

ISSN 2499-5088

Anno 4 · 2 · 2016

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

Infezioni *nel* Paziente Critico

a cura di
Francesco G. De Rosa

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Anno 4 • Numero 2 • 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
- » **La farmacologia delle cefalosporine associate a inibitori delle betalattamasi** **5**
Andrea Novelli
- » **Gestione del paziente anziano con candidemia oggi: fattori di rischio, terapia ed outcome** **24**
Roberto Luzzati, Chiara Rosin
- » **La problematica clinica del biofilm nelle infezioni batteriche e fungine** **34**
Carlo Tascini, Emanuela Sozio, Debora Casagrande Pierantoni, Gianluigi Cardinali
- » **CASE REPORT**
L'esperienza clinica nell'uso dei farmaci antifungini in ospedale **48**
Domenico Di Caprio, Giovanni Di Caprio

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 di Torino
Dirigente Medico di Primo Livello, Ospedale Amedeo di Savoia

Oggi l'infettivologo è un grande protagonista di un'area multidisciplinare che orbita attorno al concetto di *antimicrobial stewardship*, che integra strategie diagnostiche e terapeutiche con la necessità di cura dei singoli pazienti, individualizzando diagnosi e terapia. L'infettivologo affronta problemi noti e si trova di fronte a nuove criticità non solo nell'ambito della medicina dell'ospite critico o del supporto intensivo ma anche nel contesto dell'assistenza a pazienti sempre più anziani, con comorbidità, politerapia farmacologica, ricoveri ripetuti e terapie antimicrobiche protratte. Come possiamo affrontare la realtà quotidiana di interesse infettivologico dei nostri ospedali? Dobbiamo definire problemi per cercare poi una soluzione, consci del fatto che spesso la soluzione è articolata ed i problemi sono multipli, diagnostici o terapeutici, diversi e specifici a seconda dei reparti, della tipologia di paziente (medico o chirurgico o intensivistico) oppure, ad esempio, della durata del ricovero. In questo numero affrontiamo la farmacologia delle nuove cefalosporine, il problema dell'età nelle infezioni gravi da *Candida* e presentiamo una review sul biofilm, inaugurando una sezione su casi clinici affidando al Dott. Di Caprio la responsabilità dell'esordio.

Le nuove cefalosporine sono molecole importantissime e la farmacologia delle cefalosporine merita un'esperta rivisitazione nell'area terapeutica contemporanea. Al di là di differenze di attività microbiologica, espressione di una grande plasticità dei microrganismi nel produrre enzimi come beta-lattamasi, beta-lattamasi a spettro esteso, metallo-beta-lattamasi oppure di grande capacità nell'attivare pompe di efflusso, le nuove cefalosporine richiedono un piccolo sforzo culturale per inquadrare al meglio le aree elettive di utilizzo, per il beneficio del singolo paziente e per l'inquadramento in specifiche aree come, ad esempio, le *carbapenem-sparing strategies* o le infezioni gravi da *K. pneumoniae* produttrice di carbapenemasi tipo KPC. Inoltre, la classe delle beta-lattamine ha dei pregi insostituibili come l'assenza di interazioni farmacologiche, la bassa tossicità al di là delle allergie e dell'intolleranza. Il Prof. Novelli ci guida con la solita maestria nei meandri della farmacologia delle cefalosporine.

I fattori di rischio per candidemie e candidosi invasive sono molteplici e l'età gioca inequivocabilmente un ruolo di primaria importanza, soprattutto in reparti medici. Anche suddividendo i fattori di rischio in modificabili (come la terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro, la chirurgia ed i cateteri venosi centrali), e non modificabili, rimane una grande difficoltà nel precoce riconoscimento di manifestazioni cliniche, aspecifiche, di una patologia associata ad una mortalità elevata. Ad esempio, in una nostra analisi con metodologia "ad alberi di classificazione", descrittiva, i pazienti di età superiore a 77 anni avevano una mortalità significativamente superiore (56 vs 22%); inoltre, tra tutti quelli di età inferiore ai 77 anni la mortalità era significativamente superiore in presenza di almeno un ricovero nei sei mesi precedenti (38% vs 13%), mentre tra quelli di età superiore a 77 anni l'etiologia di *C. albicans* era significativamente associata a mortalità (69% vs 20%) (1). Nelle casistiche pubblicate, i dati del Prof. Luzzati descrivono sempre pazienti con età media di circa 80 anni, rendendo il Suo contributo di grande interesse in questo contesto (2).

Il *biofilm* è un argomento di estremo interesse per ricercatori e clinici. È stato affrontato a più riprese per quanto riguarda le infezioni invasive da *Candida* e la terapia con fluconazolo o echinocandine, oppure per infezioni CVC - relate o - associate. Ciononostante, possiamo esplorare l'argomento studiando dispositivi protesici, intravascolari, neurologici, neurochirurgici od ortopedici o malattie come la fibrosi cistica, le infezioni invasive da colonie mucoidi di *P. aeruginosa* o *K. pneumoniae* e, probabilmente, anche la colonizzazione intestinale da *K. pneumoniae* produttrice di carbapenemasi. Il biofilm è un microambiente protetto, con minimo dispendio energetico ed assenza di replicazione, adesione tenace ad una superficie, spazio virtuale tra le cellule e scarsissimo fluido intercellulare. Dal punto di vista clinico, le infezioni laddove è presente un biofilm sono difficili da trattare, possono facilmente recidivare e molto spesso richiedono la rimozione del dispositivo per la guarigione. Il Dott. Tascini si è occupato ampiamente dell'argomento e ci offrirà un "tour" virtuale nel labirinto microbiologico, molecolare e clinico del biofilm.

»» Bibliografia

1. De Rosa FG, Corcione S, Raviolo S, et al. and infections by *Clostridium difficile* and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: new enteropathogenetic opportunistic syndromes? *Infez Med.* 2015; 23: 105-16.
2. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res.* 2015; 27: 131-7.

La farmacologia delle cefalosporine associate a inibitori delle betalattamasi

Andrea Novelli

Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Farmacologia Clinica & Oncologia, Università degli Studi di Firenze

»» Introduzione

Le betalattamine costituiscono la famiglia più numerosa di antibiotici e sono caratterizzate dalla presenza nella loro molecola di un anello tetratomico azetidionico che ha dato il nome all'intero gruppo e dalla cui integrità dipende l'attività antibatterica: trasformazioni metaboliche o alterazioni chimiche a carico di questa porzione della molecola annullano infatti l'attività biologica.

Questa famiglia di antibiotici betalattamici ha avuto negli scorsi quaranta anni un eccezionale sviluppo, portando ad oltre cento il numero delle molecole che sino ad oggi si sono affermate nella pratica medica, dalla benzilpenicillina all'imipenem ed aztreonam, dalla cefalosporina C al ceftazidima, ceftriaxone e cefepima e più recentemente alla ceftarolina, ceftobiprole e ceftolozano.

Le prerogative fondamentali necessarie perché una cefalosporina possa esplicare la propria attività antibatterica sono rappresentate dalla capacità di penetrazione della parete batterica, affinità per i recettori specifici presenti sulla membrana citoplasmatica (PBP) e stabilità alle betalattamasi (1).

Le cefalosporine, come sappiamo, agiscono prevalentemente sulla PBP3, la cui inibizione comporta la formazione di filamenti nei bacilli Gram-negativi. In generale l'affinità delle cefalosporine per la PBP3 è simile per i vari composti e nella maggioranza dei casi è espressa da valori relativamente bassi della corrispondente concentrazione inibente (IC_{50}) e compresi tra 0,1 e 1 μ M, corrispondenti a circa 0,03-0,5 mg/l. È quindi possibile in pratica trascurare questo aspetto nella valutazione complessiva del potenziale di attività delle varie molecole cefemiche nei confronti delle specie Gram-negative (1).

Un ulteriore aspetto è dato dalla resistenza alla idrolisi betalattamasica. Possiamo a tale proposito ricordare che le cefalosporine sono suddivise in generazioni in funzione appunto della loro attività antimicrobica e della generica resistenza alle betalattamasi.

In pratica, dalla prima alla quarta generazione troviamo molecole tendenzialmente sempre più idrofile, dotate di attività sempre più spiccata nei confronti delle specie Gram-negative e caratterizzate da una crescente stabilità alle betalattamasi (2).

Esiste un preciso rapporto struttura-attività per le cefalosporine e a tale proposito possiamo ricordare che la presenza di un idrogeno in posizione C6 e del gruppo aminico in posizione 7 è fondamentale per l'attività biologica e antimicrobica, così come la presenza di un gruppo metossiiminico in posizione 7 β dell'anello cefemico, potenzia la resistenza alle betalattamasi e la sostituzione con un anello eterociclico a cinque atomi in posizione 3 della struttura diidrotiazinica, comunque con la presenza di un ammonio quaternario, come si può osservare nelle cefalosporine di quarta generazione, contribuisce ad incrementare l'attività battericida (2, 3).

Purtroppo, il forte incremento delle resistenze soprattutto nei batteri Gram-negativi correlate anche alla produzione di betalattamasi ad ampio spettro (ESBL), ha ridotto progressivamente la potenziale efficacia delle cefalosporine di terza e quarta generazione (4-6). Inoltre, la comparsa di carbapenemasi sia nell'ambito delle Classi A e D delle betalattamasi a serina (KPC, IMI, SME, OXA) che nella Classe B delle metallo-betalattamasi (IMP, NDM, SPM, VIM) ha evidenziato il crescente rischio connesso ad un largo impiego di carbapenemi, contenibile solo con una politica di risparmio di queste molecole (4-8).

Si è quindi reso necessario intraprendere nuove alternative terapeutiche. Ad oggi la possibilità di sviluppare nuovi meccanismi di azione rimane ancora a livello teorico e comunque pre-clinico. L'unica eccezione è rappresentata dallo sviluppo di anticorpi monoclonali prevalentemente indirizzati all'inibizione di tossine batteriche e di fattori di virulenza nell'ambito di specie Gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*) e Gram-negative (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) (9). La strada quindi che è stata seguita, legata a tematiche di ricerca più tradizionali e già in fase di sviluppo alla fine del secolo scorso, ha visto la creazione di associazioni precostituite che potremmo definire di seconda generazione, tra cefalosporine e inibitori betalattamasici, fundamentalmente rappresentate da molecole non più strutturalmente correlate alle betalattamasi come ad esempio l'avibactam, da associare a molecole cefemiche di terza generazione (ceftazidima) o addirittura a nuovi derivati cefemici, cosiddetti di quinta generazione, dotati di attività antistafilococcica anche nei confronti dei ceppi meticillino-resistenti, come la ceftarolina, in modo da garantir-

ne l'efficacia su specie produttrici di ESBL, incluse le KPC, oppure dallo sviluppo di nuove molecole cefemiche di quarta generazione dotate di una maggiore attività intrinseca nei confronti dei Gram-negativi, come ad esempio il ceftolozano, caratterizzato da una marcata attività anti-pseudomonas, da associare a classici inibitori betalattamasi come il tazobactam in modo da estenderne l'efficacia anche alle enterobatteriacee produttrici di ESBL (5, 10).

La conoscenza delle varie prerogative farmacodinamiche e farmacocinetiche di queste nuove associazioni può rappresentare un utile riferimento, per la individuazione della corretta posologia giornaliera anche in termini di intervallo tra le dosi, in modo da ottimizzare, nei limiti del possibile, la terapia antimicrobica delle infezioni ospedaliere sostenute da specie Gram-negative multiresistenti.

L'associazione ceftolozano-tazobactam (in rapporto 2:1) è stata approvata da entrambi gli Enti regolatori, americano e europeo, è già presente nel ciclo distributivo di numerose Nazioni e lo sarà entro l'anno anche in Italia.

L'associazione ceftazidima-avibactam (in rapporto 4:1) è stata approvata dall'FDA e ha recentemente ricevuto una iniziale approvazione per la commercializzazione da parte del CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'EMA nell'aprile di quest'anno. Pertanto, tratteremo gli aspetti farmacologici salienti di queste due associazioni.

»»» Struttura chimica

Come abbiamo già ricordato le due associazioni precostituite sono ceftolozano-tazobactam, una nuova cefalosporina dotata di elevata attività anti-pseudomonas, associata ad un ben noto inibitore betalattamasi e ceftazidima-avibactam, una cefalosporina di terza generazione associata ad un inibitore betalattamasi di nuova generazione (*Figura 1*).

L'avibactam ((2*S*,5*R*)-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamide), conosciuto come AVE1330A o NXL104, è una molecola non betalattamica, appartenente alla classe dei diazabicyclo [3, 2, 1] ottani, che mimano la struttura betalattamica, sviluppati a metà degli anni '90 dai chimici della Hoechst Marion Roussel (HMR) come possibili alternative alle betalattamine, soprattutto per una maggiore resistenza all'inattivazione betalattamica (11, 12). Il tazobactam, ((2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-4,4,7-trioxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4λ⁶-tia-1-azabi ciclo [3.2.0] eptano-2-carbossilato), conosciuto anche come YTR 830, è un acido penicillanico-solfone, ben noto inibitore betalattamasi strutturalmente simile al sulbactam (13).

Entrambe le molecole sono attive sulle betalattamasi a serina, mentre non hanno nessuna efficacia sulle metallo-betalattamasi di Classe B (*Tabella 1*) (5, 7, 11-14, 17). Il tazobactam è un inibitore irreversibile progressi-

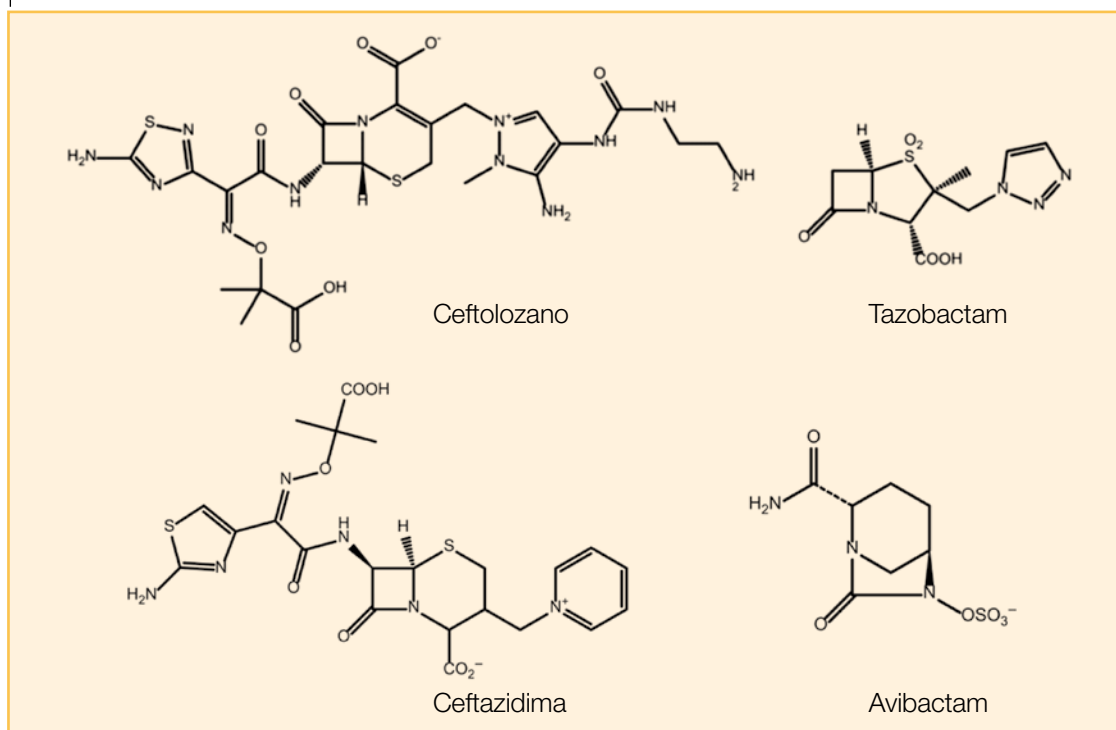


Figura 1 - Formule di struttura delle associazioni precostituite tra cefalosporine ed inibitori betalattamasi.

vo suicida, che può essere in parte idrolizzato da alcuni enzimi di classe A come ad esempio l'SHV-1, mentre l'avibactam si lega in maniera covalente alle betalattamasi, presentando tuttavia una lenta reversibilità del legame che comporta così una sua rigenerazione (14). Si tratta di un comportamento unico nel suo genere che permette la riciclaggio dell'inibitore e il conseguente mantenimento dell'attività, rendendolo così attivo anche nei confronti delle KPC e delle carbapenemasi di classe D come l'OXA-48 (Tabella 1) (14).

Il ceftolozano (CXA-101; FR264205) ((6*R*,7*R*)-3-([3-amino-4-(2-aminoetil-carbamoylamino)-2-metilpirazol-1-ium-1-ilmetil]-7-([(2*Z*)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(2-carbossipropan-2-ilossimino)acetil]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carbossilato) è una nuova cefalosporina di quarta generazione 3' amino-pirazolica in parte strutturalmente correlata all'E-1040 e all'FK-518, sviluppata in base alla ricerca delle correlazioni struttura-attività delle metil-cefalosporine contenenti in C3 un radicale -2,4-3-aminopirazolico in sostituzione sia del gruppo piridinico del ceftazidima che del gruppo N-metil-pirrolidinico del cefepima allo scopo di potenziare l'attività anti-pseudomonas (Figura 1) (2, 3, 10, 15).

