

IL TRATTAMENTO DELLE MICOSI DI PIÙ FREQUENTE RISCONTRO IN MEDICINA GENERALE

PERCHÉ OCCUPARSI DI MICOSI SUPERFICIALI?

► Le micosi superficiali (che coinvolgono cute e mucose) rappresentano un **capitolo rilevante** per l'attività del medico di medicina generale (MMG). Un'analisi effettuata nel maggio 2002 da nove MMG di Guastalla (Reggio Emilia) su 710 pazienti (visitati consecutivamente nei loro ambulatori in una settimana) evidenzia che nel 17% dei casi è stata riscontrata una micosi nonostante solo il 2,8% dei pazienti avesse consultato il medico per la dermatosi (tabella 1). La tabella a lato presenta il numero e il tipo di micosi riscontrate.

Tabella 1. Pazienti con diagnosi clinica di micosi, su un campione di 710 accessi consecutivi.

Micosi	numero	%
Onicomicosi	65	9,2
<i>Intertrigo</i>	21	3,0
<i>Tinea pedis</i>	19	2,7
<i>Pityriasis versicolor</i>	10	1,4
Cheilite angolare	2	0,3
<i>Perionichia</i>	2	0,3
<i>Tinea corporis</i>	2	0,3
Totale	121	17,0



► Esiste il rischio di potenziali **interazioni sfavorevoli** (in taluni casi letali) fra le terapie antimicotiche e alcuni farmaci di impiego comune (es. antistaminici, cisapride, macrolidi e statine).

GLI ARGOMENTI TRATTATI...

- Elementi generali di interesse pratico
- Mugghetto, cheilite angolare, candidosi vaginale
- Intertrigine, perionichia
- *Tinea pedis*, *Tinea barbae*
- *Tinea capitis*, *Tinea corporis*
- Onicomicosi
- *Pityriasis versicolor*
- Preparati antimicotici

PAGINA

2

3

4

5

6

7

8

Inserto

... PENSANDO AD ALCUNE DOMANDE PRATICHE

- In quali casi ricorrere ad accertamenti diagnostici o consulti specialistici?
- Per quali trattamenti esistono le evidenze migliori?
- Quando impiegare trattamenti topici e quando ricorrere a una terapia sistemica?
- Che durata deve avere il trattamento?
- Quali misure igieniche affiancare alla terapia farmacologica?
- Con quali farmaci di frequente impiego possono esservi interazioni pericolose?

Le informazioni presentate sono state ricavate da una valutazione approfondita di *testi specialistici, linee guida, revisioni sistematiche e studi controllati randomizzati.*

PREPARATI ANTIMICOTICI PER USO TOPICO E SISTEMICO

Principio attivo gruppo terapeutico	NOME COMMERCIALE, preparazioni farmaceutiche	Indicazioni / Posologia	Note
Fucsina fenica colorante fungistatico su <i>Candida</i> e dermatofiti	TINTURA RUBRA DI CASTELLANI, preparazione galenica 0,3%	Dermatomicosi 1 applicazione al dì per 20-30 gg da utilizzare con bendaggio per non deteriorare i tessuti	Dati clinici disponibili di qualità modesta: è citata nei testi e in studi come farmaco di riferimento
Nistatina poliene (fungistatico sui miceti del genere <i>Candida</i>)	MYCOSTATIN [®] , sospensione orale 100.000 UI/mL; confetti orali 500.000 UI/mL	Mughetto 5-10 mL 3-4 volte al dì; 1-2 conf 3-4 volte al dì	La palatabilità del prodotto non è molto gradevole per un retrogusto amarognolo
Natamicina poliene (attivo su <i>Candida</i>)	NATAFUCIN [®] , crema 2%	Micosi da lieviti 2 applicazioni al dì per 2-4 settimane	Utilizzabile in patologie ginecologiche da <i>Trichomonas</i>
Clotrimazolo Azolico	CANESTEN [®] , crema 2%, tintura alcolica 2% GYNO-CANESTEN [®] , crema vaginale 2%, tavolette vaginali 100 mg	Tinea pedis 2 appl. al dì per 4 sett. Tinea corporis 2 appl. al dì per 4-6 sett. Vaginiti - Vulvovaginiti da candida 1 appl. serale (1 tav.) o 1 applic. monouso per 6 sere	L'effetto battericida è documentato solo in vitro. La documentazione riguardo all'uso dei prodotti nella formulazione schiuma è di scarsa qualità. Nella vaginite candidosica i trattamenti più brevi con dosi superiori non sono sufficientemente documentati. Per il trattamento della onicomicosi sono disponibili solo studi clinici di piccole dimensioni e metodologicamente discutibili
Miconazolo azolico	DAKTARIN [®] , polvere 2%, crema 2%, latte 2%, schiuma 2%, tintura alcolica 2%, crema ginecologica 2%, ovuli 100 mg, capsule vaginali 400 mg e 1200 mg DAKTARIN [®] , MICOTEF [®] , gel orale 2%	Tinea pedis 2 appl. al dì per 4 sett. Tinea corporis 2 appl. al dì per 4-6 sett. Vaginite da Candida 1 appl. serale di 1 ovulo o 1 applicatore da 5 g per 7-10 gg Micosi del tratto digestivo 1/2-1 dose 4 volte al dì	
Econazolo azolico	PEVARYL [®] , ECOMI [®] , polvere 1%, crema 1%, latte 1%, schiuma 1%, soluzione alcolica 1%, crema ginecol. 1%, ovuli 50-150 mg	Tinea pedis 2 appl. al dì per 4 sett. Tinea corporis 2 appl. al dì per 4-6 sett. Pitiriasis versicolor 2 appl. al dì per 2 sett. Candidosi cutanee 2 appl. al dì per 2-4 sett. Vaginite 1 appl. serale di 1 ovulo o 1 applicat. da 5 g per 7-10 gg	
Isoconazolo azolico	TRAVOGEN [®] , ISOGYN [®] , crema dermatol. 1%, crema ginecol. 1%, ovuli 600 mg		
Fenticonazolo azolico	LOMEXIN [®] , FALVIN [®] , polvere 2%, crema 2%, scalp fluid soluz 2%, schiuma 2%, spray alcolica 2%, crema ginecol. 2%, ovuli 200 1000 mg		
Sertaconazolo azolico	SERTADERM [®] , SERTACREAM [®] , crema dermatologica 2% SERTADIE [®] , SERTAGYN [®] , ovuli 300 mg		
Bifonazolo azolico	AZOLMEN [®] , BIFAZOL [®] , crema 1%, gel 1%, polvere 1%, schiuma 1%, lozione 1%	Tinea pedis 2 appl. al dì per 4 sett. Tinea corporis 2 appl. al dì per 4-6 sett. Intertrigine 2 appl. al dì per 4-6 sett.	
Tioconazolo azolico	TROSYD [®] , crema 1%, polvere 1%, lozione 1%, schiuma dermica 1%, crema vaginale 2%, ovuli 100 mg, soluzione ungueale al 28%	Tinea pedis e Tinea corporis 2 appl. al dì per 4 sett. Pitiriasis versicolor 2 appl. al dì per 7 gg Vaginite 1 appl. serale di 1 ovulo o 1 applicat. da 5 g per 3-6 gg Onicomicosi 1 appl. al dì per 6 mesi per le unghie della mano, per 12 mesi per i piedi	
Tolciclato fungistatico su <i>Candida</i> e dermatofiti	TOLMICEN [®] , polvere 1%, crema 1%, lozione 1%, unguento 1%	Tinea pedis e Tinea corporis 2 appl. al dì per 4 sett.	Basso costo
Ciclopirox piridone (fungistatico su <i>Candida</i> , <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporium</i> , <i>Pitiosporium</i> e <i>Trichophyton</i>)	BATRAFEN [®] , MICOXOLAMINA [®] , crema 1%, polvere 1%, lozione 1% BATRAFEN UNGHIE [®] , soluz.-smalto 1% DAFNEGIN [®] , crema 1% ovuli 100 mg	Tinea pedis 2 appl. al dì per 2-4 sett. Tinea corporis 2 appl. al dì per 4-6 sett. Onicomicosi 1 appl. serale con toelettatura ungueale, per 6 mesi Vaginite 1 appl. serale di 1 ovulo o 1 applicatore da 5 g per 6 gg	Gli studi clinici disponibili sul trattamento della onicomicosi sono di qualità modesta
Amorolfina fungistatico-fungicida su <i>Candida</i> e dermatofiti	LOCETAR [®] , smalto medicato per unghie 5%, crema 0,25%	Onicomicosi 2 appl. alla settimana precedute da limatura e asportazione dello smalto residuo con solvente. Da ripetere per 6 mesi nelle unghie della mano, per 12 mesi nei piedi	E' il prodotto topico per le unghie maggiormente studiato
Naftifina allilamina	SUADIAN [®] , crema 1%, soluzione 1%, nebulizzatore 1%	Tinea pedis 1 appl. al dì per 2 sett. Tinea corporis 1 appl. al dì per 4 sett.	
Pirrolnitrina antibiotico (ampio spettro)	MICUTRIN [®] , crema dermatologica 1%	Micosi cutanee in generale: 2-3 appl. al dì per 4-6 sett.	Studi clinici di qualità modesta, frequenti le reazioni allergiche

