

## Caso clinico

# Una singolare **balanopostite** da *Candida albicans*

**Giovanni Menchini,**  
Dermatologo,  
San Giuliano Terme (PI)

### Anamnesi e clinica

Un uomo di 38 anni giunge alla nostra osservazione per la formazione, a livello balano-prepuziale, di un induito biancastro maleodorante che ricopre completamente il glande e il foglietto interno del prepuzio.

Il paziente riferisce di non aver mai sofferto di questa problematica e di aver cambiato partner nelle ultime settimane. Afferma inoltre di aver percepito un odore simile, anche precedentemente alla comparsa della sintomatologia, durante i rapporti sessuali con la nuova partner, evenienza alla quale non ha conferito particolare rilevanza.

A seguito della nostra richiesta il paziente afferma di non sapere se la partner soffre di perdite vaginali o di affezioni in genere dello specifico apparato.

Il glande non è dolente né dolorabile e non vengono riferiti sintomi urinari o di altra natura. L'induito è facilmente asportabile: la mucosa appare iperemica e parzialmente disepitelizzata (Fig. 1).

### Iter diagnostico

Poiché il paziente non aveva seguito alcun tipo di terapia sino alla nostra osservazione, si procede a effettuare un tampone per miceti e germi comuni, anche in considerazione del fatto che, clinicamente, la dermatosi presentata possiede caratteristiche di natura infettiva aspecifica. Il tampone risulta positivo per *Candida albicans*.

Inoltre, data la severità della manifestazione clinica, vengono eseguiti anche esami ematochimici per svelare un possibile diabete mellito subclinico o una



**FIGURA 1.** Induito biancastro a livello balano-prepuziale e riscontro di mucosa iperemica e in parte disepitelizzata



**FIGURA 2.** Risoluzione completa del quadro clinico dopo 2 settimane di trattamento con fluconazolo

immunodeficienza, che danno esito negativo.

Infine viene richiesto al paziente di recarsi con la partner alla visita di controllo, durante la quale sarà sottoposta anch'essa a visita.

### Terapia

Data la severa manifestazione clinica osservata optiamo per il trattamento sistemico con **fluconazolo in somministrazione unica di 150 mg per os**, sia per il paziente sia per la sua compagna.

Si consiglia inoltre di avere rapporti protetti da profilattico per almeno 1 mese e si ricordano le nozioni di igiene necessarie in questi casi.

La terapia è ben tollerata e non vi sono effetti avversi di sorta.

Alla visita di controllo, effettuata a 2 settimane di distanza, il quadro clinico appare completamente risolto (Fig. 2).

### Conclusioni

Gli uomini frequentemente sono portatori asintomatici di *Candida albicans*, benché a volte si possa manifestare una lieve secrezione uretrale. Nei casi sintomatici si possono riscontrare irritazione e dolenzia al glande e al prepuzio, specialmente dopo un coito, che appaiono arrossati e possono presentare materiale biancastro, caseoso, vesciche o erosioni. Nei casi più gravi il pre-

puzio può essere interessato da edema o persino da fimosi.

La terapia della balanopostite da *Candida* è normalmente costituita da lavaggi con acqua e sapone, asciugatura con asciugamano pulito e applicazione di crema alla nistatina o altri agenti topici 2 volte al giorno per almeno 7-10 giorni; tuttavia le ricadute sono frequenti in entrambi i sessi (1).

**Il caso di balanopostite da *Candida albicans* presentato è molto interessante sotto un profilo clinico in quanto solo raramente si osservano manifestazioni così franche in un paziente maschio.**

Inoltre l'induito possedeva caratteristiche peculiari, così come inusuale era la mancanza di vescicole, lesioni satelliti e dolenzia. Proprio la marcata componente clinica ci ha indotto a ricercare fattori predisponenti nel paziente e nella partner (utilizzo di antibiotici a largo spettro, diabete mellito, immunodepressione ecc), con esiti negativi.

Data l'esiguità dei potenziali effetti collaterali, la velocità di azione e la praticità di utilizzo abbiamo optato per la terapia sistemica, incontrando nel contempo il favore del paziente, che desiderava una soluzione più incisiva della sola terapia topica, spesso prolungata e dai risultati incerti (2,3).

