

Itraconazolo in formulazione endovenosa

Ruolo nel trapianto di midollo osseo allogenico e nelle leucemie acute

Intravenous itraconazole

Use in allogenic bone marrow transplantation and acute leukaemias

Summary

The management of systemic fungal infections can be divided into four main strategies: prophylaxis, early empirical use, pre-emptive therapy and target therapy. This article addresses the use of itraconazole for fungal infections in patients with haematological malignancies or receiving bone marrow transplantation (BMT). Itraconazole is now available in both oral and intravenous formulations, with a broad spectrum of activity including *Aspergillus*, and *Candida albicans* and non-*albicans* species. Plenty of controlled clinical trials have confirmed that prophylaxis with itraconazole is effective in reducing rates of systemic fungal infections. In empirical use, large randomized studies have supported the efficacy of itraconazole, while in the targeted therapy itraconazole can be used alone or in combination with other antifungal drugs such as caspofungin. Itraconazole, when appropriately used, is a cost/effective choice for the management of fungal infections.

Candoni A, Simeone E, Florio F, et al. Intravenous itraconazole. Use in bone marrow transplantation and acute leukaemias. *Trends Med* 2007; 7(2):155-163.

© 2007 Pharma Project Group srl

Anna Candoni, Erica Simeone, Federica Florio, Renato Fanin

Clinica di Ematologia e Sezione di Trapianto di Midollo Osseo "Carlo Melzi", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

Key words:

**itraconazole
fungal infection
acute leukaemia
bone marrow transplantation**

In ambito ematologico, due categorie di pazienti sono riconosciute ad elevatissimo rischio di Infezioni Fungine Invasive (IFI): pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico (soprattutto se da donatore non correlato e/o con concomitante graft versus host disease) e pazienti affetti da leucemia acuta. In questi casi le IFI hanno un'incidenza superiore al 10-20%, sono causate prevalentemente da *Aspergilli* (oltre il 70% dei casi) e si presentano, più frequentemente, con un coinvolgimento polmonare¹⁻⁵. Le IFI causate da altri miceti filamentosi (*Mucor*, *Fusarium*, *Scedosporium* spp.), pur essendo in lieve incremento, restano infrequenti in Italia; bassa è anche l'incidenza di infezioni invasive da *Candida* spp. (con però un documentato shift eziologico verso le *Candide*

non-*albicans* multiresistenti). La mortalità IFI correlata resta molto elevata, raggiungendo picchi dell'80-90% in alcuni subset di pazienti ematologici¹⁻⁷. Inoltre, la diagnosi eziologica e precoce di queste infezioni è ancora problematica; infatti, nonostante vi sia stato un miglioramento delle metodiche diagnostiche a disposizione (TAC ad alta risoluzione, test galattomannano, β -D glucano, PCR, etc), la maggior parte delle IFI viene ancora classificata, alla diagnosi, come probabile o possibile secondo i criteri EORTC/MSG. Non essendoci spesso una certezza diagnostica, diventa più difficile valutare l'esatto impatto delle strategie profilattiche e terapeutiche antifungine. In questi ultimi anni è aumentata notevolmente la disponibilità di farmaci antimicotici e delle corrispondenti formu-



Anna Candoni

Clinica di Ematologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Udine
Tel 0432-559662
E-mail: anna.candoni@med.uniud.it

lazioni. Sino all'inizio degli anni 90 l'unico agente terapeutico utilizzabile nelle IFI era rappresentato dall'amfotericina B desossicolato; oggi abbiamo a disposizione numerosi azolici quali il fluconazolo (orale ed endovena), l'itraconazolo (orale, in capsule ed in soluzione ed endovena), il voriconazolo (orale ed endovena), il posaconazolo (sospensione orale), le formulazioni liposomiali e in complessi lipidici dell'amfotericina B, le echinocandine (caspofungina e prossimamente micafungina ed anidulafungina)⁸⁻¹⁰. La disponibilità di tutti questi agenti antifungini sta creando un ampio dibattito e in parte anche un certo disorientamento sulla loro possibile collocazione nell'approccio profilattico e terapeutico delle IFI nel paziente oncoematologico¹¹. Di seguito vengono brevemente sintetizzati i dati disponibili in letteratura in merito all'efficacia e alla tollerabilità di itraconazolo in formulazione endovenosa, nella profilassi e nella terapia delle IFI nel paziente sottoposto a trapianto di midollo osseo allogenico o affetto da leucemia acuta.