PREPARATI ANTIMICOTICI PER USO TOPICO E SISTEMICO

Principio attivo Gruppo terapeutico	Preparazioni TOPICHE	Indicazioni / Posologia	Preparazioni SISTEMICHE	Indicazioni / Posologia	Note
Ketoconazolo azolico (fungistatico su <i>Candida</i> , <i>Dermatophyton</i> <i>Microsporum</i> e <i>Pitirosporum</i>)	NIZORAL®, crema 2%, scalp fluid 20 mg/80 mL	Tinea pedis 2 appl. al dì per 4 sett. Tinea corporis e Intertrigine 2 appl. al dì per 4-6 sett.	NIZORAL®, capsule 200 mg	Dermatomicosi 1 capsula al dì per 4-6 sett.	Tossicità epatica relativamente frequente per l'uso sistemico. Ha effetto anti-surrenalico
Fluconazolo azolico	DIFLUCAN®, ELAZOR®, gel 0.5%	Tinea pedis 1 appl. al dì per 2-3 sett. Tinea corporis 1 appl. al dì per 2-4 sett. Pitiriasis versicolor 1 appl. al dì per 1-3 sett.	DIFLUCAN®, ELAZOR®, capsule 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, sospensione 10 mg/mL	Dermatomicosi 1 dose al dì di 50-100 mg per 2-6 sett. Vaginite da Candida 1 dose serale, di 150 mg	Interazioni con rifampicina, aminofillina, antidiabetici orali, idrocortiazide e anticoagulanti. Non registrato l'impiego nel neonato e nel bambino. Controindicato in gravidanza
Terbinafina allilamina (fungicida attivo sui miceti dei generi: <i>Microsporum Epidermophyton</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Pitirosporum</i> , meno attivo su <i>Candida</i>)	LAMISIL®, DASKIL®, crema 1%, soluzione dermatologica 1%, spray 1%	Micosi cutanee 1 appl. al dì per 1 settimana Pitiriasis versicolor 2 appl. al dì per 2 settimane	LAMISIL®, DASKIL®, capsule 250 mg	Micosi cutanee estese o resistenti 250 mg al dì per 1-2 sett. Tinea capitis 250 mg al dì per 1-2 sett. Onicomicosi 250 mg in 1 dose al dì per 12 sett. (mani o interessamenti limitati) – 18 sett. (piedi)	Non approvato per l'uso orale nei bambini (nonostante sia usato oltre i 2 anni oppure oltre 12 kg di peso). Non ancora segnalate interferenze importanti con altri farmaci. Da non usare per os nella pitiriasi

