora più accanto l'amministrazione della nostra Azienda Ospedaliera.

Ma in questi giorni non si parlerà solo di diabete, ma anche di reumatologia: sarà un'altra occasione perché autorevoli esponenti in tale specialità possano fornirci le più aggiornate novità in tale settore.

A tutti i congressisti un augurio di buon lavoro.

Enrico Cavani



SCHEDA DI PARTECIPAZIONE

Il piede diabetico e il piede reumatico Terni, 16, 17 aprile 2004

Cognome _____ Nome _____

Dati Personali:

Indirizzo _____ CAP _____ Città _____ PR _____

Tel./Cell. _____ e-mail _____

Dati richiesti per l'attribuzione dei crediti ECM:

CF _____ Nato a _____

Data _____

Dati dell'Ente/Azienda di appartenenza:

Ragione Sociale _____

Indirizzo _____ CAP _____ Città _____ PR _____

Tel. _____ Fax _____ e-mail _____

P.IVA o CF _____

La fattura è da intestare a:

Me stesso All'Azienda

Sono associato FIOTO n. iscr. _____

Sono associato ANTOI n. iscr. _____

Non sono associato FIOTO

Sono medico

Sono TdR

Sono infermiere professionale

Sono studente

Sono operatore tecnico

Ai sensi della Legge n. 675/96 sul trattamento dei dati personali, Vi autorizzo ad utilizzare i miei dati a fini informativi in merito alle vostre iniziative

Firma _____