Itraconazolo in formulazione endovenosa

Itraconazolo, agente antifungino triazolico, è stato introdotto nella terapia delle micosi invasive nel 1987 ed è attualmente disponibile in 3 formulazioni: capsule, soluzione orale e formulazione endovenosa. La presenza di 3 formulazioni rappresenta un sicuro vantaggio per i malati oncoematologici, sia per la possibilità di iniziare una terapia parenterale passando poi a quel-

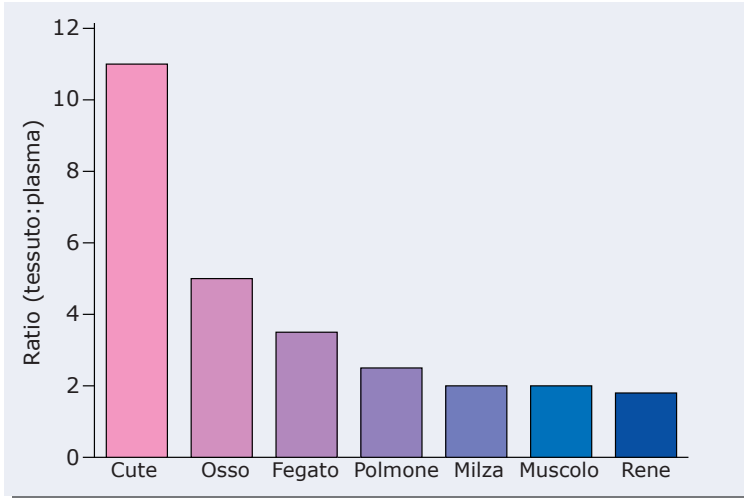
la orale, sia per il fatto che la formulazione in capsule, unica disponibile per molti anni, può avere un assorbimento variabile nei pazienti con nausea, vomito, concomitante mucosite da chemioterapia o in quelli con *graft versus host disease* intestinale post-trapianto di midollo osseo allogenico. Il farmaco è dotato di ampio spettro d'azione (lieviti e dermatofiti, muffe, funghi dimorfici, dematiacee). Rispetto a fluconazolo, itraconazolo è attivo anche su *Candida krusei* e *Candida glabrata*, su *Aspergillus* spp. ed altri miceti filamentosi e risulta 100 volte più potente, *in vitro*, nell'inibire l'enzima target¹². Il suo spettro d'azione risulta quindi sovrapponibile a quello di amfotericina B e voriconazolo. I dati *in vitro* dimostrano attività fungistatica versus *Candida* species, fungicida versus *Aspergillus* species, compreso *A. terreus* e *A. flavus*¹²⁻¹⁷.

Il principale meccanismo d'azione di itraconazolo consiste nell'inibizione della 14 alfa-demetilasi, enzima coinvolto nella sintesi dell'ergosterolo della membrana fungina. Itraconazolo è un potente inibitore del citocromo P450 fungino; la coda lipofila, infatti, conferisce alla molecola specificità di legame col citocromo fungino, mentre è minima l'attività sui citocromi P450 responsabili della steroidogenesi nei mammiferi¹⁸⁻²⁰. Inoltre, rispetto a fluconazolo e voriconazolo, la lunga coda lipofila di itraconazolo consente alla molecola un dominio di legame aggiuntivo sull'enzima 14 alfa-demetilasi, con possibilità di inibizione enzimatica anche in caso di enzima mutato nel normale

sito di legame azolico e conseguente possibile attività su specie fluconazolo o voriconazolo resistenti²¹.

Itraconazolo viene metabolizzato a livello epatico dall'isoenzima 3A4 umano; pertanto può interferire con la farmacocinetica di agenti terapeutici metabolizzati attraverso questa stessa via, tra i quali ciclosporina e tacrolimus^{14-16,20}. L'itraconazolo è lipofilo e per essere solubilizzato viene incorporato in un anello idrofili-co costituito da 7 molecole di glucosio (idrossipropil-beta-ciclodestrina)^{15-16,32}. La ciclodestrina, internamente lipofila ed esternamente idrofila, quando usata per via endovenosa, permette di veicolare l'itraconazolo nella circolazione ematica, dove le 2 componenti si separano rapidamente. L'utilizzo della ciclodestrina incrementa la biodisponibilità del farmaco, ed essendo questa una sostanza inerte, viene completamente eliminata per via renale, senza essere metabolizzata, in un periodo compreso fra 2 e 12 ore^{15,22}. Itraconazolo, oltre ad essere lipofilo, ha un legame proteico molto elevato (>99%), pertanto le sue concentrazioni nel liquido cerebro spinale e nel bulbo oculare risultano subterapeutiche. Le concentrazioni nei tessuti cerebrali sono invece pari a quelle ematiche¹⁵. Inoltre, le concentrazioni tissutali sono molto più elevate (da 2 a 20 volte) rispetto a quelle plasmatiche, soprattutto nel polmone, fegato, rene, ossa, milza, muscolo, cute, unghie, tratto genitale. Il volume di distribuzione, data la lipofilia del farmaco, è molto ampio (circa 11 L/Kg)^{14-16,22,23} (figura 1).

Figura 1. Ratio tra concentrazioni plasmatiche e concentrazioni tissutali di itraconazolo dopo somministrazione di una dose singola di 200 mg. (Tratta da Willems 2001¹⁶).