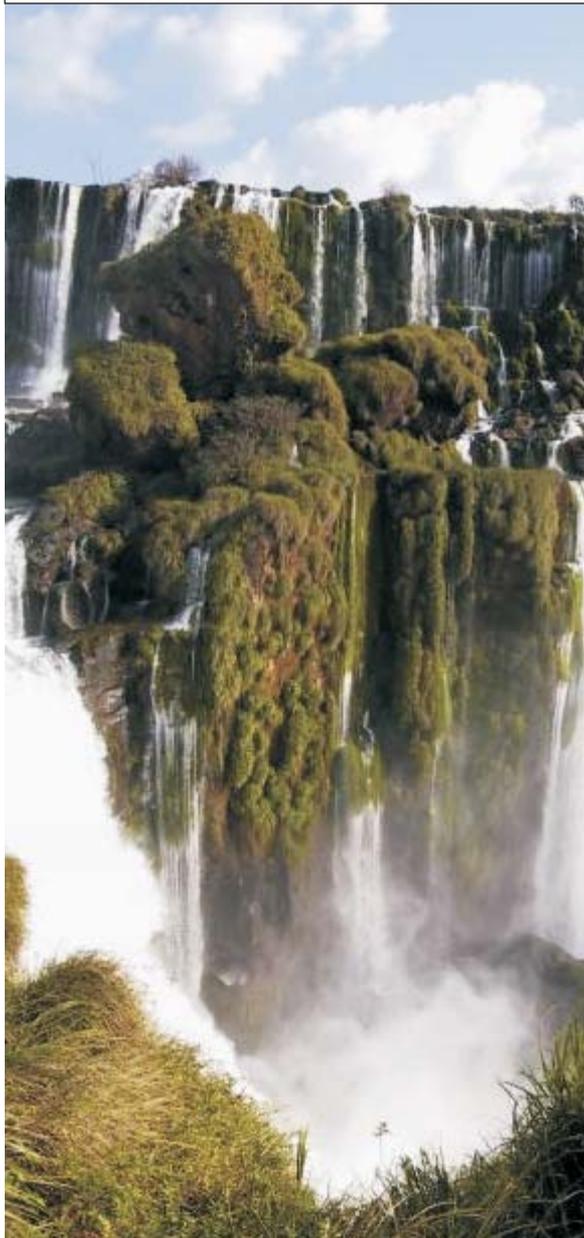
PREPARATI ANTIMICOTICI PER USO ESCLUSIVAMENTE SISTEMICO

Principio attivo gruppo terapeutico	NOME COMMERCIALE, preparazioni farmaceutiche	Indicazioni / Posologia	Note
Itraconazolo azolico (fungistatico attivo sui miceti dei generi <i>Candida</i> , <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i> , <i>Pitirosporum</i> e <i>Trichophyton</i>)	TRIASPORIN®, SPORANOX®, capsule 100 mg, soluzione orale 10 mg/mL	Onicomicosi Terapia continuativa 200 mg al dì per 16 settimane. Terapia intermittente 200 mg 2 volte al dì per 7 gg seguiti da 3 sett. di sosta per 3 mesi Dermatomicosi 200 mg al dì per 7 gg Candidosi vaginale 200 mg 1 al dì per 3 gg	Controindicato in gravidanza. Da assumere lontano dai pasti: l'assunzione con Coca Cola e simili ne incrementa l'assorbimento. Rischio di interazioni con altri medicinali di comune impiego ed effetti molto gravi.
Griseofulvina di derivazione penicillinica (fungistatico su <i>Epidermophyton</i> , <i>Microsporum</i> e <i>Trichophyton</i>)	FULCIN®, compresse 125 mg e 500 mg GRISOVINA FP®, compresse 125 mg	Micosi cutanee 500 mg in 1-2 dosi al dì per 3-6 sett. Onicomicosi mano 500 mg monodose per 4-6 mesi, piede 500 mg in 1 dose al dì per 9-12 mesi	Ampliamente sperimentato in pediatria (10 mg/kg/die), può dare effetti estrogeno-simili e interferisce con gli estrogeni. Potenzia gli effetti dell'alcol. Causa frequentemente cefalea transitoria ed epatotossicità. Preferibile assunzione con pasto grasso.

PITYRIASIS VERSICOLOR

DEFINIZIONE, EZIOLOGIA E FATTORI FAVORENTI¹

- Infezione cutanea dovuta a *Malassezia furfur* detta anche *Pityrosporum orbiculare*.
- Microrganismi del genere *Malassezia* sono riconosciuti come elementi patogenetici anche per la dermatite seborroica.
- Il micete, solitamente presente sulla cute in forma sferica (saprofitica), si trasforma in ifa patogena per effetto di stimoli non ancora identificati.
- Fattori individuali predisponenti sono alla base di reinfezioni frequenti.
- L'irraggiamento solare rende la patologia più evidente.



COME TRATTARE?

Le prove disponibili suggeriscono la seguente strategia terapeutica:

► **Primo trattamento:**^{1,2}

- farmaci azolici in crema o soluzione idroalcolica per 14 gg;
- lavaggio con sapone acido, seguito dall'applicazione di sodio iposolfito (soluzione acquosa al 3%*) e, successivamente a cute asciutta, di acido tartarico (soluzione acquosa 3%*, 1 applicazione/die per 30 gg);
- selenio solfuro shampoo 1%, 1 applicazione/die per 14 gg;
- terbinafina crema 1%, 1 applicazione/die per 10-14 gg.

L'utilizzo dei farmaci azolici in schiuma non è supportato da sufficienti prove di efficacia.

Testi specialistici, revisioni e linee guida^{1,2,3} concordano sulla necessità di applicare i farmaci su una superficie più ampia di quella visivamente interessata.

In caso di insuccesso del primo trattamento:^{1,2}

- ripetere il trattamento topico con un altro preparato di classe diversa.

In caso di reinfezione:^{1,3}

- ripetizione di ciclo di terapia topica con un farmaco diverso facendo attenzione all'impiego corretto
- l'applicazione topica saltuaria di glicol propilenico (soluzione acquosa al 50%) si è dimostrata efficace nella prevenzione delle reinfezioni.

Nelle forme estese ad aree esteticamente importanti e/o non responsive a ripetuti trattamenti topici:¹

- antimicotici azolici sistemici per 10-15 gg; nella scelta, sono da considerare le potenziali interazioni con altri trattamenti (vedi tabella nel riguardo);
- la terbinafina per via orale **NON** si è dimostrata efficace (come indicato nella scheda tecnica).

NB: avvisare i pazienti che il ripristino della normale pigmentazione della cute richiede tempi più lunghi rispetto alla guarigione micologica.

