

# Mucositi e infezioni orali da *Candida* chemio- e radioindotte: efficacia di una nuova formulazione topica di miconazolo

Claudio Arboscello

Azienda Ospedaliera, Ospedale San Paolo, Savona

Come riporta la nona edizione del volume “I numeri del cancro in Italia”, nato dalla collaborazione iniziale tra AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ed AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori), nel 2019 le diagnosi di tumori maligni stimate ammontano a 371.000 casi (196.000 uomini e 175.000 donne) <sup>1</sup>. Malgrado la tendenza a una lieve flessione di incidenza rispetto all'anno precedente, l'impatto delle neoplasie si mantiene di notevole importanza al punto che, insieme alle malattie cardiovascolari, esse sono responsabili del 65% della mortalità nazionale globale <sup>2</sup>. Questo dato rende poi ragione di un ricorso tuttora elevato alla radioterapia e chemioterapia, utilizzate in concomitanza o da sole sia per la cura primaria dei tumori, sia nel trattamento adiuvante post intervento chirurgico o come terapia palliativa per il miglioramento della qualità di vita o per un prolungamento della sopravvivenza dei pazienti <sup>3</sup>. Chemio- e radioterapia sono entrambe gravate da numerosi eventi avversi e debilitanti, dei quali i più frequenti si localizzano nella cavità orale, con un'incidenza variabile dal 30 al 100% dei pazienti oncologici <sup>3</sup>, e sono principalmente rappresentati da mucositi

e infezioni. Tra queste ultime, in particolare negli individui immunodepressi, la candidosi orofaringea (OPC) rappresenta indubbiamente una problematica frequente e impegnativa sotto il profilo clinico-assistenziale <sup>4</sup>. La sua comparsa è correlata sia al danno immediato prodotto dal trattamento a carico delle cellule sane della mucosa orale, sia, indirettamente, alla riduzione delle difese immunitarie, alla mielosoppressione e alla perdita dei componenti salivari <sup>5</sup>. La OPC, inoltre, causa dolore, xerostomia, difficoltà alla masticazione e alla deglutizione e, oltre a compromettere la qualità di vita del paziente, può anche ridurre la sua tolleranza alle terapie, imponendo rinvii o interruzioni dei cicli programmati <sup>6</sup>, con ripercussioni inevitabili sull'aderenza nel corso della fase di cura e di conseguenza sull'esito clinico e sulla prognosi.

In questo ambito assumono un ruolo fondamentale la prevenzione, primaria e secondaria, l'adozione di opportuni accorgimenti e la terapia di supporto.

## Aspetti patogenetici

La mucosite orale interessa più del 40% dei pazienti sottoposti a chemioterapia a

dosi standard e circa il 75% dei pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi ed è sostenuta da una patogenesi multifattoriale, a cui concorrono, in aggiunta alla già menzionata tossicità diretta delle terapie, la modificazione della flora microbica locale, il cambiamento del *turnover* cellulare e la risposta immunitaria sulla base di una concatenazione sequenziale di eventi mediati da citochine proinfiammatorie e da fattori individuali quali età, sesso, razza, compromissione sistemica, igiene orale, caratteristiche dell'epitelio, assetto nutrizionale, tipo di neoplasia, secchezza orale farmacologica, precedenti danni alla cavità orale, abitudine al fumo e predisposizione genetica (Fig. 1). La mucosite crea poi le condizioni predisponenti allo sviluppo della OPC <sup>7</sup>: la *Candida*, infatti, è un lievito commensale che colonizza l'80-90% delle lesioni mucositarie <sup>8</sup> (Fig. 2). Nello specifico va ricordato che la radioterapia può indurre sclerosi delle ghiandole salivari e la conseguente riduzione del flusso di saliva e dell'attività antifungina di quest'ultima facilita l'infezione da *Candida*; la chemioterapia, per contro, induce neutropenia, che si associa spesso a insorgenza di OPC acuta (Fig. 3).