Il ceftazidima ((6*R*,7*R*)-7-([(2*Z*)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(1-idrossi-2-

metil-1-ossopropan-2-il)ossiminoacetil]amino]-8-oxo-3-(piridin-1-ium-1-ilmetil)-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carbossilato) è una ben nota cefalosporina di terza generazione con spettro di azione esteso anche in parte alla *P. aeruginosa*, pur con minore capacità di penetrazione rispetto ai derivati di quarta generazione (*Figura 1*) (1, 2).

La presenza del derivato pirazolico con ammonio quaternario in C3 rispetto al piridinio presente nel ceftazidima migliora la resistenza del ceftolozano alla idrolisi operata dalle betalattamasi AmpC. Anche l'elevata attività anti-pseudomonas è riconducibile alla presenza dei gruppi aminici della catena alchilica in posizione 4 del 3-amino-2-metilpirazolo (15).

Giova ricordare che la modifica del gruppo dell'ammonio quaternario in posizione C3 delle cefalosporine di quarta generazione è stata oggetto di una attenta ricerca a partire dalla metà degli anni '90, al fine di migliorarne le caratteristiche farmacodinamiche, soprattutto per quanto concerne l'attività nei confronti dei patogeni Gram-negativi (2, 3, 15). In particolare, le molecole con una carica cationica prevalente, come nel caso appunto del ceftolozano, sono particolarmente favorite nella penetrazione attraverso i canali porinici. Pertanto, contrariamente a quanto avviene per il ceftazidima, grazie a questa sostituzione, non si ha alcun effetto correlato alla riduzione anche marcata di questi canali, come può essere appunto il caso della *Pseudomonas* sp. (2, 3, 15).

Tabella 1 - Attività inibitoria in vitro di tazobactam e avibactam nei confronti delle beta-lattamasi (5, 7, 11-14, 17).

Enzima (esempi)	Classe	Substrato	Attività	
			Tazobactam	Avibactam
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Penicilline, cefalosporine di prima e seconda generazione	Si	Si
TEM-3, SHV-2, CTX-M-14, CTX-M-15	A	Cefalosporine a spettro esteso, monobattami	Si	Si
KPC-2, KPC-3	A	Ampio spettro inclusi i carbapenemi	No	Si
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Ampio spettro inclusi i carbapenemi, esclusi i monobattami	No	No
E. coli AmpC	C	Cefalosporine	Si	Si
OXA-1	D	Penicilline isossazoliche, Cefalosporine a spettro esteso	Si/no	Si
OXA-48	D	Carbapenemi	No	Si

Caratteristiche farmacodinamiche

Entrambe le associazioni si dimostrano particolarmente attive nei confronti dei patogeni Gram-negativi anche multiresistenti. Tuttavia, *Acinetobacter* sp. e *Stenotrophomonas* sp. sono generalmente resistenti (16-33). Nell'ambito delle specie Gram-positive si mantiene l'efficacia in genere sullo *Streptococcus* sp., mentre l'attività anti-stafilococcica è limitata e nello spettro non sono compresi gli enterococchi (17, 18, 33). Sono inoltre attive su alcune specie anaerobie comprendenti anche il *Fusobacterium* sp. e il *Propionibacterium* sp., mentre nei confronti del *Bacteroides* sp. l'efficacia può non essere elevata ed il genere *Clostridium* è resistente (34-36).

L'attività *in vitro* delle due associazioni nei confronti delle specie Gram-negative, ricavata prevalentemente dai numerosi studi clinici realizzati per la registrazione, è riportata nelle *Tablelle 2 e 3*. La soglia di chemiosensibilità

Tabella 2 - Sensibilità *in vitro* dei patogeni Gram-negativi all'associazione ceftolozano/tazobactam.

Ceppi (n)	Ceftolozano/tazobactam			Ref.
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%S	
<i>E. coli</i> (3.843)	0,25	0,5	99,2	(21)
<i>E. coli</i> produttore di ESBL (715)	0,5	4	95,7	(21)
<i>E. coli</i> produttore di CTX-M-15 (219)	<0,25	0,5	100	(29)
<i>K. pneumoniae</i> (1.408)	0,5	>32	82,7	(21)
<i>K. pneumoniae</i> produttore di ESBL (493)	2	>32	78,7	(21)
<i>P. aeruginosa</i> (2.435)	0,5	1	99	(19)
<i>P. aeruginosa</i> resistente a ceftazidima (398)	1	4	94,5	(19)
<i>P. aeruginosa</i> resistente a meropenem (401)	1	4	96,5	(21)

ESBL = Betalattamsi a spettro esteso.

Tabella 3 - Sensibilità *in vitro* dei patogeni Gram-negativi all'associazione ceftazidima/avibactam.

Ceppi (n)	Ceftazidima/avibactam			Ref.
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	%S	
<i>E. coli</i> (6.486)	0,06	0,12	100	(24)
<i>E. coli</i> produttore di ESBL (90)	0,12	0,25	100	(25)
<i>K. pneumoniae</i> (4.421)	0,12	0,25	99,9	(24)
<i>K. pneumoniae</i> produttore di ESBL (84)	0,25	1	100	(25)
Enterobatteriacee produttrici di KPC (129)	0,5	2	100	(28)
Enterobatteriacee produttrici di KPC (120)	0,25	1	97,5	(24)
<i>P. aeruginosa</i> (5.328)	2	4	96,8	(28)
<i>P. aeruginosa</i> resistente a ceftazidima (482)	4	16	80,7	(27)
<i>P. aeruginosa</i> resistente a meropenem (396)	8	32	67,4	(28)

Tabella 4 - Valori della soglia di chemiosensibilità* espressi come MIC (mg/l) per ceftolozano e ceftazidima (19, 21, 24, 25, 27-29).

Ente	Ceftolozano/tazobactam		Ceftazidima/avibactam	
	<i>Enterobacteriacee</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacteriacee</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	S/R	S/R	S/R	S/R
FDA	2,0/8,0	4,0/16,0	8,0/16,0	8,0/16,0
EUCAST**	1,0/1,0	4,0/4,0	1,0/4,0 [§]	8,0/8,0 [§]

* la concentrazione dell'inibitore è fissata a 4 mg/l.

** Versione 6.0 del 01/01/2016.

§ Valori indicati per il solo ceftazidima.

impiegata è stata quella indicata dal FDA alla registrazione per l'immissione in commercio (Tabella 4). Per ceftolozano-tazobactam EUCAST ha ufficializzato quest'anno i propri valori di riferimento (Tabella 4). Tali valori non sono ancora disponibili per l'altra associazione, è tuttavia probabile che saranno simili se non addirittura sovrapponibili a quelli individuati per il solo ceftazidima (Tabella 4) (19, 21, 24, 25, 27-29).

Ceftolozano-tazobactam dimostra una elevata attività nei confronti di *P. aeruginosa* anche MDR e resistente ai carbapenemi, superiore a quella del ceftazidima e del cefepima (15). L'attività nei confronti di *E. coli* è altrettanto ottimale anche per i ceppi produttori di ESBL e CTX-M. Nei confronti dei ceppi di *Klebsiella pneumoniae* (praticamente sempre ESBL produttori) assistiamo ad una leggera flessione nell'attività con una sensibilità che rimane comunque intorno all'80% (Tabella 2) (19, 21, 29).

Ceftazidima-avibactam dimostra un'attività ottimale nei confronti delle enterobatteriacee anche produttrici di ESBL e carbapenemasi. Nel complesso quindi l'attività su questi produttori di betalattamasi è superiore a quella dell'associazione ceftolozano-tazobactam. Per quanto concerne invece l'attività nei confronti della *P. aeruginosa*, questa si dimostra generalmente elevata a patto di non includere i ceppi ceftazidima e soprattutto carbapenem-resistenti, nei confronti dei quali si osserva una sensibilità compresa tra il 67 e l'80% (Tabella 3) (24-28).

A tale proposito, un recente studio condotto su 54 ceppi clinici di *P. aeruginosa* di collezione, raccolti nel periodo 2005-2008 e conservati perché variamente resistenti alle betalattamine, ha evidenziato una percentuale di resistenza del 18% all'associazione ceftazidima-avibactam legata non tanto alla produzione di betalattamasi quanto piuttosto all'alterazione dei canali porinici e alla produzione di pompe di efflusso (37).

Come sappiamo, le betalattamine sono molecole tempo-dipendenti e generalmente necessitano di mantenere per un tempo relativamente lungo, livelli in sede di infezione superiori alla MIC dell'agente etiologico (1, 38, 39). In questo caso l'incremento delle concentrazioni oltre il livello efficace, ri-

conducibile a valori di almeno 4 volte la MIC, non determina una maggiore rapidità dell'effetto battericida, che è legato in linea generale al tempo di contatto (1, 38, 39).

Ne deriva che il corretto regime posologico deve prolungare al massimo il tempo di esposizione batterica all'antibiotico con mantenimento per lungo tempo di livelli sierici sopra le MIC. Il parametro di correlazione dinamico-cinetica più indicato per questi antibiotici è rappresentato dal tempo con concentrazioni superiori alla MIC ($T > MIC$) espresso in percentuale dell'intervallo tra le dosi. Con gli studi condotti sull'animale da esperimento è stato dimostrato che le cefalosporine, per produrre almeno un effetto di tipo statico, devono mantenere concentrazioni superiori alle MIC per un periodo di tempo pari al 40% dell'intervallo delle dosi. Per avere un effetto battericida si deve comunque tendere ad un intervallo maggiore, superiore al 40% e fino anche al 70% dell'intervallo delle dosi (1, 38, 39).

Gli studi condotti con il ceftolozano, anche associato al tazobactam, nel modello murino neutropenico di infezione della zampa, hanno evidenziato la necessità di un $T > MIC$ per la stasi del 26,3% con le enterobatteriacee ESBL-negative, del 31,1% per le ESBL-positive e del 24,0% con gli stiptiti di *P. aeruginosa* (40). Per questa specie, un ulteriore studio con lo stesso modello sperimentale ha evidenziato valori di $T > MIC$ del 31%, 39% e 42% rispettivamente per la stasi o per la riduzione di 1- o 2-log della carica bat-

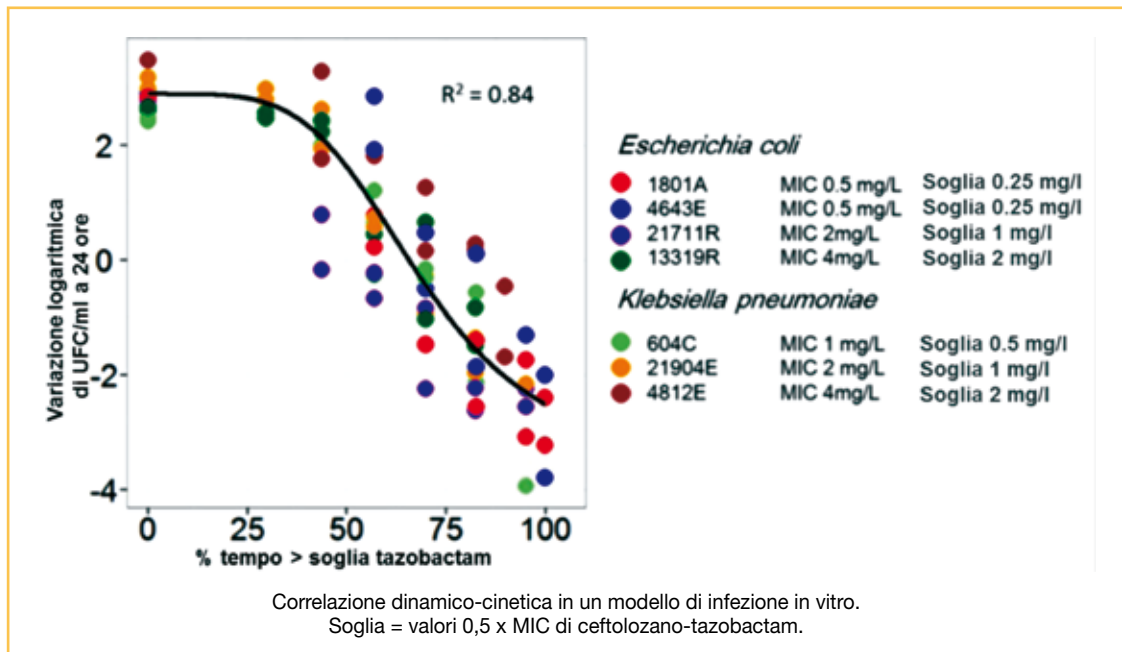


Figura 2 - Correlazione tra la durata percentuale della concentrazione soglia di tazobactam e attività nei confronti di ceppi di *E. coli* e *K. pneumoniae* di isolamento clinico (42).

terica (UFC/ml) (41). La durata del $T > MIC$ per il ceftolozano è risultata minore rispetto a quella osservata generalmente con altre cefalosporine, inoltre gli autori hanno osservato anche una maggiore velocità di batteriocidia del ceftolozano rispetto al ceftazidima (40).

Infine, in un modello di infezione *in vitro* VanScoy et al., utilizzando ceppi produttori di CTX-M-15, hanno dimostrato che nell'associazione ceftolozano-tazobactam quest'ultimo deve mantenere concentrazioni almeno pari al 50% della MIC del patogeno in causa per un periodo di tempo pari al 35%, 50% e 70% per esercitare rispettivamente la stasi o una riduzione della carica (UFC/ml) di 1- o 2-Log (Figura 2) (42).

In pratica, si è evidenziata l'esistenza di una soglia di attività dell'inibitore proporzionata all'intensità della produzione enzimatica. Si tratta di un dato particolarmente interessante, dato che paradossalmente, nonostante le conoscenze acquisite sulle caratteristiche dinamico-cinetiche dei chemioterapici antimicrobici, poco ancora si sa sui reali rapporti PK-PD nell'ambito delle associazioni tra betalattamine e inibitori betalattamasici. La necessità di mantenere adeguate concentrazioni sopra il valore di soglia è stata recentemente confermata dallo stesso gruppo di ricercatori per l'associazione piperacillina-tazobactam sempre impiegando gli stessi stipiti (43). In questo caso tuttavia, le concentrazioni di tazobactam necessarie all'attività sono risultate superiori di 8 volte rispetto alla associazione con il ceftolozano e anche la durata del $T > MIC$ (rispettivamente del 45%, 63% e 85%) era in tutti i casi più lunga del 20-30% (43).

Anche per l'associazione ceftazidima-avibactam il parametro $T > MIC$ è risultato il più adeguato a descrivere le caratteristiche dinamico-cinetiche. Anche in questo caso è stata evidenziata una soglia di concentrazione dell'inibitore, al di sotto della quale il ceftazidima perde la sua protezione, corrispondente a 1 mg/l. Tale livello deve essere mantenuto almeno per il 20-40% dell'intervallo tra le dosi per garantire la stasi nel caso delle enterobatteriacee e in media per il 31% nei confronti di *P. aeruginosa*. Sono

Tabella 5 - Correlazione dinamico-cinetica ($T > MIC$) dell'associazione ceftazidima-avibactam e correlazione concentrazione-risposta di avibactam (% $f T > C_T 1$) nel modello sperimentale murino neutropenico di infezione della zampa posteriore da *P. aeruginosa* (45).

	MIC (mg/l)		Dose di ceftazidima (mg/kg) q2 h	Avibactam % $f T > C_T 1$		Ceftazidima-avibactam % $f T > MIC$
	Ceftazidima	Avibactam		Stasi	Riduzione di 1 Log	
Media				31,0	46,9	51,9
DS				13,7	17,1	18,7
Min	32	2	32	14,1	32,9	34,6
Max	128	16	64	62,5	67,2	77,5

% $f T$ = Percentuale di tempo dopo la somministrazione; $C_T 1$ = Concentrazione di tazobactam = 1 mg/l.

ovviamente richiesti valori più alti per l'attività battericida (*Tabella 5*) (44, 45). Nel caso di questo patogeno infatti, come evidenziato nella *Tabella 5*, con il modello murino neutropenico di infezione della zampa posteriore, la riduzione di 1 Log della carica batterica, espressa in UFC/ml, richiede il mantenimento di concentrazioni medie di avibactam superiori a 1 mg/l (% f T>CT 1) per il 47% dell'intervallo tra le dosi. È da notare come vi sia una piena corrispondenza tra la percentuale di tempo con concentrazioni di avibactam superiori a 1 mg/l e quella del T>MIC della associazione, legata anche al comportamento dinamico del ceftazidima a conferma della necessità di garantire livelli adeguati dell'inibitore betalattamico per mantenere l'attività antibatterica della cefalosporina (*Tabella 5*) (45). Tuttavia l'intervallo tra i valori minimi e massimi (35-78%) è particolarmente ampio, a dimostrazione della necessità per le cefalosporine, quando confrontate con ceppi MDR, di mantenere concentrazioni superiori alla MIC per un periodo decisamente superiore al 50% dell'intervallo tra le dosi, ipotizzando quindi anche per queste associazioni il possibile impiego di infusioni prolungate o continue rispetto al bolo endovenoso (*Tabella 5*) (1, 38, 39, 45).

Prerogative farmacocinetiche

Le betalattamine sono generalmente caratterizzate da una cinetica lineare che non varia significativamente in funzione della dose o della via di somministrazione orale o parenterale. Ne deriva quindi che l'utilizzazione della via parenterale garantisce concentrazioni ematiche e, di conseguenza, tissutali più elevate di quelle osservabili con la via orale. Si tratta di molecole idrofile, generalmente non metabolizzate e il rene rappresenta l'emuntorio principale nel processo di eliminazione.