* da far preparare in farmacia con ricetta magistrale

Hanno realizzato questo numero:

Contenuti scientifici

Emilio Maestri*
Anna Maria Marata*

Metodologia

e coordinamento editoriale

Giulio Formoso*
Susanna Maltoni*

Revisione e discussione

Armando Pittau#
Oreste Capelli*
Giacchino Caresana°
Mario Sarti^
Annalisa Campomori*

* CeVEAS, ASL di Modena

dermatologo, AUSL di Bologna

° dermatologo, Istituti ospitalieri di Cremona

^ microbiologo, ASL di Modena

BIBLIOGRAFIA

1. Hay RJ in Principles and practice of infectious diseases ed. Mandell GL, Bennett JE and Doolin R. 1994 Churchill Livingstone p. 2375-86
2. Antifungals in Martindale: the complete Drug Reference ed. Sweetman SC 2002 Pharmaceutical Press p. 372-96
3. Gupta AK et al. Pityriasis versicolor. Dermatol Clin 2003; 21:413-14
4. Drake LA et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin tinea corporis, tinea cruris, tinea faciei, tinea manuum, and tinea pedis J Amer Acad Dermatol 1996; 34:282-86

ONICOMICOSI

CHE COS'È?

- E' un'infezione micotica delle lamine ungueali ad andamento cronico con tendenza alla estensione ad altre unghie.¹

DA CHE COSA È PROVOCATA?

- Specie responsabili:
 - *Trichophyton rubrum*
 - *Trichophyton mentagrophytes*
 - *Microsporum canis*
 - *Candida albicans* (solo raramente e quasi esclusivamente nelle mani)

QUANTO È FREQUENTE E CHE COSA LA FAVORISCE?

- L'onicomicosi è molto diffusa e la sua frequenza aumenta con l'età (3-10% della popolazione generale,² ma il dato è verosimilmente sottostimato).
- L'infezione della cute circostante e la diffusione ad altre lamine ungueali per autocontagio è relativamente frequente.
- La micosi è favorita da norme igieniche inadeguate e dall'impiego di vecchie calzature che possono presentare una elevata densità di spore fungine.³⁻⁴

7 SUGGERIMENTI PER LA CURA DELLE UNGHIE³

DA CONSIGLIARE AI PAZIENTI AFFETTI DA ONICOMICOSI

- 1** mantenere le unghie corte e ben pulite, ma non troppo corte agli angoli per evitare che incarniscano;
- 2** al fine di ridurre le possibilità di autocontagio e per ottimizzare il contatto con gli agenti topici è importantissimo ridurre la massa di tessuto ungueale affetto mediante taglio e successiva abrasione (mediante limatura);³
- 3** utilizzare guanti in gomma per i lavori umidi;
- 4** non impiegare lo stesso attrezzo per la cura di unghie sane e unghie malate;
- 5** evitare l'uso di strumenti comuni nei saloni di bellezza;
- 6** evitare le calzature con tacchi alti e punte strette;
- 7** applicare la polvere antimicotica a scarpe e piedi.

QUALI SONO I TRATTAMENTI EFFICACI?

Alcune **revisioni sistematiche** della letteratura^{3,6,9-11} e la **Linea Guida** della British Society of Dermatology¹³ sono concordi nel suggerire diversi comportamenti terapeutici a seconda della gravità della micosi.

Nei pazienti **asintomatici con lesioni limitate** (parte di una sola unghia) è consigliabile iniziare con la **terapia topica**:

- si è dimostrato efficace lo smalto medicato con amorolfina 5% (2 applicazioni/sett. per 6-12 mesi);⁵
- l'utilizzo di lozioni a base di tioconazolo (al 28%), di bifonazolo + urea (al 40%) o ciclopirox olamina è supportato da minori evidenze;⁶
- l'uso degli altri antimicotici non è supportato da evidenze.⁸

Nei pazienti con **forme più estese** è consigliata la **terapia sistemica**:

- **terbinafina** (250 mg/die per 12-16 settimane): viene indicato come trattamento di prima scelta¹³ in quanto si è dimostrato il farmaco più efficace in studi comparativi.¹² Nonostante gli studi disponibili, il suo impiego nel bambino non è ancora stato autorizzato.¹⁴
- **itraconazolo** (200 mg/die per 3 mesi) si è dimostrato efficace anche quando è coinvolta la *Candida*; le potenziali gravi interazioni con altri farmaci (tabella nel riguardo) impongono un **utilizzo prudente**.^{3,11}
- **griseofulvina**, in passato farmaco di riferimento, è ora di seconda o terza scelta¹³ per la necessità di trattamenti molto protratti (12-18 mesi) con conseguente aumento della tossicità.

La **terapia intermittente** (1 dose per 7 gg/mese per 2-4 mesi) con **itraconazolo** (400 mg/dose) o **terbinafina** (250 mg/dose) si è dimostrata meno efficace rispetto alla cura continuativa.^{9,10}

In caso di insuccesso della terapia medica:

- può rendersi necessaria l'asportazione dell'unghia,³ con un trattamento medico per impedire l'infezione della matrice.

BIBLIOGRAFIA

1. Hay RJ in Principles and practice of infectious diseases Ed. Mandell GL, et al., 1994 Churchill Livingstone p. 2375-86
2. Whittam LR Hay RJ Clin Exper Dermatol. 1997; 22: 87-89
3. Elewski BE et al. Clin Infect Dis 1996; 23: 305-13
4. Gupta AK, Scher RK Lancet 1998; 351: 541-42
5. Reinel D Dermatology 1992; 184 Suppl 1: 21S-24S
6. Crawford F et al. The Cochrane library, Issue 4, 2003
7. Bell-Syer SEM et al. The Cochrane library, Issue 4, 2003
8. Hart R et al. BMJ 1999; 319: 79-92.
9. Harrell TK et al. JABFP. 2000; 13: 268-273
10. Trepanier EF, et al. Ann Pharmacother. 1998; 32: 204-14
11. Martindale: the complete Drug Reference p. 372-96
12. Evans EG et al. BMJ 1999; 318: 1031-1035
13. Roberts DT et al. Guidelines for treatment of onychomycosis Br J Dermatol 2003; 148: 402-410
14. Jones TC Br J Dermatol 1995; 132: 683-689



TINEA CAPITIS

DEFINIZIONE E CAUSE

- La tinea capitis, abitualmente definita «tigna», è attualmente **rara**; si riscontra di solito nei bambini (raramente dopo la pubertà) e nell'anziano.¹
- Le specie responsabili sono:¹
 - *Trichophyton tonsurans*,
 - *Trichophyton verrucosum*,
 - *Trichophyton schoenleinii*
 - *Microsporum canis* (raro)
- Che cosa può favorirla?
 - cattive condizioni igieniche e promiscuità con animali;
 - contatto con adulti conviventi infetti (che possono essere talora portatori sani); si è dimostrata utile l'eventuale bonifica dei conviventi.¹

COME TRATTARE?

