

ISSN 2499-5088

ipoc

Anno 4 · 1 · 2016

Periodico
di Attualità
sulla Clinica
e Terapia
delle Infezioni
nel Paziente
Critico

Infezioni nel Paziente Critico

a cura di
Francesco G. De Rosa

Cod. AINF-1102521-0007-CAN-BT-05/2018
Dep. AIFA 10/06/2016

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Anno 4 • Numero 1 • 2016

Editorial Board

Chiara Adembri
Francesco Cristini
Valerio del Bono
Maurizio Sanguinetti

Coordinamento di Redazione

Francesco Giuseppe De Rosa
*Prof. Associato, Malattie Infettive
Vice-Direttore,
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino
Ospedale Amedeo di Savoia,
Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino
E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it*

Direttore Responsabile

Paolo E. Zoncada

Autorizzazione Tribunale di Milano
n. 27 del 30/01/2014

Editore

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

SOMMARIO

- » **EDITORIALE** **3**
Francesco Giuseppe De Rosa

- » **Dalle Complicated Skin and Soft Tissue Infections (cSSTIs) alle Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSIs)** **6**
*Matteo Bassetti,
Alessia Carnelutti*

- » **CLSI ed EUCAST: teoria e pratica, metodo e refertazione** **20**
*Maurizio Sanguinetti,
Brunella Posteraro*

- » **Farmacologia e Health Technology Assessment degli antifungini** **34**
Dario Cattaneo

NORME REDAZIONALI

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style).

Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi.

Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia S.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD S.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.



© Copyright 2016 Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

Editoriale

Francesco Giuseppe De Rosa

Professore Associato, Malattie Infettive
Vice-Direttore, Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi di Torino

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza ormai comprende patogeni Gram-positivi e Gram-negativi ed è trasversale a diverse classi di antibiotici (beta-lattamine, fluorochinoloni, aminoglicosidi ma anche glicopeptidi e colistina), con multipli fenotipi di resistenza soprattutto in Gram-negativi come *P. aeruginosa*, *A. baumannii* e *K. pneumoniae* carbapenemasi-produttrice: MDR (multi-drug resistant), XDR (extremely drug-resistant) e TDR (totally drug-resistant) (1). Ciononostante, nuovi traguardi sono all'orizzonte nel campo delle malattie infettive, con percorsi diagnostici e terapeutici rinnovati sotto la guida della crescente esigenza di programmi multidisciplinari di *antimicrobial stewardship* dedicati alle sindromi infettive di interesse nosocomiale, ai reparti o alle principali molecole ritenute *driver* di antibiotico-resistenza, come i carbapenemi (2-5). Nuovi programmi di innovazione terapeutica sono stimolati dall'Industria Farmaceutica e da Istituzioni pubbliche come ad esempio il Programma ND4BB dell'Unione Europea (URL: <http://www.imi.europa.eu/content/nd4bb>) o come il Programma "10x20" supportato dall'IDSA (Infectious Diseases Society of America) (6).

Negli ultimi cinque anni abbiamo delineato nuove strategie terapeutiche nelle infezioni fungine invasive, sia *pre-emptive* che *presumptive* in aggiunta alla terapia empirica e mirata ed alla profilassi antifungina nei pazienti ad alto rischio, con la crescente utilità dei marcatori solubili di infezione come il beta-glucano (7).

Abbiamo confermato la necessità di puntare alla sensibilità diagnostica come virtù per ottimizzare la terapia appropriata e la necessità di incrementare la specificità diagnostica per sospendere o semplificare (*de-escalation*) terapie antibiotiche empiriche ad ampio spettro (8).

Siamo sempre più impegnati in collaborazioni multidisciplinari e riunioni di *audit* con i Colleghi intensivisti, oncoematologi, internisti. Siamo di nuovo fiduciosi nel futuro per la disponibilità di nuove molecole con migliore attività microbiologica e rinnovate strategie terapeutiche includenti concetti di *health technology assessment* (HTA). Nuovi orizzonti si dischiudono e l'infettivologo deve essere pronto e preparato come diagnosta, creativo nell'utilizzo di vecchie e nuove molecole come terapeuta, prezioso interlocutore

per il microbiologo, il farmacista, il farmacologo, l'igienista ospedaliero e la Direzione Sanitaria.

Abbiamo quindi chiesto ad Illustri Colleghi dei contributi su argomenti attuali. Il Prof. Matteo Bassetti presenta una rassegna sulle infezioni di cute e tessuti molli per mettere in luce le novità nelle definizioni e nella terapia. Il Prof. Maurizio Sanguinetti ci guida nei meandri della metodologia che ha suggerito la rivoluzione EUCAST del 2012, svelandoci i segreti che quotidianamente richiedono la comprensione delle due metodologie per l'interpretazione delle categorie di sensibilità antimicrobica.

Infine, il Dott. Dario Cattaneo ci conferma l'importanza della farmacologia degli antifungini nella pratica clinica e ci presenta alcuni concetti e termini dell'HTA, in maniera tale da non farci cogliere impreparati nel percorso di comprensione delle logiche della spesa sanitaria.

Il 2016 ed il 2017 saranno ricchi di nuove opportunità terapeutiche, come il tedizolid, la dalbavancina, il ceftolozane-tazobactam, il ceftobiprole. Alcune molecole sono in fase 2 o 3 di sperimentazione, come ad esempio la plazomicina e nuove combinazioni di beta-lattamine con inibitori delle beta-lattamasi, includendo il ceftazidime-avibactam (9). La disponibilità di nuove molecole richiederà un utilizzo delle nuove molecole sapiente e misurato, con la crescente consapevolezza che la terapia antimicrobica e la resistenza antimicrobica sono legati tra di loro come la luce e l'ombra. Lo specialista infettivologo, l'infettivologo clinico e il consulente infettivologo dovranno riconquistare la fiducia di tanti colleghi e reparti nei quali i pazienti hanno urgente bisogno di puntualizzazioni diagnostico-terapeutiche, sia nell'ottica della sensibilità che della specificità diagnostica: una sfida sicuramente non facile.

L'*antimicrobial stewardship* e l'HTA vanno considerati quotidianamente in una Disciplina clinica con riferimenti internistici e coinvolgimento di vari reparti e specialisti, con pazienti sempre più complessi: l'infettivologo ha già iniziato un percorso indirizzato non solo come prezioso interlocutore di un team multidisciplinare ma anche come valido componente di un team che lavora anche con indicatori "metrici" per la caratterizzazione quantitativa di vari fenomeni, condizioni morbose, terapie ed *outcome* clinici (guarigione clinica, guarigione microbiologica).

»» Bibliografia

1. Rossolini GM, Arena F, Pecile P, Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis. *Curr Opin Pharmacol.* 2014; 18: 56-60.
2. Giannella M, Tedeschi S, Bartoletti M, Viale P. Prevention of infections in nursing homes: antibiotic prophylaxis versus infection control and antimicrobial stewardship measures. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14: 219-30.
3. Aguado JM, Anttila VJ, Galperine T, Goldenberg SD, Gwynn S, Jenkins D, Norén

- T, Petrosillo N, Seifert H, Stallmach A, Warren T, Wenisch C. CDI Consensus Consortium. Highlighting clinical needs in *Clostridium difficile* infection: the views of European healthcare professionals at the front line. *J Hosp Infect.* 2015; 90: 117-25.
4. De Rosa FG, Corcione S, Raviolo S, Montrucchio C, Aldieri C, Pagani N, Di Perri G. Candidemia, and infections by *Clostridium difficile* and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: new enteropathogenetic opportunistic syndromes? *Infez Med.* 2015; 23: 105-16.
 5. Corcione S, Pagani N, Forni N, Di Perri G, De Rosa FG. Start Smart With Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 1033-4.
 6. IDSA. Infectious Diseases Society of America: The 10'20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1081-3.
 7. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, del Bono V, Cristini F, Tascini C, Bassetti M, Viale P. ITALIC Group. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection.* 2014; 42: 263-79.
 8. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, Tacey M, Timsit JF, Leone M, Zahar JR, De Waele J. Working Group for Antimicrobial Use in the ICU. A systematic review of the definitions, determinants and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2015 Dec 23. pii: civ1199. [Epub ahead of print].
 9. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2013; 12: 22-8.

Dalle *Complicated Skin and Soft Tissue Infections* (cSSTIs) alle *Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections* (ABSSSIs)

Matteo Bassetti, Alessia Carnelutti

Clinica di Malattie Infettive

Azienda Ospedaliero-Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

►► Introduzione

La progressiva diffusione in tutto il mondo di ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) ha costituito negli ultimi anni la spinta per lo sviluppo di numerosi nuovi antibiotici con attività prioritaria nei confronti di MRSA e dei Gram-positivi in generale. Le infezioni della cute e dei tessuti molli rappresentano uno dei principali ambiti di utilizzo di questi nuovi antibiotici, molti dei quali sono già stati approvati proprio per questa indicazione.

Ad oggi, però, nessuno studio di fase 3 ha dimostrato la maggiore efficacia di una molecola rispetto ad un'altra, e tutti *gli studi* registrativi avevano come obiettivo la dimostrazione della non-inferiorità. Uno dei principali limiti di questi studi risiede nel fatto che la popolazione studiata era eterogenea per tipologia di pazienti coinvolti, gravità clinica ed eziologia microbica. Per questo motivo nel 2013 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha introdotto la nuova definizione "*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections* (ABSSSIs)", con lo scopo di uniformare i criteri per il disegno degli studi clinici e facilitare la valutazione dell'efficacia clinica dei nuovi antibiotici.

In questo articolo analizzeremo gli aspetti principali della nuova definizione ABSSSIs, sottolineandone le implicazioni per la pratica clinica e le differenze rispetto alla definizione precedentemente utilizzata. Inoltre, descriveremo le nuove opzioni terapeutiche disponibili per le infezioni di cute e tessuti molli, con particolare riferimento a quelle sostenute da MRSA.

» Dalle *Complicated Skin and Soft Tissue Infections* (cSSTIs) alle ABSSSIs

Definizioni

La storica definizione di infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI) includeva un gruppo di patologie molto eterogeneo. Infatti, in questa classificazione rientravano sia il paziente giovane senza co-morbidità con un'infezione grave sia il paziente anziano e/o con plurime co-morbidità con un'infezione meno grave. Inoltre erano comprese le infezioni tipicamente sostenute da patogeni Gram-positivi (erisipela, cellulite) così come quelle che possono avere un'eziologia polimicrobica con frequente coinvolgimento di germi Gram-negativi (infezioni di piede diabetico, ulcere croniche, ustioni) (1). In considerazione degli inevitabili *bias* che tale eterogeneità portava con sé, nel 2013 la FDA ha pubblicato delle linee guida per lo sviluppo dei protocolli per gli studi clinici, indirizzate all'industria farmaceutica, introducendo la nuova definizione ABSSSIs. I punti-chiave sono due: la

Tabella 1 - Differenze cliniche tra la vecchia (cSSTIs) e la nuova (ABSSSIs) definizione delle infezioni di cute e tessuti molli.

	cSSTIs	ABSSSIs
Patologie incluse	<ul style="list-style-type: none"> - Erisipela/cellulite - Infezioni di ferita - Ascessi cutanei maggiori - Ulcere croniche - Infezioni di piede diabetico - Infezioni da morso (umano o animale) - Ustioni - Fascite necrotizzante e gangrena 	<ul style="list-style-type: none"> - Erisipela/cellulite - Infezioni di ferita - Ascessi cutanei maggiori
Gravità clinica	<ul style="list-style-type: none"> - Tutti i quadri clinici, ad eccezione delle infezioni superficiali e non complicate, in assenza di manifestazioni sistemiche di infezione e di comorbidità di rilievo 	<ul style="list-style-type: none"> - Area della lesione (definita dalla presenza di eritema, edema o infiltrazione) di almeno 75 cm², con o senza manifestazioni sistemiche
Microbiologia	<ul style="list-style-type: none"> - Gram-positivi (MSSA, MRSA, streptococchi) - Gram-negativi (più frequentemente <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ed <i>Escherichia coli</i>) - Anaerobi 	<ul style="list-style-type: none"> - Prevalentemente Gram-positivi (MSSA, MRSA e streptococchi)
Risposta clinica	<ul style="list-style-type: none"> - A 14 giorni - Assenti criteri oggettivi per la valutazione della risposta clinica 	<ul style="list-style-type: none"> - A 48-72 ore - Definita dalla riduzione dell'area della lesione di almeno il 20%

selezione di un gruppo omogeneo di quadri clinici e l'introduzione di criteri stringenti per la valutazione della risposta alla terapia antibiotica (2). La *Tabella 1* descrive le principali differenze tra cSSTIs e ABSSSIs.

Gli unici tipi di infezione inclusi nelle ABSSSIs e considerati per l'arruolamento negli studi clinici sono la cellulite/erisipela, le infezioni di ferita e gli accessi cutanei maggiori; inoltre, l'area di tali infezioni, definita dalla presenza di eritema, edema o infiltrazione dei tessuti, deve interessare una superficie corporea di almeno 75 cm². L'*obiettivo (endpoint)* primario per la valutazione dell'efficacia della terapia antibiotica è stabilito sulla base della risposta clinica a 48-72 ore, definita dalla riduzione dell'area della lesione di almeno il 20% rispetto al *baseline*. La risposta clinica a 7-14 giorni, che storicamente aveva rappresentato l'*endpoint* primario della maggior parte degli studi, sulla base delle nuove raccomandazioni rappresenta invece un *endpoint* secondario (2). Dalle ABSSSIs rimangono escluse le ulcere croniche e le infezioni di piede diabetico, le infezioni da morso (umano o animale), le ustioni, la fascite necrotizzante e la gangrena. Se si considera che la presenza di co-morbidità mediche che potrebbero alterare la valutazione dell'*endpoint* primario (ad esempio la neutropenia) e la diagnosi di una sospetta o accertata osteomielite o artrite settica costituiscono ulteriori criteri di esclusione, risulta evidente come uno dei limiti principali della definizione ABSSSIs sia rappresentato dalla difficoltà di trasferire i criteri stringenti utilizzati per gli studi nella pratica clinica quotidiana, caratterizzata per sua stessa natura da una maggiore eterogeneità per tipologia di pazienti e di quadri clinici.

Microbiologia

In tutto il mondo *S. aureus* è il patogeno più frequentemente coinvolto nelle infezioni di cute e tessuti molli, e la sua variante meticillino-resistente, che in Europa è responsabile di circa il 20% dei casi, rappresenta attualmente il principale problema clinico (3). Recenti dati epidemiologici provenienti dall'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)* mostrano che i tassi di meticillino-resistenza in *S. aureus* sono molto variabili tra i diversi Paesi, con percentuali inferiori al 5% nei Paesi Scandinavi, Danimarca e Islanda e superiori al 25% in Italia, Grecia e Portogallo, in particolare in Italia negli ultimi anni si è raggiunto un plateau interno del 30% (4).