Pertanto, la semivita di eliminazione è relativamente breve e compresa in

Tabella 6 - Posologie consigliate per l'associazione ceftolozano/tazobactam e ceftazidima/avibactam (16, 17).

Clearance della creatinina stimata (ml/min)	Ceftolozano/tazobactam (mg)	Ceftazidima/avibactam (mg)
>50	1000/500 q8 h	2000/500 q8 h
31-50	500/250 q8 h	1000/250 q8 h
15-30	250/125 q8 h	750/190 q12 h
ESRD in dialisi*	500/250 x 1 dose da carico, seguita da 100/50 q8 h	750/190 q24 h
6-15		750/190 q24 h
<6*		750/190 q48 h

*somministrare al termine dell'emodialisi o nel giorno dell'emodialisi.
ESRD = insufficienza renale in stadio terminale.

genere entro le 3 ore. Anche il legame farmaco-proteico, peraltro variabile nell'ambito delle varie molecole penamiche e cefemiche, non contribuisce, anche quando elevato, ad aumentare in maniera significativa la durata della semivita di eliminazione (1).

Entrambe le associazioni sono disponibili solo per uso endovenoso. La posologia consigliata nel paziente adulto con normale funzionalità renale è di 1,5 g ogni 8 ore per il ceftolozano-tazobactam e di 2,5 g ogni 8 ore per il ceftazidima-avibactam. Si tratta come abbiamo già detto di molecole prevalentemente eliminate attraverso l'emuntorio renale e la posologia deve essere adattata in base alla residua funzionalità renale del paziente (*Tabella 6*) (16, 17).

►► Ceftolozano-tazobactam

Dopo somministrazione endovenosa singola o ripetuta di 1,5 g in infusione della durata di 1 ora, si osserva nel volontario sano una concentrazione ematica media al picco di 69-73 mg/l per il ceftolozano (*Tabella 7*) (46). La semivita media di eliminazione è di 2,7 ore e la molecola si ritrova nelle urine immodificata. Il legame farmaco-proteico è compreso tra il 16 e il 21% e il volume di distribuzione (Vd) è pari a 13-15 l, a conferma della distribuzione del farmaco nell'acqua corporea extravascolare (1). Dopo somministrazione multipla ogni 8 ore, non si osserva alcun apprezzabile accumulo (46). Il picco ematico medio del tazobactam è di 19 mg/l, con una semivita di eliminazione di 1 ora, un legame farmaco-proteico del 30% e un valore medio del Vd di 18,2 l. Anche il tazobactam è eliminato per via renale immodificato (>80%) o sottoforma del metabolita idrolizzato M1. L'impiego delle due betalattamine in associazione non comporta alcuna sostanziale modifica dei parametri cinetici (<25% di variazione) che peraltro risultano invariati anche nel paziente con normale funzionalità renale e non sono influenzati da altri fattori quali peso, età, genere, etnia ad eccezione del Vd che risulta aumentato nel paziente obeso (46, 47).

Tabella 7 - Principali parametri cinetici dell'associazione ceftolozano/tazobactam in 10 volontari sani (46).

	Ceftolozano 1 g		Tazobactam 0,5 g	
	Giorno 1	Giorno 10	Giorno 1	Giorno 10
C_{max} (mg/l)*	68,8 (17,0)	73,4 (15,2)	17,8 (9,9)	18,0 (8,7)
T_{max} (h)**	1,03 (1,02-1,09)	1,0 (1,0-1,04)	1,01 (1,01-1,08)	1,0 (1,0-1,03)
$t_{1/2}$ (h)*	2,3 (17,1)	2,73 (24,2)	0,97 (35,9)	1,1 (27,4)
AUC_{0-8h} (mg·h/l)*	168,0 (17,0)	195,0 (15,2)	24,1 (18,0)	25,6 (12,1)
CL_R (l/h)*	6,4 (3,1)	5,3 (17,4)	14,9 (26,6)	14,3 (13,8)

*media (CV%); **mediana (intervallo).

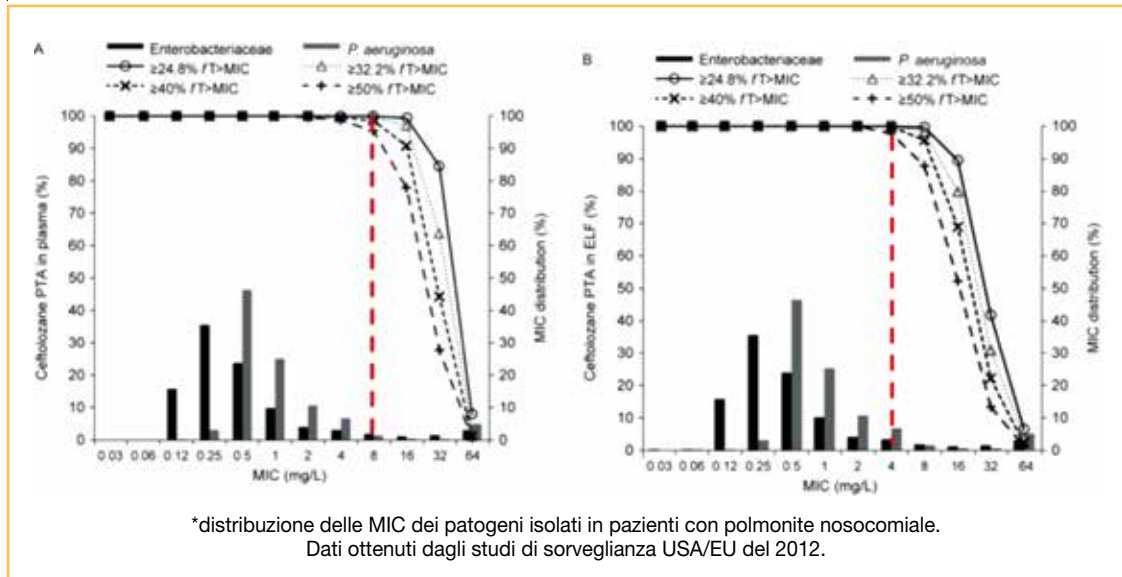


Figura 3 - Probabilità di efficacia (Probability of Target Attainment, PTA) dell'associazione ceftolozano-tazobactam (3 g TID) nel trattamento delle infezioni respiratorie in pazienti con normale funzionalità renale* (51).

Per entrambe le molecole l'eliminazione è direttamente proporzionale alla funzione glomerulare renale, espressa dai valori della clearance della creatinina e di conseguenza, come già ricordato, la posologia deve essere adattata in funzione della sua riduzione (*Tabella 6*) (47). Sono stati recentemente pubblicati alcuni “*case-report*” relativi all'impiego della associazione in pazienti critici sottoposti a emodialisi o a emodiafiltrazione veno-venosa continua, che hanno evidenziato una riduzione della clearance dell'antibiotico e ne hanno comunque confermato l'efficacia nella terapia di infezioni da *P. aeruginosa* alla posologia di 1,5 g ogni 8 ore (48, 49). Il ceftolozano, dopo somministrazione ripetuta, ha dimostrato un'elevata penetrazione nell'apparato respiratorio espressa da concentrazioni medie nell'*epithelial lining fluid* (ELF) comprese tra 21,8 mg/l (picco) e 4,2 mg/l (dopo 8 h) (50). L'associazione dimostra quindi una elevata penetrazione polmonare con valori, rispetto alle concentrazioni ematiche, del 48% per il ceftolozano e del 44% per il tazobactam (50). Il dato assume un particolare significato per un eventuale futuro impiego della associazione nelle infezioni polmonari. Infatti, alla luce di questa elevata diffusione polmonare, riconducibile a valori in pratica del 50% rispetto al plasma, è ipotizzabile di modificare la posologia* con il raddoppio della dose unitaria da 1,5 g a 3,0 ogni 8 ore per garantire una probabilità di successo di oltre il 90% (*Probability of Target Attainment, PTA*) per patogeni con valori di MIC di 4-8 mg/l (*Figura 3*) (51).

*Posologia raccomandata in RCP:
1g ceftolozano
+0,5 g tazobactam
ogni 8 ore in
pazienti con
clearance della
creatinina
>50 mL/min.

»» Ceftazidima-avibactam

Le proprietà farmacocinetiche della associazione ceftazidima-avibactam sono simili alla associazione ceftolozano-tazobactam. Anche per queste molecole il rene rappresenta la principale via di eliminazione e anche in questo caso è necessario un aggiustamento posologico in caso di ridotta funzionalità dell'emuntorio renale (*Tabella 6*) (17).

La cinetica del ceftazidima nel volontario sano e nel paziente è ben nota (1). L'impiego in associazione non comporta modificazioni significative dei principali parametri cinetici (52, 53). Dopo somministrazione endovenosa singola o ripetuta di 2,5 g in infusione della durata di 2 ore, si osserva un picco ematico medio di 88-90 mg/l con una semivita di eliminazione di circa 2,5 ore, un legame proteico del 20% e un Vd di 15-18 l, anche in questo caso come espressione della diffusione nel liquido interstiziale (*Figura 4*) (*Tabella 8*) (1, 52, 53). Il recupero urinario nelle 24 ore è circa il 90%.

Anche avibactam, pur non appartenendo alla classe delle betalattamine, dimostra proprietà cinetiche molto simili al ceftazidima. Si tratta di una

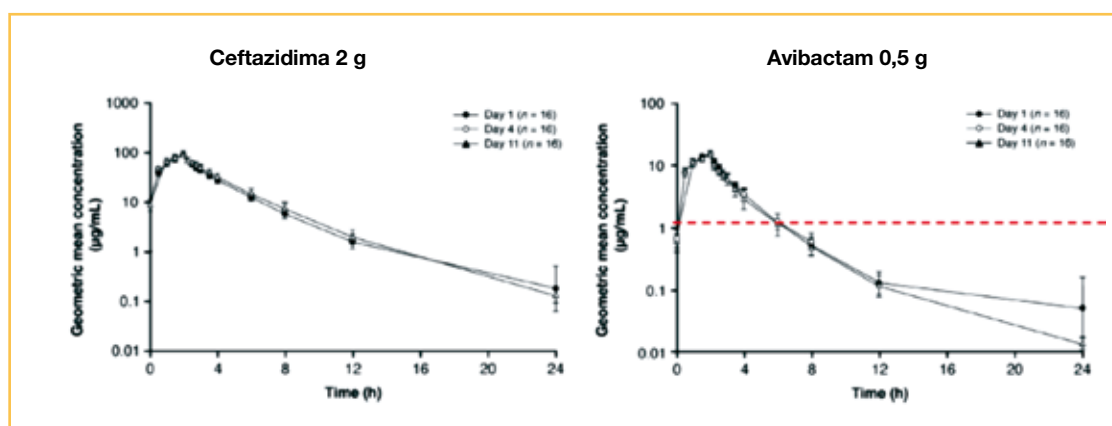


Figura 4 - Concentrazioni plasmatiche di ceftazidima-avibactam dopo somministrazione e.v. singola e ripetuta in 16 volontari sani (51).

Tabella 8 - Principali parametri cinetici dell'associazione ceftazidima/avibactam in 16 volontari sani (53).

	Ceftazidima (n = 16)		Avibactam (n = 16)	
	Giorno 1	Giorno 11	Giorno 1	Giorno 11
C _{max} (mg/l)	88,1 (14,0)	90,4 (15,7)	15,2 (14,1)	14,6 (17,0)
T _{max} (h)	2,0 (2,00-2,02)	2,0 (1,5-2,02)	2,0 (2,00-2,02)	2,0 (2,00-2,02)
t _{1/2} (h)	3,5 (1,3)	2,8 (0,2)	2,3 (0,8)	2,8 (0,6)
AUC _{0-t} (mg·h/l)	265,0 (14,4)	291,0 (15,2)	40,0 (16,1)	38,2 (18,9)
CL _R	7,1 (1,4)	7,1 (1,3)	14,4 (9,4)	14,1 (3,4)

molecola idrofila, scarsamente legata alle proteine plasmatiche (6-8%), caratterizzata da una semivita di eliminazione di circa 2,7-3 ore, con un Vd di circa 22 l. Dopo somministrazione singola o ripetuta di 500 mg raggiunge valori medi di picco ematico di 14-15 mg/l e si ritrova immodificata per oltre il 95% nelle urine delle 12 ore successive alla dose (*Figura 4*) (*Tabella 8*) (52-54).

Anche per questa associazione non si osservano sostanziali modifiche in funzione dell'età, peso o genere del paziente. Come abbiamo già ricordato, la posologia deve essere modificata nell'insufficienza renale. Il ceftazidima è stato recentemente studiato anche nel paziente renale in stadio terminale, utilizzando una dose di 1 o 2 g subito dopo l'emodialisi a copertura del periodo interdialitico di 48 o 72 ore.

Le concentrazioni ottenute con 1 g si mantengono elevate anche a 48 e 72 ore dopo la somministrazione con valori compresi tra 37 e 13 mg/l e sembrerebbero sufficienti a garantire una copertura per tutto il periodo interdialitico, anche se sarà necessaria una conferma per quanto concerne i rispettivi livelli di avibactam (55). Come abbiamo già ricordato, sia il ceftazidima che l'avibactam hanno un volume di distribuzione che comprende l'acqua corporea extracellulare e sono quindi in grado di distribuirsi bene nei tessuti ben vascolarizzati. La diffusione nell'ELF è pari al 21% per il ceftazidima e al 25-35% per l'avibactam (52). Nel complesso la penetrazione polmonare è quindi inferiore rispetto a quanto osservato con l'associazione ceftolozano-tazobactam (50). Pertanto, per un impiego nelle infezioni dell'apparato respiratorio sarà necessaria una rivalutazione posologica che tenga conto di questo grado di diffusione. Potrebbe essere utile ricorrere alla infusione prolungata ed eventualmente aumentare la quantità di farmaco presente nella dose unitaria e il numero di somministrazioni giornaliere al fine di garantire un'ottimale efficacia (56).

»» Interazioni farmacologiche e tollerabilità

Gli studi registrativi hanno evidenziato per entrambe le associazioni una elevata tollerabilità, tipica della classe delle betalattamine. Le molecole non subiscono metabolizzazione epatica di Fase I (reazioni di ossido-riduzione ad opera del sistema del citocromo P450) o di Fase II (reazioni di coniugazione) e non sono state quindi osservate interazioni farmacologiche di alcun tipo anche a carico dell'avibactam, almeno alle posologie impiegabili nell'uomo. Tutti sono prevalentemente rimovibili mediante emodialisi. Per l'associazione ceftolozano-tazobactam i principali effetti collaterali con incidenza compresa tra 3 e 6% sono risultati a carico del tratto gastro-enterico con nausea, vomito e diarrea. L'incidenza delle reazioni immuno-mediate (rash cutaneo) è risultata compresa tra 1 e 2% (57).

Gli effetti collaterali a carico del tratto gastro-enterico sono i più rappresentati anche per l'associazione ceftazidima-avibactam con nausea, vomito e diarrea (7-12%) e dolore addominale (8%). È tuttavia probabile che tale sintomatologia sia in parte riconducibile anche al metronidazolo, utilizzato negli studi clinici per il trattamento delle infezioni intraddominali complicate. L'incidenza di reazioni immunomediate è stata anche in questo caso contenuta (58).

»» Conclusioni

La reale necessità di nuove molecole antibiotiche efficaci nei confronti dei patogeni Gram-negativi difficili e multichemioresistenti ha intensificato la ricerca coordinata dell'industria farmaceutica da una parte e delle strutture accademiche dall'altra, al fine di raggiungere l'obiettivo di immettere nuovi antibiotici nel ciclo distributivo internazionale.

Pertanto, l'arrivo di due nuove associazioni precostituite nell'ambito delle betalattamine rappresenta un contributo interessante anche per le caratteristiche di tollerabilità, assenza di interazioni farmacologiche e flessibilità posologica che da sempre appartengono a questa classe di antibiotici.

In realtà si tratta di una novità a metà, dato che in un caso abbiamo una nuova cefalosporina (ceftolozano) associata ad un classico inibitore oxadetiapenamico (tazobactam), dall'altro abbiamo una cefalosporina di terza generazione (ceftazidima) in associazione a un nuovo inibitore diazabicicloottanico (avibactam). Entrambe le associazioni hanno comunque una serie di aspetti positivi sia per quanto concerne l'attività antimicrobica che per le caratteristiche farmacocinetiche e di tollerabilità.

Attualmente entrambe sono state registrate negli Stati Uniti per il trattamento delle infezioni complicate intraddominali e urinarie (compresa la pielonefrite). Con queste indicazioni l'associazione ceftolozano-tazobactam è stata registrata anche in Europa. Per l'associazione ceftazidima-avibactam la recente registrazione europea prevede oltre a queste indicazioni anche la terapia delle polmoniti nosocomiali (HAP) e da ventilazione assistita (VAP). Inoltre, per la prima volta dopo tanti anni, accanto alle indicazioni per sede di infezione, si ha anche una ulteriore indicazione per il trattamento delle infezioni da specie patogene Gram-negative aerobie nel paziente adulto con limitate opzioni terapeutiche. Credo che l'estensione alle infezioni polmonari dovrebbe essere considerata anche e soprattutto per l'associazione ceftolozano-tazobactam, per l'elevata attività anti-pseudomonas e per le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche con buona diffusione nell'apparato respiratorio. Con il ceftolozano infatti, si è raggiunto con molta probabilità il grado più elevato di attività sui patogeni Gram-negativi ottenibile con una cefalosporina attraverso il rimodella-

mento del gruppo quaternario in posizione C3, senza dover rinunciare ad una elevata tollerabilità.