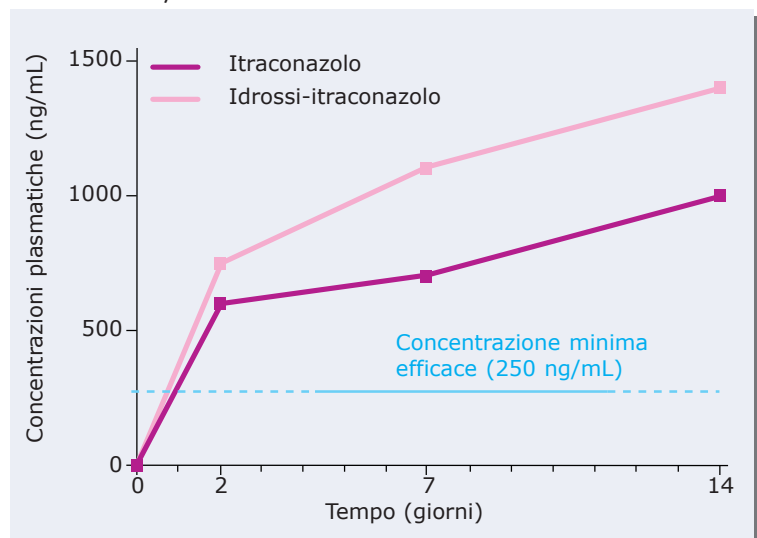
Dopo somministrazione endovenosa di itraconazolo, il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto rapidamente. La posologia endovenosa necessaria per ottenere adeguate concentrazioni plasmatiche è di 200 mg (in 1 h) x 2 volte/die, per i primi 2 giorni, seguita dalla somministrazione di 200 mg/die. Tale schema posologico permette di raggiungere rapidamente, nella maggior parte dei casi, le concentrazioni plasmatiche efficaci, che sono comprese tra 250 e 500 ng/ml. Le concentrazioni plasmatiche terapeutiche allo steady-state vengono raggiunte entro 1-2 giorni dall'inizio della somministrazione endovenosa e dopo una settimana di terapia possono essere mantenute utilizzando le formulazioni orali (itraconazolo 200 mg x 2 volte/die come soluzione orale o capsule). Il metabolismo del farmaco è prevalentemente epatico e l'eliminazione è bifasica, con una emivita di 20-24 ore dopo dose singola e di 30-34 ore allo steady-state. La maggior parte dei metaboliti viene elimi-

nata attraverso la bile, le feci e le urine; l'escrezione renale di itraconazolo immutato è inferiore all'1%. Il principale metabolita di itraconazolo, l'idrossi-itraconazolo, è dotato anch'esso di attività antimicotica paragonabile a quella di itraconazolo ed è in grado di raggiungere concentrazioni plasmatiche efficaci. Infatti, allo steady-state, i livelli pla-

smatici di idrossi-itraconazolo sono circa il doppio di quelli di itraconazolo, quindi la frazione antimicotica attiva dopo somministrazione del farmaco è più alta della sola concentrazione di itraconazolo. Il monitoraggio, in corso di terapia endovenosa, delle concentrazioni plasmatiche di itraconazolo e del suo principale metabolita, tramite HPLC (High Performance Liquid Chromatography), è opzionale e può essere utile in corso di terapia solo in pazienti particolarmente immunocompromessi e con gravi infezioni micotiche intercorrenti^{14-16,22-26,32,35,40} (figura 2).

Come per gli altri azoli, i parametri farmacocinetici maggiormente predittivi di risposta clinica sono AUC/MIC e T>MIC, pertanto un'elevata biodisponibilità ed una buona persistenza tissutale sono le condizioni necessarie per garantire l'efficacia del farmaco³³. L'itraconazolo in formulazione endovenosa è ben tollera-

Figura 2. Livelli plasmatici medi di itraconazolo e idrossi-itraconazolo durante somministrazione endovenosa in pazienti con IFI. (Tratta da Caillot 2001⁴⁰).



to. Gli eventi avversi sono piuttosto rari e correlati principalmente con la fase di somministrazione del farmaco (irritazioni nel sito di infusione e/o flebiti, legate più alla modalità di somministrazione che alla molecola stessa); questi problemi si possono ovviare somministrando il farmaco attraverso un accesso venoso centrale (spesso disponibile nei pazienti oncoematologici). Lieve nausea, diarrea, cefalea, dolore addominale ed eritema sono stati segnalati in meno del 5% dei pazienti trattati con la formulazione endovenosa; tuttavia, nella maggior parte dei casi, la diretta correlazione di questi disturbi con il farmaco non è stata confermata. Va però sottolineato che itraconazolo in formulazione endovenosa non deve essere utilizzato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min, dato che la ciclostrina viene interamente eliminata per via renale^{14-16,22-24,32}.