### Bibliografia

1. Beveridge GW, Fairburn E, Finn OA et al. A comparison of nystatin cream with nystatin/triamcinolone acetone combination cream in the treatment of candidal inflammation of the flexures. *Curr Med Res Opin* 1977;4(8):584-7
2. Stengel F, Robles-Soto M, Galimberti R, Suchil P. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of dermatophytoses and cutaneous candidiasis. *Int J Dermatol* 1994;33(10):726-9
3. Piérard GE, Arrese JE, De Doncker P. Antifungal activity of itraconazole and terbinafine in human stratum corneum: a comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(3):429-35

## UniversonMicosi.it

Volume 2 - n. 1 - Febbraio 2011

Reg. Trib. di Milano n° 289 del 19.05.2010

### Editore

Springer-Verlag Italia Srl  
Direzione e redazione:  
Via P.C. Decembrio, 28 - 20137 Milano  
telefono: 02 5425971  
fax: 02 55193360  
www.springer.com

Springer fa parte di  
Springer Science+Business Media

**Direttore responsabile**  
Antonella Cerri

**Direttore scientifico**  
Mario Eandi (Torino)

**Redazione**  
Elena Canevari

**Progetto grafico**  
Ikona Srl - Milano

**Produzione**  
Laura Mantovani

**Stampa**  
Grafiche Porpora, Segrate, Milano

**Copyright**  
© 2011 Springer-Verlag Italia Srl  
Contiene I.P.

# Fluconazolo di marca o generico?

**Mario Eandi,**

*Docente di Farmacologia  
Facoltà di Medicina e Chirurgia,  
Università degli Studi di Torino*

Il mercato dei medicinali “generici” (o “equivalenti” come dovremmo chiamarli per decreto) in Italia compie dieci anni. Pur essendo una realtà in continua crescita, presenta ancora criticità strutturali che ne limitano l’espansione rispetto agli altri Paesi industrializzati. La quota di mercato dei medicinali “genericati”, che comprende anche i prodotti di marca non più coperti da brevetto, è infatti ormai superiore al 40%, ma quella dei “generici puri” va poco oltre il 10%. Inoltre esiste ancora molta diffidenza verso i medicinali generici, soprattutto da parte di medici e pazienti, sia per i messaggi contraddittori lanciati dai produttori di medicinali di marca e dai genericisti, sia per le norme che condizionano la registrazione, il prezzo, la prescrizione e la distribuzione di questa categoria di medicinali.

Si consideri, per esempio, il caso dei medicinali a base di fluconazolo. Dopo la scadenza del loro brevetto sono stati sviluppati e registrati diversi “prodotti copia” equivalenti, commercializzati con un nome di fantasia o con la denominazione comune internazionale, secondo le regole dei medicinali equivalenti. Tuttavia, e quasi paradossalmente, questa condizione di competizione ha generato ansie e turbamenti: accade spesso, infatti, che il medico prescriva il prodotto di marca e il farmacista dispensi un medicinale equivalente, oppure che il paziente si veda consegnare ogni volta un generico prodotto da una ditta diversa, non riuscendo di conseguenza a mantenere una continuità terapeutica. Appare evidente come tutti questi aspetti non agevolino la maturazione di un rapporto di fiducia nei confronti dei medicinali generici.

Del resto il medicinale, come ogni altro prodotto sul mercato, suscita la fiducia dell’operatore sanitario e del paziente non solo per il contenuto tecnico che lo caratterizza, ma anche e soprattutto per il valore simbolico soggettivo che gli viene attribuito e che spesso è collegato al marchio e all’immagine della ditta farmaceutica. Questa variabile costituisce addirittura uno dei più importanti fattori specifici capaci di modificare il risultato clinico in termini di efficacia e tollerabilità e di influire sensibilmente sulla compliance del paziente.

Cerchiamo ora di approcciare il problema da un punto di vista strettamente farmacologico. I medicinali generici sono “prodotti essenzialmente simili” a un medicinale “innovatore” od “originatore” non più protetto da brevetto, del quale devono essere sia equivalenti farmaceutici (ovvero possede-

re la stessa composizione qualitativa di principio attivo e una forma farmaceutica equivalente), sia equivalenti terapeutici.

Tale equivalenza terapeutica, requisito fondamentale per un generico, può essere ottenuta utilizzando sia equivalenti farmaceutici in senso stretto, sia alternative farmaceutiche differenti per forma chimica della frazione terapeutica (per esempio una diversa salificazione o esterificazione del principio attivo) o per tecnologia farmaceutica impiegata (per esempio capsule invece di compresse, micropellet a diffusione controllata invece di compresse a erosione controllata).