Storicamente *S. aureus* è sempre stato considerato un tipico patogeno nosocomiale, ma negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo incremento dei casi di infezione di cute e tessuti molli sostenuti da MRSA, anche in ambito comunitario. In questo contesto lo scenario più comune è quello delle infezioni "associate alle pratiche assistenziali", che si verificano in pazienti gestiti a livello territoriale, ma che presentano problematiche cliniche

complesse e hanno frequenti contatti con l'ambiente sanitario (5, 6). Un ulteriore problema è rappresentato dalla crescente diffusione del *community-acquired* MRSA (CA-MRSA), che tipicamente è responsabile di infezioni di cute e tessuti molli in individui giovani e senza comorbidità di rilievo, che non hanno alcun contatto con l'ambiente sanitario e che non presentano i classici fattori di rischio per MRSA. La principale caratteristica del CA-MRSA è la produzione di una esotossina [denominata "leucocidina di *Panton-Valentine* (PLV)] in grado di indurre necrosi tissutale e di rendere il patogeno particolarmente virulento. Il CA-MRSA è ancora poco diffuso in Europa e molto poco in Italia, mentre rappresenta un serio problema di salute pubblica negli Stati Uniti (7).

Nella pratica clinica anche i patogeni Gram-negativi rivestono un ruolo rilevante, e dati epidemiologici recenti mostrano che nelle infezioni di cute e tessuti molli *Pseudomonas aeruginosa* è il secondo patogeno isolato per frequenza, seguito da *Escherichia coli*. Tuttavia, tali patogeni sono tipicamente coinvolti nelle infezioni polimicrobiche di ulcere croniche e piede diabetico, quadri clinici che rimangono esclusi dal gruppo delle ABSSSIs. La definizione ABSSSIs, infatti, è funzionale allo studio degli antibiotici con attività anti-MRSA ed è costruita in modo da selezionare una popolazione che presenta uno spettro di infezioni in cui *S. aureus*, insieme alla sua variante meticillino-resistente, è il patogeno in larga parte prevalente, insieme ad altri Gram-positivi, quali gli streptococchi.

»»» Approccio terapeutico

La *Infectious Disease Society of America* (IDSA) ha recentemente pubblicato delle linee guida per la diagnosi e la gestione delle infezioni di cute e tessuti molli, indicando nell'avvio di una terapia antibiotica adeguata, unitamente ad un adeguato *source control*, i cardini dell'approccio terapeutico (8). Le infezioni vengono classificate in base a due aspetti clinici: la distinzione tra infezioni purulente e non purulente e la stratificazione dei pazienti in base a criteri di gravità clinica.

L'incisione e il drenaggio delle raccolte ascessuali con l'invio di campioni per l'esame colturale è fortemente raccomandato per tutte le infezioni a carattere purulento.

Per le infezioni non purulente, invece, l'approccio chirurgico è suggerito in prima istanza solo nelle infezioni gravi e necrotizzanti.

In generale è raccomandato l'avvio di una terapia empirico-ragionata ad ampio spettro, seguita da una terapia mirata non appena disponibile l'esito dell'esame colturale con i test di sensibilità *in vitro*. Un approccio basato sull'*escalation* di terapia può essere riservato ai pazienti senza chiari fattori di rischio per patogeni resistenti e in assenza di criteri di gravità clinica.

Source control

Nelle infezioni a carattere purulento, così come nelle gravi infezioni necrotizzanti, l'approccio chirurgico con il drenaggio delle raccolte e/o la rimozione del tessuto necrotico rappresenta il cardine della terapia. Nel caso delle raccolte ascessuali l'ecografia rappresenta un esame semplice e adeguato per una prima stratificazione dei pazienti che necessitano di un approccio chirurgico. Nelle raccolte profonde e nelle infezioni necrotizzanti, la Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (MdC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) sono invece gli esami di scelta (8). Oltre ad essere fondamentale ai fini terapeutici, l'approccio chirurgico riveste un ruolo di primaria importanza anche per la diagnosi microbiologica. La coltura del pus e/o delle biopsie tissutali prelevate in sede intraoperatoria è infatti l'esame più adeguato per la diagnosi microbiologica, pur risultando positivo in meno del 50% dei casi. Al contrario, il tampone cutaneo superficiale non permette di discriminare tra i patogeni responsabili dell'infezione e quelli che rivestono il solo ruolo di colonizzanti; le emocolture infine sono positive in meno del 5% dei casi nei pazienti con erisipela e/o cellulite (8, 9).

Terapia empirica

L'avvio di una terapia antibiotica inadeguata nelle infezioni della cute e tessuti molli si associa non solo ad un incremento delle recidive, dei tassi di re-ospedalizzazione e della mortalità, ma anche ad un aumento delle giornate medie di degenza e quindi dei costi sanitari totali (10, 11). Inoltre, la prescrizione di una terapia inefficace è un fattore di rischio indipendente per il fallimento clinico (12). Sulla base di questi dati FDA ha introdotto dei criteri per la valutazione precoce (entro 72 ore) della risposta alla terapia antibiotica, allo scopo di ridurre i giorni di terapia inappropriata e il rischio di fallimento terapeutico. Un recente studio di Garau et al. ha analizzato la gestione clinica delle infezioni di cute e tessuti molli in ambito ospedaliero in Europa, valutando una casistica di quasi 2.000 pazienti; lo studio ha evidenziato che nella pratica clinica la terapia antibiotica empirica iniziale viene modificata in più del 40% dei casi, e il motivo più frequente è rappresentato dal fallimento clinico (13). I beta lattamici sono la classe di antibiotici più utilizzata come terapia empirica e vengono prescritti in più del 60% dei pazienti. Antibiotici ad attività anti-MRSA, da soli o in terapia di associazione, vengono invece prescritti empiricamente in meno del 10% dei casi, nonostante un *trend* in progressivo incremento dei tassi di meticillino-resistenza in *S. aureus* negli stessi paesi oggetto dello studio (13).

A giustificare la discrepanza tra lo scarso utilizzo empirico di farmaci ad attività anti-MRSA e il progressivo incremento delle infezioni sostenute da MRSA concorrono diversi elementi. Innanzitutto, pur essendo noti numerosi fattori che si associano all'acquisizione di infezioni sostenute da MRSA,

nella pratica quotidiana è difficile identificare i pazienti che hanno dei quadri clinici sostenuti da questo patogeno. La maggior parte dei fattori di rischio, infatti, è generica e non esistono al momento algoritmi che permettano di stratificare i pazienti in modo adeguato. I fattori di rischio per l'acquisizione di infezioni sostenute da MRSA sono elencati nella *Tabella 2* (14). D'altro canto, la scelta di avviare empiricamente una terapia antibiotica attiva nei confronti di MRSA ha numerose implicazioni, sia di tipo medico sia di tipo economico. Vancomicina, che è il farmaco ad attività anti-MRSA tuttora più utilizzato nel mondo, presenta infatti diverse caratteristiche che la rendono poco maneggevole nella pratica clinica. Il principale problema è rappresentato dalla necessità di dosarne le concentrazioni plasmatiche al fine di massimizzarne l'efficacia e ridurne la nefrotossicità, che costituisce un problema soprattutto nei pazienti anziani, con multiple comorbidità e/o insufficienza renale pre-esistente (15). Inoltre, negli ultimi anni è stato descritto un progressivo incremento dei valori delle Minime Concentrazioni Inibenti (MIC) per vancomicina in MRSA (fenomeno noto come "deriva delle MIC", o *MIC-creep*), e vi è evidenza che l'efficacia di vancomicina sia ridotta quando MRSA presenta una MIC per vancomicina >1 ; pertanto, in questo contesto la scelta di un farmaco alternativo è fortemente raccomandata (16).

Daptomicina appartiene alla classe dei lipoglicopeptidi e rappresenta una valida alternativa terapeutica a vancomicina nei pazienti ospedalizzati. Daptomicina, infatti, possiede una rapida attività battericida di tipo concentrazione-dipendente e ha dimostrato di essere efficace nella terapia delle infezioni di cute e tessuti molli, con un ottimo profilo di tollerabilità (17). Inoltre, una recente meta-analisi suggerisce che l'utilizzo di daptomicina potrebbe determinare *outcome* clinici migliori rispetto a vancomicina, seb-

Tabella 2 - Fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni di cute e tessuti molli sostenute da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA).

Precedente colonizzazione da MRSA Precedente infezione sostenuta da MRSA Acquisizione ospedaliera o "associata alle pratiche sanitarie" [*] Recente ospedalizzazione Recente assunzione di terapia antibiotica Età avanzata Ulcere croniche Malattie internistiche croniche (diabete mellito, malattie cardiovascolari, vasculopatie croniche, insufficienza renale cronica)
--

*: le infezioni sono definite "associate alle pratiche sanitarie" in presenza di almeno uno dei seguenti criteri: 1) degenza in casa di riposo o strutture a bassa intensità di cura durante gli ultimi 30 giorni; 2) ricovero ospedaliero per almeno 48 ore durante gli ultimi 90 giorni; 3) emodialisi durante gli ultimi 30 giorni; 4) chemioterapia per via endovenosa durante gli ultimi 30 giorni; 5) somministrazione di terapia per via endovenosa o di nutrizione enterale, medicazione di ferite o altro genere di assistenza domiciliare durante gli ultimi 30 giorni.

bene ad oggi non vi siano studi randomizzati controllati che confermino tale dato (18). Vi è dibattito nella comunità scientifica in merito a quale sia il dosaggio più adeguato. Diversi studi suggeriscono che elevati dosaggi di daptomicina (8-10 mg/kg/die)* potrebbero essere più efficaci del dosaggio standard (4-6 mg/kg/die), sia nel contesto delle infezioni di cute e tessuti molli sia delle batteriemie (19, 20). Inoltre, l'utilizzo di dosaggi elevati di daptomicina* sembra ridurre in modo significativo il rischio di sviluppo di resistenze, che rappresentano un grave problema clinico emergente (21). Ceftarolina è il primo antibiotico beta-lattamico ad attività anti-MRSA ad essere stato approvato negli Stati Uniti e in Europa per la terapia delle infezioni complicate di cute e tessuti molli, oltre che per il trattamento della polmonite ad acquisizione comunitaria. Il vantaggio maggiore di ceftarolina è il suo ampio spettro d'azione, che, oltre a MRSA, include la maggior parte dei patogeni Gram-negativi [ad eccezione di *Pseudomonas aeruginosa* e delle *Enterobacteriaceae* produttrici di enzimi *Extended Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL)] (22, 23).

In virtù di questa sua caratteristica, ceftarolina può essere considerata una terapia antibiotica empirica di prima scelta nei pazienti con un elevato sospetto di infezione polimicrobica. Un recente studio *real-life* ha infatti dimostrato che ceftarolina si associa a buoni *outcome* clinici in più dell'80% dei casi nei pazienti con infezioni di piede diabetico, anche in presenza di elevate percentuali di infezioni sostenute da MRSA e di pazienti con precedente fallimento terapeutico a regimi antibiotici alternativi (in genere vancomicina e/o piperacillina/tazobactam) (24). Quando vi è il sospetto di un'infezione polimicrobica in un paziente con fattori di rischio per patogeni Gram-negativi produttori di ESBL o per MRSA, può essere considerato l'utilizzo di tigeciclina (25, 26).

Tutti questi farmaci rappresentano valide opzioni terapeutiche per la terapia empirica delle infezioni gravi di cute e tessuti molli nei pazienti con fattori di rischio per MRSA per l'elevata efficacia clinica e l'ottimo profilo di tollerabilità, ma il loro impiego nella pratica clinica è ancora limitato, soprattutto a causa dei costi elevati.

Terapia mirata

Dati recenti dimostrano che nei pazienti con infezioni di cute e tessuti molli la *de-escalation* da una terapia antibiotica ad ampio spettro ad una terapia mirata e/o per via orale basata sull'esito degli esami microbiologici si associa non solo ad una significativa riduzione dei giorni di terapia, ma anche della durata media del ricovero e dei costi sanitari totali (27). In Europa, tuttavia, una *de-escalation* di terapia viene attuata in meno di un terzo dei

*La posologia raccomandata in pazienti adulti con cSSTI è 4 mg/kg ogni 24 ore (senza concomitante batteriemia da *S. aureus*) o 6 mg/kg ogni 24 ore (con concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*).

pazienti nella pratica clinica (13). Inoltre, la durata media del ricovero ospedaliero per i pazienti con infezioni di cute e tessuti molli è $18,5 \pm 19,9$ giorni, nonostante la stabilità clinica venga raggiunta in media in $9,7 \pm 11,2$ giorni (13).

Diversi fattori contribuiscono a ridurre in modo significativo il numero di casi nei quali sia possibile attuare una rapida *de-escalation*, con passaggio a terapia antibiotica orale e dimissione precoce del paziente. Parte del problema risiede sicuramente nella difficoltà di ottenere una diagnosi microbiologica che, complessivamente, viene raggiunta in meno della metà dei casi (13). Di conseguenza, è difficile pensare ad una *de-escalation* di terapia in tutti i pazienti senza un isolamento microbiologico che presentino dei fattori di rischio per MRSA, soprattutto quando il quadro clinico d'esordio è grave. Quando invece vi è una diagnosi microbiologica che conferma la presenza di MRSA, l'unico antibiotico disponibile *per os* è linezolid, che, ad oggi, rappresenta il farmaco di prima scelta in questo contesto in considerazione dell'elevato volume di distribuzione, dei bassi tassi di resistenza e della buona tollerabilità per durate di terapia inferiori alle due settimane (14).

La formulazione orale è risultata efficace tanto quanto quella endovenosa, senza alcun impatto sull'esito clinico della terapia (28). Inoltre, l'utilizzo di linezolid si associa a una riduzione dei giorni di degenza e della durata della terapia antibiotica endovenosa rispetto ai pazienti trattati con vancomicina, a fronte di tassi superiori di efficacia sia dal punto di vista clinico che microbiologico (29, 30).

Vi sono tuttavia dei fattori limitanti l'utilizzo di linezolid nella pratica clinica, soprattutto nei pazienti gestiti a domicilio. Linezolid, infatti, può associarsi allo sviluppo di effetti collaterali di tipo ematologico, primo tra tutti la piastrinopenia, soprattutto nei pazienti trattati per più di due settimane e/o quando i livelli plasmatici sono elevati (superiori a 8 mg/L); per tale motivo è raccomandabile dosare i livelli plasmatici del farmaco, ma la metodica è al momento disponibile di *routine* solo in una minoranza di contesti clinici (31, 32). Linezolid, inoltre, inibendo il sistema della mono-amminossidasi (MAO), potenzia in modo significativo l'effetto degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e degli altri farmaci ad attività serotonergica; pertanto, l'utilizzo concomitante dei due farmaci è sconsigliabile, soprattutto in assenza di stretta osservazione medica (33).