Le due associazioni rappresentano anche un importante contributo per il risparmio nell'uso dei carbapenemi nelle infezioni sostenute da specie ESBL produttrici. È intuitivo che per impieghi terapeutici diversi dal trattamento delle infezioni complicate intraddominali e urinarie sarà probabilmente necessario rivedere la posologia sia in termini di dosi che di modalità di somministrazione. Perciò sono necessari ulteriori studi dinamico-cinetici mirati al fine di ottimizzarne l'efficacia.

Anche nel paziente insufficiente renale è possibile una rivisitazione delle attuali indicazioni posologiche, forse legate ad un approccio troppo prudente, alla luce dei dati ottenuti in queste popolazioni negli studi registrativi e alle recenti valutazioni dinamico-cinetiche.

È indubbio che sarà comunque importante poter utilizzare queste nuove opportunità terapeutiche in modo oculato, tralasciando l'impiego puramente empirico, pena un rapido decadimento della loro potenziale efficacia.

» Bibliografia

1. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Attualità delle cefalosporine in chemioterapia. E.R.S. ed., Firenze. 1988.
2. Periti P. Introduction: cephalosporin generations. *J Chemother.* 1996; 8 (Suppl. 2): 3-6.
3. Laws A, Page M. The chemistry and structure-activity relationships of C3-quaternary ammonium cephem antibiotics. *J Chemother.* 1996; 8 (Suppl. 2): 7-22.
4. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 785-96.
5. Bush K. A resurgence of β -lactamase inhibitor combinations effective against multi-drug-resistant Gram-negative pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 46: 483-43.
6. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43: 328-34.
7. Shlaes DM. New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations in clinical development. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1277: 105-114.
8. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. *J Chemother.* 2013; 25: 129-40.
9. Di Giandomenico A, Sellman BR. Antibacterial monoclonal antibodies: the next generation? *Curr Opin Microbiol.* 2015; 27: 78-85.
10. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1-12.
11. Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, et al. *In vitro* activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 410-7.

12. Coleman K. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non-beta-lactam beta-lactamase inhibitors. *Curr Opin Microbiol*. 2011; 14: 550-5.
13. Aronoff SC, Jacobs MR, Johanning S, Yamabe S. Comparative activities of the beta-lactamase inhibitors YTR 830, sodium clavulanate, and sulbactam combined with amoxicillin or ampicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 26: 580-2.
14. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, et al. Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109: 11663-8.
15. Toda A, Ohki H, Yamanaka T, et al. Synthesis and SAR of novel parenteral anti-pseudomonal cephalosporins: discovery of FR264205. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008; 18: 4849-52.
16. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46: 266-71.
17. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 234-41.
18. Levasseur P, Girard AM, Claudon M, et al. *In vitro* antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam (NXL104) combination against *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 1606-8.
19. Walkty A, Karlowsky JA, Adam H, et al. *In vitro* activity of ceftolozane-tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients in Canadian hospitals in the CANWARD study, 2007 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 5707-9.
20. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against aerobic Gram-negative organisms isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in European and United States hospitals (2012). *J Infect*. 2014; 69: 266-77.
21. Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, et al. Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12). *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 2713-22.
22. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43: 533-9.
23. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 6305-10.
24. Castanheira M, Mills JC, Costello SE, et al. Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011 to 2013) and characterization of beta-lactamase-producing strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 3509-17.
25. Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime-avibactam and comparator agents tested against urinary tract isolates from a global surveillance program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 80: 233-8.
26. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative organisms collected from U.S. medical centers in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 1684-92.
27. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al. Ceftazidime/avibactam tested against

- Gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46: 53-9.
28. Sader HS, Castanheira M, Farrell DJ, et al. Ceftazidime-avibactam activity when tested against ceftazidime-nonsusceptible *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens*, and *Pseudomonas aeruginosa* from United States medical centers (2011-2014). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 83: 389-94.
 29. Estabrook M, Bussell B, Clugston SL, Bush K. *In vitro* activity of ceftolozane-tazobactam as determined by broth dilution and agar diffusion assays against recent U.S. *Escherichia coli* isolates from 2010 to 2011 carrying CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. *J Clin Microbiol*. 2014; 52: 4049-52.
 30. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, et al. Evaluation of the *In vitro* Activity of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Meropenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60: 3227-31.
 31. Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. *In vitro* activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39: 86-9.
 32. Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Hackel M, et al. Global dissemination of bla_{KC} into bacterial species beyond *Klebsiella pneumoniae* and *in vitro* susceptibility to ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 May 9. [Epub ahead of print].
 33. Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New β -Lactamase Inhibitors in the Clinic. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30: 441-64.
 34. Armstrong ES, Farrell DJ, Palchak M, Steenbergen JN. *In vitro* Activity of Ceftolozane-Tazobactam against Anaerobic Organisms Identified during the ASPECT-cIAI Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 60: 666-8.
 35. Dubreuil LJ, Mahieux S, Neut C, et al. Anti-anaerobic activity of a new beta-lactamase inhibitor NXL104 in combination with beta-lactams and metronidazole. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39: 500-4.
 36. Gonzalez MD, Wallace MA, Hink T et al. Ceftolozane-tazobactam activity against phylogenetically diverse *Clostridium difficile* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 7084-5.
 37. Winkler ML, Papp-Wallace KM, Hujer AM, et al. Unexpected Challenges in Treating Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Resistance to Ceftazidime-Avibactam in Archived Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1020-1029.
 38. Novelli A, Fallani S, Cassetta MI, Conti S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral cephalosporins as critical factors in choice of antibiotics. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 16: 501-5.
 39. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 1-10.
 40. Craig WA, Andes DR. *In vivo* activities of ceftolozane, a new cephalosporin, with and without tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*, including strains with extended-spectrum β -lactamases, in the thighs of neutropenic mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 1577-82.
 41. Lepak AJ, Reda A, Marchillo K, et al. Impact of MIC range for *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* on the ceftolozane *in vivo* pharmacokinetic/pharmacodynamic target. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6311-4.
 42. VanScoy B, Mendes RE, Nicasio AM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tazobactam in combination with ceftolozane in an *in vitro* infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 2809-14.

43. Nicasio AM, VanScoy BD, Mendes RE, et al. Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Tazobactam in Combination with Piperacillin in an In Vitro Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 2075-80.
44. Coleman K, Levasseur P, Girard AM, et al. Activities of ceftazidime and avibactam against β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a hollow-fiber pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 3366-72.
45. Berkhout J, Melchers MJ, van Mil AC, et al. Pharmacodynamics of Ceftazidime and Avibactam in Neutropenic Mice with Thigh or Lung Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60: 368-75.
46. Miller B, Hershberger E, Benziger D, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous ceftolozane-tazobactam in healthy adult subjects following single and multiple ascending doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3086-91.
47. Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MS, et al. Population pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55: 230-239.
48. Oliver WD, Heil EL, Gonzales JP, et al. Ceftolozane-Tazobactam Pharmacokinetics in a Critically Ill Patient on Continuous Venovenous Hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60: 1899-901.
49. Bremmer DN, Nicolau DP, Burcham P, et al. Ceftolozane/Tazobactam Pharmacokinetics in a Critically Ill Adult Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Pharmacotherapy.* 2016; 36: e30-e33. [Epub ahead of print].
50. Chandorkar G, Huntington JA, Gofried MH, et al. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 2463-9.
51. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56: 56-66.
52. Zasowski EJ, Rybak JM, Rybak MJ. The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. *Pharmacotherapy.* 2015; 35: 755-70.
53. Das S, Li J, Armstrong J, et al. Randomized pharmacokinetic and drug-drug interaction studies of ceftazidime, avibactam, and metronidazole in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect.* 2015; 3: e00172. [Epub ahead of print].
54. Merdjan H, Rangaraju M, Tarral A. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of avibactam alone and in combination with ceftazidime in healthy male volunteers: results of two randomized, placebo-controlled studies. *Clin Drug Investig.* 2015; 35: 307-17.
55. Goh JH, Lee SY, Ooi ST, et al. Post-hemodialysis dosing of 1 vs. 2 g of ceftazidime in anuric end-stage renal disease patients on low-flux dialysis and its pharmacodynamic implications on clinical use. *Hemodial Int.* 2016; 20: 253-60.
56. Choi SH, Koh Y. Ceftazidime for respiratory infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13: 2097-109.
57. Food and Drug Administration. BRIEFING PACKAGE NDA 206829 CEFTOLOZANE-TAZOBACTAM. 2014: 1-25.
58. Food and Drug Administration. BRIEFING PACKAGE NDA 206494 CEFTAZIDIME-AVIBACTAM. 2014: 1-55.

Gestione del paziente anziano con candidemia oggi: fattori di rischio, terapia ed outcome

Roberto Luzzati, Chiara Rosin

Struttura Complessa di Malattie Infettive, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Ospedale Maggiore, Trieste

La candidemia, intesa come la presenza di funghi del genere *Candida* nel torrente circolatorio associata al quadro clinico di sepsi, è considerata una delle principali cause di morbilità e mortalità nell'ambito delle infezioni ospedaliere (1, 2). La presenza di comorbidità, la politerapia soprattutto se comprendente farmaci steroidei o immunosoppressivi, le variazioni fisiologiche associate all'invecchiamento, i tassi più elevati di colonizzazione fungina rendono il soggetto anziano più suscettibile alle infezioni invasive da *Candida* spp (Tabella 1) (3). Per tali considerazioni la candidemia è più frequente nel soggetto della terza età rispetto ad altre epoche della vita con l'eccezione del neonato prematuro. Nei soggetti ospedalizzati i miceti del genere *Candida* occupano tra la quarta e la settima posizione nell'ambito dei microrganismi isolati da emocolture e la prima tra i patogeni fungini (1, 4). Queste differenze riflettono le caratteristiche demografiche della popolazione, la frequenza di comorbidità, l'impiego di procedure invasive (impianto di cateteri vascolari centrali, somministrazione di alimentazione parenterale, utilizzo della ventilazione meccanica), l'uso degli antibiotici e l'organizzazione dell'assistenza sanitaria. Per quanto attiene le aree nosocomiali interessate dal fenomeno, a partire dagli anni '90 la candidemia ha interessato maggiormente pazienti critici in reparti di terapia intensiva piuttosto che pazienti neutropenici in reparti ematologici, come era stato in passato per l'assenza della profilassi antifungina. Studi di sorveglianza più recenti hanno messo in evidenza una differente distribuzione nosocomiale degli episodi di candidemia con crescente coinvolgimento di pazienti degenti nei reparti di medicina (5). Nell'ambito di una serie di ospedali italiani e spagnoli sottoposti a sorveglianza tra il 2008 e il 2010 è stato rilevato che quasi la metà delle candidemie erano presenti nei pazienti ospitati in reparti medicina (6). Il crescente numero di pazienti anziani, talora in con-

dizioni critiche e con fattori di rischio per candidemia, rappresenta una delle motivazioni più forti nello spiegare il maggior coinvolgimento dei soggetti degenti nei reparti di medicina da parte di questa patologia. In uno studio italiano è stato riscontrato che oltre i due terzi della popolazione della terza età affetta da candidemia era ricoverato in reparti di medicina generale o specialistica (7). Un lavoro cinese ha rilevato invece che circa la metà della popolazione di età >65 anni risultava degente in terapia intensiva (8). Queste differenze riflettono il peso dei fattori di rischio per candidemia e l'organizzazione delle strutture sanitarie nei diversi Paesi.

Per quanto riguarda la distribuzione delle specie di *Candida* coinvolte nelle candidosi invasive, a partire dalla metà degli anni '90 è stata riportata la riduzione percentuale della *C. albicans* e l'incremento delle specie di *Candida non-albicans*, tra cui *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (9). La distribuzione delle differenti specie fungine in causa nella candidemia varia nei differenti studi di popolazione a seconda di una serie di variabili tra cui le aree geografiche, le caratteristiche dei pazienti, l'aderenza alle misure di controllo delle infezioni e le precedenti profilassi o terapie antifungine. In particolare, è stato evidenziato come l'impiego di fluconazolo favorisca l'emergenza di *Candida non-albicans* e talora la resistenza (o la sensibilità dose-dipendente) di queste specie fungine al fluconazolo stesso. *C. parapsilosis*, causa di candidemia spesso associata a catetere vascolare centrale (CVC), rappresenta una delle specie di *Candida non-albicans* isolate più frequentemente in Italia. In generale, la frequenza delle candidemie da *C. parapsilosis* si riduce con l'incremento dell'età del paziente mentre quella da *C. glabrata* aumenta nel paziente più anziano. Queste valutazioni non sono soltanto speculative ma comportano importanti implicazioni cliniche visto che *C. glabrata* ed alcune specie più rare di *Candida non-albicans* (ad esempio, *C. krusei* e *C. guilliermondii*) presentano resistenza o ridotta suscettibilità ai farmaci azolici, fluconazolo in particolare. Al contrario,

Tabella 1 - Alterazioni fisiologiche nella Terza Età della vita favorenti la candidosi invasiva.

Fattore	Modificazioni nella terza età
Granulociti neutrofili	Riduzione della fagocitosi e del killing
Monociti/Macrofagi	Ridotta produzione di citochine
Natural Killer	Ridotta funzionalità in risposta alla stimolazione citochinica
Linfociti T	Alterata proliferazione dei linfociti T con ridotta produzione di citochine
Linfociti B	Ridotta produzione di immunoglobuline
Salivazione	Iposalivazione con aumentata colonizzazione orale da <i>Candida</i>
Diuresi	Contrazione della diuresi con aumentata colonizzazione del tratto urinario da parte della <i>Candida</i>

amfotericina-B e tutte le echinocandine presentano a tutt'oggi un'eccellente attività antifungina verso la maggior parte delle specie di *Candida* incluse le *Candide* non-albicans 'più difficili' quali *C. krusei* e *C. guilliermondii* (10).

»» Fattori di rischio per candidemia

Nella patogenesi della candidemia entrano in gioco tre possibili meccanismi, frequentemente concomitanti. In primo luogo la colonizzazione da parte del fungo, principalmente a carico delle mucose, spesso associata al dismicrobismo causato dal precedente utilizzo di antibiotici ad ampio spettro. In secondo luogo, il danno a carico della cute e delle mucose ad opera di cateteri intravascolari, interventi chirurgici, chemioterapie o terapie immunosoppressive che causano mucositi se non vere ulcerazioni delle mucose. Infine, l'immunodepressione, iatrogena o legata alla patologia di base, che favorisce la disseminazione del lievito nel torrente circolatorio, e da questo agli organi profondi.

Tra i numerosi fattori di rischio ipotizzati, quelli accertati risultare indipendentemente associati alla candidemia sono la precedente esposizione ad antibiotici, la chemioterapia, la colonizzazione mucosa da parte di *Candida spp*, il CVC, la neutropenia, la chirurgia addominale, l'insufficienza renale, l'emodialisi e la nutrizione parenterale totale (9). La nutrizione parenterale totale o parziale, anche per via periferica, è stata dimostrata essere il fattore di rischio per candidemia più forte in una casistica di soggetti anziani in Italia (11). In questo lavoro viene ipotizzato che la porta d'ingresso della candida nel torrente circolatorio possa essere talora rappresentata dall'intestino nel soggetto 'malnutrito' per via enterale.

Come ricordato, la candidemia nosocomiale interessa in anni più recenti,

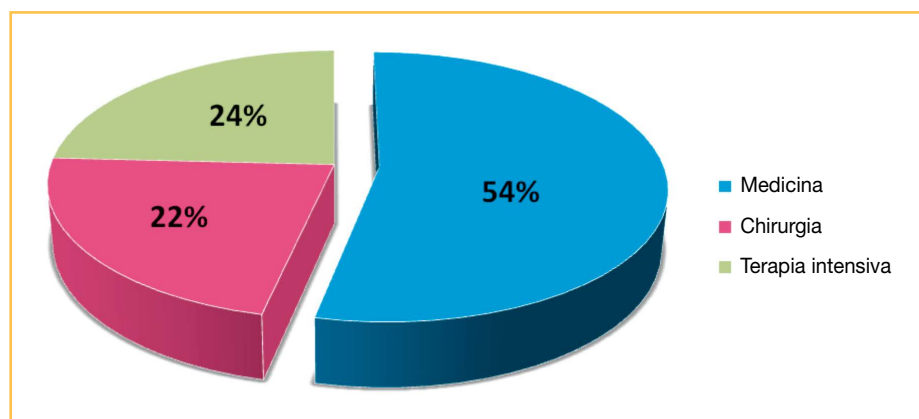


Figura 1 - Distribuzione degli episodi di candidemia in accordo con il reparto di ricovero.

in particolare nel nostro Paese, ‘nuove’ popolazioni di pazienti come quelli degenti nei reparti di medicina che in passato risultavano essere interessate dal fenomeno in maniera marginale (5-7, 12-14).

In un recente studio multicentrico italiano riguardante 6 ospedali di riferimento dell’area Triveneta (Trieste, Udine, Venezia/Mestre, Padova, Bolzano e Verona) sono stati esaminati quasi 700 casi di pazienti anziani (età media 70±15 anni) con candidemia nosocomiale. Oltre la metà dei pazienti

Tabella 2 - Confronto dei fattori di rischio per candidemia secondo i reparti di degenza (ICU, intensive care unit; OR1, odds ratio; CI, confidence interval; NA, not available).

