

# 1<sup>st</sup> INFECTIOLOGY TODAY



## Vecchi e nuovi farmaci antifungini

Dr. Maurizio Mazzeo

Paestum, 13-15 maggio 2004

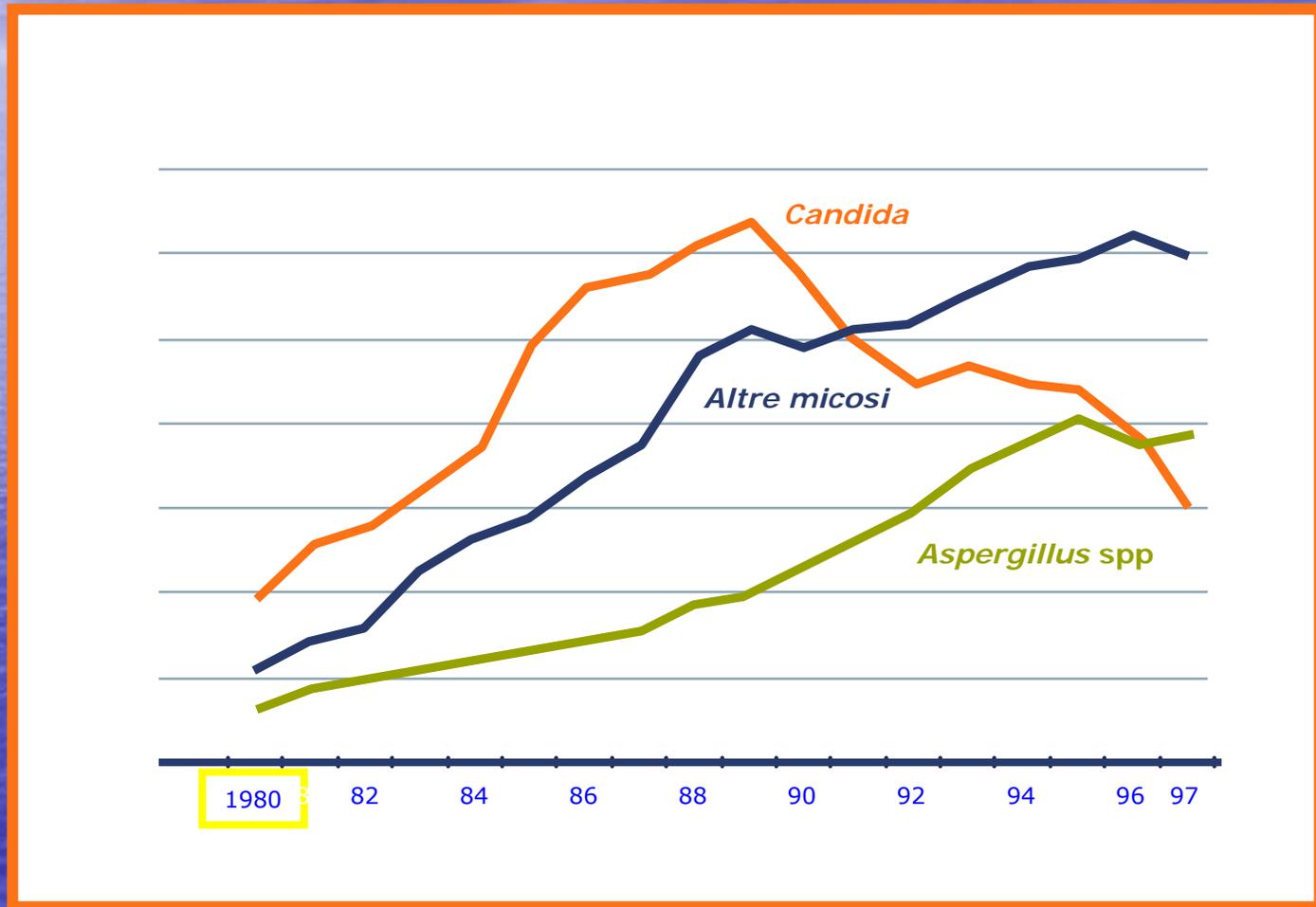


**Boletus edulis**

La frequenza delle infezioni micotiche è drammaticamente aumentata nelle ultime 3 decenni a causa di:

1. Chemioterapia intensiva antitumorale
2. Terapia antibatterica a largo spettro
3. Uso di dispositivi medici invasivi
4. Trapianti di midollo e di organi solidi
5. Infezione da Hiv
6. Invecchiamento della popolazione

# Mortalità per micosi invasive negli anni 1980-1997 negli Stati Uniti



# Stato dell'arte: 1974

- Le infezioni fungine sono rare
  - 27 casi di candidiasi disseminata nel Regno Unito (675 casi segnalati nel mondo)
- Le infezioni fungine sono difficili da diagnosticare
  - coltura, anticorpi
- L'amfotericina B convenzionale (C-AmB) è associata a importanti fenomeni tossici

# Stato dell'arte: 1984

- Le infezioni fungine (*Candida*) sono molto più frequenti
  - 27 casi al Royal London Hospital
- Le infezioni fungine sono difficili da diagnosticare
  - coltura, anticorpi, antigeni
- Vengono introdotti in terapia gli azoli
  - ketoconazolo
  - miconazolo

James Burnie  
Professor of Microbiology  
Manchester Royal Infirmary  
Manchester, UK

# Stato dell'arte: 1994

- Le infezioni fungine sono gravate da una elevata mortalità
  - 90% (*Aspergillus*), 50% (*Candida*)  
( le infezioni da Gram– soltanto il 5% !)
- E' maggiore il numero di pazienti a rischio
  - trapiantati, leucemici, neonati prematuri, dializzati
- Le infezioni fungine sono difficili da diagnosticare
  - coltura, anticorpi, antigeni

James Burnie  
Professor of Microbiology  
Manchester Royal Infirmary  
Manchester, UK

# Stato dell'arte: 2003

- Le infezioni fungine sono una importante causa di malattia
  - 330.000 casi l'anno
- Le infezioni fungine sono difficili da diagnosticare
  - coltura, anticorpi, antigeni, PCR
- Esistono numerose classi di farmaci
  - forme lipidiche di AmB
  - echinocandine
  - numerosi azoli

James Burnie  
*Professor of Microbiology  
Manchester Royal Infirmary  
Manchester, UK*

# Infezioni Fungine Invasive

- Le IFI stanno diventando sempre più frequenti e colpiscono un ampio spettro di pazienti
- Un considerevole numero di IFI potrebbero sfuggire alla diagnosi clinica *ante-mortem*
- Tra le infezioni invasive da *Candida*, si assiste a uno spostamento verso le specie *non-albicans*