»»» Ruolo dei nuovi antibiotici

Il progressivo aumento dei tassi di meticillino-resistenza in *S. aureus* ha rappresentato negli ultimi anni la spinta per lo sviluppo di nuovi antibiotici con attività anti-MRSA; tali farmaci ampliano notevolmente lo spettro di opzioni terapeutiche per le infezioni di cute e tessuti molli in cui il coinvol-

gimento di MRSA sia sospetto o accertato, con notevoli implicazioni per la pratica clinica.

Tedizolid appartiene, insieme a linezolid, alla famiglia degli oxazolidinoni ed è stato approvato da FDA e dall'European Medicines Agency (EMA) per la terapia delle infezioni di cute e tessuti molli. I maggiori vantaggi di tedizolid rispetto a linezolid sono rappresentati dal minor rischio di sviluppo di effetti avversi di tipo ematologico e dall'assenza di interazioni farmacologiche significative con i farmaci serotoninergici, dal momento che non determina l'inibizione del sistema delle MAO (34, 35). Inoltre, tedizolid

Tabella 3 - Caratteristiche dei farmaci disponibili per la terapia delle infezioni di cute e tessuti molli con attività anti-MRSA.

Antibiotico	Spettro d'azione	Dosaggio e via di somministrazione	Modifiche nell'insufficienza renale	Modifiche nell'insufficienza epatica	Effetti collaterali
Vancomicina	Gram-positivi	2 g (dose da carico), poi 1 g ogni 12 ore (ev)	Adeguamento della dose sulla base della ClCr	Nessuna	Insufficienza renale, reazione da infusione ("sindrome dell'uomo rosso"), alterazioni dell'emocromo (citopenia, eosinofilia), alterazione degli enzimi epatici
Daptomicina	Gram-positivi	8-10 mg/kg ogni 24 ore (ev) ¹	CrCl <30 ml/min: 8-10 mg/kg ogni 48 ore ²	Nessuna	Aumento (reversibile) di CPK, polmonite eosinofila (rara)
Ceftarolina fosamil	Gram-positivi (ad eccezione di <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>faecium</i>) e Gram-negativi (escluse la Enterobacteriaceae produttrici di ESBL e <i>P. aeruginosa</i>)	600 mg ogni 12 ore (ev)	ClCr 30-50 ml/min: 400 mg ogni 12 ore; non sono disponibili dati sufficienti per ClCr <30 ml/min e insufficienza renale in fase dialitica	Nessuna	Rash cutaneo, diarrea, nausea, vomito, dolore addominale, alterazione degli enzimi epatici, flebite, test di Coombs positivo
Tigeciclina	Gram-positivi e Gram-negativi (incluse le Enterobacteriaceae produttrici di ESBL, <i>Acinetobacter baumannii</i> MDR e <i>Klebsiella pneumoniae</i> produttrice di KPC)	100 mg (dose da carico), seguita da 50 mg ogni 12 ore (ev)	Nessuna	Nessuna	Nausea e vomito

Linezolid	Gram positivi	600 mg ogni 12 ore (ev o orale)	Nessuna	Nessuna	Nausea, vomito, diarrea, cefalea, mielosoppressione (reversibile), acidosi lattica, neuropatia, inibizione delle MAO (rischio di sindrome serotoninergica se somministrato insieme a farmaci serotoninergici o adrenergici)
Tedizolid	Gram-positivi	200 mg ogni 24 ore (ev o orale)	Nessuna	Nessuna	Nausea, vomito, diarrea, cefalea, mielosoppressione, neuropatia
Oritavancina	Gram-positivi	1200 mg (dose singola) (ev)	Nessuna (ma non sono disponibili dati per CrCl <29 ml/min)	Nessuna nell'insufficienza epatica lieve-moderata; non ci sono dati disponibili nei pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C)	Cefalea, nausea, vomito, ascessi cutanei, diarrea, reazioni da infusione
Dalbavancina		1000 mg seguiti da 500 mg dopo una settimana o 1500 mg (dose singola) (ev)	Nessuna per CrCl >30 mL/min e in corso di dialisi; se CrCl <30 mL/min, è raccomandata la riduzione del dosaggio (750 mg seguiti da 375 mg dopo una settimana)	Nessuna nell'insufficienza epatica lieve-moderata; non ci sono dati disponibili nei pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C)	Nausea, diarrea, vomito, cefalea, alterazione degli enzimi epatici, rash cutaneo

CrCl: clearance della creatinina; ESBL: extended-spectrum beta-lactamase; MDR: multi-drug resistant; ev: endovena.

¹La posologia raccomandata in pazienti adulti con cSSTI è 4 mg/kg ogni 24 ore (senza concomitante batteriemia da *S. aureus*) o 6 mg/kg ogni 24 ore (con concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*);

²Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per la somministrazione di caspofungin in pazienti con compromissione epatica.

ha un'emivita approssimativamente doppia rispetto a quella del linezolid, permettendo la monosomministrazione giornaliera (36).

Di conseguenza, l'introduzione di tedizolid potrebbe facilitare la *de-escalation* orale anche in pazienti nei quali la somministrazione di linezolid è sconsigliabile per il rischio di sviluppare effetti collaterali e/o interazioni farmacologiche.

Dalbavancina e oritavancina appartengono invece alla famiglia dei nuovi lipoglicopeptidi, ed esercitano una rapida azione battericida di tipo concentrazione-dipendente nei confronti dei germi Gram-positivi, incluso MRSA

(37, 38). La caratteristica peculiare di tali farmaci è la loro lunga emivita, che garantisce concentrazioni plasmatiche adeguate per molti giorni, rendendo quindi possibile la somministrazione mono-settimanale.

Oritavancina è stata approvata in Europa per la terapia delle infezioni di cute e tessuti molli a Gennaio 2015. Una singola dose da 1.200 mg somministrata per via endovenosa in tre ore è risultata non inferiore rispetto a 7-10 giorni di terapia standard con vancomicina negli studi registrativi (SOLO I e SOLO II) (39, 40). Oritavancina inoltre è ben tollerata, e gli effetti collaterali più comunemente riportati sono nausea, cefalea, vomito e diarrea (39, 40). Dalbavancina è stata approvata in Europa a marzo 2015 al dosaggio di 1.000 mg seguiti, dopo una settimana, da una seconda dose da 500 mg, entrambe somministrate per via endovenosa in 30 minuti.

Tuttavia, uno studio pubblicato di recente dimostra che un'unica e singola somministrazione di 1.500 mg di dalbavancina non è inferiore rispetto alla posologia standard in termini di *outcome* clinico a 72 ore, 14 e 28 giorni. Inoltre, non si sono evidenziate differenze significative in termini di tossicità tra i due regimi terapeutici (41).

Dalbavancina ha dimostrato di avere un'ottima penetrazione a livello osseo, e la mono-somministrazione settimanale potrebbe in futuro rappresentare un'interessante opzione terapeutica anche per il trattamento delle osteomieliti (42). Grazie alla possibilità della somministrazione di una singola dose di antibiotico, oritavancina e dalbavancina potrebbero cambiare profondamente la gestione clinica delle infezioni di cute e tessuti molli. In particolare, tali molecole potrebbero facilitare la dimissione precoce dei pazienti ospedalizzati, nei quali vi sia una buona risposta clinica a 72 ore, riducendo di conseguenza le giornate totali di degenza e i costi sanitari.

La *Tabella 3* riassume le caratteristiche principali degli antibiotici con attività anti-MRSA attualmente indicati per la terapia delle ABSSSIs.

»» Conclusioni

La nuova definizione ABSSSIs introdotta da FDA seleziona un gruppo di patologie (erisipela/cellulite, infezioni di ferita e ascessi cutanei maggiori) uniformi per criteri di gravità clinica e tipo di patogeni coinvolti, tra i quali *S. aureus* e la sua variante meticillino-resistente sono quelli di maggior impatto clinico; inoltre vi è una precisa definizione dei criteri per la valutazione della risposta clinica a breve termine. Tale definizione, non a caso contenuta in un documento indirizzato all'industria farmaceutica, ha lo scopo esplicito di uniformare la popolazione di studio per i *trial* clinici ed è funzionale alla valutazione dell'efficacia dei nuovi antibiotici per le infezioni di cute e tessuti molli, che si caratterizzano per una spiccata attività anti-MRSA. I nuovi antibiotici, infatti, per le loro caratteristiche potrebbero modificare in modo

significativo la gestione clinica di questo tipo di infezione, permettendo di ridurre il numero di ricoveri e di aumentare le occasioni per una rapida *de-escalation* e dimissione dei pazienti, con prevedibile risparmio di risorse sanitarie.

▄▄ Bibliografia

1. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65 (Suppl. 3): iii35-44.
2. Guidance for Industry. Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/.../ucm071185.pdf>
3. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57: 7-13.
4. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). EARSS Annual Report 2013. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net>. (Last accessed 15 February 2016).
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) network: HEALTH-CARE-ASSOCIATED INFECTIONS. Available at: http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/HAI/Documents/2008_HAI_%20special_chapter.pdf (Last accessed 18 February 2016).
6. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 791-797.
7. Bassetti M, Nicco E, Mikulska M. Why is community-associated MRSA spreading across the world and how will it change clinical practice? *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34 (Suppl. 1): S15-19.
8. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: e10-52. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1448.
9. Sartelli M, Malangoni MA, May AK, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg.* 2014; 9: 57.
10. Edelsberg J, Berger A, Weber DJ, et al. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 160-169.
11. Eagye KJ, Kim A, Laohavaleeson S, et al. Surgical site infections: does inadequate antibiotic therapy affect patient outcomes? *Surg Infect (Larchmt).* 2009; 10: 323-331.
12. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 777-784.
13. Garau J, Ostermann H, Medina J, et al. REACH study group. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E377-385.
14. Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, et al. European perspective and update on the

- management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl. 4): 3-18.
15. Ye ZK, Li C, Zhai SD. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PLoS One*. 2014; 9: e99044.
 16. Brink AJ. Does resistance in severe infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* give you the 'creeps'? *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18: 451-459.
 17. Cogo A, Gonzalez-Ruiz A, Pathan R, Hamed K. Real-World Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections with Daptomycin: Results from a Large European Registry (EU-CORE). *Infect Dis Ther*. 2015; 4: 273-282.
 18. Wang SZ, Hu JT, Zhang C, et al. The safety and efficacy of daptomycin versus other antibiotics for skin and soft-tissue infections: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2014; 4: e004744.
 19. Bassetti M, Ansaldi F, De Florentiis D, et al. Is empiric daptomycin effective in reducing mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia? A real-life experience. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 2026-2028.
 20. Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, et al. High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36: 459-461.
 21. Bassetti M, Villa G, Ansaldi F, et al. Risk factors associated with the onset of daptomycin non-susceptibility in *Staphylococcus aureus* infections in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 366-368.
 22. Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Activity of ceftaroline and comparator agents tested against contemporary Gram-positive and -negative (2011) isolates collected in Europe, Turkey, and Israel. *J Chemother*. 2014; 26: 202-210.
 23. Pfaller MA, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Ceftaroline activity against bacterial organisms isolated from acute bacterial skin and skin structure infections in United States medical centers (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 78: 422-428.
 24. Lipsky BA, Cannon CM, Ramani A, et al. Ceftaroline fosamil for treatment of diabetic foot infections: the CAPTURE study experience. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31: 395-401.
 25. File TM Jr, Wilcox MH, Stein GE. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (Suppl. 3): S173-180.
 26. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis*. 2005; 9: 251-261.
 27. Loo LW, Liew YX, Lee W, et al. Impact of Antimicrobial Stewardship Program (ASP) on Outcomes in Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSIs) in an Acute-Tertiary Care Hospital. *Infect Dis Ther*. 2015; 4 (Suppl. 1): 15-25.
 28. Itani KM, Biswas P, Reisman A, et al. Clinical efficacy of oral linezolid compared with intravenous vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - complicated skin and soft tissue infections: a retrospective, propensity score-matched, case-control analysis. *Clin Ther*. 2012; 34: 1667-1673. e1.
 29. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Dutttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26: 442-448.
 30. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicat-

- ed, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg*. 2005; 189: 425-428.
31. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 1824-1831.
 32. Cattaneo D, Orlando G, Cozzi V, et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013; 41: 586-589.
 33. Go AC, Golightly LK, Barber GR, Barron MA. Linezolid interaction with serotonin reuptake inhibitors: report of two cases and incidence assessment. *Drug Metabol Drug Interact*. 2010; 25: 41-47.
 34. Lodise TP, Fang E, Minassian SL, Prokocimer PG. Platelet profile in patients with acute bacterial skin and skin structure infections receiving tedizolid or linezolid: findings from the Phase 3 ESTABLISH clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 7198-7204.
 35. Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1241: 48-70.
 36. Flanagan S, Passarell J, Lu Q. Tedizolid population pharmacokinetics, exposure response, and target attainment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6462-6470.
 37. Mendes RE, Farrell DJ, Sader HS, et al. Activity of oritavancin against Gram-positive clinical isolates responsible for documented skin and soft-tissue infections in European and US hospitals (2010-13). *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 498-504.
 38. McCurdy SP, Jones RN, Mendes RE. *In vitro* Activity of Dalbavancin against Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 5007-5009.
 39. Corey GR, Good S, Jiang H, et al. SOLO II Investigators. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 254-262.
 40. Corey GR, Kabler H, Mehra P. SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2180-2190.
 41. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, et al. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis* 2015. [Epub ahead of print].
 42. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, et al. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 1849-1855.

CLSI ed EUCAST: teoria e pratica, metodo e refertazione

Maurizio Sanguinetti¹, Brunella Posteraro²

¹Istituto di Microbiologia;

²Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del S. Cuore, Roma

»» Introduzione

Le infezioni causate dai lieviti continuano a rappresentare sorgenti significative di morbilità e mortalità nei pazienti ospedalizzati e sono le maggiori responsabili di costi elevati associati alle cure mediche, nonostante la crescente disponibilità di antifungini caratterizzati da migliorate proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche e da differenti spettri di attività. L'ottimizzazione della scelta del farmaco e della sua efficacia è dipendente dalla precoce e accurata diagnosi di infezione fungina invasiva, che a sua volta è basata sull'accurata identificazione della particolare specie fungina, ove possibile. *Candida albicans* è la causa predominante delle infezioni fungine invasive da lieviti.