Un sistema oggi adottato per stabilire l’equivalenza terapeutica, benché in modo surrogato, è il test di bioequivalenza, che confronta la biodisponibilità sistemica di due prodotti. Maggiori dettagli a questo pro-

posito sono riportati nel box. Nel caso di un medicinale generico, il test di bioequivalenza viene effettuato in confronto con il prodotto originatore che deteneva il brevetto. Da notare, tuttavia, come oggi non sia richiesto alcun confronto diretto tra i differenti generici di uno stesso originatore, sicché non vi è alcuna garanzia che due o più generici di uno stesso prodotto di marca siano tra loro equivalenti. Nonostante ciò la sostituzione tra generici avviene regolarmente, aumentando in maniera considerevole la confusione e il disagio tra i pazienti.

Inoltre il test, per la sua intrinseca struttura tecnica, non può garantire che il prodotto generico produca effetti terapeutici equivalenti in ogni singolo paziente. Per tale valutazione sarebbe necessario realizzare un test di bioequivalenza individuale, attualmente non richiesto dalle normative internazionali, nonché più indaginoso e costoso. A tale proposito si osserva che questo limite del test non possiede né può avere al-

## Caso clinico

# Fluconazolo in un caso di *Tinea corporis* in

**Roberta Calcaterra,**

**Aldo Morrone,**

*Ambulatorio di Micologia  
dermatologica,  
Istituto nazionale  
per la promozione della salute  
delle popolazioni migranti  
e il contrasto delle malattie  
della povertà (INMP) - Roma*

## Anamnesi

Donna di 45 anni, originaria dell’Etiopia, giunge alla nostra osservazione per la comparsa, da circa 3 mesi, di chiazze modestamente eritematose, desquamanti in superficie, ingranditesi progressivamente in direzione centripeta e localizzate all’addome e in regione pubica (Fig. 1).

La paziente, inoltre, riferisce una modesta sintomatologia

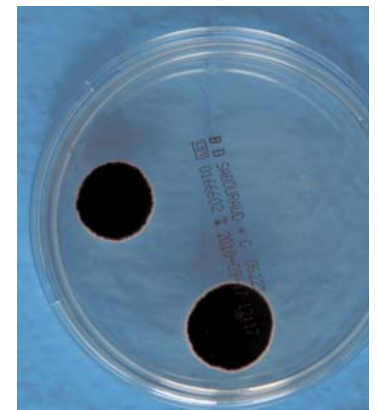
pruriginosa in corrispondenza delle lesioni e la precedente applicazione di diversi antibiotici e steroidi topici, senza beneficio. Infine emerge che, essendo sieropositiva al virus HIV, la paziente è in terapia con farmaci antiretrovirali da circa 2 anni.



**FIGURA 1.** Chiazze eritemato-squamose diffuse all’addome e nella regione pubica

## Iter diagnostico e terapia

Nel sospetto clinico di *Tinea corporis* si effettua un prelievo di squame per esame diretto microscopico e colturale. Al primo si evidenziano delle ife setolate, mentre il secondo porta alla crescita e all’isolamento del



**FIGURA 2.** Tipica pigmentazione rossa in coltura del *Trichophyton rubrum*

## Il test di bioequivalenza

Il test di bioequivalenza si fonda sul presupposto che due prodotti farmaceutici possono risultare equivalenti sul piano terapeutico nonostante il loro profilo di biodisponibilità presenti differenze rilevabili. Nel dettaglio questo test classifica come "equivalenti terapeutici" due medicinali costituiti da equivalenti farmaceutici o da alternative farmaceutiche nel momento in cui è possibile stimare, con un buon livello di confidenza, che la differenza tra le loro biodisponibilità non supera un range predefinito convenzionalmente come "intervallo accettabile" di bioequivalenza. Tale intervallo è fissato tra 0,80 e 1,25 quando si considera la media dei rapporti individuali tra AUC (area sotto la curva) della formulazione test e della formulazione standard, oppure come  $\pm 20\%$  quando si fa riferimento alla differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione standard; il livello di confidenza è fissato generalmente al 90%.

Nella definizione dell'intervallo di bioequivalenza ci si è basati più sulla variabilità del comportamento *in vivo* della formulazione che sulla variabilità della risposta terapeutica nella popolazione dei pazienti: la variabilità intra- e inter-individuale complessiva della risposta terapeutica, infatti, si dimostra generalmente molto più ampia del range di variabilità stabilito per il test di bioequivalenza. Ne discende come si ritenga che una differenza media del 20% (in più o in meno) della biodisponibilità sistemica tra generico e originatore non comporti una differenza clinicamente significativa del risultato clinico.