Studi clinici con itraconazolo in formulazione endovenosa nel paziente leucemico e trapiantato di midollo osseo

Profilassi

Recenti studi di metanalisi e studi clinici di confronto diretto con fluconazolo dimostrano la superiorità di itraconazolo (in soluzione orale o in formulazione endovenosa) nella profilassi dei pazienti affetti da leucemia acuta ed in quelli sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico^{27-32,34-36}. In particolare questi studi hanno dimostrato che la profilassi nei pazienti ad alto rischio con itraconazolo, ri-

spetto a quella con fluconazolo, è in grado di ridurre l'incidenza di infezioni specifiche da *Aspergillus* spp. del 48%, quella delle infezioni fungine invasive del 53% e la mortalità IFI correlata del 47%³⁵.

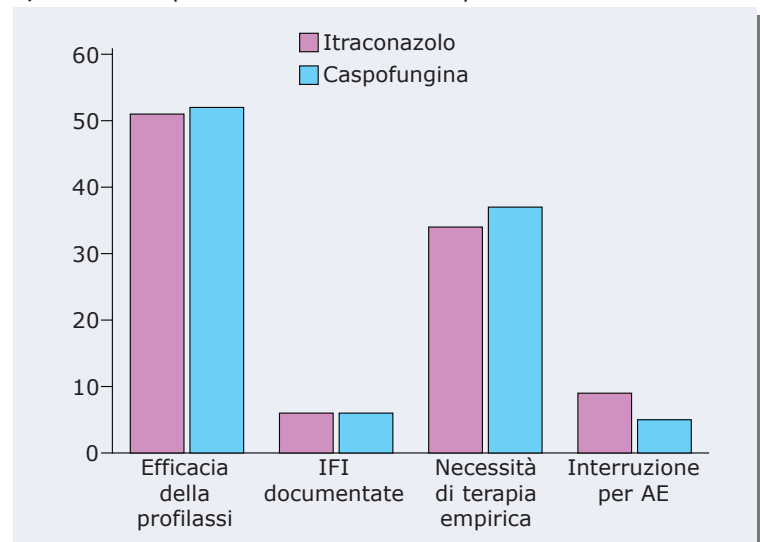
Tra gli studi più recenti, in ambito profilattico, va certamente ricordato lo studio pubblicato da Winston su *Annals of Internal Medicine* nel 2003; si tratta di uno studio in aperto, randomizzato, multicentrico (5 centri) che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di una profilassi a lungo termine con itraconazolo endovena e successivamente per os *versus* una profilassi con fluconazolo, in 140 pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo allogenico. In questo studio, itraconazolo è risultato superiore a fluconazolo nella profilassi a lungo termine, con una riduzione significativa sia dell'incidenza di IFI (9% nel gruppo itraconazolo *versus* 25% nel gruppo fluconazolo) che della mortalità fungo-correlata nel braccio

itraconazolo (9% *vs* 18%)^{29,34}. Uno studio analogo al precedente, ma monocentrico (200 pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o affetti da leucemia acuta), pubblicato su *Bone Marrow Transplantation* nel 2006, ha confermato la superiorità di itraconazolo formulazione endovenosa in profilassi rispetto alla stessa formulazione di fluconazolo²⁸.

Un altro recente studio randomizzato di profilassi (AAC 2006) ha confrontato itraconazolo in formulazione endovenosa *versus* caspofungina in 200 pazienti ematologici, con leucemie acute (70%) e sindromi mielodisplastiche (30%), sottoposti a chemioterapia aplastizzante, mostrando pari efficacia e tollerabilità dei 2 farmaci³⁷ (figura 3).

Non sono ancora disponibili studi diretti di confronto tra itraconazolo formulazione endovenosa e i nuovi azoli (voriconazolo e posaconazolo) nella profilassi dei pazienti ematologici ad alto rischio.

Figura 3. Efficacia e tollerabilità di itraconazolo e caspofungina nella profilassi di pazienti ematologici sottoposti a chemioterapia aplastizzante. (Tratta da Mattiuzzi 2006³⁷).



Terapia empirica e mirata

Uno studio controllato, randomizzato, multicentrico, pubblicato su *Annals of Internal Medicine* nel 2001, ha comparato itraconazolo in formulazione endovenosa per 14 giorni, ed a seguire come soluzione orale, *versus* amfotericina B desossicolato, in terapia empirica, in 384 pazienti neutropenici febbrili (oltre il 60% dei quali affetti da leucemia acuta). Lo studio ha documentato un'equivalenza dei 2 farmaci in termini di efficacia (risposta nel 47% dei casi trattati con itraconazolo e nel 38% dei casi trattati con amfotericina B), di incidenza di IFI intercorrenti e in termini di mortalità nella popolazione studiata. L'itraconazolo, in questo studio, si è inoltre dimostrato significativamente meglio tollerato rispetto al farmaco comparatore; infatti la percentuale di eventi avversi correlabili al farmaco è stata del 5% per itraconazolo e del 54% per amfotericina B, mentre il tasso di abbandono è stato del 19% per itraconazolo e del 38% per amfotericina B. In conclusione, questo studio supporta l'efficacia e la tollerabilità di itraconazolo in formulazione endovenosa nella terapia antifungina empirica in pazienti neutropenici ad alto rischio di IFI³⁸.