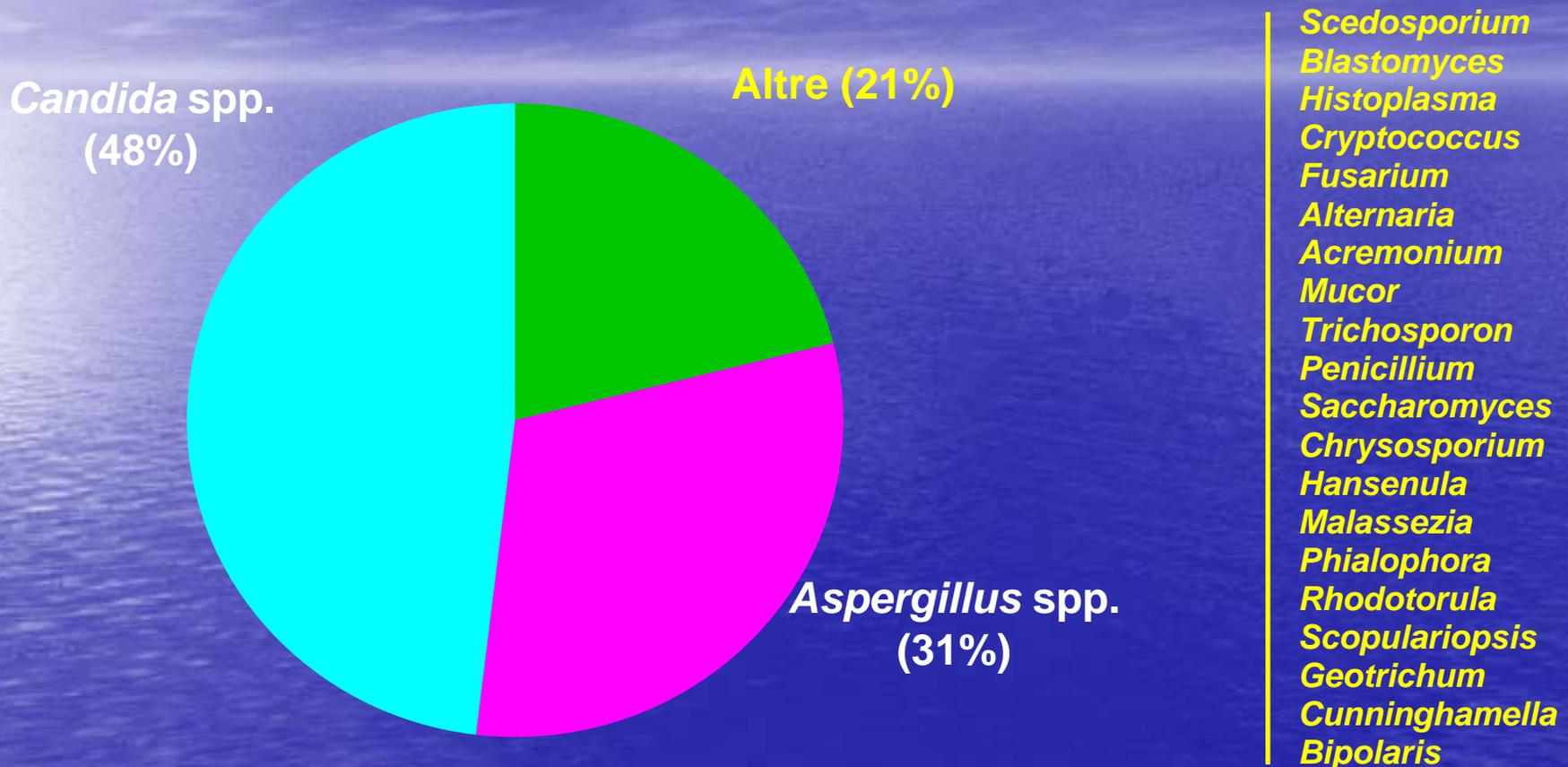
# Cause cliniche di morte vs diagnosi autoptiche

- *n=100 pazienti, morti in ICU*
- Autopsia: 93%
- Discordanza tra diagnosi clinica e diagnosi *post-mortem* : 19%
- Più frequenti: infezioni fungine, tamponamento cardiaco, emorragia addominale, infarto miocardico

# IFI accertate in sede di autopsia: casi diagnosticati *ante-mortem*

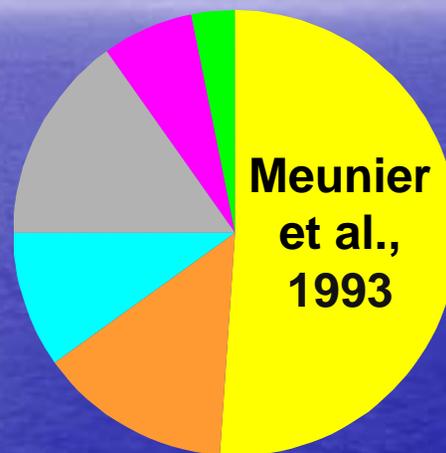
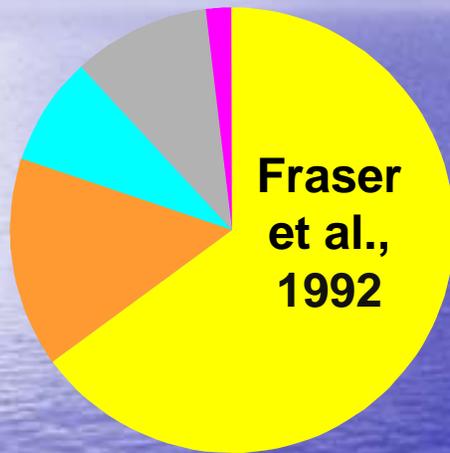
<i>n</i>	(%)	
• 0/18	(0)	Mirsky and Cuttner 1972
• 8/32	(25)	Boon et al. 1991
• 67/278	(29)	Groll et al. 1996
• 12/27	(44)	Vogeser et al. 1997
• 7/25	(26)	Janssen et al. 1997
• 4/18	(22)	Barth et al. 2000

# Eziologia delle infezioni fungine nei pazienti neoplastici



Walsh TJ et al. Rev Infect Dis 1991; Bodey G et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;  
Meunier F et al. Clin Infect Dis 1992; Vazquez JA et al. J Infect Dis 1993;  
Pannuti C et al. Cancer 1992; Anaissie E. Clin Infect Dis 1992;  
Anaissie E et al. Rev Infect Dis 1989; Morrison VA et al. Am J Med 1994

# Variazioni delle specie di candida



# BIOFILMS

Numerosi lavori sperimentali hanno messo in evidenza la capacità di formazione da parte di numerosi funghi di " biofilm ", resistente ad amfotericina b, fluconazolo, nistatina e clorexidina specie in soggetti portatori di dispositivi medici in generale ed intravascolari in particolare (CVC, graft arteriosi, protesi vascolari e valvolari ), ma anche in portatori di protesi dentarie e di cateteri vescicali.

Chandra,J., D.M.Kuhn, P.K. Mukherjee et al.: J. Bacteriology 180:5385-5394

Mukherjee PK Ph.D. - Center for Medical Mycology - Case Western Reserve University - 03.13.03

# Approccio al trattamento antifungino

- Empirico

- Febbre persistente inspiegata in pazienti neutropenici o sottoposti a BMT allogenetic, etc.

- Preventivo

- Empirico più infiltrati polmonari o epatosplenici sospetti, *Aspergillus* GM positivo

- Mirato

- IFI microbiologicamente o istologicamente accertata

# Terapia antifungina

Gli antifungini disponibili hanno come **obiettivi** quattro funzioni:

1. l'integrità della membrana cellulare ( polienici );
2. la biosintesi dell'ergosterolo ( azoli ed allilamine );
3. la sintesi del DNA ( analoghi pirimidinici );
4. l'integrità del cell-wall ( echinocandine e inibitori della sintesi della chitina )