- Le Linee Guida della British Association of Dermatologists² suggeriscono come primo approccio terapeutico la griseofulvina 10 mg/kg die per 6-8 settimane (da assumere con pasto grasso).
- La terbinafina orale (3-6 mg/kg o 125 mg/die) per 2-4 sett. offrirebbe una migliore compliance ma l'indicazione in età pediatrica non è ancora stata approvata nonostante le numerose evidenze scientifiche favorevoli.³
- Anche l'itraconazolo 100 mg/die per 4-6 settimane è risultato efficace.²
- Il selenio solfuro shampoo 1% o loz. 1% 3 applicazioni/sett. riduce la disseminazione di spore ma da solo non è risolutivo.



TINEA CORPORIS

COME TRATTARE?

- Nelle Linee Guida del 1996 dell'American Academy of Dermatology⁷ si consiglia la somministrazione **topica** di un antimicotico azolico 1% (2 appl/die per 4 sett). Si sono dimostrati efficaci anche ciclopropil oxolamina, tolnaftato e tintura rubra di Castellani.⁸
- Per il costo superiore, la terbinafina topica 1% (2 somministrazioni die per 2 sett.) viene consigliata solo in caso di insuccesso della terapia precedente.⁹
- In caso di **lesioni estese**, a forte componente infiammatoria o da forme resistenti⁶⁻⁸ è utilizzabile come prima scelta terbinafina orale (250 mg/die per 10-14 gg) oppure itraconazolo (100 mg/die per 2 settimane).⁶⁻⁸

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNOSI

- Relativamente **poco frequente**, ma in aumento negli ultimi 40 anni.¹
- Specie responsabili:
 - *Trichophyton concentricum*,
 - *Trichophyton rubrum*
- Si trasmette mediante contatto con squame cutanee infette disperse su superfici d'appoggio (panche, tavoli, arredi) o materiale di uso comune (asciugamani).¹
- Il quadro clinico non è sempre diagnostico (diagnosi differenziale con eczema o eritema anulare); in caso di incertezza diagnostica si è dimostrato utile l'esame colturale.⁶

BIBLIOGRAFIA

1. Hay RJ in Principles and practice of infectious diseases ed. Mandell GL, Bennett JE and Doolin R. 1994 Churchill Livingstone p. 2375-86
2. Higgins EM et al. Br J Dermatol 2000; 143: 53-58
3. Hart R et al. BMJ 1999; 319: 79-92.
4. Jones TC Br J Dermatol 1995; 132: 683-89
5. Temple ME et al. JABFP. 1999; 12: 236-48
6. Bennett JE in Principles and practice of infectious diseases ed. Mandell GL, Bennett JE and Doolin R. 1994 Churchill Livingstone p. 401-10
7. Drake LA et al. J Amer Acad Dermatol 1996; 34:282-86
8. Martindale: the complete Drug Reference ed. Sweetman SC 2002 Pharmaceutical Press p. 372-96
9. Crawford et al. The Cochrane Library, issue 4, 2003

TINEA PEDIS (PIEDE D'ATLETA)

QUANTO È FREQUENTE E DA CHE COSA È CAUSATA

- La patologia micotica del piede è molto frequente soprattutto nei giovani e non solo negli atleti: si ritiene che colpisca fino al 15% della popolazione¹ e spesso non viene diagnosticata.
- E' favorita da calzature non traspiranti e dal contatto con le superfici infette (calzature, docce e piscine).²
- Dermatofiti responsabili:³
 - *Trichophyton rubrum*
 - *Trichophyton mentagrophytes* (interdigitale)
 - *Epidermophyton floccosum*

MISURE IGIENICHE UTILI

- Utilizzare calzature traspiranti e bonifica delle calzature con polveri o spray antimicotici.
- Evitare l'uso promiscuo di calzature e il camminare a piedi nudi in piscine e docce.³

QUAL È IL TRATTAMENTO OTTIMALE

- La linea guida dei dermatologi americani suggerisce l'applicazione **topica** di farmaci antimicotici.⁴
- Diversi prodotti comunemente utilizzati e riportati nei testi non sono sostenuti da prove di efficacia. Due recenti revisioni sistematiche^{1,5} considerano anche gli aspetti economici di trattamenti normalmente a carico degli assistiti.
- **Sono riconosciuti efficaci:**⁴
 - tintura rubra di Castellani 0,3%, 1 appl/die per 20-30 gg
 - undecanoato 5%, 2 appl/die per 4 sett
 - tolnaftato-tolciclato 1%, 2 appl/die per 4 sett
 - farmaci azolici 1%, 2 appl/die per 4 sett (non sono state evidenziate differenze tra le diverse molecole disponibili).
- Sono consigliabili **lozioni** o **spray** piuttosto che formulazioni più umidificanti (creme).⁶
In caso di **insuccesso** è efficace la terbinafina 1%, 2 appl/die per 2 sett.¹
In caso di **lesioni estese** o con intensa **flogosi** o ipercheratosi o insuccesso del trattamento topico sono efficaci:¹
 - terbinafina, 1 cp da 250 mg/die per 10 giorni oppure
 - itraconazolo, 200 mg/die per os per 2 sett.⁶

TINEA BARBAE

COME SI RICONOSCE E DA CHE COSA È CAUSATA

- La tinea barbae è una dermatofizia che interessa le aree del volto e colpisce principalmente maschi adulti.
- Si può presentare in forme con scarsa flogosi o con preminente componente infiammatoria somiglianti alle piodermi batteriche con pustole e adenopatie reattive.
- Dermatofiti responsabili (spesso specie zoofile):³
 - *Trichophyton verrucosum*
 - *Trichophyton mentagrophytes*
 - *Trichophyton rubrum*

COME TRATTARE?^{3,6}

- L'interessamento dei follicoli piliferi rende la terapia topica poco efficace.
- In caso di lesioni crostose, è utile un pretrattamento con soluzione salina 0,9% per rimuovere le croste.
- Sono riconosciuti efficaci:
 - griseofulvina (0,5-1 g/die) per 12 sett.
 - azolici sistemici (ketoconazolo o itraconazolo 200 mg/die) per 4 sett.
 - terbinafina (250 mg/die) per 2 sett.