Variabili	Chirurgia/ICU (319 pazienti)	Medicina (367 pazienti)	OR ¹ (95% C.I.)	Valore p
Demografiche				
Età, mediana (interquartile)	69,2 (58,4-77,5)	78,2 (64,8-85,2)	0,96 (0,95-0,98)	<0,001
Sesso (male)	187/319 (58,6)	173/367 (47,1)	0,3 (0,46-0,85)	0,003
Fattori correlati all’ospite				
Tumore solido	111/313 (35,5)	97/367 (26,4)	0,65 (0,47-0,91)	0,012
Diabete mellito	84/317 (26,5)	90/367 (24,5)	0,9 (0,64,3)	0,598
Insuff. Renale cronica	39/317 (12,3)	66/367 (18)	1,56 (1,02-2,41)	0,043
Malattia autoimmune	18/313 (5,8)	31/365 (8,5)	1,51 (0,84-2,81)	0,184
Neoplasia ematologica	5/314 (1,6)	21/367 (5,7)	3,75 (1,51-11,3)	0,005
Trapianto	10/315(3,2)	5/357 (1,4)	0,42 (0,13-1,29)	0,152
Ustioni	17/313 (5,4)	0/367	NA	<0,001
HIV	0/319	3/367	NA	0,25
Ipoalbuminemia	2,5 (2,1-2,9)	27 (2,3-3,1)	0,15 (0,04-0,26)	0,006
Colonizzazione Candida	59/282 (20,9)	29/327 (8,9)	0,37 (0,23-0,59)	<0,001
Batteriemia concomitante	77/318 (24,2)	110/367 (30)	1,34 (0,96-1,89)	0,102
Fattori correlati all’assistenza sanitaria				
Catetere venoso centrale	254/314 (80,9)	237/366 (64,8)	0,43(0,3-0,62)	<0.001
Catetere urinario	228/294 (77,6)	217/304 (71,4)	0,72 (0,5-1,04)	0,092
Dialisi	28/314 (8,9)	19/367 (5,2)	0,55 (0,3-1,01)	0,068
Chemio-radioterapia	10/309 (3,2)	32/363 (8,8)	2,9 (1,45-6,31)	0,004
Terapia immunosoppressiva	17/312 (5,5)	18/367 (4,9)	0,9 (0,52-1,8)	0,862
Terapia antibiotica	270/276 (97,8)	296/321 (92,2)	0,26 (0,1-0,61)	0,003
Terapia corticosteroidica	39/309 (12,6)	63/364 (17,3)	1,44 (0,94-2,25)	0,106
Ventilazione Meccanica	170/317 (53,6)	20/367 (5,5)	0,05 (0,02-0,81)	<0,001
Chirurgia Maggiore	199/317 (62,8)	48/367 (13,1)	0,09 (0,06-0,13)	<0,001
Nutrizione parenterale parziale	34/312 (10,9)	84/362 (23,2)	2,47 (1,62-3,85)	<0,001
Nutrizione parenterale totale	185/314 (59,1)	178/363 (49)	0,67 (0,49-0,9)	0,011

erano ricoverati in reparti dell'area medica e medico-specialistica (*Figura 1*). Sono stati raccolti i dati relativi ai fattori di rischio per candidemia classificati in due gruppi: i fattori correlati all'ospite inclusi dati anagrafici, comorbidità (tumori solidi, diabete mellito, insufficienza renale cronica, malattie autoimmuni, patologie ematologiche, trapianti, ustioni, HIV, ipoalbuminemia colonizzazione da *Candida*, batteriemia concomitante) e fattori associati all'assistenza sanitaria compreso l'uso del CVC, il catetere urinario, la dialisi, chemio-radioterapie, le terapie steroidee ed immunosoppressive, la ventilazione meccanica, nutrizione parenterale totale e parziale, interventi chirurgici, e l'uso di antibiotici. Quindi sono stati confrontati questi potenziali fattori di rischio per candidemia tra i pazienti accolti in area medica rispetto ai pazienti in terapia intensiva o in reparti chirurgici (*Tabella 2*), risultandone alcune importanti differenze. In dettaglio, la maggior parte dei pazienti con candidemia presentavano almeno uno dei fattori analizzati. I fattori correlati all'ospite, e quindi meno o talora per niente prevenibili, erano decisamente più rappresentati nei pazienti di area medica, quelli correlati all'assistenza sanitaria risultavano molto più frequenti in area chirurgica ed intensiva. Quanto descritto, seppur prevedibile, induce ad approfondire la problematica dei fattori di rischio in area medica e medico-specialistica dove l'identificazione di fattori prevenibili è imprescindibile per riuscire a controllare un fenomeno attualmente in rapida espansione in molte realtà (15).

»» Terapia ed outcome della candidemia nell'anziano

L'evento candidemia è associato ad un elevato tasso di mortalità cruda/complessiva (46%-75%) che parzialmente riflette la gravità delle patologie di base di cui sono affetti la maggior parte dei pazienti colpiti da questa patologia fungina. La gravità della sepsi fungina e delle comorbidità, e l'età più avanzata del paziente sono i principali fattori di rischio per l'exitus infausto mentre la terapia antifungina adeguata e la rimozione della 'fonte' d'infezione, spesso rappresentata dal CVC, costituiscono i più importanti fattori protettivi per la sopravvivenza del paziente (9). Uno studio controllato ha dimostrato che il tempo d'inizio della terapia antifungina risultava cruciale nell'incidere sulla mortalità dei pazienti con una significativa differenza di mortalità tra i pazienti che avevano ricevuto terapia antifungina adeguata entro 12 ore dall'esecuzione delle emocolture rispetto a coloro che erano stati trattati più tardi (16). Un lavoro italiano più recente, realizzato in reparti di medicina, ha dimostrato che i tassi di mortalità associata alla candidemia risultavano significativamente ridotti in coloro che iniziavano un trattamento antifungino adeguato entro 48 ore dall'insorgenza della sepsi fungina (17). L'approccio terapeutico della candidemia è di tipo profilattico, empirico,

pre-emptive o mirato. La profilassi dell'infezione è generalmente sconsigliata e viene circoscritta alle situazioni ad alto rischio di candidemia (ad esempio, il paziente critico ricoverato in una terapia intensiva con tasso di candidosi invasiva >5%) in cui siano assenti i segni e i sintomi dell'infezione. La terapia empirica può essere invece considerata negli individui con sintomi d'infezione sistemica (ad esempio, sepsi in assenza di altre cause note), basandosi esclusivamente sul sospetto clinico. La terapia pre-emptive è considerata attualmente il gold standard terapeutico perché permette l'instaurarsi di un trattamento precoce e razionale. Si tratta di una terapia basata su fattori di rischio per candidemia in presenza di positività di bio-markers (ad esempio, beta-D-glucano, mannano/antimannano) di infezione fungina invasiva (18). Purtroppo, fino ad oggi questi markers risultano essere disponibili solo in alcuni ospedali italiani. Infine, l'impiego della terapia antifungina mirata si basa sulla documentazione microbiologica del patogeno nel sangue. Nel caso della candidemia, *Candida* spp deve essere isolata da almeno una emocoltura da sangue periferico associata eventualmente a positività dell'emocoltura dal CVC per documentare la candidemia CVC-associata.

I farmaci antifungini attualmente disponibili per il trattamento della candidosi invasiva includono l'amfotericina-B desossicolato (AmB) e le sue formulazioni lipidiche (liposomiale ed in complessi lipidici), la 5-fluorocitosina (5FC), gli azolici (fluconazolo, FLU; voriconazolo, VOR; posaconazolo, POS), le echinocandine (anidulafungina, AND; caspofungina, CFG; micafungina, MIC) (19).

AmB è un antifungino polienico che veniva considerato storicamente il farmaco di elezione per il trattamento della maggior parte delle candidosi invasive. Il farmaco agisce legandosi all'ergosterolo della membrana cellulare del micete che ne viene irreversibilmente alterata. Le formulazioni lipidiche di AmB sono state sviluppate per limitarne la tossicità, in particolare quella renale oscillante tra il 50% ed il 65%. Le due formulazioni lipidiche in uso hanno presentato efficacia clinica sovrapponibile alla molecola originale limitando entrambe, in particolare la formulazione liposomiale, la tossicità renale. In clinica, le formulazioni lipidiche di AmB hanno generalmente sostituito la molecola originale; nell'ambito delle candidemie, esse trovano indicazione quando c'è intolleranza, limitata disponibilità o resistenza alle molecole di prima linea (echinocandine ed azolici) oppure in alcune forme specifiche di candidosi invasiva (candidosi oculare o epatosplenica, candidosi del sistema nervoso centrale, endocardite o infezione da *Candida* di dispositivi impiantabili cardiaci). Nel paziente anziano AmB e le sue formulazioni lipidiche dovrebbero essere impiegate con estrema cautela, in particolare quando coesiste alterazione della funzionalità renale, uso concomitante di farmaci nefrotossici o disidratazione del paziente.

5FC è un farmaco antimetabolita ad ampio spettro, attivo verso la maggior parte delle specie di *Candida*. Penetrato nella cellula fungina è metabolizzato a 5-fluorouracile che viene incorporato nell'RNA fungino inibendo la sintesi sia di RNA che di DNA. L'elevata concentrazione nell'occhio e nel sistema nervoso centrale rende il farmaco tutt'oggi indicato nella terapia delle localizzazioni refrattarie della candidosi in queste sedi. L'importante tossicità (midollare, epatica e renale) e la necessità di usarlo in combinazione con AmB ne limita l'utilizzo, in particolare nell'età avanzata.

I farmaci azolici citati, ed il più recente isavuconazolo, presentano attività simile contro la maggior parte delle specie di *Candida*, salvo *C. krusei* e *C. glabrata* verso le quali specie esistono differenze importanti di attività tra le diverse molecole. Tutti gli azolici inibiscono l'enzima citocromo P-450 e quindi presentano potenziali interazioni farmacologiche che devono essere tenute presenti, in particolare nel soggetto anziano più facilmente soggetto a politerapie con farmaci metabolizzati da tale sistema enzimatico. Ad esempio, i livelli serici di warfarin, midazolam/triazolam, teofillina, fenitoina, ciclosporina, bloccanti canali del calcio, alcuni ipoglicemizzanti orali possono essere innalzati dall'assunzione concomitante di azolici.

FLU ha dimostrato efficacia clinica sovrapponibile a quella dell'AmB nel trattamento della candidemia. Inoltre, il farmaco è attualmente considerato di prima linea nel trattamento della candidosi oro-faringea, esofagea, vaginale e del tratto urinario; nelle urine FLU raggiunge concentrazioni pari a 10-20 volte quelle seriche. Analogamente, il farmaco è indicato nelle infezioni da *Candida* del sistema nervoso centrale e dell'occhio per la buona penetrazione nel liquor cerebrospinale e nell'umor vitreo. Accanto a queste caratteristiche favorevoli, l'uso profilattico, talora troppo estensivo, di FLU ha contribuito a favorire la comparsa di specie di *Candida* resistenti o a ridotta suscettibilità al farmaco stesso, *C. glabrata* in particolare.

VOR è attivo verso la maggioranza delle specie di *Candida* inclusi i ceppi di *Candida* resistenti a fluconazolo (*C. krusei*, o ad esempio taluni ceppi di *C. glabrata* e *C. guilliermondii*) ma non è stato studiato approfonditamente nelle infezioni invasive dovute a tali specie per cui il suo uso clinico è limitato alla step-down therapy (terapia di semplificazione successiva alla somministrazione iniziale delle echinocandine) nelle infezioni da *C. krusei* o da altre specie di *Candida* resistenti al fluconazolo. A differenza del FLU, il farmaco non si accumula in forma attiva nelle urine e pertanto non deve essere usato nella candidosi urinaria, mentre si concentra significativamente nel liquor cerebro-spinale e nell'umor acqueo risultando efficace in alcune casistiche di candidosi interessanti il sistema nervo centrale e l'occhio. L'impiego del VOR richiede sempre il monitoraggio dei livelli serici del farmaco poiché il range terapeutico è alquanto ristretto ed il farmaco non è scevro da effetti collaterali talora severi (epatotossicità ed alterazioni della coscienza).

POS ha dimostrato *in vitro* attività simile a VOR verso la maggioranza di specie di *Candida* ma non ha attualmente alcuna indicazione nella terapia della candidiasi ad eccezione della forma oro-faringea.

Le echinocandine (AND, CFG e MIC) rappresentano la classe di farmaci antifungini introdotta in clinica più recentemente; il target è costituito dalla parete della cellula fungina dove queste molecole inibiscono la 1,3-beta-D-glucano sintetasi e pertanto determinano instabilità osmotica e morte della cellula fungina. Il meccanismo d'azione specifico della cellula fungina giustifica l'attività antifungina elevata e l'ottima tollerabilità di questa classe di farmaci. AND, CFG e MIC, disponibili solamente per via parenterale, sono attive verso la maggioranza delle specie di *Candida* incluse *C. krusei* e *C. glabrata*; recentemente sono stati segnalati sporadici fallimenti terapeutici in occasione d'infezioni da *C. glabrata*. *C. parapsilosis* presenta intrinsecamente minime concentrazioni inibenti più elevate verso le echinocandine rispetto alle altre specie di *Candida*; tuttavia, questo fenomeno non ha trovato riscontro clinico alla luce dell'assenza di differenze nell'outcome di pazienti con candidosi invasiva da *C. parapsilosis* trattati con echinocandine rispetto ad altri regimi terapeutici. Tutte le echinocandine disponibili presentano effetti collaterali trascurabili e proprietà farmacologiche molto simili; raggiungono concentrazioni terapeutiche nei principali siti d'infezione con l'eccezione dell'occhio, del sistema nervoso centrale e delle urine. CFG e MIC presentano un minimo metabolismo epatico ma nessuna delle tre echinocandine costituisce substrato per il sistema enzimatico P450 e pertanto non comportano interazioni farmacologiche significative. CFG, e più recentemente, AND e MIC sono state investigate estensivamente in svariati trials clinici controllati risultando efficaci nel trattamento della candidosi invasiva, ed in particolare nella candidemia. Alcuni studi non randomizzati hanno dimostrato l'azione 'protettiva' delle echinocandine, in particolare della CFG, nei confronti della sopravvivenza dei pazienti affetti da candidemia (20, 21). Una recente revisione di numerosi trials randomizzati in pazienti non-neutropenici con candidosi invasiva e candidemia ha dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti trattati con un'echinocandina e sottoposti a rimozione del CVC è risultata significativamente più elevata rispetto a quella dei pazienti trattati con regimi terapeutici comprendenti FLU o AmB in formulazioni lipidiche (22). Alla luce di queste considerazioni, le più recenti linee guida internazionali raccomandano un'echinocandina quale terapia iniziale della candidemia in pazienti non-neutropenici riservando FLU a pazienti selezionati (quali pazienti non critici e che probabilmente non presentino specie di *Candida* resistenti al FLU) o alla step-down therapy (dopo in genere 5-7 giorni di echinocandina) non appena il paziente è clinicamente stabilizzato e presenti ceppi di *Candida* sensibili al farmaco dopo ripetute emocolture negativizzate (19, 23, 24).

La letteratura non ci fornisce indicazioni specifiche sulle proprietà farmacocinetiche dei farmaci antifungini nel soggetto anziano (3). A fronte di queste lacune, svariati elementi tra cui la ridotta clearance dei farmaci, la politerapia, le potenziali interazioni farmacologiche e le comorbidità ci inducono a scoraggiare l'impiego in prima linea sia di AmB che di azolici (FLU e VOR, in particolare) nel soggetto anziano con candidemia. Il monitoraggio dei livelli plasmatici di alcuni azolici (in particolare del VOR) diviene imperativo nel soggetto di età avanzata ma purtroppo non risulta facilmente disponibile in numerosi ospedali.

In conclusione, nel paziente anziano le echinocandine costituiscono la classe più sicura ed efficace per la terapia della candidosi invasiva e delle candidemie non soltanto nelle condizioni di criticità ma anche nel paziente stabile purché vengano escluse le localizzazioni (occhio, sistema nervoso centrale ed urine) dove questi farmaci non raggiungono concentrazioni sufficienti ed è quindi necessario impiegare gli azolici o le formulazioni lipidiche di AmB.

Infine, la precocità dell'intervento terapeutico, possibilmente come terapia pre-emptiva e comunque entro le 48 ore dall'insorgenza del quadro settico, e la rimozione del CVC rimangono i momenti fondamentali per riuscire ad abbattere l'elevata mortalità di questa patologia.

»» Bibliografia

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 309-7.
2. Shelley S Magill M.D., Ph.D., et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1198-208.
3. Flevari A, Theodorakopoulou M, Velegraky A, et al. Treatment of invasive candidiasis in the elderly: a review. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 1199-208.
4. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 311-20.
5. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-703.
6. Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microb* 2013; 51: 4167-72.
7. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res*. 2015; 27: 131-7.
8. Wang H, Liu N, Han H, et al. The epidemiology, antifungal use and risk factors of death in elderly patients with candidemia: a multicentre retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 609.
9. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20: 133-63.

10. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (Suppl. 6): 5-10.
11. Luzzati R, Cavinato S, Giangreco M, et al. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a marche case-control study. *Mycoses.* 2013; 56: 664-71.
12. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One.* 2011; 6: e24198.
13. Tortorano M, Prigitano A, Lazzarini C, et al. A 1 year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection.* 2013; 41: 655-62.
14. De Rosa FG, Trecarichi EM, Montrucchio C, et al. Mortality in patients with early- and late-onset candidaemia. *J Antimicrob Chemot.* 2013; 68: 927-35.
15. Luzzati R, Merelli M, Ansaldi F, et al. Nosocomial candidemia in patients admitted to medicine wards compared to other wards: a multicentre study. *Infection.* 2016 (in press).
16. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3640-5.
17. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, et al. Candidemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microb Infect.* 2013; 19: E281.
18. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, et al. Clinical performance of the (1,3)- β -D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial *Candida* bloodstream infections. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18: 2113-7.
19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: e1-50.
20. Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. *Candida* spp. bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 562-8.
21. De Rosa FG, Corcione S, Filippini C, et al. The effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in candidemia in internal medicine wards. *PLoS One.* 2015; 10: e125149.
22. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other form of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1110-22.
23. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; (Suppl. 7): 19-37.
24. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection.* 2014; 42: 263-79.

La problematica clinica del biofilm nelle infezioni batteriche e fungine

Carlo Tascini¹, Emanuela Sozio², Debora Casagrande Pierantoni³, Gianluigi Cardinali³

¹U.O. Malattie Infettive ad Indirizzo Neurologico, Ospedale Cotugno, Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli;

²U.O. Medicina d'Urgenza Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa;

³Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Perugia

Il biofilm è una struttura tridimensionale formata da una matrice extracellulare di origine microbica, che mantiene uniti vari strati di microrganismi di una o più specie, adesa alla superficie di un dispositivo medico (ad esempio dispositivi di protesi ortopediche, tubi endotracheali, cateteri per via endovenosa, cateteri urinari a permanenza) o a tessuti dell'ospite (ad esempio nella fibrosi cistica con infezione polmonare cronica, nelle prostatiti croniche, nelle sinusiti croniche e nei pazienti con infezioni croniche di ferita) (1). Le prime descrizioni microbiologiche del fenomeno risalgono a Leeuwenhoek e Pasteur, ma l'esistenza di infezioni croniche causate da germi produttori di biofilm e la loro importanza clinica sono concetti relativamente recenti, iniziati con il riscontro, da parte di Høiby, di cellule *Pseudomonas aeruginosa* aggregate nell'espettorato e nel tessuto polmonare di pazienti affetti da fibrosi cistica, e la scoperta di pellicole sulle superfici dentali, da parte di Jendresen (2).

La presenza di biofilm può essere causa di infezioni croniche dei tessuti o delle superfici di dispositivi medici, caratterizzate da una persistente risposta infiammatoria cronica, nonostante venga intrapresa terapia antibiotica apparentemente appropriata e nonostante una adeguata risposta immunitaria dell'organismo ospite. È stato recentemente dimostrato che la presenza del biofilm è il fattore essenziale che determina la frequenza delle specie del genere *Candida* in ambiente nosocomiale e che la sua funzionalità cambia sensibilmente in ospedali diversi (3). Le infezioni correlate alla presenza di biofilm impattano in maniera significativa sul bilancio economico della sanità (4). In condizioni ed in nazioni diverse è stato stimato un maggior costo

di circa 40.000 US\$ nei casi di infezione nosocomiale normalmente dovuta a ceppi filmogeni, fino a giungere ad una stima di 0,5% del costo totale di ospedalizzazione generato da tali malattie (5, 6).

All'interno del biofilm, i micro-organismi creano una comunità complessa, strutturata e funzionale e spesso in simbiosi con specie diverse sia procariote sia eucariote, e riescono così a modificare la propria crescita, la comunicazione con gli altri esseri viventi e il loro metabolismo (quorum sensing), risultando, inoltre, più resistenti agli antimicrobici (7, 8). Batteri e funghi possono infatti presentarsi come singole cellule (planctoniche), libere di muoversi, o raggruppati insieme in aggregati di cellule (biofilm). Oltre ai microrganismi stessi anche componenti dell'organismo ospite, come fibrina, piastrine o immunoglobuline, possono essere integrate nella matrice biofilm (9-12). Il biofilm fu scoperto nel 1943 da Zobell (13) ed il termine "biofilm" è stato introdotto in medicina nel 1985 da Costerton (2). L'infiammazione cronica locale è l'unica caratteristica comune nelle varie infezioni sostenute da germi produttori di biofilm, mentre gli altri segni e sintomi dipendono dal tessuto o dal tipo e dalla sede del device infetto (2, 14). Le cellule infiammatorie riscontrate possono essere leucociti neutrofilici polimorfonucleati oppure cellule mononucleate.

Le cellule presenti dipendono dal tipo di risposta immunitaria scatenata da quel microrganismo (T helper di tipo 2, umorale, o T helper di tipo 1, cellulo-mediata) (2, 15). La formazione di biofilm, quindi, va considerata una strategia adottata da parte del germe che contribuisce alla sua capacità di causare un'infezione.

La presenza di biofilm si può quantificare in più modi: direttamente nei tessuti utilizzando il microscopio confocale, oppure impiegando metodi colorimetrici *in vitro* (16). In genere, i microorganismi vengono lasciati crescere in pozzetti di piastre da colture cellulari o ELISA un tempo congruo per produrre il biofilm: 18-24 ore.

In seguito si effettuano lavaggi per rimuovere le cellule non adese (planctoniche) senza intaccare e ledere la matrice del biofilm. A questo punto possiamo colorare la matrice con cristalvioletto che non colora le cellule e dare una misurazione della matrice prodotta. In alternativa invece possiamo colorare le cellule vive rimaste adese al pozzetto grazie al biofilm. Si usano dei coloranti che cambiano colore se metabolizzati dalle cellule vive come XTT o resazurina. In questo caso, l'intensità del colore sarà proporzionale all'attività metabolica di biofilm (17, 18).

Molte infezioni sostenute dalla presenza di biofilm sono tuttavia difficili da diagnosticare e da trattare.

I laboratori di microbiologia clinica eseguono sia la coltura, che i test di suscettibilità ai diversi antimicrobici, in condizioni di crescita planctoniche. La terapia antibiotica impostata sulla base di test di sensibilità dei micror-

ganismi planctonici può associarsi quindi a fallimento del trattamento e alla cronicizzazione dell'infezione.

Tra le infezioni di tessuti, sostenute dalla presenza di biofilm, troviamo, come già accennato, i pazienti affetti da fibrosi cistica con infezioni polmonari croniche e i pazienti con infezioni croniche di ferite (15, 19, 20). Si stima che l'80% dei 60.000 pazienti affetti da fibrosi cistica nei paesi occidentali, sviluppi un'infezione polmonare cronica (o dei seni paranasali). Nella fibrosi cistica, l'infezione da microorganismi produttori di biofilm funziona da richiamo per i polimorfonucleati che determina un danno tissutale progressivo (21). I ramnolipidi dei ceppi di *P. aeruginosa* produttori di biofilm sono un fattore di virulenza che regola il quorum sensing e causa la necrosi dei polimorfonucleati (22). Nei polmoni dei pazienti con fibrosi cistica ed infezione da *P. aeruginosa*, trattati a lungo con antibiotici, si trovano quantità di biofilm molto maggiore rispetto ai pazienti trattati di meno. Pertanto si selezionano ceppi mucoidi particolarmente resistenti all'azione degli antibiotici (15). Nei pazienti con infezioni croniche di ferite (1-2% della popolazione occidentale) più del 60% coinvolgono il biofilm (1). Un esempio interessante di infezione causata da germi produttori di biofilm è quello dell'endocardite batterica, causata soprattutto da streptococchi e stafilococchi (23). Molti agenti eziologici delle endocarditi sono comuni commensali della cute e della cavità orale.

L'endocardite batterica è caratterizzata dalla presenza di vegetazioni, che comprendono aggregati di cellule batteriche, piastrine e fibrina, aderenti all'epitelio danneggiato delle valvole cardiache. L'endocardite è, infatti, spesso associata a difetti cardiaci congeniti, alla presenza di protesi valvolari cardiache e protesi vascolari, o di un catetere vascolare a permanenza. L'endotelio danneggiato espone la membrana basale sottostante, che consiste di collagene, laminina, fibronectina e vitronectina, fornendo così un substrato per l'adesione batterica.

Tra le infezioni correlate alla presenza di device biomedicali troviamo le infezioni delle protesi ortopediche (24), dei tubi endotracheali (25-28), dei cateteri venosi (29), dei cateteri urinari a permanenza o degli stent uretrali (30, 31) e dei filler (tessuti-expander), tra i quali troviamo ad esempio le protesi mammarie (32). Si stima che per tutti i pazienti con una protesi ortopedica, lo 0,5-2% sviluppa una infezione entro i primi due anni dall'intervento (33-35). Lo sviluppo del biofilm sulla superficie dei tubi endotracheali è correlato allo sviluppo di polmonite associata al ventilatore (VAP), che si verifica nel 9-27% dei pazienti intubati (36). L'incidenza nei pazienti con cateteri urinari a permanenza è ancora più alta, perché oltre il 50% dei cateteri urinari si colonizzano entro i primi 10-14 giorni dall'inserimento (37, 38). L'infezione post-mastectomia dei filler si verifica nel 2-24% delle pazienti (39). I cateteri endovenosi, le protesi valvolari cardiache, le protesi articula-

ri, i cateteri per dialisi peritoneale, i pacemaker cardiaci, le derivazioni per il liquido cerebrospinale e i tubi endotracheali, permettono di salvare molte vite, ma tutti questi device hanno un rischio intrinseco di sviluppare un'infezione sulla loro superficie. La presenza di biofilm su dispositivi medici è stata osservata nei primi anni '80, quando la microscopia elettronica ha rivelato la presenza di batteri depositati sulla superficie dei dispositivi a permanenza, quali i cateteri venosi e i pacemaker cardiaci (40-42). I microrganismi che sono più frequentemente associati ad infezione dei dispositivi medici sono gli stafilococchi (specialmente *S. epidermidis* e *S. aureus*), seguiti da *P. aeruginosa*, e infine da germi opportunistici, appartenenti sia ai gram positivi che ai gram negativi: *Acinetobacter*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* e *Streptococcus viridans*. Gli stafilococchi che comunemente colonizzano la cute sono riscontrati frequentemente nelle ferite croniche e nei device medici. È importante ricordare che *S. epidermidis* non dovrebbe essere considerato un patogeno opportunistico a meno che il suo riscontro non sia ripetuto e se il paziente non abbia dei device biomedicali.

La capacità degli stafilococchi di organizzarsi in biofilm sottili e multistratificati è probabilmente il meccanismo patogenetico più importante nel contesto delle infezioni CIED-correlate (Cardiovascular Implantable Electronic Device). La formazione del biofilm in questo caso avviene in due fasi: prima con l'adesione dei batteri alla superficie del dispositivo, poi con la proliferazione e l'accumulo degli stessi (43).

Dopo l'adesione, le interazioni intercellulari tra i batteri che costituiscono il biofilm avvengono tramite la produzione di adesine intercellulari polisaccaridiche (PIA, come la beta 1,6 N acetil-glucosamina) (44), codificata dai 4 geni dell'operone *ica* (45). In uno studio effettuato per caratterizzare i determinanti di patogenicità di ceppi di *S. epidermidis* ottenuti da pazienti con batteriemia associata a dispositivi protesici, è stata osservata una forte associazione tra la presenza nel genoma batterico dell'operone *ica* e la patogenicità e la capacità di formazione di biofilm dell'isolato analizzato, mettendo in evidenza l'importante ruolo patogenetico di questo cluster di geni (46). Una volta formato, il biofilm intrappola meccanicamente i batteri al suo interno e questi passano poi in uno stato metabolico quiescente.

I batteri organizzati in biofilm sono protetti dalle difese immunitarie dell'ospite e sono più resistenti agli agenti antimicrobici, per la difficoltà di questi ultimi di attraversare la matrice extracellulare che costituisce il biofilm stesso; inoltre i batteri quiescenti all'interno del biofilm sono meno suscettibili all'azione di agenti antimicrobici la cui efficacia dipende dal tasso di replicazione batterica; esistono poi geni biofilm-specifici che costituiscono resistenza ai farmaci antimicrobici (47). Le endocarditi CIED-correlate rappresentano una tipologia di infezioni in cui il ruolo fondamentale

nel trattamento è svolto dalla rimozione del dispositivo infetto, in quanto il meccanismo patogenetico centrale è la formazione del biofilm adeso ai materiali esogeni: in questo scenario la sterilizzazione completa del device è difficilmente raggiungibile con la sola terapia antibiotica. Visto il ruolo patogenetico centrale del biofilm nelle infezioni CIED-correlate, la sola terapia antibiotica non è in grado di eradicare l'infezione, e si rende quindi necessario l'espianto completo del dispositivo. Il tasso di mortalità osservato nell'endocardite CIED-correlata varia dal 31% al 66% se non viene effettuata l'estrazione del dispositivo infetto, mentre si abbassa a meno del 18% in quei pazienti gestiti con un approccio combinato con rimozione completa del dispositivo e terapia antimicrobica intravenosa (48-50). Pazienti che vengono sottoposti a rimozione parziale del dispositivo (per esempio viene rimosso solo il generatore) o che vengono trattati in maniera conservativa con la sola terapia antibiotica hanno un rischio molto più alto di fallimento del trattamento o recidiva dell'infezione (51, 52).

In generale, invece, per quanto riguarda i germi gram negativi, la produzione di biofilm è variabile. In particolare si è ipotizzata la produzione di biofilm anche per la temibile *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemici (KPC). In particolare alcuni autori israeliani hanno dimostrato la produzione di elevate quantità di biofilm in KPC, si associava a resistenza all'antibiotico gentamicina. Pertanto all'aumentare della MIC della gentamicina si aveva più produzione di biofilm (53).

Questo dato è molto interessante nell'ottica della decontaminazione intestinale con gentamicina (54). Infatti da dati non pubblicati, ma analizzati per una tesi di specializzazione dal Dr Davide Carrara (comunicazione personale), la MIC alla gentamicina dei ceppi di KPC era correlata alla decontaminazione con gentamicina. Infatti, il nostro collega ha analizzato 34 pazienti ricoverati in Medicina Interna all'Ospedale Unico della Versilia (Viareggio - LU) che sono stati trattati con gentamicina orale 80 mg ogni 6 ore per una contaminazione intestinale da KPC. L'unica variabile significativa per il successo della decontaminazione e per la velocità della eradicazione è risultata essere la bassa MIC del ceppo per la gentamicina. Confrontando questo dato con lo studio israeliano, si può ipotizzare che la bassa MIC potrebbe essere associata ad una ridotta produzione di biofilm. Inoltre, la produzione del biofilm dei ceppi intestinali si potrebbe contrastare con l'utilizzo di farmaci come la N-acetil-cisteina, che potrebbe essere, appunto, usata per la decontaminazione.

Per quanto riguarda l'attività degli antibiotici nei confronti dei microrganismi produttori di biofilm, non tutte le classi hanno la stessa attività. Nell'ambito dei gram positivi ed in particolare degli stafilococchi; contro *S. epidermidis* e *S. aureus* in particolare non sono attivi i beta lattamici, i glicopeptidi ed il linezolid. La daptomicina è un farmaco che è in gra-

do di esercitare la sua azione battericida anche contro i ceppi produttori di biofilm. In particolare l'azione battericida è potenziata dall'associazione con i beta-lattamici, in quanto questi ultimi cambiano le cariche batteriche sul cell-wall batterico aumentando l'affinità della daptomicina per la parete batterica e determinando il legame di un maggior numero di molecole alla parete con conseguente maggior effetto battericida. Questa associazione è stata studiata anche contro i ceppi produttori di biofilm ed in particolare la daptomicina ha mostrato maggior effetto sinergico quando associata alla ceftarolina, una nuova cefalosporina attiva anche contro *S. aureus* meticillino-resistente (55, 56).

Un altro farmaco con potente azione battericida nei confronti degli stafilococchi produttori di biofilm è la rifampicina. Questo farmaco andrebbe sempre associato per non sviluppare resistenza. La daptomicina viene potenziata dalla rifampicina con un effetto sinergico battericida anche contro gli stafilococchi indovati nel biofilm (57). I farmaci attivi sul biofilm prodotto dai gram negativi sono meno efficaci rispetto ai gram positivi. In particolare sul biofilm prodotto da *Acinetobacter baumannii* è attiva la combinazione tigeciclina e sulbactam (58). Per *Pseudomonas aeruginosa* produttore di biofilm le opzioni sono scarse; per i patogeni urinari l'associazione tra fosfomicina e prulifloxacin potrebbe essere attiva contro i ceppi produttori di biofilm. In altre infezioni la combinazione tra un chinolone anti-pseudomonas ed azitromicina potrebbe essere efficace, infatti azitromicina non ha attività antimicrobica nei confronti di *P. aeruginosa* ma ne influenza la produzione di biofilm ed il quorum sensing (59).

Anche se i batteri sono i microrganismi più studiati per quanto riguarda la formazione di biofilm, i funghi stanno emergendo come agenti opportunisti, responsabili di molte infezioni nosocomiali. Molti ceppi diverse specie attualmente appartenenti al genere *Candida* sono responsabili di patologie correlate alla presenza di dispositivi medici, quali cateteri venosi centrali e i PICC (Cateteri Centrali ad Inserzione Periferica) (60, 63). Le infezioni relative ad altre specie fungine, tra cui *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, *Trichoderma* etc. sono per lo più associate ad immunocompromissione (64, 65). La capacità di alcune specie fungine di formare il biofilm è considerato un fattore importante per la loro persistenza sui dispositivi biomedicali (66, 67), e, in generale, nell'ambiente nosocomiale (68).