# Meccanismo di azione

## (1) *Polienici:*

Amfotericina

Nistatina

## (2) *Triazolici:*

Fluconazolo

Itraconazolo

Voriconazolo

Posaconazolo

Ravuconazolo

*Allilamine*

Terbinafina

## (3) *Analoghi pirimidinici:*

Flucitosina

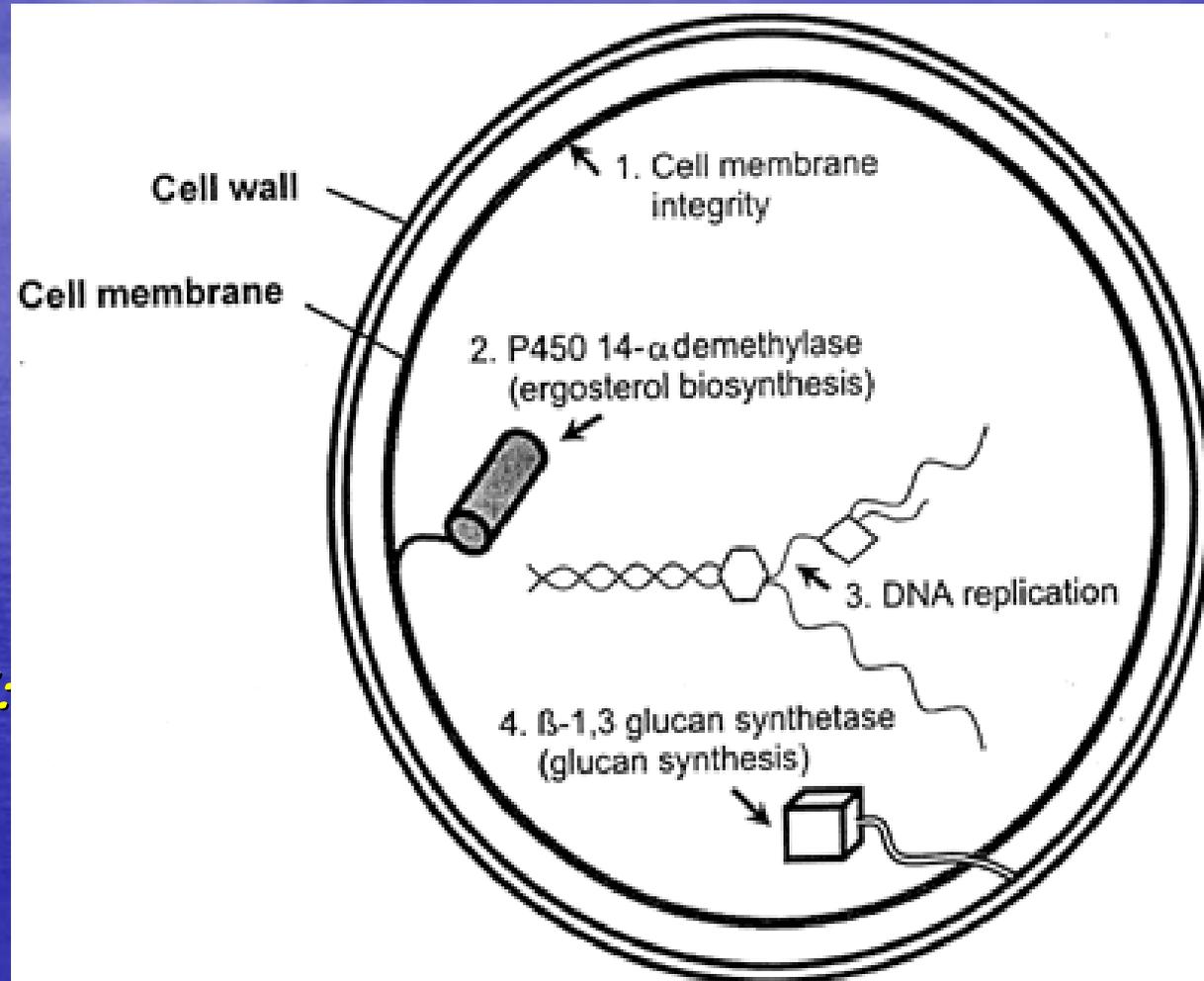
*Griseofulvina*

## (4) *Echinocandine:*

Caspofungin

Micafungin

Anidulafungin



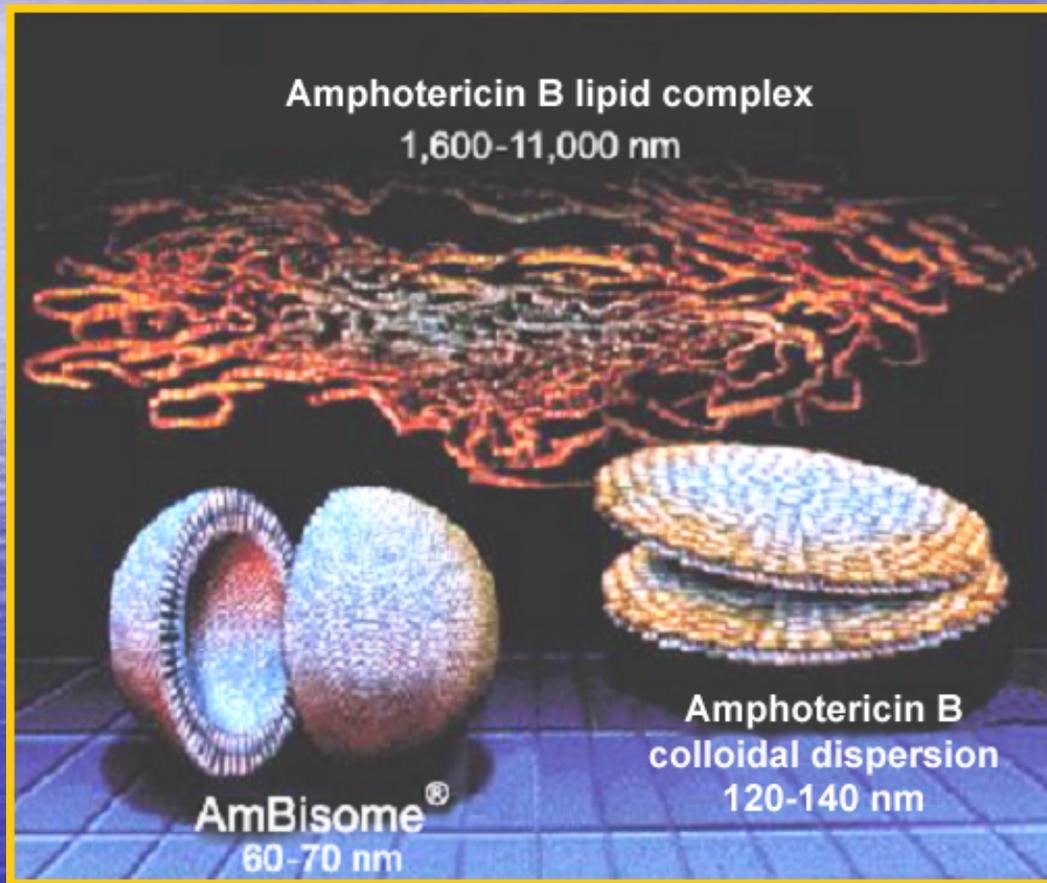
# POLIENICI

I macrolidi polienici ( nistatina e amfotericina B ) si legano all'ergosterolo, il più importante sterolo trovato nella membrana citoplasmatica dei funghi, dando luogo alla formazione di " canali " nella membrana cellulare che determinano un aumento della permeabilità e successiva morte cellulare per perdita di elementi essenziali. L'attività FUNGICIDA è creduta essere legata alla perdita della " barriera " per ioni e sostanze nutritive.