BIBLIOGRAFIA

1. Crawford F et al. The Cochrane library, Issue 4, 2003
2. Gupta AK, Scher RK. Lancet 1998; 351: 541-42
3. Hay RJ. In: Principles and practice of infectious diseases ed. Mandell GL, et al, 1994. Churchill Livingstone p. 2375-86
4. Drake LA et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin tinea corporis, tinea cruris, tinea faciei, tinea manuum, and tinea pedis J Amer Acad Dermatol 1996; 34:282-86
5. Hart R et al. BMJ 1999; 319: 79-92.
6. Bennett JE in Principles and practice of infectious diseases ed. Mandell GL et al. 1994. Churchill Livingstone p. 401-10
7. Antifungals in Martindale: the complete Drug Reference ed. Sweetman SC 2002 Pharmaceutical Press p. 372-96

INTERTRIGINE

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

- Micosi legata alla macerazione/frizione tra superfici cutanee a contatto prolungato.
- Colpisce essenzialmente le aree sottomammarie, le pli- che addominali, l'ombelico, le regioni inguinali e ascellari, soprattutto se presenti altri fattori generali.¹
- **Specie coinvolte:**
 - *Candida* (più frequente nelle sedi macerate)²
 - Dermatofiti di specie diverse¹
 - *Pseudomonas aeruginosa* e altri batteri Gram negativi possono essere causa di intertrigine batterica (consigliata la ricerca culturale in caso di essudazione molto intensa).³

COME TRATTARE?

- Fondamentale risulta la **correzione** dei fattori favorenti l'infezione.¹
- I testi^{1,4} e le linee guida^{2,5} consigliano l'utilizzo di un farmaco azolico in formulazioni non umidificanti (es. lozione) 2 volte al dì per 2-4 settimane; in alternativa, si sono dimostrati efficaci anche ciclopirox olamina oppure tolciolato in lozione o in soluzione idroalcolica per 2-4 settimane.
- In caso di **flogosi intensa** è opportuno non utilizzare le formulazioni alcoliche in prima istanza.⁴
- Se viene isolato un germe Gram negativo, è efficace un trattamento con antisettici locali (ac. acetico 5%) e antibioticotera- pia sistemica (dopo antibiogramma).³

PERIONICHIA – PERIONISSI (MICOSI PERIUNGUEALE)

EZIOLOGIA–FATTORI FAVORENTI

- Può essere causata, oltre che dalla *Candida*, da diverse specie di miceti o batteri.^{1,2}
- E' condizionata dalla **macerazione**, soprattutto se accompagnata all'uso di **detergenti** che modificano il pH cutaneo, o da **condizioni igieniche scadenti**.
- Tipica l'insorgenza in bimbi con l'abitudine di succhiare il dito o dopo sedute di manicure a seguito di lesioni della cuticola.¹

COME TRATTARE?

- Secondo la più recente Linea Guida pubblicata dalla Infectious Diseases Society of America (IDSA), il **drenaggio** (con soluzione salina ipertonica calda) rappresenta l'intervento terapeutico principale,² accompagnato da un farmaco azolico topico in lozione o soluzione idroalcolica per 2-4 settimane. In alternativa, si è dimostrato efficace l'impiego di ciclopirox olamina oppure tolciolato in lozione o tintura alcolica per 2-4 settimane.^{4,5}
- La **superinfezione batterica** può rendere necessario il ricorso alla antibioticotera- pia orale (per esempio amoxicillina).^{2,4}
- L'applicazione dell'unguento ittiolo vioformio nelle forme di perionissi con flogosi intensa è pratica comune negli ambienti specialistici, anche se mancano rigorose prove di efficacia.



BIBLIOGRAFIA

1. Elewski BE et al Superficial infections of the skin in Infectious Diseases ed.Hoepfich PD, Colin Jordan M and Ronald AR Lippincott Company 1994 p.1029-1049
2. Rex J et al. Practice Guidelines for the treatment of Candidiasis Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78
3. Aste N et al. J Amer Acad Dermatol 2001; 45: 537-41
4. Bennett JE Antifungal Agents in Principles and practice of infectious diseases ed. Mandell GL, Bennett JE and Doolin R. 1994 Churchill Livingstone p. 401-10
5. Drake LA et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin tinea corporis, tinea cruris, tinea faciei, tinea manuum, and tinea pedis J Amer Acad Dermatol 1996; 34:282-86
6. Antifungals in Martindale: the complete Drug Reference ed. Sweetman SC 2002 Pharmaceutical Press p. 372-96

LE CANDIDOSI (SUPERFICIALI)

CHE COSA SONO

- Rappresentano un gruppo molto vasto di affezioni della cute, delle mucose e dei visceri causate da lieviti del genere *Candida*.¹
- La *Candida* è spesso saprofita delle mucose: il semplice isolamento del micete in tali sedi non corrisponde alla diagnosi di malattia.¹
- In questo pacchetto sono trattate le più comuni candidosi che interessano le mucose e la cute.

LE SPECIE PIÙ COINVOLTE¹

- *Candida albicans* (80-90%)
- *Candida krusei*
- *Candida glabrata*



CANDIDOSI VAGINALE

FATTORI FAVORENTI

- Rappresenta il 30-40% delle cause di vaginite; 3/4 delle donne in età fertile presentano almeno un episodio nel corso della vita.⁷
- I miceti si virulentano solitamente per modifiche del pH e/o della flora acidofila vaginale (ad es. in seguito a trattamenti antibiotici sistemici).^{2,7}
- La trasmissione sessuale è possibile ma non obbligatoria.^{2,3,7}

TRATTAMENTO

- Sono riconosciute efficaci² le **terapie topiche** con farmaci azolici (100 mg/die la sera prima di coricarsi, per 7 giorni) o, in alternativa, l'impiego di Nistatina (100 mg la sera prima di coricarsi, per 7-10 gg).^{2,7}
- La **terapia sistemica** è efficace anche in dose singola (es. fluconazolo 150 mg in unica somministrazione).
- Nella decisione di prescrivere una terapia sistemica con azolici, dovrebbe essere considerato principalmente il rischio di interazioni farmacologiche anche gravi^{7,8} (vedi tabella nel riguardo di copertina) e di induzione di ceppi resistenti.
- Il trattamento del partner non si è dimostrato utile, tranne nel caso di candidosi vaginali ricorrenti.^{2,7}
- L'impiego di lavande vaginali, anche se con prodotti antisettici (es. iodofori), è utile ma non risolutivo. E' importante utilizzare detergenti a pH acido.⁷