Tuttavia, l'epidemiologia di tali infezioni è destinata ad evolvere, e specie non-*albicans* di *Candida*, come anche altri lieviti rari, continuano ad emergere come principali patogeni opportunisti. Oltre a quelle di *Candida*, le specie di *Rhodotorula* possono essere causa di fungemia catetere-associata, di sepsi e di malattia invasiva in pazienti gravemente immunodepressi. Sempre in tali pazienti, altri lieviti non comuni come *Trichosporon*, *Geotrichum*, *Hansenula*, *Malassezia* e *Saccharomyces* possono causare malattia invasiva. Sebbene la quasi totalità degli isolati clinici appartenenti alle specie di *Candida* siano sensibili alle echinocandine, tuttavia ci sono recenti segnalazioni di ridotta sensibilità o resistenza a questi antifungini in ambiti clinici quali l'immunosoppressione grave, la candidemia ricorrente e l'esposizione prolungata alle echinocandine. *Candida parapsilosis* di solito è sensibile alle echinocandine, ma spesso ha una concentrazione minima inibente più elevata per caspofungina. Le specie di *Trichosporon*, che sono la seconda causa più comune di fungemia nei pazienti con malattia onco-ematologica,

sono caratterizzate da resistenza alla amfotericina B e alle echinocandine, e da prognosi infausta. Quindi, è evidente che la scelta del farmaco antifungino ottimale per una data infezione dipenderà anche dalla caratterizzazione del profilo di sensibilità *in vitro* del lievito, isolato dal sito di infezione, nei confronti dei farmaci al momento utilizzabili.

»» Importanza del saggio di sensibilità *in vitro* agli antimicotici

In concomitanza con una maggiore disponibilità di farmaci antifungini nella pratica clinica (1), l'uso della terapia antifungina empirica o “*pre-emptive*” ha condotto indesideratamente ad una maggiore pressione selettiva verso le specie fungine che sviluppano resistenza secondaria o verso le specie intrinsecamente resistenti, in sostituzione di quelle sensibili (2). Mentre *C. albicans* rimane la specie di *Candida* maggiormente infettante (3), una diminuita sensibilità agli antifungini si ritrova spesso in quelle specie di *Candida* che sono normalmente farmaco-sensibili (4), rafforzando così l'importanza di eseguire di routine test di sensibilità ai farmaci per gli isolati clinici di *Candida* (5).

In confronto alle attività dei triazoli (ad es., fluconazolo), le echinocandine sono fungicide per le specie di *Candida* ma fungistatiche per le muffe come *Aspergillus fumigatus*, in cui inducono cambiamenti morfologici e proprietà di crescita aberranti (6).

Esse inibiscono la sintesi del principale polisaccaride della parete cellulare, il β -1,3-D-glucano, legandosi presuntivamente alla β -1,3-D-glucano sintetasi, un complesso enzimatico costituito da almeno una subunità catalitica, Fks, (codificata da tre geni correlati *FKS1*, *FKS2* e *FKS3*) e da una subunità regolativa, Rho1. Mentre le echinocandine non sono attive a concentrazioni clinicamente rilevanti nei confronti di *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium*, e Mucorales, esse mostrano una buona attività *in vitro* nei confronti delle specie di *Candida* e *Aspergillus* (7), compresi gli isolati di *Candida* azolo-resistenti (8).

Tuttavia, questa classe di farmaci è meno efficace contro alcune specie di *Candida*, in particolare *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*, a causa di un aumento della sintesi di chitina in queste specie che si verificherebbe in risposta al farmaco echinocandina (6).

Come con i (tri)azoli, la resistenza alle echinocandine è stata associata con l'insorgenza di mutazioni nel “*target*” del farmaco, un enzima assente nelle cellule di mammifero, fatto che giustifica il favorevole profilo di sicurezza delle echinocandine. In isolati clinici derivanti da infezioni “*breakthrough*”, tali mutazioni sono state identificate in due regioni “*hot-spot*” del gene per *Fks1* (che comportano sostituzioni di amminoacidi, per lo più nella posizione Ser645) e sono state mostrate essere dominanti, causare elevati valori di

concentrazione minima inibente (MIC), conferire resistenza crociata a tutte e tre le echinocandine (caspofungina, anidulafungina e micafungina) e, infine, ridurre la sensibilità dell'enzima target del farmaco di diverse migliaia di volte. A differenza di *C. albicans* e altre specie di *Candida*, queste mutazioni in *C. glabrata* coinvolgono entrambe Fks1 e Fks2, con mutazioni in Fks2 che superano in numero quelle in Fks1.

Dal punto di vista epidemiologico, la resistenza alle echinocandine è un problema non comune in *C. albicans*, e ciò sembra essere legato ad una ridotta "fitness" dei ceppi resistenti che contengono mutazioni Fks1 in omozigosi, comportanti il loro essere meno patogeni (6). Nello studiare 1669 isolati da infezioni del sangue di *C. glabrata* derivanti da due grandi sorveglianze antifungine ("SENTRY global surveillance program", 2006-2010, e "Centers for Disease Control and Prevention (CDC) population-based surveillance", 2008-2010), Pfaller et al. (10) hanno riscontrato che solo 18 di 162 (11,1%) isolati resistenti al fluconazolo esibivano resistenza ad una o più echinocandine.

In teoria quindi, l'esposizione ad una echinocandina potrebbe essere associata alla comparsa di MIC più elevate anche tra le specie contro cui le echinocandine sono relativamente meno attive *in vitro* (ad es., *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*) (11) oppure essere recentemente riconosciuta come un fattore di rischio per riscontro di specie di *Candida* con ridotta sensibilità alla caspofungina, anche in casi di recente prescrizione (12).

Sebbene l'individuazione di mutanti Fks sia importante da un punto di vista epidemiologico, dal punto di vista microbiologico il fenotipo (cioè la MIC) rappresenta un più sensibile fattore predittivo di efficacia terapeutica (13). Dal punto di vista clinico, è utile considerare un recente lavoro su ceppi isolati da sangue di *C. glabrata*, ove Alexander et al. (14) hanno correlato l'esito terapeutico con i risultati delle MIC alle echinocandine e la presenza di mutazioni Fks al "Duke Hospital" nel corso dell'ultimo decennio (2001-2010). Tra i 13 casi con una MIC resistente e trattati con echinocandina in monoterapia, la risposta clinica è stata riportata in 5 (38,5%) mentre i rimanenti non hanno risposto o hanno risposto solo inizialmente. L'utilità di questo studio risiede nel fatto che gli otto casi senza risposta terapeutica erano tutti causati da un isolato mutante Fks, suggerendo così come la presenza sia di un'elevata MIC ad echinocandina che di una particolare mutazione nel gene Fks in un isolato di *C. glabrata* possa correlare con un esito sfavorevole della fungemia (14).

Perciò i test di sensibilità agli antifungini sono importanti non solo per la scelta ottimale degli agenti più appropriati, "che possano essere attivi per una data infezione", ma anche, e forse di più, per la rilevazione della dinamica della resistenza anche in relazione all'utilizzo degli antifungini, cioè "per determinare quali agenti antifungini non funzioneranno" (10).

» Confronto tra le due tecniche di riferimento, CLSI ed EUCAST, per la determinazione della sensibilità *in vitro* agli antimicotici

Nonostante lo sviluppo di metodi per il saggio della sensibilità *in vitro* agli antifungini che siano utilizzabili in alternativa alle tecniche di riferimento sviluppate da CLSI (15) o EUCAST (16), queste ultime rimangono importanti per la rilevazione di isolati di *Candida* antifungino-resistenti, e dovrebbero essere implementate nei laboratori di microbiologia centralizzati o di riferimento. Entrambe le procedure hanno un'elevata riproducibilità inter- e intra-laboratorio, e sono in grado di differenziare popolazioni con MIC basse o alte ai farmaci antifungini. Le procedure CLSI e EUCAST sono quasi identiche eccezion fatta per alcune differenze metodologiche, tra cui l'inoculo, il terreno impiegato per il saggio, e la lettura della MIC all'endpoint (Tabella 1). Ciò suggerisce che i 'breakpoint' stabiliti con uno dei due metodi non possano essere estrapolati all'altro (17). In generale, esse producono risultati simili ma, purtroppo, non sono destinate a essere utilizzate nell'attività di routine del laboratorio di microbiologia clinica, poiché sono considerate dispendiose in termini di lavoro e di tempo (18).

Pertanto, i microbiologi clinici possono ad oggi disporre di test standardizzati, come l'Ettest® (BioMérieux), Sensititre YeastOne® e Vitek 2® (BioMérieux), più semplici e convenienti, e quindi più appropriati per un uso in routine. Attraverso tali test, è possibile determinare la MIC di un dato isolato di *Candida*, oppure direttamente classificare l'isolato come suscettibile (S), intermedio (I) o resistente (R), corrispondenti ad un'elevata probabilità di

Tabella 1 - Principali differenze tra i metodi EUCAST e CLSI per la determinazione della sensibilità ai farmaci antifungini *in vitro*.

Caratteristica	Metodo	
	EUCAST EDef.7.2	CLSI M27-A3
Adattabilità	Lieviti fermentativi	Lieviti
Inoculo	0,5-2,5 x 10 ⁵ CFU/ml	0,5-2,5 x 10 ³ CFU/ml
Terreno di saggio	RPMI 1640 con glucosio 2%	RPMI 1640 con glucosio 0,2%
Piastra per micro-titolazione	Pozzetti fondo piatto	Pozzetti fondo a U
Formato	Micro-diluizione in brodo (BMD)	Micro-diluizione in brodo (BMD)
Temperatura di incubazione	35°C	35°C
Durata di incubazione	24 ore	24-48 ore
Endpoint/inibizione	90% amfotericina B 50% azoli e echinocandine	100% amfotericina B 50% azoli e echinocandine
Letture	Fotometrica	Visuale

successo terapeutico (S), di effetto terapeutico incerto (I) o di fallimento terapeutico (R), rispettivamente. Tale classificazione è basata su “breakpoint” clinici (CBP) che permettono di interpretare i valori di MIC in base alla specie a cui l’isolato appartiene (e perciò definiti specie-specifici). Recentemente, il comitato di esperti EUCAST ha rivisto i CBP per le specie di *Candida* e per nove antifungini, che sono stati ottenuti tenendo conto dei seguenti parametri: regime di dosaggio, distribuzione delle MIC ottenute in almeno quattro laboratori per un totale di almeno 200 MIC per isolato; cut-off epidemiologico (ECOFF), definito come il valore superiore della MIC che descrive la distribuzione ‘wild-type’ (isolati che non possiedono meccanismi di resistenza acquisita); aspetti di farmacocinetica/farmacodinamica, che includono simulate proporzioni di pazienti che raggiungono (o superano) un dato indice farmacodinamico in funzione del dosaggio e della MIC; dati clinici recensiti per ciascuna specie di *Candida* e ciascun agente antifungino, in modo da determinare se la popolazione ‘wild-type’ di ogni singola specie sia (ad es., *Candida albicans* e fluconazolo) o non sia (ad es., *Candida krusei* e fluconazolo) un buon bersaglio terapeutico. Mentre entrambi i comitati EUCAST e CLSI propongono l’abolizione della categoria “S” per *Candida glabrata* e fluconazolo (considerando, perciò, tutti gli isolati come intermedi o resistenti), EUCAST è ancora più drastico quando raccomanda, come per *C. krusei*, che *C. glabrata* non dovrebbe essere saggiata contro il fluconazolo, e che tale antifungino non dovrebbe essere impiegato per curare

Tabella 2 - EUCAST e CLSI breakpoint per echinocandine e azoli nei confronti delle principali specie di *Candida* - Adattata da Arendrup et al., Drug Resist Updat. 2013; 16: 81-95.

Antifungino		MIC (mg/L)									
		<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>	
		S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>
Anidulafungina	EUCAST	0,03	0,03	0,06	0,06	0,06	0,06	0,002	4	0,06	0,06
	CLSI	0,25	0,5	0,12	0,25	0,25	0,5	2	4	0,25	0,5
Caspofungina	EUCAST	Note*	Note*	Note*	Note*	Note*	Note*	Note*	Note*	Note*	Note*
	CLSI	0,25	0,5	0,12	0,25	0,25	0,5	2	4	0,25	0,5
Micafungina	EUCAST	0,016	0,016	0,03	0,03	IE	IE	0,002	2	IE	IE
	CLSI	0,25	0,5	0,06	0,12	0,25	0,5	2	4	0,25	0,5
Fluconazolo	EUCAST	2	4	0,002	32	-	-	2	4	2	4
	CLSI	2	4	0,002	32	-	-	2	4	2	4
Voriconazolo	EUCAST	0,12	0,12	IE	IE	IE	IE	0,12	0,12	0,12	0,12
	CLSI	0,12	0,5	-	-	0,5	1	0,12	0,5	0,12	0,5

*A causa della notevole variabilità inter-laboratorio osservata negli intervalli di MIC per la caspofungina, EUCAST non ha ancora stabilito i breakpoint per le specie di *Candida* elencate.
S, sensibile; R, resistente; IE, insufficiente evidenza.

le infezioni causate da *C. glabrata* (19). Solo da parte di EUCAST, è stata abolita la categoria “S” per *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* nei confronti delle echinocandine (20). La *tabella 2* mostra i breakpoint stabiliti da EUCAST in 2013 per cinque specie di *Candida*, che sono stati messi a confronto con i CLSI breakpoint attualmente in uso. Come si può notare, rispetto al CLSI, i breakpoint per anidulafungina e micafungina sono di poche diluzioni più bassi, e questo è essenzialmente dipendente dalla metodologia in quanto EUCAST genera MIC più basse del metodo CLSI. Tuttavia, la maggiore differenza tra CLSI e EUCAST riguarda il fatto che EUCAST si è astenuta dal determinare i CBP per caspofungina, a causa della variabilità negli intervalli di MIC ottenuti a distanza di tempo e tra i diversi centri, e perciò, anche in accordo con CLSI (21), di utilizzare anidulafungina o micafungina (22) come un marcatore di sensibilità per caspofungina. In luogo di CBP, entrambi i comitati hanno determinato valori di ECOFF che offrono una maniera sensibile e accurata di evidenziare isolati non ‘*wild-type*’ che esibiscono potenziali meccanismi di resistenza.