# POLIENICI

- Amfotericina B deossicolato( Fungizone®) I.V.
- Amfotericina B complesso lipidico( Abelcet®) I.V.
- Amfotericina B dispersione colloidale(Amphotec®) I.V.
- Amfotericina B liposomiale ( AmBisome® ) I.V.
- Nistatina liposomiale ( Nyotran®)- non in commercio in Italia

# Formulazioni lipidiche di Amfotericina B

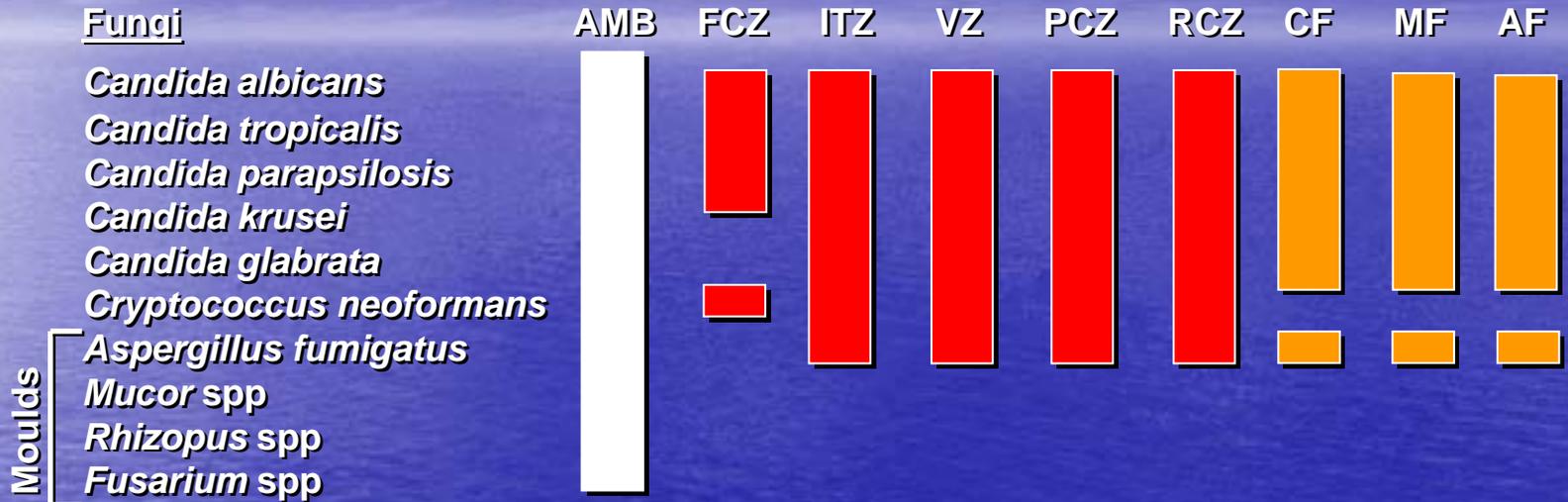


- **AmBisome®:**  
liposomal  
amphotericin B
- **amphotericin B**  
lipid complex
- **amphotericin B**  
colloidal dispersion

# Amfotericina B

- Spettro di attività:
  - *Candida spp.*
  - *Aspergillus spp.*
  - *Blastomyces spp.*
  - *Histoplasma spp.*
  - *Cryptococcus spp.*
  - *Coccidioides spp.*
  - *Zygomycetes*

# Range of Activity for Selected Pathogens



█ Polyene; AMB = AmBisome®

█ Azole; FCZ = Fluconazole; ITZ = Itraconazole; VZ = Voriconazole;  
PCZ = Posaconazole; RCZ = Ravconazole

█ Echinocandin; CF = Caspofungin; MF = Micafungin; AF = Anidulafungin

Adapted from JP Donnelly by Malcolm Richardson. Presented at: New Challenges and New Options in the Treatment of Invasive Fungal Infections in Stem Cell Transplant Patients, a Satellite Symposium at the 20<sup>th</sup> Annual Meeting of the EBMT; March 24, 2002; Montreux, Switzerland.

# Amfotericina B

- **Vantaggi:**

- fungicida
- ampio spettro
- esperienza clinica consolidata
- minime interazioni con altri farmaci

- **Svantaggi:**

- NEFROTOSSICITA'
- reazioni legate all'infusione
- solo formulazioni IV
- nessuna attività contro *Fusarium spp.* e *Scedosporium spp.*

# Amfotericina B

- Approvata dall'FDA per le seguenti indicazioni:
  - *Terapia empirica anti fungina*
  - *Candida spp.*
  - *Aspergillus spp.*
  - *Mucormicosi*
  - *Leishmaniosi*

# Farmacodinamica della C-AmB

- **Eliminazione**
  - bassa nelle urine e nelle feci
  - non metabolizzata
  - accumulo nei tessuti
  - Lento rilascio in circolo ed escrezione nelle urine e nella bile
  - Biodisponibilità **Bassa**
- **Reazione da infusione (febbre, brividi) 70%**
- **Aumento della creatinina 30–50%**
- **Insufficienza renale (irreversibile) TD >4 o creatinina >3 mg/dL**

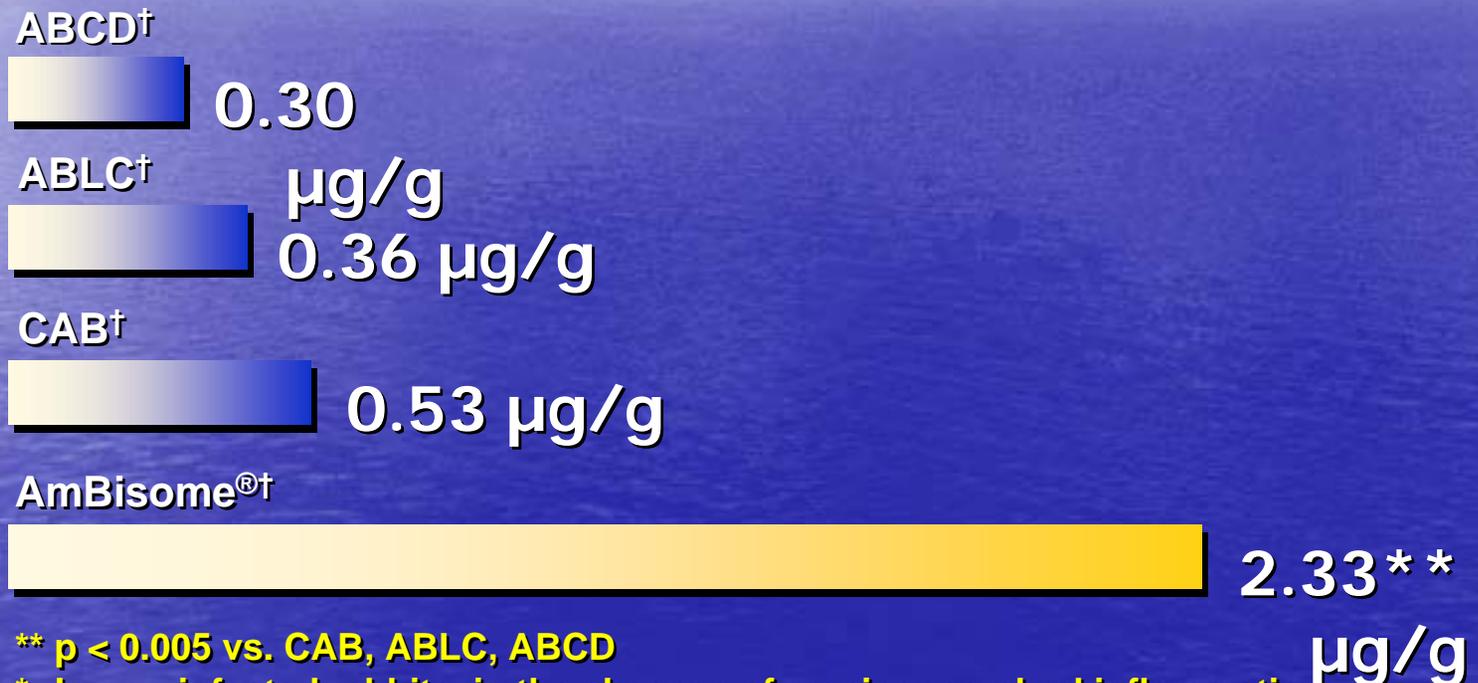
# Concentrazioni di amfotericina B nei tessuti bersaglio

## Concentrazioni tissutali ( $\mu\text{g/g}$ )

Formulazione	Cervello	Cuore	Polmoni	Fegato	Milza	Reni
C-AmB	NS	3,7	12,9	93,2	59,3	18,9
ABL-C	1,6	5,0	222,0	196,0	290,0	6,9
L-AmB	0,6	4,3	16,8	175,7	201,5	22,8

# The power to deliver high brain tissue levels

Mean brain tissue levels 4 to 7 times higher\*



\*\*  $p < 0.005$  vs. CAB, ABLC, ABCD

\* In non-infected rabbits, in the absence of meningocerebral inflammation.