Da osservare tuttavia che tale differenza percentuale non fa riferimento alla dose di principio attivo presente in ogni unità farmaceutica, bensì ai parametri con i quali si valuta la biodisponibilità o l'esposizione sistemica del prodotto in funzione della via di somministrazione.

cuna rilevanza pratica quando il generico viene utilizzato come terapia a sé stante di breve durata o impiegato fin dall'inizio in terapie croniche. Al contrario può esercitare un impat-

to negativo nel momento in cui il generico va a sostituire un prodotto di marca o un analogo generico nel corso di un trattamento cronico, in particolare modo quando il princi-

pio attivo presenta una zona di maneggevolezza ristretta ed è indicato in patologie problematiche quali l'insufficienza cardiaca, l'epilessia, le aritmie e le psicosi.

## Conclusioni

Per definizione un medicinale generico deve poter vantare di essere bioequivalente rispetto al prodotto originatore, tanto che medico e paziente possano impiegarlo in sostituzione del corrispondente prodotto di marca con la ragionevole presunzione di ottenere un risultato terapeutico praticamente sovrapponibile.

A tale proposito si ricorda come sia di particolare importanza rispettare la continuità terapeutica del paziente. Per realizzare tale obiettivo nella pratica quotidiana il medico può indicare in ricetta che ritiene la sua prescrizione non sostituibile e, nel caso specifico del generico, riportare il nome della ditta titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dopo il nome del farmaco. Accanto a ciò non si può non men-

zionare, tuttavia, che il sistema distributivo italiano (grossisti e farmacie) e i relativi interessi economici non sempre consentono di garantire la continuità terapeutica: alcuni generici di specifiche ditte, infatti, risultano spesso transitoriamente o territorialmente non disponibili nella catena distributiva e non è infrequente osservare che il farmacista dispensa il prodotto che ha nello scaffale o che ha acquistato con lo sconto maggiore.

## Bibliografia di riferimento

- AA. VV. Farmaci equivalenti: workshop AIFA, 27 marzo 2008. BIF XV, n. 3, 2008
- Anderson S, Hauck WW. Consideration of individual bioequivalence. *J Pharmacok Biopharm* 1990;18:259-73
- Eandi M, Della Pepa C. I farmaci "generici" in Italia: opportunità di ricerca e sviluppo di prodotti di qualità a prezzi competitivi. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2003;4(2):65-76
- Committee for medicinal products for human use. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/ Corr. January 2010
- Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin Ther* 2003;25:2875-90
- Nation RL, Sansom LN. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol Ther* 1994;62:41-55
- Pearce GA et al. Bioequivalence: how, why, and what does it really mean? *J Pharm Pract Res* 2004;34:195-200

# paziente HIV-sieropositiva

*Trichophyton rubrum* (Fig. 2).

Confermato il sospetto diagnostico di *Tinea corporis* (agente *Trichophyton rubrum*) in paziente sieropositiva, si avvia terapia con fluconazolo 100 mg/die per 15 giorni, che determina un progressivo miglioramento nelle 2 settimane successive, sino alla risoluzione del quadro.

## Conclusioni

Il coinvolgimento cutaneo in corso di infezione da HIV è un evento di elevato riscontro e la frequenza e la severità delle manifestazioni cutanee sono correlate al progressivo declino della risposta immune CD4 mediata (1). A questo proposito si ricorda che alcune infezioni del cavo orale appaiono così strettamente correlate al

progredire della malattia da poter essere considerate marker di immunodepressione e conseguente aumento della carica virale.

Le manifestazioni cutanee si evidenziano solitamente quando la conta dei CD4 è inferiore a 500 cell/mm<sup>3</sup> e le loro gravità, estensione e recidività, come prima accennato, sono direttamente proporzionali allo stato di immunodepressione (2).

Nei pazienti sieropositivi le infezioni micotiche da dermatofiti, lieviti appartenenti al genere *Candida* e muffe non dermatofitiche rappresentano alcune tra le infezioni cutanee di più frequente riscontro, tanto che in letteratura si segnala un'incidenza di infezioni da miceti in soggetti con HIV/AIDS varia-

bile dal 15% al 40% (2,3).

I principali agenti eziologici appartengono alle specie *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. ed *Epidermophyton* spp. e in particolare il *Trichophyton rubrum* è il principale responsabile delle tinee *pedis*, *cruris* e delle onicomicosi.