Risultati analoghi sono derivati anche da un recente studio monocentrico in 96 pazienti neutropenici febbrili con leucemia acuta (oltre 80%) e sindrome mielodisplastica (10%)³⁹.

In terapia mirata, itraconazolo in formulazione endovenosa è risultato efficace nel trattamento dell'aspergillosi invasiva in pazienti oncoematologici severamente immunocompromessi. In uno studio

condotto su 31 pazienti con aspergillosi polmonare invasiva trattati con itraconazolo ev (400 mg/die per i primi 2 gg, quindi 200 mg/die sino al 14° giorno e successivo passaggio all'orale), è stata osservata una risposta clinica (completa o parziale) nel 48% dei pazienti trattati, con un buon profilo di sicurezza del farmaco e con il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche terapeutiche entro il secondo giorno di terapia in oltre il 90% dei pazienti trattati⁴⁰.

Itraconazolo si è dimostrato efficace anche come terapia di salvataggio, seppur in uno studio di piccole dimensioni, in pazienti ematologici severamente immunodepressi con aspergillosi polmonare già trattati con amfotericina B. L'itraconazolo è stato somministrato endovena alla posologia standard di 400 mg/die x 2 giorni, quindi 200 mg/die per altri 12 giorni e successivamente, a partire dal 15° giorno di terapia e sino alla 12° settimana, come orale (400 mg/die); 11/21 pazienti trattati (52%) hanno ottenuto una risposta (completa o parziale)⁴¹.

Va sottolineato inoltre che, evidenze *in vitro* e dati preliminari *in vivo*, dimostrano un effetto sinergico e la fattibilità di una associazione itraconazolo–echinocandine nel trattamento dell'aspergillosi invasiva⁴²⁻⁴⁴.

Interazioni farmacologiche

Anche itraconazolo, come gli altri azoli, interferisce con le sostanze metabolizzate dal citocromo CYP3A4. E' pertanto necessario evitare la concomitante somministrazione di itraconazolo e dei seguenti far-

maci: terfenadina, astemizolo, mizolastina, cisapride, dofetilide, chinidina, pimozide, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, eletriptan, alcaloidi della vinca, midazolam e triazolam orale. E' necessaria cautela nella co-somministrazione di calcio antagonisti. Inoltre, in corso di terapia con itraconazolo, e' necessaria una riduzione posologica di numerosi altri farmaci, tra i quali sono di interesse in ambito ematologico: anticoagulanti orali, inibitori delle proteasi, alcaloidi della vinca, busulfan, digossina, carbamazepina, rifabutina, metilprednisone, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina^{32-34,45}.

Altri antimicotici azolici quali il voriconazolo ed il fluconazolo coinvolgono nel loro metabolismo ben 3 citocromi, il CYP3A4, il CYP2C9 ed il CYP2C19 e pertanto questi farmaci possono indurre interferenze farmacologiche maggiori rispetto a quelle indotte dall'itraconazolo²⁰. Inoltre, per voriconazolo, va tenuto presente, in termini di potenziale d'interazione e di variabilità farmacocinetica inter-individuale, il polimorfismo genetico del CYP2C19, particolarmente diffuso fra le popolazioni asiatiche (45% nella forma eterozigote e 20% nella forma omozigote di metabolizzatori lenti) e quello del CYP2C9, prevalente invece fra la popolazione caucasica^{20,46}. Non è invece documentato, in letteratura, un polimorfismo genetico clinicamente significativo a carico del CYP3A4^{20,46}. Nella tabella 1 sono riassunte le principali raccomandazioni per un uso appropriato di itraconazolo nel paziente ematologico.

Tabella 1. Principali raccomandazioni per la profilassi e la terapia antifungina con itraconazolo endovena nel trapianto di midollo osseo allogenico e nella leucemia acuta. (Tratta da Glasmacher 2005³⁵ e RCP OS/IV).

Posologia	2,5 mg/Kg per 2 volte/die (=200 mg bid) per i primi 2 giorni quindi 2,5 mg/Kg per 1 volta/die (=200 mg od) per tutta la durata della neutropenia, poi possibile passaggio a formulazioni orali (200 mg x 2/die).
Durata terapia	Dal giorno 0 (chemioterapia o reinfusione) sino alla risoluzione della neutropenia, a seguire mantenimento con le formulazioni orali. In caso di trapianto allogenico profilassi consigliata (ev o orale) fino al giorno 100 dalla reinfusione, ed anche oltre se il paziente assume corticosteroidi.
Monitoraggio concentrazioni	Opzionale Concentrazione plasmatica minima efficace (esclusi i metaboliti attivi) = 250-500 ng/ml.
Interazioni farmacologiche	Controindicazioni: terfenadina, astemizolo, mizolastina, cisapride, dofetilide, chinidina, pimozide, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, midazolam e triazolam orale, concomitanti alte dosi di ciclofosfamide. Farmaci che necessitano di riduzione posologica: ciclosporina A, tacrolimus, digossina, warfarin, nifedipina, verapamil, busulfan, alcaloidi della vinca.