† AmBisome 5 mg/kg/day x 7 days (n=5), CAB (Amphotericin B) 1 mg/kg/day x 7 days (n=5), ABLC (Amphotericin B Lipid Complex) 5 mg/kg/day x 7 days (n=4), ABCD (Amphotericin B Colloidal Dispersion) 5 mg/kg/day x 7 days (n=4).

# Amfotericina B

## Effetti indesiderati

- ipersensibilità, anafilassi
- febbre, mialgie, cefalea, nausea
- tromboflebiti
- anemia emolitica
- tossicità renale
- danni epatici
- ipokalemia

# Reazioni da infusione

- Febbre, brividi

L-AmB < ABLC ≤ C-AmB < ABCD

- Hipossiemia (sintomi polmonari)

L-AmB < ABLC ≤ C-AmB < ABCD

- Dolori dorsali o toracici

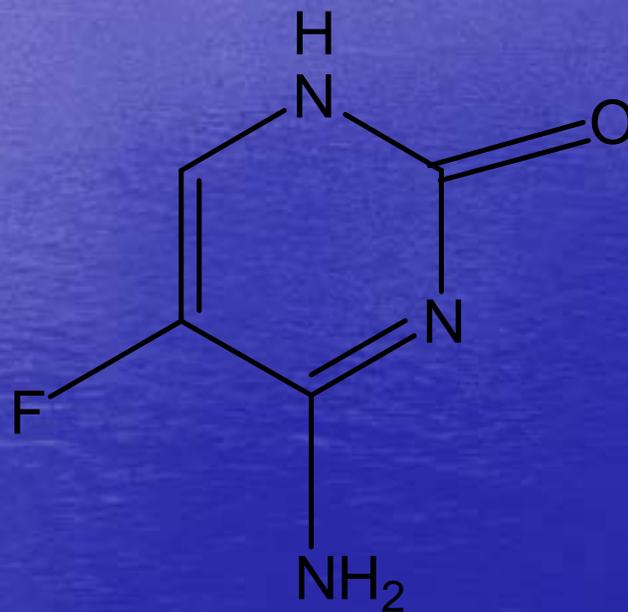
L-AmB > ABLC, C-AmB, ABCD

- Trattabili nella maggior parte dei casi con premedicazione e terapia sintomatica; spesso si attenuano con la prosecuzione del trattamento

# CONCLUSIONI

- Le formulazioni lipidiche di AmB come gruppo hanno dimostrato una efficacia paragonabile alla C-AmB, ma una tossicità significativamente più bassa
- La cessione di AmB libera nella sede dell'infezione è responsabile della minore tossicità delle formulazioni lipidiche
- La distribuzione tissutale differisce, con concentrazioni più elevate di ABLC nei polmoni e di L-Amb nel SNC
- La meta-analisi degli studi clinici mostra una ridotta mortalità e morbosità con le formulazioni lipidiche di AmB

# ANALOGHI PIRIMIDINICI



**FLUCITOSINA**

# FLUCITOSINA

## Meccanismo di azione

- Penetra nella cellula fungina per mezzo di una *permeasi*
- convertita a 5-fluorouracile (5-FU) da una *citosina deaminasi*
- 5-FU inibisce *timidilate sintetasi*
- sintetizzata 5-FUTP per mezzo di una fosforil-transferasi
- incorporata nel RNA

# FLUCITOSINA

## USO

- infezioni sistemiche, soprattutto candida e cryptococcus
- fungistatica
- con l'amfotericina B ( meningite criptococcica ) e con l'itraconazolo (chromoblastomycosis)

# ALLILAMINE

Le allilamine inibiscono lo squalene-epossidasi nella biosintesi fungina dell'ergosterolo e sono indicate correntemente nel trattamento delle micosi superficiali. Studi in vitro hanno mostrato un'attività **fungicida** contro l'*Aspergillus* simile a quella dell'amfotericina B e dell'itraconazolo

- Terbinafina ( Lamisil<sup>®</sup>) OS
- Naftifina ( Non in commercio in Italia)  
Solo per uso topico

# AZOLICI

Gli antifungini azolici sono composti eterociclici sintetici che **inibiscono il citocromo P-450** che catalizza numerose tappe della biosintesi dell'ergosterolo. Il risultato è una alterazione della permeabilità della membrana fungina e della sintesi di chitina.

Gli azolici sono suddivisi in **imidazolici** e **triazolici** sulla base del numero degli atomi di azoto presenti nell'anello azolico.

Acetyl CoA

Squalene

Squalene  
monooxygenase

Allylamine  
drugs

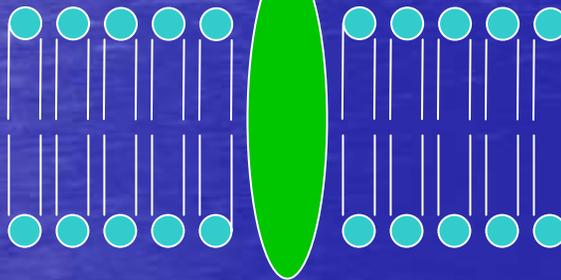
Squalene-2,3 oxide

Lanosterol

14- $\alpha$ -demethylase

Azoles

(ergosterol)



# TRIAZOLICI

Dei triazolici di prima generazione, il **Fluconazolo** non ha attività contro l'*Aspergillus* mentre l'**Itraconazolo** ha attività non prevedibile.

Quelli di nuova e seconda generazione-**Voriconazolo** ( **Vfend**<sup>®</sup> ), ravuconazolo e posaconazolo (non in commercio in Italia ) sono modificazioni del fluconazolo o dell'itraconazolo, con attività contro l'*Aspergillus* e con una MIC più bassa dei composti più vecchi.

# TRIAZOLICI

- Itraconazolo (Sporanox<sup>®</sup>) Os
- Fluconazolo (Diflucan<sup>®</sup>) OS, I.V.
- Voriconazolo (Vfend<sup>®</sup>) I.V.
- Posaconazolo (SCH 56592) OS
- Ravuconazolo (BMS 207147;  
ER 30346) OS

# ITRACONAZOLO

- assorbimento variabile dopo somministrazione orale
- metabolizzato attivamente (un metabolita attivo - idrossiitraconazolo)
- emivita approssimativa di 30 ore
- escrezione fecale e renale dopo un metabolismo intenso
- fungicida per *Aspergillus*, fungistatico per *Candida*

# ITRACONAZOLO

Approvato dall'FDA per:

- Istoplasmosi
- Sporotricosi
- Aspergillosi
- Blastomicosi

# ITRACONAZOLO

## Effetti avversi:

- nausea, vomito
- disfunzioni epatiche
- ipokalemia
- ipertrigliceridemia
- interazioni con altri farmaci, simili a quelle del ketoconazolo ma di grado più lieve

# FLUCONAZOLO

- ben assorbito per via orale
- diffonde nel CNS
- $t_{1/2}$  : 25 – 30 ore, escreto immodificato
- fungicida per Candida
- nessuna attività su Aspergillus

# FLUCONAZOLO

Approvato dall'FDA per:

- Meningite criptococcica
- Candidosi
- Coccidioidomicosi

# FLUCONAZOLO

## Effetti avversi:

- cefalea,
- rash,
- alopecia,
- raramente alterazioni enzimatiche epatiche
- in complesso, minori effetti degli altri azoli sugli enzimi epatici

# Nuovi Triazolici: Voriconazolo, Posaconazolo, Ravuconazolo

- Spettro di attività
  - *Candida* spp.
  - *Aspergillus* spp.
  - *Blastomyces* spp.
  - *Histoplasma* spp.
  - *Cryptococcus* spp.
  - *Coccidioides* spp.
  - *Fusarium* spp.
  - *Scedosporium*