►► Metodi commerciali attualmente disponibili per l'esecuzione dell'antimicogramma

Due metodi manuali, l'Etest (AB Biodisk, Solna, Svezia) e il Sensititre YeastOne (SYO) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA), sono attualmente approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) per il saggio *in vitro* degli isolati fungini clinici. Questi prodotti, che rappresentano adattamenti dei metodi di riferimento basati su agar diffusione o su BMD, ma potenzialmente più vantaggiosi in termini di maneggevolezza, flessibilità e rapidità di risultati, sono stati validati mediante studi di comparazione dei risultati con il metodo CLSI, utilizzano i breakpoint interpretativi stabiliti dal CLSI e, in generale, consentono di determinare la sensibilità fungina ad amfotericina B, flucitosina, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo e le echinocandine (10). Il sistema SYO, un pannello BMD a 96 pozzetti disponibile commercialmente, e composto di concentrazioni crescenti di nove antifungini, si basa sulla variazione colorimetrica dell'Alamar blu come un indicatore di crescita fungina e di determinazione della MIC. Al contrario, E-test utilizza una striscia di materiale inerte impregnata con un gradiente di concentrazioni predefinite di un singolo antifungino per quantificare direttamente la sensibilità antifungina in termini di un valore di MIC, che corrisponde alla inibizione della crescita in una zona ellittica.

Tali tecniche commerciali hanno mostrato un buon accordo essenziale (definito come valori di MIC entro due doppie diluizioni) con le procedure di riferimento, perciò esse sono attualmente utilizzate in molti laboratori clinici. Tuttavia, queste tecniche in realtà dovrebbero essere utilizzate come metodi

di screening per rilevare quegli isolati clinici che presentano elevate MIC agli antifungini, ed è per questo che gli esperti non raccomandano l'applicazione di "breakpoint" CLSI/EUCAST per interpretare i risultati delle MIC ottenuti con metodi commerciali. Pertanto, in teoria, sarebbe opportuno che gli isolati clinici con elevate MIC non siano classificati come resistenti *in vitro* mediante tali metodi, a meno che non siano stati effettuati processi di standardizzazione e di impostazione dei propri breakpoint (18).

Il sistema completamente automatizzato Vitek 2 è tra i metodi commerciali disponibili per determinare la MIC per le specie di *Candida*, il quale, in contrasto con l'Ettest e il SYO, elimina il 'bias' intrinseco della determinazione manuale della MIC.

Mediante la card miniaturizzata AST-YS06, il Vitek 2 permette di saggiare la sensibilità ad amfotericina B, caspofungina, fluconazolo, flucitosina e voriconazolo. In un recente studio, Pfaller et al. (23) ha rianalizzato i propri dati di MIC, risalenti al 2007, con i nuovi (più bassi) CBP stabiliti dal CLSI per fluconazolo e voriconazolo, dimostrando come il sistema Vitek 2 sia ancora in grado di comparare favorevolmente con il metodo di riferimento CLSI BMD per la determinazione della sensibilità di *Candida* ai triazoli. A conferma di tale studio, Peterson et al. (24) dimostrò che il Vitek 2 era, rispetto al metodo di riferimento CLSI BMD, in un accordo essenziale del 99,5% e in un accordo categorico del 99,8% per la caspofungina, del 99,6% e del 98,2%, rispettivamente, per la micafungina, mentre era del 95,6% e 98,1%, rispettivamente, per il posaconazolo.

»» Focus sulle echinocandine: metodi di riferimento vs metodi commerciali

Sebbene siano stati identificati diversi fattori come determinanti della antifungino-resistenza clinica, c'è sempre più convinzione per quanto concerne la correlazione tra MIC (o la categoria di sensibilità) e l'esito del trattamento di un episodio infettivo (26). Pertanto, si può ancora dire che l'antimicogramma abbia una notevole utilità predittiva, e si può ritenere che le infezioni causate da ceppi fungini sensibili siano sensibili alla terapia per circa il 90% dei casi rispetto alle infezioni dovute a ceppi fungini resistenti, che rispondono per circa il 60% dei casi (cosiddetta "regola 90-60", 25). Ciò è particolarmente vero per alcune combinazioni organismo-farmaco, come le specie di *Candida* e gli azoli (27), mentre permangono incertezze riguardo a *C. glabrata* e caspofungina in quanto una mutazione della glucano-sintetasi non è sempre associata ad un aumento sia MIC o a un fallimento terapeutico (28, 29).

Uno dei più importanti obiettivi delle procedure di riferimento CLSI e EUCAST è la definizione di "breakpoint" clinici che permettano di monitorare

la sensibilità agli antifungini e l'eventuale comparsa di resistenze (30). A questo proposito, CLSI ha recentemente rivisto i CBP per le echinocandine di *Candida* e, in accordo con EUCAST, ha proposto i "breakpoint" specie-specifici (31). Oggi, esistono "breakpoint" specie-specifici per i triazoli (31, 33) e le echinocandine (31), ma rispetto a questi ultimi, e in contrasto con il CLSI, l'organizzazione EUCAST li ha stabiliti solo per anidulafungina e micafungina. Dal momento che le echinocandine inibiscono solo parzialmente la crescita *in vitro* di *Aspergillus* e altri funghi filamentosi, l'utilizzo della concentrazione minima efficace (MEC) è fortemente raccomandata durante il saggio dei funghi non-lieviti, sebbene la determinazione di questo parametro rimanga tecnicamente indaginoso.

In una recente comparazione di nove diversi metodi per valutare la sensibilità di varie specie di *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. tropicalis*) alle echinocandine, Etest è risultato essere uno dei tre metodi (gli altri erano CLSI M27-A3 e l'agar diluizione) con il minor numero di errori (33). Tuttavia, anche se l'anidulafungina è stato l'antifungino per il quale è stato osservato complessivamente il minor numero di errori, circa il 10% dei ceppi con mutazioni e quindi considerati geneticamente resistenti sono stati ancora classificati come sensibili. Nello stesso studio, è stato segnalato che le MIC alla caspofungina ottenute con la procedura EUCAST erano in generale superiori a quelle ottenute con il metodo CLSI, nonostante i laboratori di riferimento usassero, per effettuare i saggi di sensibilità, una singola partita di sostanza pura e correggessero per la sua potenza. Inoltre, Espinel-Ingroff et al. (34) ha recentemente documentato un'elevata variabilità inter-laboratorio nelle MIC, sia CLSI che EUCAST per la caspofungina e questo potrebbe potenzialmente portare ad un'erronea categorizzazione dei risultati di sensibilità. Per questo motivo, i laboratori di microbiologia clinica dovrebbero essere scoraggiati dall'eseguire il saggio di caspofungina di routine e dovrebbero essere sollecitati a utilizzare anidulafungina o micafungina MIC come predittori di suscettibilità o di resistenza delle specie di *Candida* verso caspofungina (21, 22). Recentemente infine sono stati pubblicati (35) gli ECOFF alle tre echinocandine ottenuti mediante il metodo Sensititre, confermando ancora la validità di questo metodo per il saggio della sensibilità alle echinocandine dei lieviti patogeni e la possibilità di usarlo validamente per la routine clinica.

Per quanto riguarda la performance dell'Etest, in un altro studio 65 di 496 isolati da sangue sensibili sono stati erroneamente classificati come caspofungina non-sensibili (intermedio o resistente), e il 33% e il 73% di tali errori di classificazione hanno riguardato isolati di *C. glabrata* e *C. krusei*, rispettivamente (36).

Quindi, se da una parte l'adozione dei nuovi CLSI CBP per caspofungina può enfatizzare i tassi di isolati non sensibili (soprattutto intermedi) a caspofungina

tra le specie *C. glabrata* e *C. krusei*, la variabilità inter-laboratorio delle MIC a caspofungina contro *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei* può limitare notevolmente l'utilizzo di entrambi i metodi di riferimento CLSI e EUCAST. Pertanto, mentre i laboratori di microbiologia clinica dovrebbero usare micafungina o anidulafungina come marker surrogato per predire la sensibilità a caspofungina (21, 22), l'impiego del metodo SYO potrebbe essere validamente adoperato in quegli ospedali che ordinariamente svolgono test di sensibilità alle echinocandine sugli isolati da sangue. Questo per superare la variabilità nelle MIC alla caspofungina che si incontra quando le specie di *Candida* vengono saggiate con i metodi di riferimento.

»» Perché è utile identificare la specie fungina?

I funghi sono microrganismi ambientali che rivestono un'importanza fondamentale nei cicli biologici del nostro pianeta, dal momento che sono saprofiti-decompositori e permettono il "riciclo" della materia vivente non più vitale. Per questo motivo sono presenti virtualmente in ogni ambiente naturale e l'uomo viene spessissimo a contatto con essi. Fortunatamente delle più di 200.000 specie fungine note, poche (circa 200) risultano essere causa di infezione per l'uomo, e fra queste grande importanza hanno i funghi unicellulari, conosciuti anche come lieviti. Tra i lieviti patogeni per l'uomo, i lieviti appartenenti al genere *Candida* sono associati da tempo con patologie umane, sia di tipo invasivo (candidemia, candidosi profonda) che non invasivo

Tabella 3 - Ceppi appartenenti a specie di lievito non-*Candida* isolati durante studi di sorveglianza.

Specie di lievito responsabili di fungemia	Studio nazionale Danimarca	Ospedali dell'area di Parigi	US Cancer center	Artemis (1997-2007)	UCSC (Italia)
N. totale	3.982	3.668	3.382	ND	1.250
N. specie rare non- <i>Candida</i> (%)	44 (1,1)	188 (5,1)	94 (2,8)	11.240 (0,0)	25 (2,0)
N. <i>Cryptococcus neoformans</i> (%)	13 (29,5)	137 (72,8)	NA	3.512 (31,2)	7 (28,0)
N. <i>Cryptococcus</i> spp. (%)	1 (2,3)	1 (0,5)	NA	113 (1,0)	0 (0,0)
N. <i>Geotrichum</i> spp. (%)	2 (4,5)	19 (10,1)	2 (5,0)	ND	6 (2,4)
N. <i>Rhodotorula</i> spp. (%)	4 (9,1)	5 (2,7)	21 (51,0)	462 (4,1)	10 (40,0)
N. <i>Saccharomyces</i> spp. (%)	22 (50,0)	14 (7,4)	8 (20,0)	1.321 (11,8)	1 (4,0)
N. <i>Trichosporon</i> spp. (%)	2 (4,5)	11 (5,9)	8 (20,0)	1.196 (10,6)	1 (4,0)
N. <i>Malassezia</i> spp. (%)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (2,0)	ND	0 (0,0)
N. <i>Pichia</i> spp. (%)	0 (0,0)	ND	1 (2,0)	28 (0,2)	0 (0,0)

ND, non disponibile.

(candidosi muco-cutanea). Negli ultimi anni, accanto alle più note *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida glabrata*, stanno emergendo specie di *Candida* che possiedono peculiari caratteristiche biologiche e patologiche, in parte connesse con una loro specifica sensibilità agli antifungini. Allo stesso modo, i lieviti non appartenenti al genere *Candida* stanno diventando sempre più importanti per la patologia umana, soprattutto come causa di infezioni sistemiche (37). Nella *tabella 3* sono riportate le frequenze di isolamento di questi lieviti, che includono quelli appartenenti ai generi *Geotrichum* e *Rhodotorula*.

Dal momento che lieviti appartenenti a queste specie possono presentare una ridotta sensibilità alle echinocandine che appare essere correlata alla specie, un loro specifico riconoscimento è importante per impostare una corretta terapia antifungina.

Diverse sono le metodiche a disposizione per definire in maniera certa e sicura la specie dell'isolato fungino in esame. A questo proposito, i risultati di una recente meta-analisi, eseguita per stimare e confrontare l'accuratezza di diversi metodi biochimici nell'identificare le specie di lievito clinicamente rilevanti, ha dimostrato che il sistema Vitek 2 era il significativamente più accurato (0,94 [95% CI, 0,85-0,99]) per identificare le specie di *Candida* non comuni (P per eterogeneità $<0,05$). Risultati analoghi erano ottenuti per l'identificazione di lieviti non-*Candida* (ad es., *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces* e *Trichosporon*) (2).

Ciò nonostante, sebbene i database di tali sistemi fenotipici convenzionali siano stati progressivamente aggiornati per identificare specie di lievito comuni e non comuni, le loro prestazioni devono essere continuamente monitorate per verificare se tali sistemi siano in realtà in grado di tenere il passo con la comparsa di specie patogene rare o nuove, ed eventualmente con la variazione geografica o di origine degli isolati clinici.

È rilevante notare che l'errata identificazione di specie di *Candida*, come *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e altre specie più rare, nonché l'incapacità di discriminare all'interno dei complessi di specie *C. albicans/dubliniensis*, *C. glabrata/nivariensis/bracarensis* e *C. parapsilosis/ortopsilosis/metapsilosis* può avere conseguenze negative per la gestione clinica dei pazienti.

Escludendo *C. dubliniensis*, le specie sopra menzionate non sono identificabili con qualsiasi metodo convenzionale disponibile in commercio, mentre tale problema è stato superato in seguito all'avvento della spettrometria di massa MALDI-TOF nel laboratorio di microbiologia clinica (3).

Come illustrato nella *tabella 4*, studi di valutazione clinica hanno mostrato un'accuratezza identificativa superiore al 90% per la spettrometria di massa MALDI-TOF, tanto che tale sistema può essere ora considerato il metodo di riferimento per l'identificazione dei lieviti isolati dai campioni clinici. L'introduzione della spettrometria di massa MALDI-TOF è stata

Tabella 4 - Utilità dell'approccio MALDI-TOF per l'identificazione di lieviti patogeni.

Studio	N. isolati/specie identificate	% isolati identificati
Stevenson et al., 2010	194/23	87,1 (99) ^a
Bader et al., 2011	1.192/36	97,6
Dhiman et al., 2011	138/14	92,0 (96,3) ^a
Goyer et al., 2012	335/17	94,0
Bille et al., 2012	162/20	98,8
Iriart et al., 2012	192/18	81,4
Sendid et al., 2013	1.207/28	97,5
Lacroix et al., 2013	1.383/20	98,3
Westblade et al., 2013	852/31	96,1
Mancini et al., 2013	157/30	92,3 (87,3) ^b
Van Herendael et al., 2013	167/22	97,6

^aLa percentuale tra parentesi è stata ottenuta utilizzando uno score $\geq 1,8$. ^bLa percentuale tra parentesi è stata ottenuta mediante il sistema Vitek MS, mentre quella non in parentesi è stata ottenuta con il sistema Bruker Biotyper.

progressivamente implementata nel *work-flow* diagnostico clinico di routine, e sistemi convenzionali (sebbene automatizzati) come il Vitek 2 sono quasi esclusivamente utilizzati per effettuare i saggi di sensibilità antimicrobica dei batteri di isolamento clinico.