Interazioni di itraconazolo in formulazione endovenosa con tacrolimus e ciclosporina

Ciclosporina A e tacrolimus, inibitori della calcineurina, estesamente usati come immunosoppressori nel trapianto di midollo osseo allogenico, sono metabolizzati prevalentemente attraverso l'isoenzima CYP3A4. E' stata do-

cumentata un'interazione tra questi immunosoppressori e i composti azolici, compresi voriconazolo, fluconazolo e posaconazolo²⁰. Per quanto riguarda itraconazolo, uno studio recentemente pubblicato (2006) ha valutato le interazioni farmacocinetiche durante la somministrazione endovenosa di itraconazolo e di ciclosporina o tacrolimus in pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico.

Si tratta di uno studio controllato, monocentrico, condotto in 2 fasi⁴⁵. Nella prima fase sono state valutate le concentrazioni allo *steady-state* e la clearance di ciclosporina o tacrolimus somministrati da soli; nella seconda fase sono state valutate, negli stessi pazienti, le concentrazioni sieriche e la clearance di ciclosporina e tacrolimus in corso di somministrazione endovenosa di itraconazolo. Nei 17

Figura 4. Concentrazioni sieriche di tacrolimus (—) e ciclosporina (—) durante terapia ev con itraconazolo. (Tratta da Leather 2006⁴⁵).

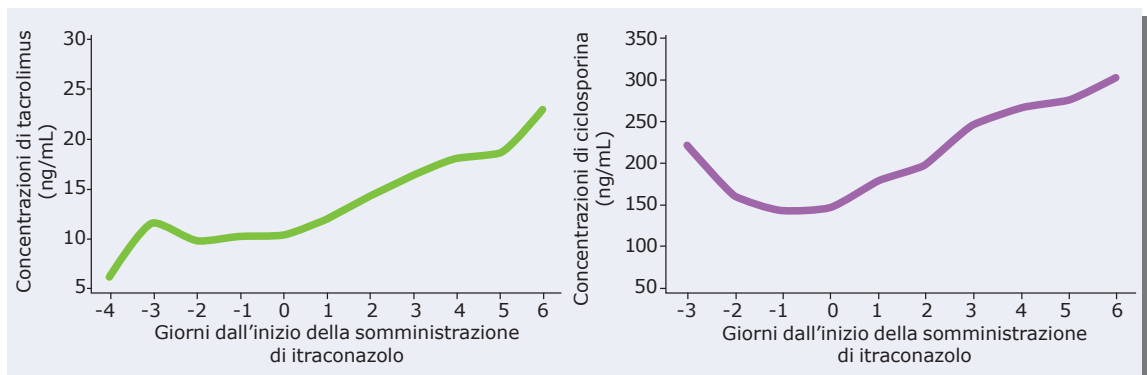


Tabella 2. Riduzioni posologiche raccomandate (%) per gli immunosoppressori durante terapia concomitante con azolici. (Tratta da Saad 2006²⁰).

Azolico	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus
Ketoconazolo	70-80	50-60	80-90
Fluconazolo (≥ 200 mg/die)	21-50	40*	50-70*
Itraconazolo	50-60	50-60	No Data
Voriconazolo	50	66	90**
Posaconazolo	0-30*	75-80*	No Data

*Dati disponibili limitati **Concomitante somministrazione è controindicata

pazienti studiati (9 riceventi tacrolimus e 8 riceventi ciclosporina), che avevano completato entrambe le fasi dello studio, l'incremento medio delle concentrazioni sieriche di ciclosporina e tacrolimus è risultato pari all'80 ed all'83% rispettivamente, con una notevole variabilità interindividuale. In tutti i soggetti studiati le concentrazioni sieriche medie dell'immunosoppressore sono risultate aumentate. L'incremento delle concentrazioni di ciclosporina o tacrolimus si è manifestato entro 48-72 h dall'inizio della concomitante somministrazione di itraconazolo⁴⁵ (figura 4).

Questo studio è molto importante in quanto chiarisce, nel setting specifico del trapianto di midollo osseo allogenico, l'entità delle interazioni farmacologiche tra itraconazolo e questi due importanti e ampiamente usati immunosoppressori. Lo studio stabilisce inoltre la necessità di uno stretto monitoraggio delle concentrazioni sieriche di ciclosporina e tacrolimus e l'opportunità di una loro riduzione posologica media (almeno del 50%) quando somministrati in concomitanza con itraconazolo endovenoso, ai fini di evitarne un sovradosaggio e i conseguenti effetti collaterali. Ciclosporina e

tacrolimus non alterano le concentrazioni plasmatiche di itraconazolo⁴⁵.