Da un recente studio effettuato, nel quale sono state messe a confronto le caratteristiche cliniche dei pazienti, con candidemia, ricoverati in medicina interna e in rianimazione, emerge che i pazienti internistici hanno caratteristiche peculiari (63). Nei reparti di medicina interna i pazienti con candidemia: sono anziani, provengono più spesso dal proprio domicilio al momento del ricovero, hanno avuto pregresse ospedalizzazioni, la durata media del ricovero è minore, l'insorgenza della candidemia è precoce (soprattutto entro

le 48 ore dal ricovero, ma comunque entro i primi 10 giorni), la maggioranza di essi avevano un PICC al momento dell'insorgenza dell'infezione (63). Il fatto che le cellule fungine possano essere rilevate sulle superfici può essere facilmente attribuito alla loro capacità di formare biofilm. Tuttavia, non ci sono attualmente abbastanza informazioni su come si muovano le cellule fungine, se come parti di biofilm (cellule sessili) o come cellule planctoniche liberate durante la maturazione del biofilm stesso, e sul loro modo di colonizzare un'altra superficie avviando una nuova placca di biofilm (69). In entrambi i casi, le cellule disperse hanno mostrato di avere una maggiore aderenza e una produzione di un biofilm più robusto rispetto alle cellule planctoniche non derivanti da un biofilm (70).

L'architettura e la resistenza del biofilm varia tra le diverse specie (71-74), e talvolta con l'impostazione genetica (75), rendendo difficile una generalizzazione. Il biofilm prodotto dai funghi mostra una maggiore resistenza ai farmaci (76-78), con un meccanismo complesso e non ancora ben compreso (6), che coinvolge la Hsp90, una proteina responsabile della dispersione delle cellule (79). I meccanismi di resistenza mostrati in biofilm "giovani" o "maturi" sono diversi, e mentre nel caso di biofilm "giovani" il meccanismo è relativamente noto e si basa sulla presenza di pompe multifarmaco, nel biofilm "maturo" sembra basarsi su un meccanismo di dormienza con la produzione di cellule "persistenti" (80). *Candida* spp può aderire alla superficie inerte di un device biomedicale, attraverso un film di proteine eso-cellulari come fibrina, fibrinogeno, fibronectina, collagene, elastina, laminina, vitronectina e trombospodina (81). La produzione di biofilm da parte di *Candida* spp. risulta associata ad una maggiore mortalità, probabilmente correlata con la scarsa permeabilità della matrice ai farmaci antifungini; in particolare gli azoli non hanno attività contro il biofilm (82, 83) mentre echinocandine e Amfotericina B possiedono un'elevata attività antibiofilm (84). La produzione di biofilm rappresenta un fattore di rischio importante (83, 85) e aggrava la necessità di un'adeguata e tempestiva terapia antifungina per ridurre la mortalità (86).

Tumbarello et al. hanno dimostrato che la formazione di biofilm è un predittore indipendente di mortalità, insieme ad una inadeguata terapia antifungina e ad un maggior APACHE score (87). Tra questi pazienti, inoltre, l'outcome è significativamente migliore in quelli che hanno ricevuto una terapia con farmaci ad alta attività anti-biofilm ("highly active anti-biofilm") (87). Inoltre, uno studio caso-controllo, ha mostrato che la durata del ricovero ospedaliero e il costo della terapia antifungina erano maggiori per i pazienti nei quali erano stati isolati ceppi produttori di biofilm, e che questi pazienti avevano un maggior rischio di mortalità intra-ospedaliera (OR 1.77) (83). Questo studio retrospettivo, documenta come la mortalità grezza e attribuibile, la durata della degenza ospedaliera e il costo della terapia antifungina

siano significativamente aumentati nei casi di candidemia causati da ceppi produttori di biofilm. La formazione del biofilm è un fattore di virulenza considerato più rilevante per le specie di *Candida* non-*albicans* rispetto a *C. albicans* (82), ma in letteratura emergono dati contrastanti (88). Una recente esperienza sulla produzione di biofilm da parte di *Candida* spp isolate da candidemie in due ospedali italiani, ha mostrato un'elevata frequenza di produzione di biofilm in *C. albicans*.

Inoltre la produzione di biofilm era molto frequente anche in *C. tropicalis*, specie gravata da altissima mortalità. *Candida parapsilosis* invece produceva biofilm ma in percentuali più basse rispetto a *C. albicans*. Inoltre la probabilità che aveva un ceppo di *Candida* spp di essere isolato *in vivo* durante un'infezione grave, dipendeva dalla sua capacità di produrre biofilm. Inoltre in alcuni reparti ospedalieri c'era più incidenza di ceppi filmogeni rispetto ad altri reparti. Una spiegazione potrebbe essere che il biofilm permette la persistenza dei ceppi di *Candida* nell'ambiente. Infatti ci sono studi che dimostrano come *C. albicans* possa resistere per settimane nell'ambiente e *C. parapsilosis* fino a 14 giorni. Se poi le condizioni ambientali favoriscano la produzione di biofilm è un campo da studiare al fine di ridurre la trasmissione nosocomiale delle candidiasi invasive (89-91). Un'esperienza scozzese ha mostrato risultati simili per la produzione di biofilm in *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. In questo studio si dividevano i ceppi in grandi, medi e scarsi produttori di biofilm.

Sommando i grandi e medi produttori, per le singole specie di *Candida*, si avevano le stesse percentuali dello studio italiano. Nello studio scozzese inoltre la produzione di biofilm non era associata a mortalità. Comunque quando la produzione di biofilm si associava all'utilizzo dell'alimentazione parenterale totale, allora alle infezioni provocate da specie fortemente produttrici di biofilm si associava un incremento significativo di mortalità. Come a dire che un fattore di rischio modificabile come l'alimentazione parenterale rappresentava un driver molto potente di mortalità da candidiasi invasiva. Pertanto nella pratica clinica, il medico attento deve porsi sempre la domanda se vi è l'indicazione ad effettuare l'alimentazione parenterale (85). *C. parapsilosis*, ma anche *C. tropicalis*, in presenza di mezzi ad alta concentrazione di glucosio possono produrre rapidamente biofilm (92, 93). Questo fenomeno potrebbe spiegare la peculiare caratteristica di *C. parapsilosis* a causare infezioni correlate alla presenza di device medici, soprattutto in pazienti sottoposti a nutrizione parenterale totale (94). Luzzati et al. hanno recentemente sottolineato tra i fattori di rischio l'importanza della nutrizione parenterale, che, specialmente quando effettuata da vena periferica, è risultata essere uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni ematiche da *Candida* spp, soprattutto quando protratta per più di 4 giorni (95).

Le soluzioni a base di glucosio favoriscono la produzione di biofilm da parte di varie specie di *Candida* (94, 96); inoltre, l'aggiunta di emulsioni lipidiche a queste soluzioni, incrementa ulteriormente il processo (97). Un aspetto epidemiologico di rilievo è se i ceppi filmogeni delle infezioni ospedaliere siano di origine esogena o endogena. Le specie ritrovate quasi esclusivamente in ambienti nosocomiali quali *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* sono normalmente di origine endogena, viceversa quelle circolanti nell'ambiente esterno come *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* (*Meyerozyma guilliermondii*) sono da considerare prevalentemente esogene. Entrambe queste specie sono state trovate a diverse frequenze sulle frutta e nel caso di *M. guilliermondii* è stata mostrata una incipiente separazione fra i ceppi di origine alimentare e quelli derivanti dalla frutta (98, 99). Particolarmente serio è il caso di *C. parapsilosis*, intesa in senso lato e comprendente le tre nuove specie *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, infatti questo lievito risulta essere fra le specie emergenti più pericolose (100).

»» Conclusioni

Il fatto che i ceppi filmogeni possano derivare anche da ambienti extra-ospedalieri, come *C. parapsilosis*, mette in evidenza la necessità di allargare lo studio del biofilm agli aspetti di microbiologia ambientale e alimentare per capire come funzioni la complessa circolazione di tali organismi fra i vari ambienti e poter quindi sviluppare strategie razionali per il loro contenimento.

La conoscenza della produzione del biofilm da parte di un microorganismo che sta causando una infezione può essere un'informazione molto utile per il clinico e dovrebbe essere disponibile in tempo reale, se in un prossimo futuro si potesse anche conoscere la sensibilità agli antibiotici dei microorganismi inclusi nel biofilm sarebbe di utilità massima per il clinico.

»» Bibliografia

1. Hoiby N et al. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015; 21 (Suppl. 1): S 1-25.
2. Høiby N. A personal history of research on microbial biofilms and biofilm infections. *Pathogens and Disease*. 2014; 70: 205-11.
3. Corte L, et al. Exploring ecological modelling to investigate factors governing the colonization success in nosocomial environment of *Candida albicans* and other pathogenic yeasts. *Scientific Reports*. 2016; 6: 26860.
4. Wolcott RD et al. Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. *Journal of Wound Care*. 2010; 19: 45-50, 52.
5. Kaye KS et al. Effect of Nosocomial Bloodstream Infections on Mortality, Length

- of Stay, and Hospital Costs in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014; 62: 306-11.
6. Fry D E The economic costs of surgical site infection. *Surgical infections*. 2002; 3 (S1): s 37-s43.
 7. Sardi JC et al. *Candida* species: Current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of Medical Microbiology*. 2013; 62 (Pt 1): 10-24.
 8. Malik A et al. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2013; 7: 101-7.
 9. Hall-Stoodley L et al. Towards diagnostic guidelines for biofilm associated infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2012; 65: 127-45.
 10. Ramage G et al. Strength in numbers: antifungal strategies against fungal biofilms. *The International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43: 114-20.
 11. Lebeaux D et al. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. *Pathogens*. 2013: 356.
 12. Bjarnsholt T et al. Applying insights from biofilm biology to drug development-can a new approach be developed? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013; 12: 791-808.
 13. Zobell CE. The effect of solid surfaces upon bacterial activity. *Journal of bacteriology*. 1943; 46: 39.
 14. Høiby N et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *The International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010; 35: 322-32.
 15. Bjarnsholt T et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Pediatric Pulmonology*. 2009; 44: 547-58.
 16. Dhale RP et al. Comparison of Various Methods Used to Detect Biofilm Production of *Candida* Species. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014; 8: DC18-Dc20.
 17. Sherry L et al. Biofilms formed by *Candida albicans* bloodstream isolates display phenotypic and transcriptional heterogeneity that are associated with resistance and pathogenicity. *BMC Microbiology*. 2014; 14: 182.
 18. Pierce CG et al. A simple and reproducible 96-well plate-based method for the formation of fungal biofilms and its application to antifungal susceptibility testing. *Nature protocols*. 2008; 9: 1494-500.
 19. Kirketerp-Møller K et al. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008; 46: 2717-22.
 20. Bjarnsholt T et al. The in vivo biofilm. *Trends in Microbiology*. 2013; 21: 466-74.
 21. Baltimore RS et al. Immunohistopathologic localization of *Pseudomonas aeruginosa* in lungs from patients with cystic fibrosis. Implications for the pathogenesis of progressive lung deterioration, *The American review of respiratory disease*. 1989; 140: 1650-61.
 22. Shryock TR et al Effect of *Pseudomonas aeruginosa* rhamnolipid on human neutrophil migration, *Current Microbiology*. 1984; 10: 323-8.
 23. Donlan RM et al. W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002; 15, 167-93.
 24. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *The Journal of bone and joint surgery*. 1985; 67: 264-73.
 25. Adair CG et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 1072-6.
 26. Friedland DR et al. Bacterial colonization of endotracheal tubes in intubated neonates. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2001; 127: 525-8.

27. Gil-Perotin S et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept. *Critical Care*. 2012; 16: R93.
28. Inglis TJ et al. Structural features of tracheal tube biofilm formed during prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 1995; 108: 1049-52.
29. Mermel LA et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1-45.
30. Conway LJ, Larson EL. Guidelines to prevent catheter-associated urinary tract infection: 1980 to 2010. *Heart Lung*. 2012; 41: 271-83.
31. Hooton TM et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50: 625-63.
32. Rieger UM et al. Bacterial biofilms and capsular contracture in patients with breast implants. *British Journal of Surgery*. 2013; 100: 768-74.
33. Stoodley P et al. Molecular and imaging techniques for bacterial biofilms in joint arthroplasty infections. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005; 437: 31-40.
34. Johannsson B et al. Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network survey. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2010; 66: 16-23.
35. Cataldo MA et al. Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management. *The Journal of Infection*. 2010; 61: 443-8.
36. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005; 171: 388-416.
37. Stickler DJ. Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. *Nature Clinical Practice Urology*. 2008; 5: 598-608.
38. Hola V, Ruzicka F. The formation of poly-microbial biofilms on urinary catheters. In: Teneke P, editor. *Urinary tract infections*. InTech. 2011; 153-72.
39. Viola GM et al. Breast tissue expander-related infections: perioperative antimicrobial regimens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35: 75-81.
40. Peters G et al. Microbial colonization of prosthetic devices. II. Scanning electron microscopy of naturally infected intravenous catheters. *Zentralblatt für Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene* 1981; 173: 293-9.
41. Christensen GD et al. Phenotypic variation of *Staphylococcus epidermidis* slime production in vitro and in vivo. *Infection and Immunity*. 1982; 55: 622-8.
42. Marrie TJ et al. A scanning and transmission electron microscopic study of and infected endocardial pacemaker lead. *Circulation*. 1982; 66: 1339-41.
43. Von Eiff C et al. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *The Lancet Infectious diseases*. 2002; 2: 677-85.
44. Mack Det al. The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear beta-1,6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis. *Journal of bacteriology*. 1996; 178: 175-83.
45. Gerke C et al. Characterization of the N-acetylglucosaminyltransferase activity involved in the biosynthesis of the *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide intercellular adhesin. *The Journal of biological chemistry*. 1998; 273: 18586-93.
46. Ziebuhr Wet al. Detection of the intercellular adhesion gene cluster (*ica*) and phase variation in *Staphylococcus epidermidis* blood culture strains and mucosal isolates. *Infection and immunity*. 1997; 65: 890-6.
47. Patel R. Biofilms and antimicrobial resistance. *Clinical orthopaedics and related research*. 2005; 437: 41-7.

48. Sohail MR et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clinic proceedings*. 2008; 83: 46-53.
49. Cacoub Pet et al. Pacemaker infective endocarditis. *The American journal of cardiology*. 1998; 82: 480-4.
50. Klug Det al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation*. 1997; 95: 2098-107.
51. Sohail MR et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49: 1851-9.
52. Chua JD et al. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Annals of internal medicine*. 2000; 133: 604-8.
53. Naparstek L et al. Biofilm formation and susceptibility to gentamicin and colistin of extremely drug-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69: 1027-34.
54. Tascini C et al. Oral gentamicin gut decontamination for prevention of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: relevance of concomitant systemic antibiotic therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58: 1972-6.
55. Barber KE et al. Evaluation of ceftaroline alone and in combination against biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to daptomycin and vancomycin in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamics model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59: 4497-503.
56. Barber KE et al. A novel approach utilizing time-kill curves to assess the bactericidal activity of ceftaroline combinations against biofilm-producing methicillin-resistant *S. aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; 58: 2989-92.
57. Hall Snyder AD et al. Evaluation of high dose daptomycin versus vancomycin alone or combined with clarithromycin or rifampin against *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* in a novel in vitro PK/PD model of bacterial biofilm. *Infectious diseases and therapy*. 2014 Dec 18, Epub ahead of print.
58. Wang YC et al. Individual or combined effects of meropenem, imipenem, sulbactam, colistin, and tigecycline on biofilm-embedded *Acinetobacter baumannii* and biofilm architecture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016 May 23. Epub ahead of print.
59. Saini H et al. Azithromycin and ciprofloxacin: a possible synergistic combination against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm-associated urinary tract infections. *The International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015; 45: 359-67.
60. Jabra-Rizk MA et al. Fungal biofilms and drug resistance. *Emerging Infectious Disease journal*. 2004; 10: 14e19.
61. Kumamoto CA. A contact-activated kinase signals *Candida albicans* invasive growth and biofilm development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102: 5576e5581.
62. Laffey SF, Butler G. Phenotype switching affects biofilm formation by *Candida parapsilosis*. *Microbiology*. 2005; 151: 1073e1081.
63. Tascini et al. Peripherally inserted central catheter as a predominant risk factor for candidemia in critically ill patients in Internal Medicine wards in Italy. *Intensive Care Medicine*. 2015; 41:1498-9.
64. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet*. 2005; 366: 1013e1025.
65. Soni N, Wagstaff A. Fungal infection. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2005; 16: 231e41.
66. Kojic EM et al. *Candida* infections of medical devices. *Clinical microbiology reviews*. 2004; 17: 255-67.