» Bibliografia

- Denning DW, Hope WW. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol.* 2010; 18: 195-204.
- Kanafani ZA, Perfect JR. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 120-8.
- Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2010; 14: e954-66.
- Oxman DA, Chow JK, Frenzl G, et al. Candidaemia associated with decreased in vitro fluconazole susceptibility: is *Candida* speciation predictive of the susceptibility pattern? *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1460-5.
- Lass-Flörl C, Perkhofer S, Mayr A. *In vitro* susceptibility testing in fungi: a global perspective on a variety of methods. *Mycoses.* 2010, 53: 1-11.
- Perlin DS. Current perspectives on echinocandin class drugs. *Future Microbiol.* 2011; 6: 441-57.
- Sanguinetti M, Posteraro P, Posteraro B. Echinocandin antifungal drug resistance in *Candida* species: a cause for concern? *Curr Infect Dis Rep.* 2010; 12: 437-43.
- Posteraro B, Sanguinetti M, Fiori B. et al. Caspofungin activity against clinical isolates of azole cross-resistant *Candida glabrata* overexpressing efflux pump genes. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58: 458-61.
- Walker LA, Gow NA, Munro CA. Elevated chitin content reduces the susceptibility

- of *Candida* species to caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 146-54.
10. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 74: 323-31.
 11. Posteraro B, Spanu T, Fiori B, et al. Antifungal susceptibility profiles of bloodstream yeast isolates by Sensititre YeastOne over nine years at a large Italian teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 3944-55.
 12. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 532-8.
 13. Lepak A, Castanheira M, Diekema D, et al. Optimizing Echinocandin dosing and susceptibility breakpoint determination via in vivo pharmacodynamic evaluation against *Candida glabrata* with and without fks mutations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 5875-82.
 14. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 1724-32.
 15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts, in 3rd informal Supplement, M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
 16. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14: 398-405.
 17. Manso E, Farina C, Andreoni S, et al. Antimicogramma per *Candida* nel laboratorio clinico: come eseguirlo, quando eseguirlo e come interpretarlo. *Microb. Medica.* 2014; 29: 4888.
 18. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, et al. Comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility system with the clinical and laboratory standards institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Broth Microdilution Reference Methods and with the Sensititre YeastOne and Etest techniques for in vitro detection of antifungal resistance in yeast isolates. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 1782-6.
 19. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, et al.; CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat.* 2010; 13: 180-95.
 20. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST-AFST). EUCAST technical note on *Candida* and micafungin, anidulafungin and fluconazole. *Mycoses.* 2014; 57: 377-9.
 21. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Castanheira M. Use of anidulafungin as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to caspofungin among 4,290 clinical isolates of *Candida* by using CLSI methods and interpretive criteria. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 3223-9.
 22. Pfaller MA, Messer SA, Diekema DJ, et al. Use of micafungin as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to caspofungin among 3,764 clinical isolates of *Candida* by use of CLSI methods and interpretive criteria. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 108-14.

23. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Comparison of the Vitek 2 yeast susceptibility system with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of fluconazole and voriconazole against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 77: 37-40.
24. Peterson JF, Pfaller MA, Diekema DJ, et al. Multicenter comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility test with the CLSI broth microdilution reference method for testing caspofungin, micafungin, and posaconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 1765-71.
25. Astvad KM, Perlin DS, Johansen HK, et al. Evaluation of caspofungin susceptibility testing by the new Vitek 2 AST-YS06 yeast card using a unique collection of FKS wild-type and hot spot mutant isolates, including the five most common *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 177-82.
26. Eschenauer GA, Nguyen MH, Shoham S, et al. Real-world experience with echinocandin MICs against *Candida* species in a multicenter study of hospitals that routinely perform susceptibility testing of bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 1897-906.
27. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. *J Clin Microbiol.* 2012; 50: 2846-56.
28. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, The presence of an FKS mutation rather than MIC is an independent risk factor for failure of echinocandin therapy among patients with invasive candidiasis due to *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4862-9.
29. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, et al. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 3528-35.
30. Rodríguez-Tudela JL, Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, et al. EUCAST breakpoints for antifungals. *Drug News Perspect.* 2010; 23: 93-7.
31. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, et al. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 69: 45-50.
32. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, et al. CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist Updat.* 2010; 13: 180-95.
33. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Lass-Flörl C, et al. Echinocandin susceptibility testing of *Candida* species: comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and isosensitest media. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 426-39.
34. Espinel-Ingroff A, Arendrup MC, Pfaller MA, et al. Inter-laboratory variability of Caspofungin MICs for *Candida* spp. Using CLSI and EUCAST methods: should the clinical laboratory be testing this agent? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 5836-42.
35. Espinel-Ingroff A, Alvarez-Fernandez M, Cantón E, et al. A multi-center study of epidemiological cutoff values and detection of resistance in *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin and micafungin using the Sensititre® YeastOne colorimetric method. *Antimicrob Agents Chemother AAC.01250-15.* 2015.
36. Arendrup MC, Pfaller MA; Danish Fungaemia Study Group. Caspofungin Etest sus-

- ceptibility testing of *Candida species*: risk of misclassification of susceptible isolates of *C. glabrata* and *C. krusei* when adopting the revised CLSI caspofungin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3965-8.
37. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; European Confederation of Medical Mycology. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (Suppl. 3): 76-98.
 38. Posteraro B, Efremov L, Leoncini E, et al. Are the Conventional Commercial Yeast Identification Methods Still Helpful in the Era of New Clinical Microbiology Diagnostics? A Meta-Analysis of Their Accuracy. *J Clin Microbiol.* 2015; 53: 2439-50.
 39. Posteraro B, De Carolis E, Vella A, Sanguinetti M. MALDI-TOF mass spectrometry in the clinical mycology laboratory: identification of fungi and beyond. *Expert Rev Proteomics.* 2013; 10: 151-64.

Farmacologia e *Health Technology Assessment* degli antifungini

Dario Cattaneo

SSD Farmacologia Clinica, Dipartimento Medicina di Laboratorio,
ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

»» Introduzione

Negli ultimi anni le infezioni fungine sistemiche hanno acquisito una sempre maggiore rilevanza in ambito clinico sia per l'aumento progressivo di pazienti "fragili" (trapiantati, oncologici, ricoverati in unità di terapia intensiva, portatori di cateteri venosi centrali, valvole cardiache, protesi, ecc.) che per l'emergenza di ceppi fungini resistenti ai farmaci antimicotici oggi a disposizione. La rilevanza del problema è ben evidenziata dai dati epidemiologici che ci mostrano come le infezioni fungine sistemiche si associno attualmente ad una mortalità ancora elevata, raggiungendo in alcuni casi percentuali superiori al 40-50% (1). Alla luce di tali evidenze, diventa fondamentale cercare di sfruttare a pieno le potenzialità delle molecole che abbiamo a disposizione nei nostri armamentari terapeutici. In tal senso, anche per gli antifungini, così come dimostrato per gli antibiotici, una buona conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche (PK/PD) può favorire un utilizzo ottimale delle terapie a disposizione massimizzando gli effetti terapeutici e limitando al contempo la comparsa di effetti collaterali e lo sviluppo di resistenza. In questo articolo verranno forniti aggiornamenti sul tema con focus specifici sulle principali fonti di variabilità nella farmacocinetica degli antifungini soprattutto nei pazienti critici e saranno evidenziate le possibili strategie di ottimizzazione della terapia. Nell'ultima sessione verranno, infine, brevemente riassunti i risultati di studi ed esperienze recenti in tema di *health technology assessment* (HTA) per questi farmaci.

»» Farmacocinetica degli antifungini

Come evidenziato in *Tabella 1*, esistono importanti differenze farmacocinetiche non solo tra le diverse classi di antifungini ma anche tra le molecole appartenenti alla stessa classe (2-4). Tali differenze possono avere importanti implicazioni in ambito clinico.

Tabella 1 - Confronto tra le principali caratteristiche farmacocinetiche degli antifungini.

Antifungino	Emivita, ore	Vol. distribuz, L/h	Legame proteico	Penetrazione nel liquor	Penetrazione nel vitreo	Via di eliminazione	Target PK/PD
Amfotericina B	50-150*	0,6-130*	>95%	<5%	0-38%	Fecale	$C_{max}/MIC >4$
Fluconazolo	27-37	0,8	12-20%	>60%	28-75%	Renale	$AUC/MIC >100$
Itraconazolo	21-64	10,7	>95%	<10A%	10%	Eptica	$AUC/MIC >25$
Voriconazolo	6-9	4,6	55-60%	60%	38%	Renale	$AUC/MIC >25$
Posaconazolo	25-31	25,0	>95%	ND	26%	Fecale	$AUC/MIC >400$
Anidulafungina	20-25	0.50	>95%	<5%	<1%	Fecale	$C_{max}/MIC >10$
Caspofungina	9-11	0.14	>95%	<5%	<1%	Fecale	$C_{max}/MIC >10$
Micafungina	18-20	0.24	<10%	>50%	>50%	Renale	tempo>MIC >405

*dipendentemente dalla formulazione considerate.

Tra i farmaci triazolici una prima differenza rilevante riguarda la via di somministrazione: itraconazolo, voriconazolo e fluconazolo possono essere somministrati sia per via orale sia per via parenterale mentre non esistono al momento formulazioni endovenose per posaconazolo. In caso di somministrazione orale è importante ricordare che l'assorbimento di posaconazolo e itraconazolo può risultare significativamente ridotto nelle condizioni cliniche che si associano ad un aumento del pH gastrico (contemporanea somministrazione di inibitori di pompa protonica, in gravidanza, nel neonato pretermine, ecc.). Recentemente è stata, però, commercializzata una nuova formulazione orale di posaconazolo che, a differenza di quanto osservato con la soluzione orale, sembra essere caratterizzata da una ridotta variabilità farmacocinetica e da un miglior profilo di assorbimento (5).

Dal punto di vista distributivo la differenza principale tra i diversi azoli riguarda il legame alle proteine plasmatiche: fluconazolo ha un *binding* inferiore al 20% mentre posaconazolo e itraconazolo hanno un legame alle proteine plasmatiche superiore al 95%. Da un punto di vista pratico, ciò implica che la somministrazione di fluconazolo in pazienti ipoalbuminemici non richiederà particolari aggiustamenti posologici mentre invece può essere necessaria per posaconazolo e itraconazolo. Infatti, la somministrazione di farmaci molto legati alle proteine nei pazienti ipoalbuminemici, può determinare un aumento della quota libera potenzialmente eliminabile per via renale (6). Ciò sembra però non confermarsi per voriconazolo che invece ha un legame non elevato alle proteine plasmatiche (55-60%): alcuni studi hanno, infatti, dimostrato che la somministrazione di voriconazolo in pazienti con basse concentrazioni di proteine plasmatiche determinava un aumento di tossicità causata dall'incremento nella quota libera di farmaco eliminata meno efficientemente per via renale (7).

Gli azoli presentano anche differenze rilevanti nei volumi apparenti di distribuzione con valori oscillanti tra 0,7 L/kg (fluconazolo) a 25 L/kg (posaconazolo) che determina differenze importanti nella capacità dei diversi azoli a raggiungere i distretti extravascolari. Maggiori, infatti, sono i volumi di distribuzione, e migliore sarà la capacità di una molecola nel raggiungere i vari distretti extravascolari. Per questo motivo posaconazolo è un ottimo farmaco da utilizzare per la profilassi delle infezioni fungine nel paziente sottoposto a trapianto di polmone mentre può risultare meno efficace per le fungemie: è stato, infatti, dimostrato che le concentrazioni di questo farmaco a livello polmonare sono 40-50 volte maggiori rispetto a quelle plasmatiche (8). Gli azoli mostrano anche un diverso *pattern* farmacometabolico: fluconazolo, posaconazolo e itraconazolo non vengono metabolizzati dagli enzimi citocromiali di fase I mentre voriconazolo viene metabolizzato a livello epatico dall'isoforma 2C19 del citocromo P450 (CYP2C19), un enzima polimorfico la cui attività è determinata geneticamente. Differenze nell'assetto genetico del paziente possono determinare un'esposizione inadeguata a voriconazolo; tuttavia, questa problematica può essere facilmente gestita in ambito clinico attraverso il monitoraggio terapeutico delle concentrazioni di farmaco. Rimanendo in tema di metabolismo va ricordato l'effetto induttivo degli azoli su espressione e attività degli enzimi citocromiali epatici che rende questi farmaci spesso di difficile gestione nel paziente in politerapia per il rischio di interazioni farmacologiche. È, però, altrettanto importante ricordare che gli azoli possiedono una diversa selettività ed un differente grado di induzione verso le isoforme del CYP450 (4). Per esempio la somministrazione di voriconazolo (forte inibitore di CYP2C19) in un paziente in terapia di mantenimento con l'antiaggregante piastrinico clopidogrel (substrato di CYP2C19) aumenta notevolmente il rischio di interazione farmacologica, che risulta invece essere pressoché nulla in caso di utilizzo di posaconazolo (debole inibitore di CYP2C19). Per quanto concerne la fase di eliminazione, fluconazolo è l'unico azolo che presenta un'elevata escrezione renale (2-4). Ciò va debitamente considerato sia nel trattamento del paziente con insufficienza renale (a rischio di accumulo di farmaco) sia nel paziente iperfiltrante (a rischio di trattamento inadeguato a causa di un'eliminazione maggiore di fluconazolo).

Le tre echinocandine oggi in commercio presentano una biodisponibilità per via orale praticamente nulla e per questo motivo devono essere somministrate per via endovenosa. Caspofungina ha un'emivita di circa 10 ore, un tempo relativamente breve che, combinato con l'utilizzo della dose di carico, garantisce il raggiungimento dello *steady state* in seconda giornata di terapia; per contro anidulafungina (emivita di 25 ore e dose di carico) e micafungina (emivita di 20 ore, dose di carico non prevista) raggiungono la condizione di equilibrio in 4^a giornata. Tali differenze possono diventare

cl clinicamente rilevanti vista l'importanza, in termini di *outcome* clinico, di trattare il piÙ precocemente possibile il paziente critico con infezione fungina (9); infatti, il rapido raggiungimento dello *steady state* permette di raggiungere altrettanto rapidamente il massimo effetto antifungino inibitorio e favorire una rapida risposta che permetta in tempi ridotti la *de-escalation* a fluconazolo (Figura 1). A conferma di ciÙ, uno studio multicentrico retrospettivo ha recentemente dimostrato che, in 114 pazienti ricoverati in diverse terapie intensive e con diagnosi certa di infezione da candida, il 50% dell'inibizione della crescita delle diverse specie di candida è stata raggiunta dopo 3 giorni di terapia con caspofungina, mentre ha richiesto 4-5 giorni per anidulafungina e micafungina (10).