# VORICONAZOLO

- **Vantaggi:**
  - spettro di attività ampliato
  - minimi effetti avversi
  - eccellente biodisponibilità
  - uso IV e PO
  - *fungicida* ( *Aspergillus* )
- **Svantaggi:**
  - fungistatico ( *Candida* )
  - interazioni farmacologiche (CYP 3A4 e 2C19)
    - disturbi visivi
  - nessuna attività contro *Chryosporium* spp. e *Zygomyces* spp

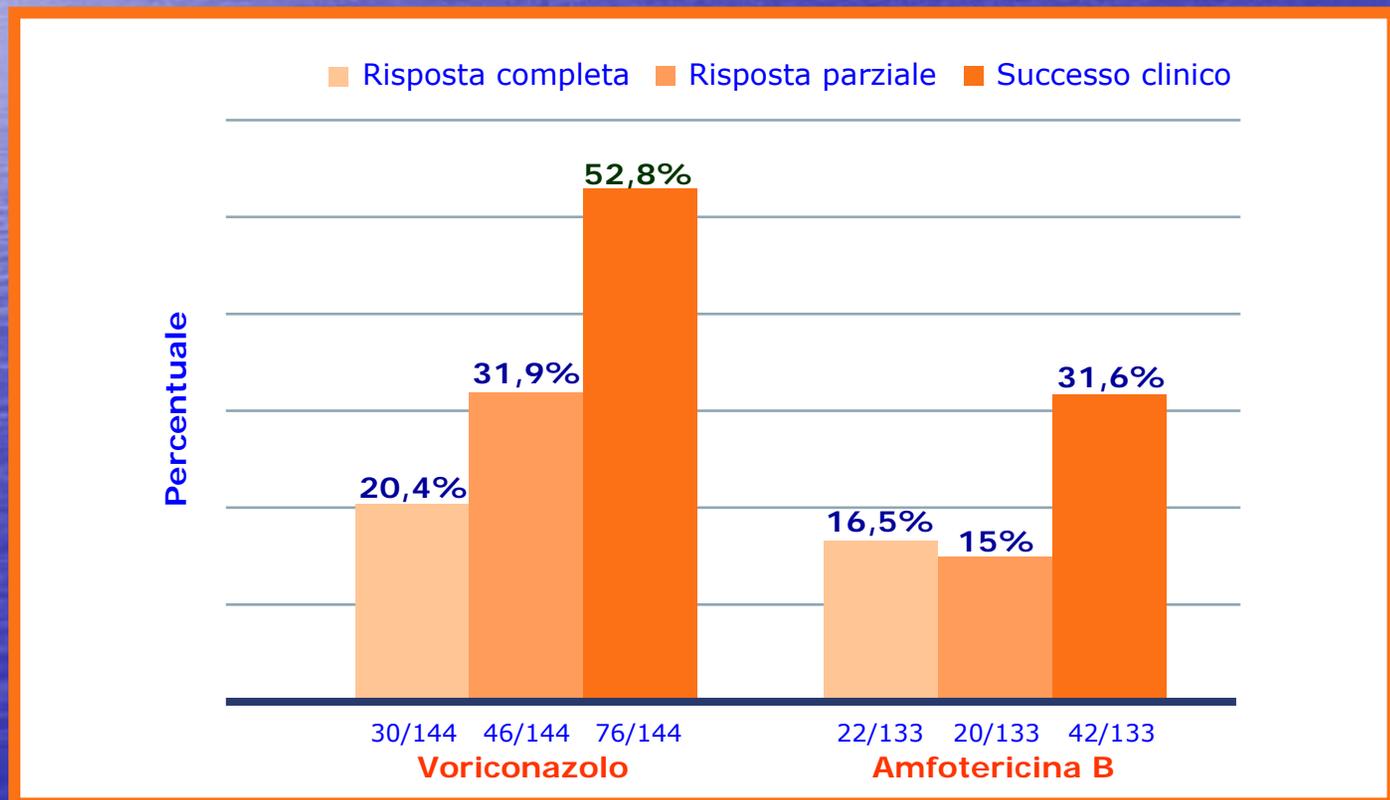
# VORICONAZOLO

- Approvato dall' FDA per le seguenti indicazioni:
  - *Aspergillosoi spp.*
  - *Scedosporium spp.*
  - *Fusarium spp.*

# Aspergillosi Invasiva

Studio comparativo, multicentrico verso Amfotericina B  
Risposte complete, risposte parziali e successo clinico complessivo al controllo effettuato a 12 sett. dall'inizio della terapia con Voriconazolo e Amfotericina B

La valutazione è stata condotta sulla popolazione Modified Intention to Treat (MITT)



# Dosaggio di Voriconazolo nel paziente adulto

	EV	Orale	
		Pazienti $\geq 40$ kg	Pazienti $< 40$ kg
<b>Dose di carico</b> (prime 24 ore)	<b>6 mg/kg</b> ogni 12 ore	<b>400 mg</b> ogni 12 ore	<b>200 mg</b> ogni 12 ore
<b>Dose di</b> <b>mantenimento</b>	<b>4 mg/kg</b> ogni 12 ore	<b>200 mg</b> ogni 12 ore	<b>100 mg</b> ogni 12 ore

# Interazioni che richiedono un aggiustamento del dosaggio o il monitoraggio degli effetti dei farmaci co-somministrati

Farmaco	Riduzione della dose	Monitoraggio
Tacrolimus	Ridurre la dose a 1/3	Livelli di farmaco
Ciclosporina	Ridurre la dose alla metà	Livelli di farmaco
Omeprazolo	Ridurre la dose alla metà	Nessuno
Statine	Considerare la riduzione	Tossicità del farmaco
Benzodiazepine	Considerare la riduzione	Nessuno
Alcaloidi della Vinca	Nessuna	Tossicità del farmaco
Warfarin	Nessuna	Tempo di protrombina
Sulfaniluree	Nessuna	Glicemia
Inibitori delle proteasi dell'HIV, diversi da Indinavir	Nessuna	Tossicità del farmaco (e/o riduzione dell'attività)
Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa	Nessuna	Tossicità del farmaco (e/o riduzione dell'attività)

# VORICONAZOLO

## INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

### Farmaci controindicati

**Terfenadina**

**Quinidina**

**Fenobarbital**

**Astemizolo**

**Carbamazepina**

**Alcaloidi della**

**segale cornuta**

**Cisapride**

**Sirolimus**

**Pimozide**

**Rifampicina**

# ECHINOCANDINE

Le echinocandine, analoghi amino-composti, costituiscono una nuova classe di antifungini e sono degli esapeptidi ciclici che **interferiscono con la biosintesi del cell-wall** con una inibizione non competitiva dell'1,3- $\beta$ -D-glucano sintetasi, un enzima presente nei funghi ma non nelle cellule dei mammiferi, che è indispensabile per la integrità del cell wall fungino.

# ECHINOCANDINE

Le echinocandine sono generalmente **fungicide** in vitro, sebbene non così rapidamente come l'amfotericina B, ma sembrano essere più **fungistatiche** verso l'*Aspergillus*.

Le echinocandine **non sono metabolizzate attraverso la via del citocromo P-450** ma attraverso una O-metiltransferasi, con minor rischio di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali visti con gli azolici.

# ECHINOCANDINE

o  
s  
n

- Caspofungin      Cancidas®      I.V.
- Anidulafungin      (LY303388-  
VER-002 )      I.V.
- Micafungin      (FK 463 )      I.V.