CANDIDOSI ORALE (MUGHETTO)

FATTORI FAVORENTI

- La virulentazione delle candide, saprofite del cavo orale, può essere dovuta a decubiti di protesi dentarie, uso di steroidi inalatori, trattamenti antibiotici sistemici, diabete mellito, chemioterapia, AIDS.^{2,3,5}
- Nei neonati, fisiologicamente immunodepressi, il mughetto può essere contratto durante il passaggio nel canale del parto.⁵

TRATTAMENTO

- Le Linee Guida della Infectious Diseases Society of America² suggeriscono come **primo approccio** terapeutico nistatina orale 5-10 ml (2 ml nei neonati) della sospensione contenente 100.000 UI/ml, 4 volte al dì per 7-10 gg. E' possibile confezionare ghiaccioli con nistatina congelando la sospensione diluita a metà con acqua per prolungare il contatto orale del prodotto.
- Nei **casi resistenti** la stessa Linea Guida¹ suggerisce l'impiego orale di fluconazolo 100 mg/die per 7-14 gg.
- Nei pazienti trattati con steroidi inalatori, per la prevenzione del mughetto è indispensabile raccomandare risciacqui regolari dopo l'inalazione per rimuovere il farmaco depositatosi nella cavità orale.⁴

CHEILITE ANGOLARE (PERLECHE)

FATTORI FAVORENTI E TRATTAMENTO

- E' solitamente correlata a condizioni quali edentulia, protesi fisse e apparecchi ortodontici, succhiamento del pollice che favoriscono la malocclusione e la fuoriuscita di saliva con **macerazione** delle commissure.²⁻³ Frequente l'erronea attribuzione a «carenze vitaminiche».
- Esiste **consenso** sull'utilizzo in terapia di nistatina topica 4 volte al dì o di un farmaco azolico topico 2 volte al dì per 2 settimane.²⁻³

BIBLIOGRAFIA

1. Serri F. Trattato di dermatologia. 1987 Piccin, vol. 2 cap. 38
2. Rex J et al. Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78
3. Edwards JE Mandell GL, Bennett JE and Doolin R. 1994 Churchill Livingstone p. 2289-2303
4. Wise RA et al, in Principles of Ambulatory Medicine ed. Barker L 1995 Williams Wilkins p 650-78
5. Elewski BE et al Infectious Diseases ed. Hoepfich PD et al Lippincott Company 1994 p.1029
6. Bennett JE in Mandell GL, Bennett JE and Doolin R. 1994 Churchill Livingstone p. 401-10
7. Palmore MP, Swartz AA in Medicine for the Practicing Physician 1996 p.360
8. Martindale: the complete Drug Reference, p. 372-96

I MICETI: DA SAPROFITI A PATOGENI

► Sulla cute e su talune mucose alcuni funghi (per esempio *Candida* spp.) possono vivere come saprofiti senza causare quadri patologici mentre altri (per esempio i dermatofiti *Trichophyton*, *Microsporum* ed *Epidermophyton*)^{1,2} sono parassiti obbligati.

► I **fattori predisponenti** che innescano o favoriscono la patogenicità del micete possono essere sia locali (macerazione e traumatismo cutaneo, modificazioni del pH vaginale) sia generali (diabete mellito, AIDS, neoplasie), oppure legati a trattamenti farmacologici (chemioterapia antineoplastica, antibiotici sistemici, ecc.) o ad alterazioni delle difese immunitarie.¹⁻³

► Per la persistenza di condizioni favorenti e per un decorso spesso quasi asintomatico, la micosi facilmente cronicizza e ciò ne facilita l'estensione in altre sedi e/o il contagio di altri individui.²⁻⁴

LA PRIMA DIAGNOSI È CLINICA

- Per un medico esperto l'esame clinico può essere sufficiente per un primo sospetto diagnostico, soprattutto in presenza di condizioni predisponenti.⁵
- Il ricorso ad esami colturali o microscopici (difficilmente attuabile in un contesto non specialistico) è da riservare ai casi dubbi o agli insuccessi terapeutici nonostante un trattamento adeguato.^{1,3,5}



TERAPIA DELLE MICOSI: ALCUNI PRINCIPI GENERALI

► Il trattamento delle micosi superficiali prevede normalmente un **approccio graduale**.¹⁻⁹

► La **terapia topica** associata all'eliminazione delle condizioni favorenti dovrebbe essere il primo approccio; fanno eccezione il trattamento della tinea capitis^{2,7} e della maggioranza delle onicomicosi.^{2,8}

► Lozioni, spray e soluzioni idroalcoliche sono più indicate nelle micosi associate a macerazione, mentre non dovrebbero essere impiegate in prossimità delle mucose o su cute erosa.⁶

► L'impiego di sapone antimicotico (es. sapone allo zinco-piritione) può essere un utile coadiuvante.¹

► In caso di **ricidiva** è indispensabile verificare l'adesione ai consigli per correggere i fattori locali favorenti e valutare l'esistenza di **condizioni generali predisponenti** (diabete mellito, immunodepressione, neoplasie, trattamenti antibiotici).³

► La **terapia sistemica** nelle micosi superficiali dovrebbe essere riservata alle manifestazioni **estese**, a situazioni non risolte da terapie locali ben condotte oppure a pazienti con severi **difetti immunologici**.^{3,6}

► Nonostante i nuovi antimicotici sistemici siano relativamente ben tollerati e la loro efficacia consenta generalmente trattamenti più brevi che in passato, non può essere trascurato il **rischio di effetti collaterali** anche **gravissimi** (vedi tabella nel risguardo «Antimicotici azolici: attenzione alle interazioni!»), a seguito di possibili interazioni con farmaci di uso corrente.⁹

► È fondamentale **informare i pazienti** affinché non assumano autonomamente farmaci a rischio di interazione durante l'intera durata di un trattamento antimicotico sistemico.