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Arboscello C. Mucositi e infezioni orali da *Candida* chemio- e radioindotte: efficacia di una nuova formulazione topica di miconazolo. Rivista SIMG 2020;27(1):54-56.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Criteri e strategie di trattamento

L'OPC dovrebbe essere trattata sin dall'esordio della sintomatologia. I farmaci sistemici, benché più utilizzati, comportano elevati rischi di tossicità sistemica, interferenze farmacologiche e selezione di specie resistenti agli azoli. Le linee guida<sup>9</sup>, invece, suggeriscono, in prima linea, l'impiego di antimicotici topici ad ampio spettro, attivi su tutte le specie di *Candida*: fortemente raccomandate, e supportate da evidenze di elevata qualità, sono le compresse mucoadesive di miconazolo 50 mg, da applicare nella fossa canina una volta al giorno per 7-14 giorni, che rispondono ai requisiti di un preparato ideale e consentono di superare i limiti delle formulazioni topiche disponibili (Tab. I). Va sottolineato che, grazie al rilascio controllato del principio attivo, già con una sola applicazione<sup>10</sup>, la concentrazione salivare di miconazolo supera la concentrazione minima inibente (MIC) media di miconazolo per quasi l'intera giornata: questa caratte-

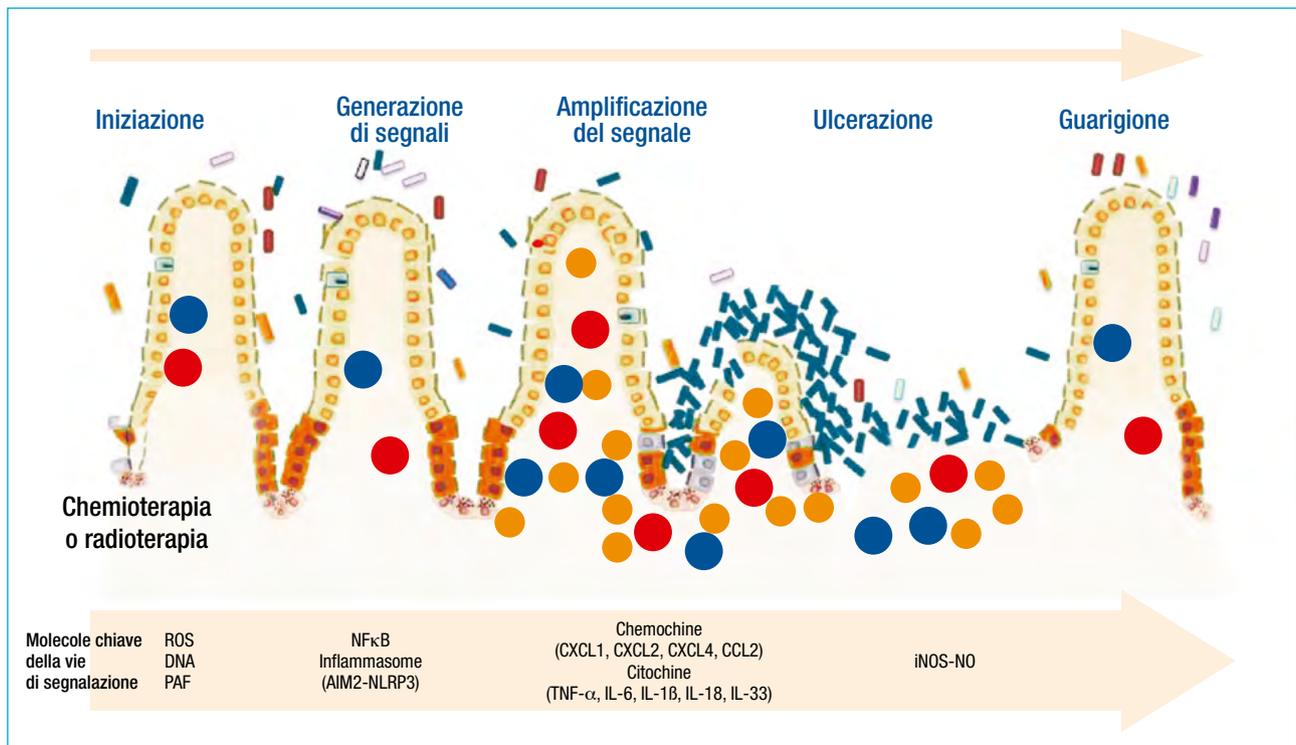
**TABELLA 1.**  
*Requisiti ideali di un antimicotico topico.*