Dal punto di vista distributivo le tre echinocandine, che hanno un legame alle proteine plasmatiche superiore al 95%, presentano però alcune differenze nei volumi di distribuzione. Caspofungina ha il volume di distribuzione piÙ basso (maggior presenza nel torrente circolatorio e nei distretti riccamente vascolarizzati), mentre anidulafungina ha il volume di distribuzione piÙ elevato (maggior capacità di raggiungere i distretti periferici). Nessuna delle echinocandine presenta un metabolismo significativo a livello citocromiale o effetti modulanti sugli enzimi epatici; ciÙ rende questi farmaci scevri da rischi di interazioni farmacologiche nel paziente in politerapia. Da monografia di prodotto, la dose di mantenimento di caspofungina deve essere ridotta a 35 mg/die nel paziente con insufficienza epatica moderata.

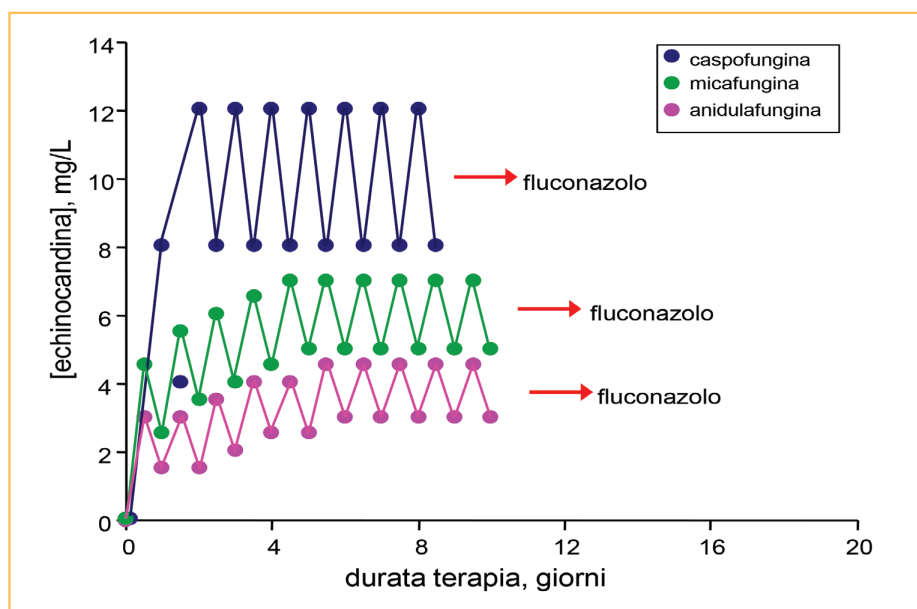


Figura 1 - Possibili differenze nel raggiungimento dello *steady state* tra le tre echinocandine e nella successiva fase di *de-escalation* a fluconazolo.

Tuttavia, uno studio recentemente pubblicato (11) ha dimostrato che l'utilizzo di dosi ridotte di caspofungina in pazienti critici con Child Pugh B era associato a concentrazioni subterapeutiche nei pazienti ipoalbuminemici (a causa di un'aumentata eliminazione renale) e in presenza di ceppi fungini con MIC >0,125 suggerendo in questi casi di utilizzare una dose di mantenimento di caspofungina pari a 70 mg/die*. Non sono previsti aggiustamenti posologici per tutte e tre le echinocandine nel paziente con insufficienza renale. Le formulazioni in commercio di amfotericina B presentano una ridotta biodisponibilità per via orale e devono essere, quindi, somministrate per via endovenosa. Amfotericina circola nel sangue legata per oltre il 90% alle proteine plasmatiche ed ha valori di emivita e volume di distribuzione dipendenti dalla formulazione considerata. Studi preclinici hanno dimostrato che, dopo somministrazione parenterale, amfotericina B tende ad accumularsi nel fegato, nel polmone, nella milza e nella bile (2-4). Tuttavia, un recente studio ha evidenziato la presenza di concentrazioni subterapeutiche di farmaco a livello biliare in pazienti critici sottoposti a trapianto di fegato, mettendo in discussione il possibile ruolo di amfotericina nel trattamento di colangiti causate da infezioni fungine (12). Tutte le formulazioni di amfotericina B presentano un limitato metabolismo epatico senza alcun effetto modulante sugli enzimi citocromiali e, di conseguenza, hanno una bassa propensione per le interazioni farmacologiche (l'unica interazione su base farmacodinamica riguardava la concomitante somministrazione con farmaci nefrotossici parzialmente risolta con l'introduzione in commercio di nuove formulazioni liposomiali di amfotericina B). Una quota inferiore al 5% di amfotericina viene eliminata per via renale mentre una quota maggiore di farmaco viene eliminata per via biliare. La presenza di insufficienza epatica o renale non influenza significativamente la farmacocinetica di amfotericina B; non sono, quindi, richiesti aggiustamenti posologici in tali condizioni cliniche. Flucitosina presenta un'elevata biodisponibilità orale ed un assorbimento significativamente influenzato dal cibo (l'assunzione del farmaco a stomaco pieno ne ritarda l'assorbimento). Ha un basso legame alle proteine plasmatiche ed uno scarso metabolismo epatico. Da un punto di vista clinico è importante ricordare che la dose di flucitosina deve essere ridotta in pazienti con insufficienza renale in quanto il farmaco viene eliminato estensivamente per filtrazione glomerulare.

»» Farmacocinetica degli antifungini nel paziente critico

Le alterazioni fisiopatologiche che si riscontrano nel paziente critico in corso di infezione e di sepsi (aumento della permeabilità capillare, iperfiltrazione,

*Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto per la somministrazione di caspofungin in pazienti con compromissione epatica.

ipoalbuminemia, ipoperfusione tissutale), spesso associate a comorbidità modificano in modo significativo la farmacocinetica dei farmaci (soprattutto quelli idrofili) utilizzati per la terapia delle infezioni (13-15). Come indicato in *Figura 2* tali alterazioni, spesso presenti contemporaneamente e variabili a causa dei cambiamenti repentini del quadro clinico, hanno effetti spesso opposti sui parametri farmacocinetici rendendo di fatto di difficile gestione la terapia antimicrobica nel paziente critico.

A conferma di ciò, lo studio DALI (*Defining Antibiotic Levels in Intensive care units*) ha recentemente descritto una notevole variabilità interindividuale nella farmacocinetica di fluconazolo, anidulafungina e caspofungina evidenziando, inoltre, un potenziale rischio di sottodosaggio alla terapia in circa un terzo dei pazienti trattati (16).

I primi studi di farmacocinetica nel paziente critico, che sono stati effettuati su fluconazolo, hanno evidenziato aumenti rilevanti (50-100%) nel volume di distribuzione e nell'emivita del farmaco mentre gli effetti sulla *clearance* sono risultati più variabili (15). Tali variazioni nei parametri farmacocinetici risultano ancora più rilevanti nel paziente critico in terapia sostitutiva

Modifiche nel Volume di distribuzione (Vd) dell'antifungino	Modifiche nella Clearance dell'antifungino
<p>Aumento del Vd: <u>Stravaso di fluidi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sepsi • traumi • ipoalbuminemia • idratazione • nutrizione parenterale • output cardiaco ridotto • terapia sostitutiva 	<p>Aumento della clearance</p> <ul style="list-style-type: none"> • ustioni (fase tardiva) • leucemie • sepsi iperdinamica • output cardiaco aumentato
<p>Riduzione del Vd: <u>Perdita di fluidi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • drenaggi post-chirurgici • ustioni (fase iniziale) 	<p>Riduzione della clearance</p> <ul style="list-style-type: none"> • insufficienza renale • età >75 anni
<p>Modifiche del Vd</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffusione pleurica • asciti • mediastiniti 	<p>Modifica della clearance</p> <ul style="list-style-type: none"> • politerapia • interazioni farmacologiche

Figura 2 - Fattori potenzialmente in grado di alterare la farmacocinetica degli antifungini nel paziente critico.

renale. È stato, infatti, dimostrato che fluconazolo può essere rimosso quantitativamente durante la procedura dialitica, con differenze (anche rilevanti) dipendenti dal tipo di procedura dialitica adottata (17), richiedendo in alcuni casi un aumento di dosaggio (15). Le modifiche descritte per fluconazolo sembrano, tuttavia, essere meno evidenti per gli altri azoli. Attualmente non sono, infatti, raccomandati particolari aggiustamenti posologici per voriconazolo e itraconazolo nel paziente critico (15). Vi sono, tuttavia, segnalazioni preliminari relative all'eventuale necessità di aumentare le dosi di questi farmaci nel paziente settico specialmente durante la fase iperdinamica acuta. Esiste, inoltre, un *warning* relativo al possibile rischio di peggioramento acuto della funzione renale in pazienti critici trattati con voriconazolo verosimilmente causato dall'accumulo di beta-ciclodestrina solfobutil etere (il contro-ione utilizzato per facilitare la solubilizzazione di voriconazolo in ambiente acquoso e, di conseguenza, favorirne la somministrazione endovenosa); tale rischio è, tuttavia, risultato notevolmente ridimensionato da una recente revisione della letteratura (18).

Non sono previsti aggiustamenti posologici per amfotericina B o echinocandine nel paziente critico (13-15). Tuttavia va sottolineato che tali raccomandazioni derivano da pochi studi e con casistiche limitate. In generale, il dato che emerge è la notevole variabilità interindividuale nelle concentrazioni di farmaco con, di conseguenza, una quota spesso rilevante di pazienti che può risultare sottoposta alla terapia con conseguente rischio di fallimento terapeutico (19).

►► Strategie di ottimizzazione della terapia antifungina

Il monitoraggio terapeutico

Il monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM, dall'acronimo inglese *Therapeutic Drug Monitoring*) è utilizzato da anni nella pratica clinica quotidiana per l'ottimizzazione della terapia di farmaci con indice terapeutico ristretto. Il TDM consiste essenzialmente nella determinazione delle concentrazioni di farmaco in una matrice biologica facilmente accessibile (solitamente il plasma) e nell'eventuale variazione della posologia sulla base di tali risultanze. Per poter applicare il TDM è necessario che vi siano studi che abbiano documentato associazioni significative tra le concentrazioni ematiche/plasmatiche di farmaco e l'*outcome* clinico del paziente (sia in termini di efficacia che di tossicità); è, altrettanto, importante che la misura delle concentrazioni non si limiti a fornire un numero ma si traduca in suggerimenti pratici per lo specialista in merito ad eventuali ed opportune variazioni di dosaggio.

Tra gli antifungini, esiste una letteratura solida sul ruolo primario del TDM soprattutto per i farmaci triazolici (con l'esclusione di fluconazolo) e, in

Tabella 2 - Indicazioni per il *therapeutic drug monitoring* (TDM) degli antifungini.

Farmaco	Prima valutazione TDM	Conc. target in profilassi	Conc. target in trattamento	Conc. soglia per tollerabilità
Itraconazolo	Al termine della prima settimana	$C_{\min} > 0,5$ mg/L	$C_{\min} > 1-2$ mg/L	$C_{\min} < 3,5$ mg/L
Voriconazolo	Dal 2° giorno di terapia	$C_{\min} > 0,5$ mg/L	$C_{\min} > 1,0$ mg/L	$C_{\min} < 5,0$ mg/L
Posaconazolo	Al termine della prima settimana	$C_{\min} > 0,5$ mg/L	$C_{\min} > 0,7$ mg/L*	$C_{\min} < 3,5$ mg/L
Flucitosina	Dal 2° giorno di terapia	nd	$C_{\min} > 20-40$ mg/L	$C_{\max} < 50-100$ mg/L

C_{\min} : Concentrazione di valle (trough); C_{\max} : picco di concentrazione massima. *: $> 1,3$ mg/L se risposta insufficiente.

misura minore, per flucitosina (20-23). Le concentrazioni *target* per i diversi antifungini sono indicate in *Tabella 2*. Recentemente è stato anche proposto il termine di PDM (*prophylactic drug monitoring*) per indicare il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di antifungini in corso di profilassi (24).

Meno evidenze ci sono, al momento, sul possibile ruolo del TDM per le echinocandine e per le diverse formulazioni di amfotericina B. In particolare, nelle ultime linee guida della *British Society for Medical Mycology*, il TDM per queste molecole viene fortemente sconsigliato sia per la mancanza di studi clinici a supporto sia per la mancanza di intervalli terapeutici definiti (22). Vi sono, tuttavia, alcune esperienze aneddotiche in cui è stato dimostrato che l'utilizzo di dosi convenzionali di echinocandine in pazienti "atipici" si associava ad un'esposizione inadeguata e, di conseguenza, il TDM ha permesso dapprima l'identificazione dei pazienti sotto-esposti e successivamente l'utilizzo di dosi non convenzionali che hanno favorito il successo terapeutico (25, 26). Queste ultime evidenze, insieme all'elevata variabilità farmacocinetica nei pazienti critici trattati con dosi fisse di echinocandine (19), fornisce il razionale per un possibile ruolo del TDM come strumento di ottimizzazione della terapia anche per questi antifungini.

Massimizzazione delle peculiarità PK/PD

Negli ultimi anni i valori di MIC (minime concentrazioni inibenti) per i diversi antifungini e i relativi valori di MIC-*breakpoint* definiti da EUCAST e CLSI sono andati progressivamente modificandosi. Ciò implica che le dosi di antifungino che prima potevano garantire una risposta terapeutica ottimale (in quanto si associavano a concentrazioni sistemiche superiori ai valori di MIC) potrebbero non essere più sufficienti per trattare patogeni più resistenti. Come gli antibiotici, anche gli antifungini possono essere suddi-

visi da un punto di vista PK/PD in farmaci concentrazione/MIC-dipendenti (C_{\max}/MIC o AUC/MIC) e farmaci tempo/MIC-dipendenti (*Tabella 1*). Tale suddivisione non è meramente teorica ma può avere implicazioni importanti nella scelta dell'antifungino (e delle relative dosi). Ciò è stato ben descritto nelle analisi dello studio DALI (16) per fluconazolo, farmaco AUC/MIC-dipendente. Questo studio ha, infatti, dimostrato che il *target* ottimale $AUC/MIC >100$ è stato raggiunto rispettivamente nell'86%, 67% e 13% dei pazienti con infezioni fungine da patogeni aventi MIC di 1, 2 e 4 mg/L. In altre parole questi dati ci suggeriscono che, in presenza di patogeni con MIC elevate, si debbano utilizzare dosi maggiori di fluconazolo per aumentare la probabilità di raggiungere il *target* PK/PD e di migliorare la risposta del paziente alla terapia.