BIBLIOGRAFIA

1. Elewski BE et al Superficial infections of the skin in Infectious Diseases ed. Hoepfich PD, Colin Jordan M and Ronald AR Lippincott Company 1994 p.1029-1049
2. Hay RJ Dermatomytosis and other superficial mycoses in Principles and practice of infectious diseases ed. Mandell GL, Bennett JE and Doolin R. 1994 Churchill Livingstone p. 2375-86
3. Rex J et al. Practice Guidelines for the treatment of Candidiasis Clin Infect Dis 2000; 30: 662-78
4. Gupta AK et al Lancet 1998; 351: 541-42
5. Drake LA et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin tinea corporis, t. cruris, tinea faciei, tinea manuum, and tinea pedis J Amer Acad Dermatol 1996; 34:282-86
6. Bennett JE Antifungal Agents in Principles and practice of infectious diseases ed. Mandell GL, Bennett JE and Doolin R. 1994 Churchill Livingstone p. 401-10
7. Higgins EM et al. Guidelines for the management of tinea capitis Br J Dermatol 2000; 143: 53-58
8. Roberts DT et al. Guidelines for treatment of onychomycosis Br J Dermatol 2003; 148: 402-410
9. Antifungals in Martindale: the complete Drug Reference ed. Sweetman SC 2002 Pharmaceutical Press p. 372-96

ANTIMICOTICI AZOLICI

ATTENZIONE ALLE INTERAZIONI!

Gli **antimicotici azolici** inibiscono il sistema dei citocromi CYP 3A4 e CYP 2C9 epatici. La somministrazione contemporanea di azolici ed altri farmaci metabolizzati attraverso questo sistema enzimatico può risultare in un aumento delle concentrazioni con potenziale amplificazione degli effetti tossici. La stessa azione è descritta per i macrolidi coi quali può verificarsi un effetto additivo di interazione.

- Numerosi studi sperimentali hanno individuato farmaci il cui metabolismo viene rallentato dall'associazione con azolici orali, con incremento delle concentrazioni sieriche.
- Tra gli azolici, ketoconazolo e itraconazolo sono le molecole con il maggior effetto sul sistema dei citocromi, ma reazioni avverse sono descritte anche con fluconazolo e più raramente con miconazolo.
- Qualora l'uso dell'azolico sia ritenuto indispensabile può essere utile il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci associati oppure dei segni clinici di un loro eventuale sovradosaggio.
- Vengono di seguito riportati i farmaci per i quali sono state documentate interazioni con gli azolici.

Spesso le segnalazioni si riferiscono ad un singolo farmaco di una classe: per le molecole analoghe della stessa classe potrebbe essere utile applicare, prudenzialmente, le medesime cautele d'uso.

INTERAZIONI POTENZIALMENTE GRAVISSIME CONTROINDICAZIONE ASSOLUTA ALL'ASSOCIAZIONE CON AZOLICI SISTEMICI

Farmaci	Effetti indesiderati
Antistaminici di 2^a generazione (non sedativi): acrivastina, astemizolo*, cetirizina, fexofenadina, loratadina, terfenadina°	allungamento intervallo Q-T, aritmie gravi, torsioni di punta, arresto cardiaco, morte improvvisa
Procinetico: cisapride*	
Antipsicotico tradizionale: pimozide°	
Statine: simvastatina, atorvastatina, cerivastatina*	rabdomiolisi, potenzialmente fatale

* ritirato dal commercio
per segnalazioni di effetti avversi fatali

° descritti casi fatali

«Prenda una di queste compresse stasera, signor Rossi, e un'altra... se si sveglia domani mattina»

BMJ 2003;327:862-3



ALTRE INDICAZIONI SEGNALATE

Vengono di seguito riportati i farmaci per i quali sono state documentate interazioni con gli azolici di minore gravità.

Si tratta generalmente di riscontri provenienti da studi farmacocinetici (**S**), solo per alcuni di essi esistono segnalazioni di effetti avversi clinicamente rilevanti (**C**).

Spesso le segnalazioni si riferiscono a un singolo farmaco di una classe: per le molecole analoghe della stessa classe potrebbe essere utile applicare, prudenzialmente, le medesime cautele d'uso.

Farmaci	Effetti indesiderati
Anticoagulanti orali: warfarin	↑ concentrazioni warfarin con ↑ dell'INR oltre i limiti dei valori terapeutici S C Emorragie C
Antidiabetici orali: tolbutamide	↑ concentrazioni tolbutamide del 50% con possibile ipoglicemia S
Antiepilettici: carbamazepina, difenilidantoina	↑ concentrazione sierica del 70% degli antiepilettici S Nausea, diplopia, disturbi motori C ↓ fino al 90% dei livelli sierici dell'azolico con ridotta efficacia antimicotica C
Benzodiazepine: alprazolam, midazolam, triazolam, clordiazepossido	↑ delle concentrazioni delle BDZ, C_{max} fino a 3-4 volte con rischio di tossicità Sedazione, depressione SNC S
Calcioantagonisti: nifedipina, felodipina, lercanidipina, nisoldipina	↑ concentrazione sierica fino a 4 volte di nifedipina e 8-10 volte di felodipina S Ipotensione, aggravamento degli edemi periferici C
Corticosteroidi: metilprednisolone, prednisone, prednisolone	↑ concentrazioni dello steroide di 2-3 volte S Si rende necessaria la riduzione della dose di cortisonico del 50% circa C
Digitalici: digossina	↑ digossinemia fino all'80% S Nausea, vomito, disturbi del visus, bradicardia C
Immunosoppressori: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentrazione sierica degli immunosoppressori fino al 30-50% (con necessità di ridurne le dosi) S Riduzione della funzionalità renale C
Farmaci per la disfunzione erettile: sildenafil	↑ concentrazione sierica S Rischio di ipotensione C
Macrolidi: eritromicina, claritromicina	↑ concentrazione sierica, prolungamento della durata d'azione sia del macrolide che dell'azolico S

S= dati provenienti da studi farmacocinetici sperimentali

C= dati provenienti da segnalazioni cliniche

Fonti

Drug Facts & Comparisons Feb 2004.

Auclair B et al. Links Potential interaction between itraconazole and clarithromycin. *Pharmacotherapy*. 1999;19:1439-44.

Baciewicz AM et al. Ketoconazole and fluconazole drug interactions. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1970-76

De Abajo FJ et al. Risk of ventricular arrhythmias associated with nonsedating antihistamine drugs *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 307-313

Ducharme MP et al. Itraconazole and OH-itraconazole serum concentrations are reduced more than tenfold by phenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 617-24

Lomaestro BN et al. Update on drug interactions with azoles antifungal agents. *Ann Pharmacoter* 1998; 32: 915-28

Shaukat A, et al. Simvastatin-fluconazole causing rhabdomyolysis. *Ann Pharmacoter* 2003; 37: 1032-35