L'interazione dell'itraconazolo con gli immunosoppressori è reversibile ed il dosaggio dell'immunosoppressore può essere riportato alle posologie standard dopo circa 7-10 giorni dalla sospensione dell'antimicotico azolico²⁰. Le riduzioni posologiche raccomandate dei principali immunosoppressori, in corso di concomitante terapia con azolici, sono riportate in tabella 2.

Conclusioni

Itraconazolo in formulazione endovenosa, per la sua tollerabilità, lo spettro d'azione, la possibilità di passaggio alla formulazione orale nella fase di mantenimento, i costi contenuti, si propone sicuramente come farmaco ampiamente utilizzabile e con la possibili-

tà di un approccio flessibile, sia in profilassi che in terapia, nel paziente sottoposto a trapianto di midollo osseo allogenico o affetto da leucemia acuta (tabella 3).

L'utilizzo e l'efficacia dell'itraconazolo nei pazienti ematologici ad alto rischio, è supportata da un'ampia letteratura scientifica e da studi di metanalisi. L'itraconazolo, in formulazione endovenosa, si propone inoltre come farmaco antimicotico utile nelle terapie di associazione soprattutto con le echinocandine, con le quali è documentato, *in vitro* e *in vivo*, un effetto sinergico. Il farmaco può infine rappresentare un'importante opzione terapeutica in pazienti con aspergillosi invasiva, come consolidamento/mantenimento dopo una terapia di prima linea o come salvataggio. Nei pazienti in concomitante terapia con ciclosporina, ta-

Tabella 3. Profilo antimicotico di itraconazolo. (Dati da Winston 2003¹⁶, Willems 2001¹⁷ e Pfaller 2005²⁹).

- Ampio spettro d'azione
- Disponibilità in formulazione orale ed endovenosa
- Elevata lipofilia, ampio volume di distribuzione
- Efficace penetrazione tissutale
- Steady-state a concentrazioni terapeutiche in 48 h con formulazione endovenosa
- Buona tollerabilità
- Basso potenziale di resistenza

crolimus, rapamicina, è necessario un adattamento posologico di questi farmaci e un monitoraggio delle loro

concentrazioni sieriche. In ogni caso, tali interazioni, comuni a tutti gli azoli, risultano gestibili dal punto di vista

clinico e non rappresentano una limitazione all'uso dell'itraconazolo in formulazione endovenosa³⁶. **TiM**

Bibliografia

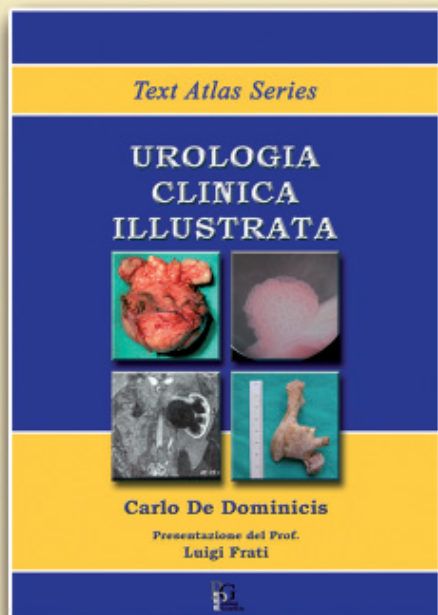
1. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:909-917.
2. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, et al. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175:1459-1466.
3. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive Aspergillosis following hematopoietic stem cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:531-540.
4. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:801-808.
5. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103:1527-1533.
6. Ribaud P, Chastang C, Latge JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantations. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 28:322-330.
7. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after non-myeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102:827-33.
8. Spanakis EK, Aperis G, Mylonakis E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:1060-1068.
9. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2009-2015.
10. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61:1121-1129.
11. Prentice AG. The debate: the trials have told us very little. *Medical Mycology* 2006; 44:S309-S314.
12. Vanden Bossche H, Marichal P. Azole antifungals: mode of action. *Recent Progress in Antifungal Chemotherapy* 1991; 25-40.
13. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:1122-31.
14. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs* 2001; 61(Suppl.1): 27-37.
15. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, et al. Intravenous itraconazole. *Ann Pharmacother* 2001; 35:720-729.
16. 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.
17. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al. In vitro susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species to itraconazole: global survey of 9,359 isolates tested by Clinical and Laboratory Standards Institute Broth Microdilution Methods. *Journal of Clinical Microbiology* 2005; 43:3807-3810.
18. Vanden Bossche H, Bellens D, Cools W, et al. Cytochrome P-450: target for itraconazole. *Drug Development Research* 1986; 8:287-298.
19. Vanden Bossche H, Marichal P, Gorrens J, et al. Interaction of azole derivatives with cytochrome P-450 isozymes in yeast, fungi, plants and mammalian cells. *Pestic Sci* 1987; 21:289-306.
20. Saad AH, DePestel DD, Carver PL, et al. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 2006; 26(12): 1730-1744.
21. Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole - mechanisms of action and resistance, spectrum of activity. *Mycoses* 2006; 49 (Suppl. 1):2-6.
22. Levron JC, Hababou C, Dupont B, et al. Intravenous itraconazole formulation: pharmacokinetics and clinical features. *J Mycol Med* 2002; 12:107-113.
23. Prentice AG, Glasmacher A. Making sense of itraconazole pharmacokinetics. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 56 (Suppl. S1):i17-i22.
24. Boogaerts MA, Maertens J, Van Der Geest R, et al. Pharmacokinetics and safety of a 7 day administration of intravenous itraconazole oral solution in patients with hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:981-985.
25. Compas D, Touw DJ, de Goede PN. Rapid method for the analysis of itraconazole and hydroxyitraconazole in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 687:453-456.
26. Buchkowsky SS, Partovi N, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of itraconazole is warranted in only a subset of patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27:322-333.