Lo stesso concetto può trovare parziale applicazione anche per le echinocandine. In questo caso, però, diventa più difficile aumentare le dosi in quanto tale approccio richiederebbe un utilizzo *off label*. Alternativamente, si può cercare di raggiungere comunque il *target* PK/PD ottimale sfruttando le peculiarità PK delle diverse echinocandine. Ad esempio, a dosi considerate equipotenti, caspofungina è la molecola che raggiunge i valori di C_{\max} più elevati (19). Come simulato in *Tabella 3*, differenze nei valori di C_{\max} non sono clinicamente rilevanti se il patogeno da trattare ha un valore di MIC basso (sensibilità elevata). Se però i valori di MIC del patogeno sono elevati, la scelta di caspofungina potrebbe permettere di mantenere un'attività fungicida superiore rispetto alle altre due echinocandine garantendo un rapporto C_{\max}/MIC più elevato. È stato, infatti, dimostrato che per le echinocandine si ottiene la massima fungicidia con un rapporto $C_{\max}/MIC >10$ mentre un

Tabella 3 - Potenziali differenze farmacocinetiche/farmacodinamiche tra le echinocandine.

Farmaco	C_{\max}	C_{\max}/MIC	Attività
<i>I scenario: infezione da C. albicans (MIC=0,25)</i>			
Caspofungina	12 mg/L	48	Fungicida
Anidulafungina	7 mg/L	28	Fungicida
Micafungina	6 mg/L	28	Fungicida
<i>II scenario: infezione da C. parapsilosis (MIC=1,0)</i>			
Caspofungina	12 mg/L	12	Fungicida
Anidulafungina	7 mg/L	7	Fungistatico*
Micafungina	7 mg/L	7	Fungistatico*
*NB: La fungicidia si può ripristinare salendo con i dosaggi.			

rapporto $C_{\max}/MIC \leq 3$ determina solo un effetto fungistatico (27). A conferma di ciò, studi eseguiti in modelli murini di infezione da *Candida* spp hanno dimostrato che l'efficacia antifungina delle echinocandine è strettamente correlata al raggiungimento di target PK/PD e che solo caspofungina si è dimostrata attiva nei confronti dei ceppi di *Candida* notoriamente meno responsivi alle echinocandine (28).

Lo stesso concetto appena descritto per le echinocandine può trovare anche applicazione per le diverse formulazioni di amfotericina (altro farmaco C_{\max}/MIC -dipendente); infatti, a dosi considerate equipotenti, la formulazione liposomiale di amfotericina è quella che fornisce concentrazioni di picco ben superiori rispetto alle altre (2-4), divenendo quindi la formulazione di prima scelta per il trattamento di infezioni fungine caratterizzate da MIC elevate specialmente quando non vi siano altre opzioni terapeutiche disponibili.

►► Health Technology Assessment (HTA) degli antifungini

L'HTA rappresenta un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia (in questo caso una terapia farmacologica) attraverso la valutazione di più dimensioni quali efficacia, sicurezza, costi e impatto sociale e organizzativo. L'obiettivo è di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia sia a priori sia durante l'intero ciclo di vita nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società. Un breve elenco di alcuni termini che identificano l'HTA è presentato in *Tabella 4*.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di HTA per alcune classi di farmaci (oncologici, antipsicotici, ecc.) ed è auspicabile che presto ne vengano pubblicate di specifiche per gli antifungini. Esistono, comunque, in letteratura scientifica studi che hanno considerato alcuni degli aspetti che compongono l'HTA. Per esempio, in termini di implicazioni medico-cliniche, sicuramente rilevanti sono i risultati di recenti studi clinici che hanno dimostrato il beneficio di una terapia antifungina (specialmente se iniziata precocemente nel corso dell'infezione) soprattutto in condizioni cliniche complesse (1, 3, 9). Vi sono, inoltre, evidenze che la terapia antifungina così detta *diagnosis-driven* si associ non solo ad una migliore efficacia clinica ma determini anche importanti vantaggi economici (29). Appare, quindi, chiaro che, in un'analisi di HTA sugli antifungini, debba necessariamente essere considerato (e debitamente pesato) il ruolo dei biomarcatori nella fase di diagnostica del processo infettivo. Uno studio recente ha, infatti, dimostrato che l'utilizzo sistematico di biomarcatori a fini diagnostici, sebbene inizialmente gravato da costi, si traduceva poi in un notevole risparmio economico principalmente veicolato dalla rapida identificazione di quei pa-

Tabella 4 - Descrizione di alcuni termini che identificano l'HTA.

Voce	Definizione
Analisi costo di malattia	Valutazione dei costi personali di una malattia acuta o cronica. I costi per il paziente possono essere economici, sociali o psicologici e possono influire su assenteismo, produttività, risposta al trattamento, qualità della vita, ecc.
Analisi costo/beneficio	Tecnica di valutazione economica che misura e compara tutti i costi (diretti e indiretti, tangibili ed intangibili) ed i benefici, anch'essi monetizzati, direttamente e indirettamente ricollegabili all'utilizzo di una tecnologia.
Analisi costo/efficacia	Tecnica di valutazione economica che compara i costi e le conseguenze espresse in unità fisiche, dell'impiego di una tecnologia. Permette di confrontare tecnologie alternative attraverso una misura unica di costo per unità di efficacia.
QALY	Misura che indica gli anni di vita ponderati per la qualità della vita. Può misurare congiuntamente il guadagno in anni di vita e in qualità di vita indotto da una tecnologia rispetto all'andamento naturale o al risultato di un programma di riferimento.
Costo diretto sanitario	Costo imputabile in modo certo ed univoco ad una singola tecnologia utilizzata in ambito sanitario ed alla sua utilizzazione.
Costo opportunità	Beneficio cui si rinuncia per utilizzare risorse per un dato intervento sanitario rispetto ad un'alternativa (il denaro speso per fornire una tecnologia non può essere speso in altro aspetto dell'assistenza sanitaria).
Costo per QALY	Valore monetario di un anno di vita ponderato per la sua qualità. Misura spesso utilizzata nell'HTA per valutare quanto costosa/economica sia una tecnologia nell'assicurare la durata e la qualità della sopravvivenza.
Clinical governance	Sistema attraverso cui le organizzazioni sanitarie assumono la responsabilità del continuo miglioramento della qualità dei loro servizi e della promozione di elevati standard di assistenza, attraverso la creazione di un ambiente in cui possa svilupparsi l'eccellenza dell'assistenza sanitaria.
Economia sanitaria	Studia come le risorse sono allocate tra i diversi programmi per la cura delle malattie e per la promozione, mantenimento e miglioramento della salute. Comprende anche lo studio di come i servizi per la salute, i loro costi e benefici e la stessa salute sono distribuiti tra gli individui o i gruppi nella società.
Health Impact Assessment	Valutazione multidimensionale e multidisciplinare delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso l'analisi di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo.
Processo di valutazione	Processo decisionale pubblico prevalentemente orientato alle scelte allocative delle risorse disponibili ed, in particolare, alle loro priorità. Il processo di valutazione prevede una prima fase in cui vengono eseguite analisi delle evidenze tecniche basate sulla valutazioni clinica ed economica delle tecnologie analizzate, a cui fa seguito una sintesi fra le diverse esigenze, sulla base delle quali il decisore formula le conclusioni in merito all'adozione della tecnica in valutazione (ed alle relative limitazioni o estensioni d'utilizzo).

zienti (circa un terzo) che potevano repentinamente sospendere la terapia antifungina (30). Sempre in questo ambito, è stato documentato che l'introduzione di programmi di *stewardship* mirati ad un utilizzo razionale degli antifungini nelle strutture ospedaliere favorisce l'identificazione di pazienti trattati inadeguatamente e un notevole risparmio economico (31). Analisi farmacoeconomiche hanno, inoltre, dimostrato come l'utilizzo razionale di echinocandine risulti *cost-effective* (anche rispetto a fluconazolo) nel trattamento delle candidiasi invasive (32, 33).

In tale ambito, sicuramente interessanti sono i dati comparativi di uno studio italiano che ha dimostrato come i pazienti in terapia intensiva con infezione da *Candida* e trattati con caspofungina presentavano una durata di terapia e un costo medio per paziente inferiori rispetto a quelli trattati con le altre due echinocandine (10), suggerendo come si possano identificare scenari in cui effettuare una scelta razionale anche all'interno della stessa classe di antifungini. Vi sono, infine, anche evidenze sull'utilizzo *cost-effective* di antifungini azolici per la prevenzione/profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti immunocompromessi (34, 35).

»» Conclusioni

I dati farmacologici sull'utilizzo di antifungini nel paziente critico, anche se derivati da pochi studi e con una casistica limitata, dimostrano chiaramente come, in questa tipologia di pazienti, vi sia una notevole variabilità interindividuale nell'esposizione ai diversi farmaci. Tale variabilità non preoccupa tanto in termini di tollerabilità (la maggior parte degli antifungini ha un ampio indice terapeutico) quanto per la necessità di studiare le complesse interazioni fisiopatologiche tra dose, concentrazioni plasmatiche, MIC ed effetto terapeutico. Tale variabilità dipende da fattori legati alla patologia *per se* (alterazioni fisiopatologiche che si riscontrano in corso di infezione e di sepsi) e dalle caratteristiche del paziente (spesso anziano, con comorbidità, in politerapia, con insufficienza d'organo e/o in terapia sostitutiva) ma anche dal farmaco utilizzato.

Esistono, infatti, rilevanti differenze in termini di struttura chimica, caratteristiche chimico-fisiche e profili PK/PD tra i diversi antifungini.

La conoscenza approfondita di tutti questi fattori può guidare lo specialista verso una scelta razionale dell'antifungino da utilizzare in ogni singolo paziente sfruttando, quando disponibile, anche la possibilità di eseguire il TDM.

Esperienze, sebbene ancora preliminari, in tema di HTA suggeriscono, inoltre, che la scelta razionale della terapia antifungina non solo aumenti la possibilità di ottenere una miglior risposta clinica ma possa anche avere ripercussioni in termini di contenimento della spesa farmaceutica pubblica.

» Bibliografia

1. Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, et al. The Global Burden of Fungal Diseases. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Dec 28. (Epub ahead of print).
2. Novelli A. Farmacologia degli antifungini e strategie di individualizzazione terapeutica. *Infezioni Nel Paziente Critico*. 2014; 3: 35-63.
3. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Dec 28 (Epub ahead of print).
4. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 805-17.
5. Wiederhold NP. Pharmacokinetics and safety of posaconazole delayed-release tablets for invasive fungal infections. *Clin Pharmacol*. 2015; 8: 1-8.
6. Roberts JA, Pea F, Lipman J. The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52: 1-8.
7. Vanstraelen K, Wauters J, Vercammen I, et al. Impact of hypoalbuminemia on voriconazole pharmacokinetics in critically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6782-9.
8. Conte JE Jr, DeVoe C, Little E, et al. Steady-state intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole in lung transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 3609-13.
9. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, Law A, Wong-Beringer A. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 1765-70.
10. Simiele F, Ricci F, Ortolani E, et al. Nuove considerazioni sulle echinocandine per il trattamento delle candidiasi: studio multicentrico retrospettivo in Abruzzo e Molise. *HTA Focus*. 2014; 1: 1-11.
11. Martial LC, Brüggemann RJ, Schouten JA, et al. Dose Reduction of Caspofungin in Intensive Care Unit Patients with Child Pugh B Will Result in Suboptimal Exposure. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Dec 9. (Epub ahead of print).
12. Welte R, Eschertzhuber S, et al. Biliary amphotericin B pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill liver transplant recipients receiving treatment with amphotericin B lipid formulations. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46: 325-31.
13. Pea F. Current pharmacological concepts for wise use of echinocandins in the treatment of Candida infections in septic critically ill patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013; 11: 989-97.
14. Dimopoulos G, Antonopoulou A, Armaganidis A, et al. How to select an antifungal agent in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013; 28: 717-27.
15. Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS, et al. Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39: 1-10.
16. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive careunit (DALI) patients Study. *Crit Care*. 2015; 19: 33.
17. Sinnollareddy MG, Roberts MS, Lipman J, et al. Pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients with acute kidney injury receiving sustained low-efficiency dialysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 45: 192-5.
18. Turner RB, Martello JL, Malhotra A. Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46: 362-6.

19. Muilwijk EW, Lempers VJ, Burger DM, et al. Impact of special patient populations on the pharmacokinetics of echinocandins. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13: 799-815.
20. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, et al. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 5503-10.
21. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4793-9.
22. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 1162-76.
23. Mikulska M, Novelli A, Aversa F, et al. Voriconazole in clinical practice. *J Chemother.* 2012; 24: 311-27.
24. Baietto L, De Rosa FG, D'Avolio A, et al. Prophylactic drug monitoring of itraconazole in an oncohematological pediatric patient population. *Ther Drug Monit.* 2012; 34: 604-6.
25. De Rosa FG, D'Avolio A, Corcione S, et al. Anidulafungin for *Candida glabrata* infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4552-3.
26. Calcagno A, Baietto L, Pagani N, et al. Pharmacokinetics of caspofungin increased dosage in a patient on rifampin-containing anti-tubercular treatment. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45: 882-4.
27. Andes D. *In vivo* pharmacodynamics of antifungal drugs in treatment of candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 1179-86.
28. Andes D, Diekema DJ, Pfaller MA, Bohrmuller J, Marchillo K, Lepak A. In vivo comparison of the pharmacodynamic targets for echinocandin drugs against *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 2497-506.
29. Martín-Peña A, Gil-Navarro MV, Aguilar-Guisado M, et al. Cost-effectiveness analysis comparing two approaches for empirical antifungal therapy in hematological patients with persistent febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 4664-72.
30. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, et al. Combination of *Candida* biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 3107-15.
31. Micallef C, Aliyu SH, Santos R, et al. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 1908-11.
32. Auzinger G, Playford EG, Graham CN, et al. Cost-effectiveness analysis of anidulafungin for the treatment of candidaemia and other forms of invasive candidiasis. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 463.
33. Grau S, Pozo JC, Romá E, et al. Cost-effectiveness of three echinocandins and fluconazole in the treatment of candidemia and/or invasive candidiasis in nonneutropenic adult patients. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015; 7: 527-35.
34. Balogh J, Gordon Burroughs S, et al. Efficacy and cost-effectiveness of voriconazole prophylaxis for prevention of invasive aspergillosis in high-risk liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2016; 22: 163-70.
35. Sung AH, Marcella SW, Xie Y. An update to the cost-effectiveness of posaconazole vs fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal disease among neutropenic patients in the United States. *J Med Econ.* 2015; 18: 341-8.



CancidasTM I.V.
caspofungin

*Prima della prescrizione, consultare il riassunto
delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*

Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici

ABOUT PHARMA
DIGITAL AWARDS 2015
TIME TO IMPACT

 **MSD** BEST DIGITAL COMPANY

 www.msd-italia.it - www.contattamsd.it - www.univadis.it - info@contattamsd.it