Caratteristiche proprie delle dermatomicosi nei pazienti con HIV/AIDS sono una scarsa/assente sintomatologia pruriginosa e una tendenza alla disseminazione e alla refrattarietà alle terapie topiche e sistemiche (3).

Con l'introduzione della terapia antiretrovirale (HAART), la prevalenza delle infezioni fungine nei pazienti affetti da HIV/AIDS si è progressivamente ridotta, mentre permane particolarmente importante la corretta scelta del principio antimicotico al fine di evitare potenziali interazioni proprio con i farmaci antiretrovirali.

La terapia delle micosi cutanee nel paziente sieropositivo in terapia antiretrovirale, pertanto, deve necessariamente essere effettuata con farmaci antifungini sistemici per i quali siano state dimostrate non solo un'efficacia sull'infezione micotica, ma anche l'assenza di effetti collaterali o interazioni con gli antiretrovirali.

Proprio perché, a parità di efficacia, presentano scarse tossicità e interazione con il citocromo P450 (1,3), i derivati triazolici, come il fluconazolo, sono da considerarsi farmaci di prima scelta nei pazienti sieropositivi.

## Bibliografia

1. Ramos-E-Silva M, Lima CM, Schechtman RC et al. Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol* 2010;28(2):217-25
2. Gregory N. Special patient populations: onychomycosis in the HIV-positive patient. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(3 Pt 2):S13-6
3. Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatol Ther* 2005;18(1):44-57

Caso clinico

# Vulvite micotica in adolescente trattata con fluconazolo

**Filippo Murina,**  
Servizio di Patologia Vulvare,  
Ospedale "V. Buzzi",  
Università degli Studi di Milano

La micosi vulvare è di frequente riscontro nelle ragazze, soprattutto in fase peri- o post-menarcale, e l'agente eziologico maggiormente rappresentato è la *Candida albicans* (isolata nell'85-95% degli esami colturali) che, in qualità di commensale dell'area genitale, diventa patogeno proprio grazie alle condizioni favorevoli locali, identificabili in umidità, aumentata sudorazione e ricorso a norme igienico-comportamentali non adeguate. Si presenta alla nostra

osservazione una ragazza di 12 anni che da circa 20 giorni presenta prurito e bruciore vulvare che si accentua dopo la minzione, accompagnati da costante perdita vaginale bianco-giallastra.

### Anamnesi

All'anamnesi si evidenzia un menarca comparso da 6 mesi. Non si rilevano allergie note a farmaci o altre sostanze né pregresse condizioni morbose. Inoltre si osserva come i sintomi si siano presentati gradualmente senza un apparente fattore scatenante. Infine si registra che la paziente è un'assidua frequentatrice della piscina.

### Iter diagnostico

L'esame obiettivo dei genitali esterni, in fase acuta, evidenzia un eritema diffuso di vestibolo vaginale, piccole labbra e solco interlabiale, oltre a microvescicolazione periferica in taluni punti con tendenza ulcerativa, associati a essudazione bianco-giallastra alle piccole labbra e ai solchi interlabiali (Fig. 1), tutte condizioni che fanno porre diagnosi di vulvite micotica.

### Terapia

La terapia della vulvite micotica nelle ragazze si pone 3 specifici obiettivi, ovvero eradicare la *Candida albicans* nell'ambiente vulvo-vaginale, controllare la sintomatologia e ripristina-



**FIGURA 1.** Eritema diffuso, microvescicolazione periferica ed essudazione bianco-giallastra



**FIGURA 2.** Normalizzazione del quadro con completa remissione della vulvite

re l'omeostasi della cute vulvare, per raggiungere i quali è possibile impiegare rispettivamente fluconazolo, corticosteroidi topici e creme emollienti e idratanti. Nel dettaglio la paziente è stata trattata con fluconazolo in regime posologico di 150 mg ogni 72 h per 3 dosi, che si è dimostrato efficace, comodo e molto ben tollerato (Fig. 2). A tale proposito si osserva che la dose di 150 mg di fluconazolo ripetuta a breve distanza di tempo (3 giorni) è in grado di determinare un'induzione alla remissione della vulvite micotica attraverso un meccanismo assimilabile a quello "depot"; una successiva dose a 7 giorni contribuisce all'eradicazione definitiva della *Candida* in sede vulvare o, quanto meno, al suo ridimensionamento a semplice commensale.

Cod. 15020294

J02AC01 **ELAZOR®**  
Fluconazolo

**Avantgarde** s.p.a.  
GRUPPO sigma-tau