27. **Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al.** Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:4615-26.
28. **Oren I, Rowe JM, Sprecher H, et al.** A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 38:127-134.
29. **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. *Ann Intern Med* 2003; 138:705-713.
30. **Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al.** Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100:4358-4366.
31. **Groll AH.** Itraconazole, perspectives for the management of invasive aspergillosis. *Mycoses* 2002; 45:48-55.
32. **Glasmacher A, Prentice A.** Current experience with itraconazole in neutropenic patients: a concise overview of pharmacological properties and use in prophylactic and empirical antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 7):84-90.
33. **Dominquez-Gil Hurlé A, Sanchez-Navarro A, Garcia Sanchez MJ.** Therapeutic drug monitoring of itraconazole and the relevance of pharmacokinetic interactions. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 7):97-106.
34. **Winston DJ.** Itraconazole vs. fluconazole for antifungal prophylaxis in allogeneic stem-cell transplant patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 7):91-96.
35. **Glasmacher A, Prentice AG.** Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (Suppl. S1):i23-i32.
36. **De la Camara R.** Antifungal prophylaxis in haematology patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 7):65-76.
37. **Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, et al.** Open-label randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:143-147.
38. **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. *Ann Intern Med* 2001; 135:412-422.
39. **Park SH, Choi SM, Lee DG, et al.** Intravenous itraconazole vs amphotericin B deoxycholate for empirical antifungal therapy in patients with persistent neutropenic fever. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2006; 21:165-172.
40. **Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al.** Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:e83-e90.
41. **Caillot D.** Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin B refractory invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Haematol* 2003; 109:111-118.
42. **Manavathu EK, Alangaden GJ, Chandrasekar PH.** Differential activity of triazoles in two-drug combinations with the echinocandin caspofungin against *Aspergillus fumigatus*. *Journal Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 51:1423-1425.
43. **Rubin MA, Carrol KC, Cahill BC.** Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:1160-1161.
44. **Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R.** Multicenter, non-comparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107:2888-2897.
45. **Leather H, Boyette RM, Wingard JR.** Pharmacokinetic evaluation of the drug interaction between intravenous itraconazole and intravenous tacrolimus or intravenous cyclosporin A in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12:325-334.
46. **Wang A, Zhang Y, He L, et al.** Clinical study on the efficacy and safety of intravenous itraconazole infusion for the treatment of invasive fungal infection in China. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59:370-376.

UROLOGIA CLINICA ILLUSTRATA

Carlo De Dominicis

Novità
Giugno 2007



... A questo libro, nel quale più che trattata è raccontata l'Urologia anche negli aspetti più attuali, va riconosciuto il merito di appassionare il lettore, futuro medico di base o futuro specialista urologo, al grande capitolo delle malattie dell'apparato urinario e genitale maschile, che per essere riconosciute e correttamente curate devono essere prima di tutto capite nei loro meccanismi fisiopatologici e più specificatamente clinici.

dalla Prefazione

Prof. Cesare Laurenti

Indice generale

1. La valutazione diagnostica in urologia
2. Infezioni delle vie urinarie
3. Malformazioni dell'apparato urogenitale
4. La calcolosi urinaria
5. La vescica neurologica
6. Patologie prostatiche
7. Oncologia urologica
8. Patologie andrologiche
9. Urologia ginecologica
10. Le derivazioni urinarie
11. Urgenze e traumi urogenitali
12. Miscellanea



Caratteristiche

Formato: cm 19x27
Pagine: 368
Copertina Cartonata
Oltre 250 foto e disegni
Prezzo: € 80,00

Target

Urologi
Andrologi
Medici di medicina generale
Geriatrici
Internisti