Requisiti di un antimicotico ideale
• Dimostrata efficacia clinica su <i>Candida</i> già in fase precoce
• Ampio spettro di azione (ceppi "albicans" e "non albicans")
• Copertura farmacologica continuativa
• Monosomministrazione giornaliera
• Assenza di interazioni farmacologiche
• Ridotto rischio di insorgenza di resistenze
• Elevata concentrazione salivare

ristica farmacocinetica giustifica il razionale di impiego in monosomministrazione giornaliera. Altre prerogative importanti delle compresse mucoadesive di miconazolo 50 mg sono il ridotto assorbimento sistemico (dopo una singola dose la concentrazione plasmatica è inferiore a 0,4 mcg/ml nel 97% dei pazienti)<sup>11</sup>, l'assenza di zucchero, la bassa probabilità di interferenza con altri farmaci e la possibilità di impiego anche in presenza di ulcere orali o, grazie alla facile dissoluzione delle compresse, nei pazienti che lamentano xerostomia<sup>11</sup>.

Tra le numerose evidenze di particolare rilevanza è CANDIDOSCOPE<sup>4</sup>, uno studio francese multicentrico, osservazionale, longitudinale, prospettico e farmaco-epidemiologico, su 2.042 pazienti oncologici trattati con chemioterapia e/o radioterapia: rispetto all'utilizzo di sciacqui orali di nistatina in pazienti con tumore solido o linfoma, trattati con chemioterapia e/o radioterapia, con OPC, le percentuali di pazienti che hanno ritenuto il trattamento "efficace" o "molto efficace" sono risultate significativamente superiori per le compresse muco-

**FIGURA 1.**  
*Patogenesi della mucosite (da Menezes-Garcia et al., 2018, mod.)<sup>12</sup>.*



**FIGURA 2.**  
**Mucosite a chiazze.**



**FIGURA 3.**  
**Candidosi chemio-radioindotta.**



desive di miconazolo 50 mg (78,1%) rispetto a nistatina sciacqui orali (60%). Anche la *compliance* per le compresse mucoadesive

è risultata significativamente e drammaticamente più elevata (88 vs 18,8% per sciacqui orali di nistatina, che richiede 4-6 somministrazioni giornaliere).

### Conclusioni

Le compresse mucoadesive di miconazolo 50 mg offrono numerosi vantaggi rispetto alle altre formulazioni topiche, con particolare riguardo al maggior tempo di contatto con il principio attivo, fondamentale al fine dell'efficacia, e alla monosomministrazione giornaliera, che semplifica la gestione del trattamento e migliora la *compliance*.

### Bibliografia

- 1 I numeri del cancro in Italia 2019. Brescia: Intermedia Editore 2019.
- 2 Annuario Istat 2018. [www.istat.it/it/files/2018/12/C04.pdf](http://www.istat.it/it/files/2018/12/C04.pdf)
- 3 Ministero della Salute. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica, 2014. [www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2139\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf)
- 4 Gligorov J, Bastit L, Gervais H, et al.; Candidoscope Study Group. Prevalence and treatment management of oropharyngeal candidiasis in cancer patients: results of the French CANDIDOSCOPE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:532-9.
- 5 National Cancer Institute. PDQ® Cancer Information Summaries. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation.
- 6 O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al.

Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.

- 7 Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
- 8 Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3:446-51.
- 9 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
- 10 Cardot JM, Chaumont C, Dubray C, et al. Comparison of the pharmacokinetics of miconazole after administration via a bioadhesive slow release tablet and an oral gel to healthy male and female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:345-51.
- 11 Lalla RV, Bensadoun RJ. Miconazole mucoadhesive tablet for oropharyngeal candidiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:13-7.
- 12 Menezes-Garcia Z, Duque do Nascimento Arifa R, Tavares Fagundes C, et al. Mechanisms underlying chemotherapy-associated mucositis: the role of inflammatory mediators and potential therapeutic targets. *EMJ Gastroenterol* 2018;7:82-91.

### Bibliografia di riferimento

Vazquez JA, Sobel JD. Miconazole mucoadhesive tablets: a novel delivery system. *Clin Infect Dis* 2012;54:1480-4.