# CASPOFUNGIN

- Spettro di attività:
  - *Candida spp.*
  - *Aspergillus spp.*
  - *Histoplasma spp.*
  - *Blastomyces spp.*

# CASPOFUNGIN

- Vantaggi:
  - *fungicida (Candida spp.)*; fungistatico (*Aspergillus*)
  - minime interazioni farmacologiche
  - minimi effetti avversi
- Svantaggi:
  - Nessuna attività contro *Cryptococcus spp.*, *Fusarium spp.*, o *Scedosporium spp.*
  - solo formulazioni IV

# Drug-Related Clinical Adverse Experiences

## Phase II/III Controlled *Candida* Studies

	Caspofungin		Amphotericin B	Fluconazole
	50 mg (N=164)	70mg (N=65)	0.5 mg/kg (N=89)	200 mg (N=93)
Fever	12.2%	26.2%	69.7%	1.1%
Phlebitis	18.3%	15.4%	22.5%	17.2%
Headache	8.5%	7.7%	19.1%	1.1%
Diarrhea	2.4%	3.1%	11.2%	2.2%
Nausea	4.3%	3.1%	21.3%	6.5%
Vomiting	1.2%	3.1%	13.5%	3.2%
Chills	1.2%	1.5%	75.3%	0.0%

# CASPOFUNGIN

## Interferenze farmacologiche:

- Caspofungin non è un inibitore del sistema del CYP450
- Caspofungin non interagisce con:
  - *farmaci antirigetto*: micofenolato, tacrolimus;
  - *farmaci antifungini*: amfotericina B, itraconazolo
- L'uso concomitante con cyclosporina A non è raccomandata ( limitati trials clinici )

# CASPOFUNGIN

- Approvato dall'FDA per le indicazioni:
  - *Aspergillosoi spp. Invasiva refrattaria*
  - Candidosi sistemica
  - Candidosi esofagea

# NUOVI ANTIFUNGINI

Echinocandins

( anidula, mika )

Ravuconazolo

Posaconazolo

Pneumocandins

Nikkomycin

Allylamines

Thiocarbamates

Benanomycins

Pradimicins

# Inadeguatezza dei farmaci antifungini disponibili

- Nonostante i progressi nel trattamento delle gravi infezioni fungine, la letalità ha ancora percentuali elevate:
  - criptococcosi            25%
  - candidosi                30–60%
  - aspergillosi            40–90%

# Nuove strategie nel trattamento delle infezioni fungine sistemiche

- Migliore conoscenza dell'epidemiologia
- Diagnosi più precoce
- Indicazioni chirurgiche ( ? )
- Nuove combinazioni antifungine
- Immunomodulazione
- Prevenzione

# Candidati per una combinazione antifungina

- **AmB in base lipidica o convenzionale (C-AmB) + echinocandina o triazolo**
- **Echinocandina + triazolo**
- **Da determinare**
  - **fluconazolo, terbinafina, 5-FC**
  - **due o tre antifungini (con differenti bersagli)**
  - **prima linea o salvataggio**

# Esempi di combinazione in altre malattie infettive

## Infezioni gravi e/o croniche

- **Terapia doppia, tripla o quadrupla (quando disponibile)**
- **Prima linea**
  - **sepsi batterica grave**
  - **tubercolosi, actinomicosi**
  - **infezione da HIV**
  - **toxoplasmosi cerebrale, malaria**

# CONCLUSIONI

- **AmfotericinaB + Azoli:**
- La terapia di combinazione può ridurre l'entagonsimo
- Aumentata efficacia contro *Candida* e *Aspergillus* spp
- La sequenza della somministrazione è importante per stabilire l'efficacia
- **AmfotericinaB + Echinocandine:**
- Nessun antagonismo
- Aumentata efficacia contro *A. fumigatus*
- **Echinocandine + Azoli:**
- Nessun antagonismo
- Aumentata efficacia contro *Candida* e *Aspergillus* spp.

# Stato dell'arte: 2004

- Le infezioni fungine invasive hanno ancora una notevole mortalità
- La diagnosi è ancora difficile
- È ora disponibile la terapia di associazione
- Diventerà importante e imperativo eseguire i test di sensibilità
- I costi aumenteranno

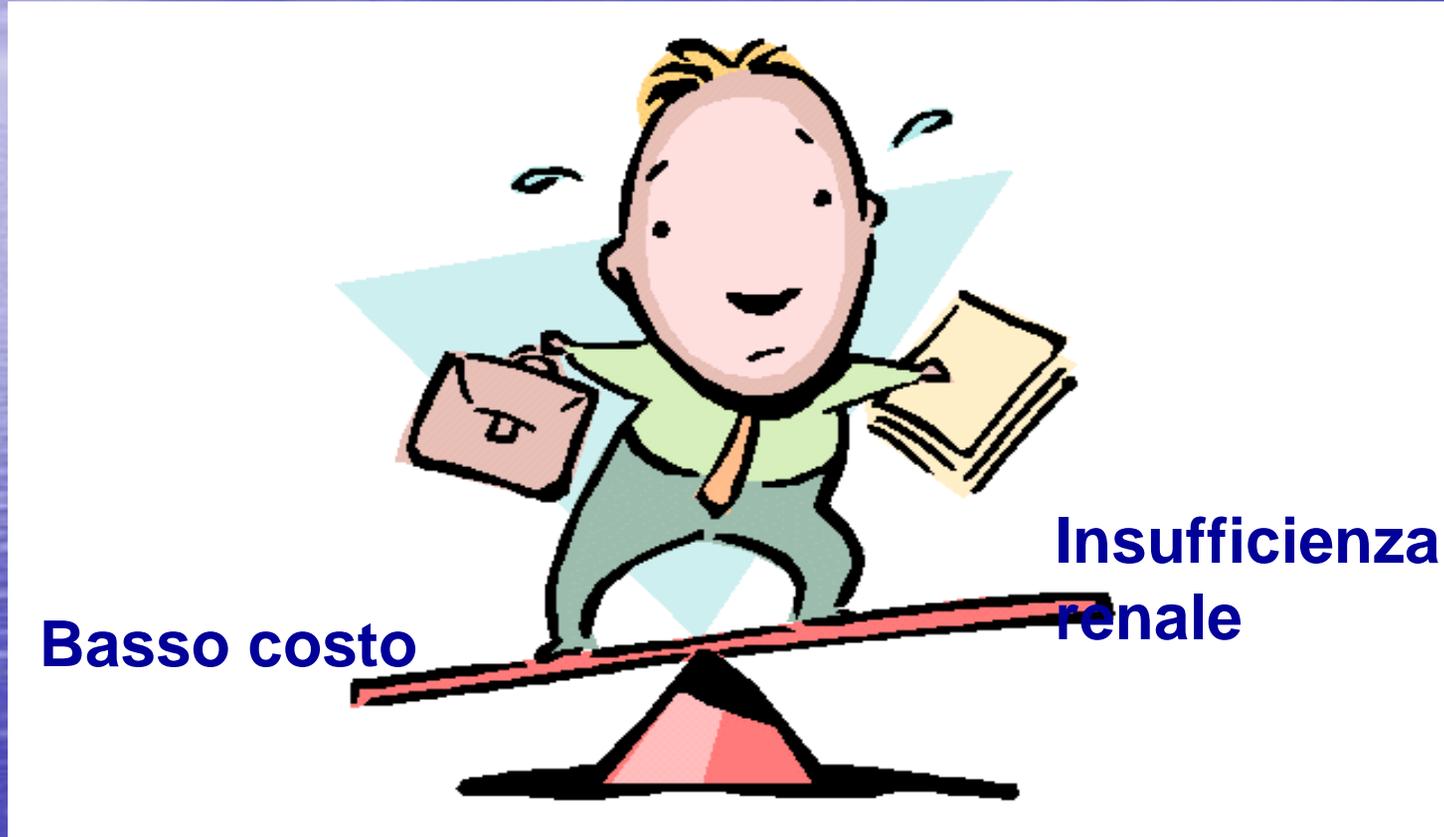
# Costi (70 kg)

Product	Price/vial, tablet	Daily price
Amphotericin B 0.5mg/kg	\$4.47 / 50mg	\$3.13
<b>ABLC 5mg/kg</b>	<b>\$156.11 / 100mg</b>	<b>\$546.38</b>
Caspofungin 50mg	\$274.27 / 50mg	\$274.27
Fluconazole 200mg IV	\$76.63 / 200mg	\$76.63
Fluconazole 200mg PO	\$10.61 / 200mg	\$10.61
Voriconazole 200mg IV q12h	\$85.00 / 200mg	\$170.00
Voriconazole 200mg PO q12h	\$25.00 / 200mg	\$50.00

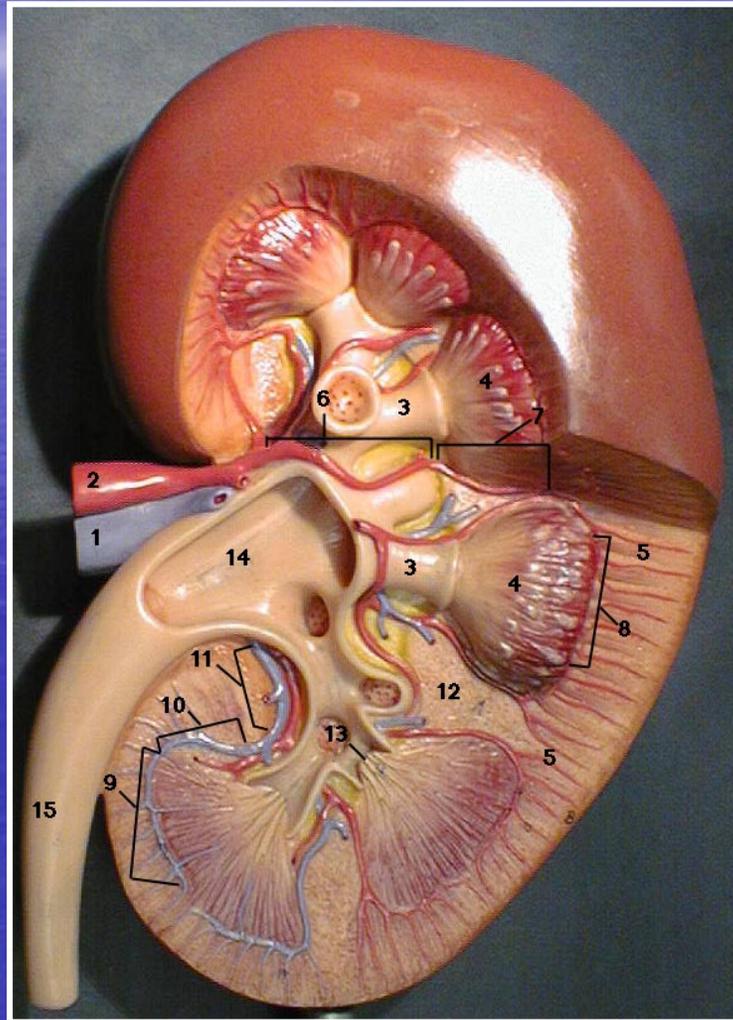
# Costi (70 kg)

Product	Price/vial, tablet	Daily price
Amphotericin B 0.5mg/kg	€12,73 / 50mg	€ 8,911 / 35mg
ABLCL 5mg//kg	€149,67 / 100mg	€ 523,84/ 35mg
Caspofungin 50mg	€733,67/ 50mg	€ 733,67 / 50mg
Fluconazole 200mg IV	€37,37 / 200mg	€ 74,74 / 400mg
<b>AmBisome® 5mg/kg</b>	<b>€326,22/ 50mg</b>	<b>€ 2282,54/35mg</b>
Voriconazole 200mg IV q12h	€206,56 / 200mg	€413,12/400mg
Voriconazole 4mg/kg IV q 12h	€ 206,56/200mg	€ 578,36/560mg

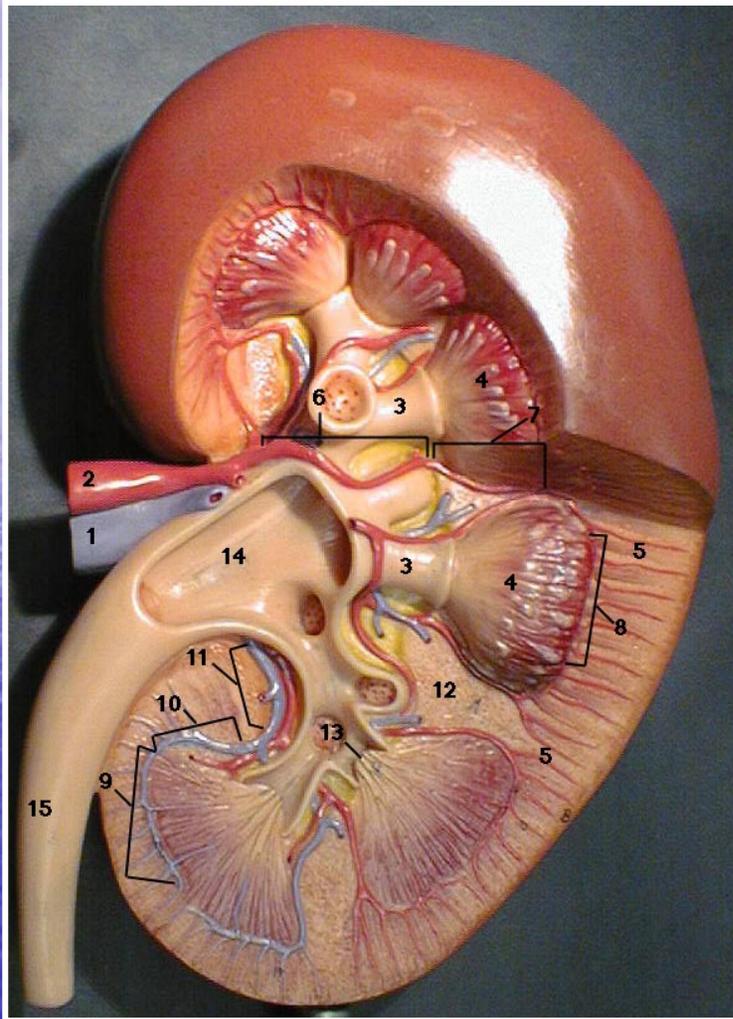
# C-AmB: il dilemma del costo



# Quanto valgono i vostri reni?



# Quanto valgono i vostri reni?



Circa 300 \$  
al giorno  
(1 \$  $\approx$  1 €)

# UNCH ID Subcommittee

## Raccommandazioni

- **Terapia empirica antifungina:**
  - amfotericina B ---> **caspofungin**
- **Terapia empirica antifungina in neutropenia febbrile:**
  - 1<sup>a</sup> linea: amfotericina B ---> **voriconazolo**
  - 2<sup>a</sup> linea: voriconazolo ---> **amfotericina B**
  - Se il paziente è “ ad alto rischio “ voriconazolo è di 1<sup>a</sup> linea, amfotericina B di 2<sup>a</sup> linea
- **Aspergillosi dimostrata:**
  - amfotericina B  $\pm$  caspofungin ---> **voriconazolo +/- caspofungin**
  - amfotericina B / voriconazolo / caspofungin in monoterapia
- **Candidosi:**
  - empirica: fluconazolo ---> **caspofungin**
- ***Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.***
  - voriconazolo



*Matthäus Greuter (1564-1638), The Physician Curing Fantasy*



ARRIVEDERCI  
AL

2<sup>ND</sup> INFECTIOLOGY TODAY



Paestum, 18 - 20 maggio 2006