67. Guembe M et al. Is biofilm production a predictor of catheter-related candidemia? *Medical Mycology*. 2014; 52: 407-10.
68. Weinstein RA et al. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clinical infectious diseases*. 2004; 39: 1182-9.
69. Nikolaev YA et al. Biofilm - "City of microbes" or an analogue of multicellular organisms? *Microbiology*. 2007; 76, 125-38.
70. Uppuluri P et al. Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLOS Pathogens*. 2010; 6, e1000828.
71. Silva S et al. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. *Trends in microbiology*. 2011; 19, 241-7.
72. Silva S et al. Biofilms of non-*Candida albicans* *Candida* species: quantification, structure and matrix composition. *Medical Mycology*. 2009; 47, 681-9.
73. Parahitiyawa N et al. Interspecies variation in *Candida* biofilm formation studied using the Calgary biofilm device. *Apmis*. 2006; 114, 298-306.
74. Hawser SP et al. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro. *Infection and immunity*. 1994; 62: 915-921.
75. Park YN et al. *Candida albicans* forms a specialized "sexual" as well as "pathogenic" biofilm. *Eukaryotic cell*. 2013; 12: 1120-31.
76. Ramage G et al. Fungal biofilm resistance. *International journal of microbiology* 2012.
77. D'Enfert C. Biofilms and their role in the resistance of pathogenic *Candida* to antifungal agents. *Current drug targets*. 2006; 7: 465-670.
78. Mukherjee PK et al. *Candida* biofilm resistance. *Drug Resistance Updates*. 2004; 7: 301-9.
79. Robbins N. et al. Hsp90 governs dispersion and drug resistance of fungal biofilms. *PLoS pathogens*. 2011; 7, e1002257.
80. La Fleur MD et al. *Candida albicans* biofilms produce antifungal-tolerant persister cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50: 3839-46.
81. Sousa C. Mini-review: Antimicrobial central venous catheters – recent advances and strategies Biofouling. *The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research*. 2011.
82. Pannanusorn S et al. Prevalence of biofilm formation in clinical isolates of *Candida* species causing bloodstream infection. *Mycoses*. 2013; 56: 264-72.
83. Tumbarello M et al. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PloS one*. 2012; 7: e33705.
84. Pappas PG et al. Guidelines for Treatment of Candidiasis. *IDSA Guidelines-Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38: 161-89.
85. Rajendran R et al. Biofilm formation is a risk factor for mortality in patients with *Candida albicans* bloodstream infection - Scotland, 2012-2013. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 22: 87-93.
86. Bassetti M et al. *Candidaemia* in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013; 19, E281-E284.
87. Tumbarello M et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007; 45: 1843-50.
88. Hasan F et al. Biofilm formation in clinical *Candida* isolates and its association with virulence. *Microbes and infection/Institut Pasteur*. 2009; 11: 753-61.
89. VandenBergh MFQ et al. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1999; 34: 221-7.

90. Weinstein RA, Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clinical infectious diseases*. 2004; 39: 1182-9.
91. Kramer A et al. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC infectious diseases*. 2006; 6: 130.
92. Cisterna R et al. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010; 48: 4200-6.
93. Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro. *Infection and Immunity*. 1994; 62: 915-21.
94. Shin JH et al. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from non-neutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002; 40: 1244-8.
95. Luzzati R et al. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a matched case-control study. *Mycoses*. 2013; 56: 664-71.
96. ranchini ML et al. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*. *Journal of Clinical Microbiology*. 1994; 32: 452-6.
97. Swindell K et al. Parenteral lipid emulsion induces germination of *Candida albicans* and increases biofilm formation on medical catheter surfaces. *The Journal of infectious diseases*. 2009; 200: 473-80.
98. Corte L et al. Phenotypic and molecular diversity of *Meyerozyma guilliermondii* strains isolated from food and other environmental niches, hints for an incipient speciation. *Food Microbiology*. 2015; 48: 206-15.
99. Pelliccia C et al. Preliminary prospection of the yeast biodiversity on apple and pear surfaces from Northern Italy orchards. *Annals of Microbiology*. 2011; 61: 965-92.
100. Trofa D et al. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clinical microbiology reviews*. 2008.

L'esperienza clinica nell'uso dei farmaci antifungini in ospedale

Domenico Di Caprio¹, Giovanni Di Caprio²

¹Azienda Ospedaliera "S. Anna e San Sebastiano", Caserta;

²Dipartimento di Salute Mentale e Medicina Pubblica, Sezione Malattie Infettive, Il Università di Napoli

L.F, paziente di sesso maschile, 37 anni, si ricovera presso l'U.O.C. di Rianimazione della AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta il 5/5/2014 per: "trauma cranico severo (paziente in coma con anisocoria OD>OS alternata con midriasi) e politrauma conseguente ad autoprecipitazione.

Gli esami di laboratorio eseguiti in urgenza all'accesso al PS non davano risultati fuori norma se non per il CPK: 870 U mentre la TC del cranio evidenziava: ematoma subdurale acuto emisferico a sx con shift della linea mediana e reazione edemigena.

In urgenza il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico di:

- Craniotomia decompressiva FTP sinistra con duroplastica allargata ed evacuazione dell'ematoma.
- Toilette di focolaio contusivo temporale.

Dopo l'intervento il paziente viene re-inviato nel reparto di Rianimazione e Terapia Intensiva e viene prescritta terapia antibiotica empirica con Tazobactam/Piperacillina 4,5 gr x 4/die.

Il postoperatorio non evidenzia problemi di sorta fino al 11/05/2014 quando il paziente presenta notevole rialzo febbrile (38,9). Gli esami di laboratorio evidenziano leucocitosi neutrofila (wc 16.000 N: 87%), PCR:17, Procalcitonina: 5. Si praticano emocolture ed urinocoltura ed una TC dei polmoni s.m.c. che evidenzia delle piccole aree di addensamento in ambedue i lobi inferiori. Viene aggiunto al Tazocin terapia con Linezolid alla dose di 600 mg/ bid.

Le condizioni cliniche gravi obbligano comunque, in data 26/05/2016, a sottoporre il paziente a tracheotomia percutanea secondo Griggs.

Nei giorni successivi le condizioni cliniche generali e quelle respiratorie in

particolare migliorano per cui si attua progressiva riduzione della sedazione fino a completa sospensione e svezzamento dal respiratore.

Il 4/6/2014 il paziente viene trasferito all'U.O.C di neurochirurgia proseguendo terapia con Piperacillina/Tazobactam 4,5 gr x 4 e Linezolid 600 mg x 2.

Gli esami di laboratorio presentavano normalizzazione della conta dei globuli bianchi (7.600 N: 62%), della procalcitonina (<0,5) e riduzione della PCR. Gli altri esami di routine erano nella norma. Gli esami colturali avevano dato esito negativo. Viene sospesa la terapia antibiotica.

In data 7/6/2014 il paziente presenta nuovo rialzo febbrile. Si praticano emocolture in attesa di ulteriori decisioni terapeutiche.

L'8/6/2016 improvviso peggioramento delle condizioni respiratorie per cui il paziente viene trasferito di nuovo in Rianimazione. Viene praticato un BAL per esami colturali e nuova TC s.m.c. in urgenza che evidenzia di nuovo focolai di addensamento multipli qualcuno scavato. Viene ripresa terapia endovenosa con Piperacillina/Tazobactam 4,5 gr x 4/die e Linezolid 600 mg bid.

L'11/6/2016 pervengono i referti dei colturali: *Acinetobacter b.* nel broncoaspirato, *Klebsiella pneumoniae* MDR nell'emocoltura.

La terapia viene modificata come segue:

- 1) meropenem g 2x3
- 2) colimicina 9.000,00 MU carico e quindi 4,5 MU bid con appropriata diluizione.
- 3) tigeciclina 100 mg bid.

In data 16/6/2014, essendo migliorate le condizioni generali, il paziente rientra nel reparto di Neurochirurgia. Continua la terapia e viene programmata una fibrobroncoscopia che viene effettuata il 2/7/2014 e mette in evidenza: fistola tracheo-esofagea a circa 3 cm dal piano glottico.

Si inizia nutrizione parenterale totale.

Due emocolture praticate il 4/7/2014 ed il 12/7/2014 risultano negative mentre un nuovo BAL conferma la presenza di *Acinetobacter baumannii* e la TC polmonare s.m.c. praticata il 13/07/2014 mostra una riduzione di volume e di numero degli addensamenti. Per tali motivi il paziente continua la terapia antibiotica con colimicina 4,5 MU bid e tigeciclina 100 mg bid, in attesa di trasferimento presso la Clinica ORL dell'università di Parma per risolvere la patologia della fistola. Il trasferimento avviene il 2/8/2014 ed il paziente il 5/8/2014 viene sottoposto ad intervento chirurgico di "chiusura della fistola con raffia esofagea e resezione-anastomosi tracheale (asportati i primi tre anelli tracheali) in cervicotomia. Nutrizione parenterale totale. Prima dell'intervento è stata iniziata terapia con Teicoplanina 600 mg/die e Ciprofloxacina 400 mg. bid. Tale terapia è proseguita fino alla dimissione

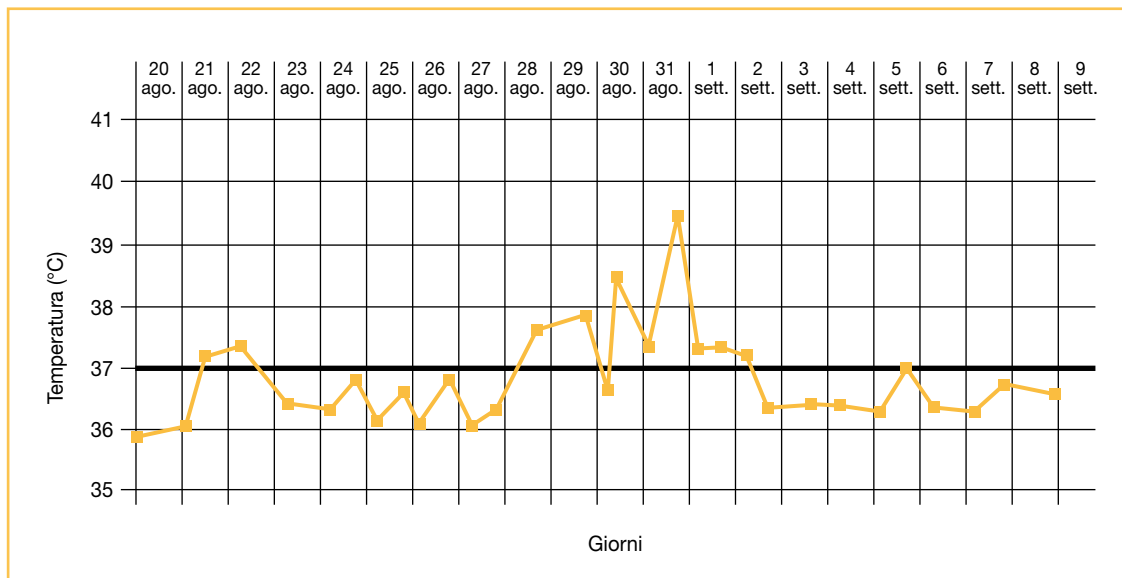
con successivo trasferimento di nuovo presso l'UOC di Neurochirurgia di Caserta dove giunge direttamente da Parma il 20/8/2014 per essere sottoposto a "cranioplastica ricostruttiva con osso autologo bonificato".

Al momento dell'accettazione in reparto il paziente è in buone condizioni generali, apiretico. Viene mantenuta la terapia già in atto alla dimissione da Parma.

Il 28/08/2014 il paziente presenta improvviso rialzo febbrile, riduzione dei valori dell'attività protrombinica (54%), procalcitonina (0,3) e wc (6400 n: 56%) nella norma.

Viene richiesta consulenza infettivologica. Il consulente infettivologo dispone per due set di emocolture dopo i quali consiglia di aggiungere alla terapia antibiotica in corso la somministrazione di Caspofungina alla dose iniziale di 70 mg/die seguita, nei giorni successivi, dalla dose di 50 mg/die. Il paziente sfebbra in sesta giornata di terapia. Il 2/9/2014 perviene il risultato dell'emocoltura che mostra positività per *Candida albicans* sensibile agli antifungini testati.

Vengono praticati ecocardiogramma ed esame del FO che risultano negativi. La prima emocoltura negativa è del 4/9/2014 e la terapia antifungina, quella antibiotica era stata sospesa il 2/9/2014, viene proseguita fino a 14 gg dopo tale data. Il paziente al termine della terapia è sottoposto ad intervento di cranioplastica e dimesso dopo tre gg. Il follow-up infettivologico ha previsto due ecocardiogrammi a tre e sei mesi dalla dimissione con esito negativo.



Scheda termometrica.

Germe Identificato

Microorganismo # 1 Candida albicans (CANALB) Carica Microbica: 50.000 ufc/m

Farmaco	1 CANALB	
	MIC	SIR
Amphotericin B	<=0,25	S
CASPOFUNGINA	<=0,25	S
Fluconazolo	<=1	S
Fluctocine	<=1	S
Micafungin	<=0,06	S
Voriconazolo	<=0,12	S

LEGENDA

Gli Antibiotici preceduti dal segno + sono stati dedotti in base alle regole di equivalenza e non testati direttamente.

L'Antibiogramma indica la MIC (Minima Concentrazione Inibente) espressa in mcg/ml.

S = Sensibile

I = Intermedio

R = Resistente

Per l'alto Livello di Resistenza agli Aminoglicosidi (R), il risultato evidenzia nessuna sinergia con le betalattamine.

Cefoxitina screen e Clindamicina inducibile non sono test di Sensibilità e non valutano l'attività dei farmaci.

Antibiogramma relativo all'emocoltura che evidenzia la presenza di *Candida* spp.

Considerazioni

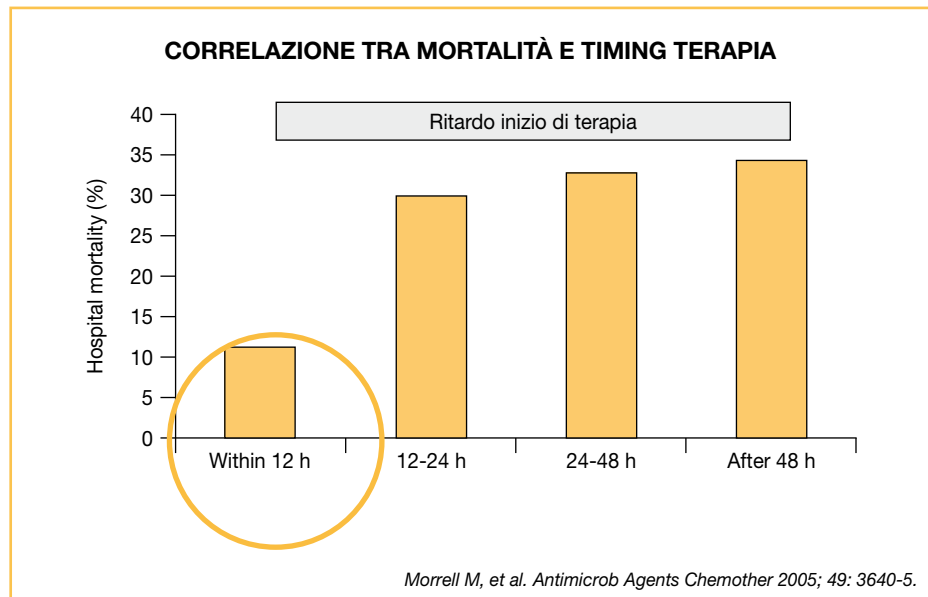
Le infezioni fungine oramai da diversi anni non sono più “appannaggio” quasi esclusivo dei pazienti neutropenici ematologici ma interessano le più svariate U.O. ospedaliere spaziando dalle ICU alle Medicine interne alle Chirurgie ecc. Ciò per tutta una serie di condizioni tra le quali:

- 1) Patrimonio immunologico dei pazienti.
- 2) Abuso di terapia antibiotica.
- 3) Utilizzo crescente di devices.
- 4) Ricoveri ripetuti.
- 5) Diagnostica più accurata.

Il gold standard della diagnostica di laboratorio è rappresentato dalla emocoltura che ha, però, solo il 50% di sensibilità (1) per cui un solo paziente su due con infezione invasiva da *Candida* avrà un'emocoltura positiva.

Test immunoenzimatici come il dosaggio del Beta-D-glucano e la ricerca combinata di mannano/antimannano sono di aiuto ma non dirimenti. Il primo ha soprattutto importanza come Valore Predittivo Negativo essendo associato a falsi positivi come la contemporanea somministrazione di albumina, IG ev, antibiotici, garze chirurgiche ecc. (2).

Il MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Description IonitationTime-of-Flight) permette una più rapida identificazione di specie.



L'istogramma del lavoro di Morrell che evidenzia la correlazione tra precocità di inizio di terapia e outcome del paziente.

Tutte queste metodiche, eccetto l'emocoltura, sono disponibili in sporadiche strutture ospedaliere. Presso l'AORN Sant'Anna e San Sebastiano di Caserta sarà, a breve, disponibile il MALDI-TOF ma attualmente solo l'emocoltura rappresenta il miglior ausilio diagnostico.

A fronte di questi limiti diagnostici il medico si trova nella maggior parte dei casi a dover affrontare una situazione di emergenza in cui la tempestività della terapia antifungina è certamente un fattore favorevole nel ridurre la mortalità.

Morrell et al. infatti hanno osservato che trattare i pazienti entro le prime 12 ore dal prelievo di un'emocoltura che poi risulterà positiva incide in modo significativo sull'outcome riducendo la mortalità (3).

In assenza di diagnostica accertata ed in presenza di una situazione "critica" l'ipotesi di una possibile IFI può essere supportata dall'utilizzo degli score proposti da vari autori come il "Candida score" di Leon (4) e ad esso abbiamo fatto riferimento per la decisione terapeutica. La presenza contemporanea di sepsi grave, nutrizione parenterale, intervento chirurgico cui va aggiunta una terapia antibiotica ad ampio spettro prolungatasi, ci ha spinto ad intraprendere una terapia antifungina empirica immediata.

Le condizioni critiche, la necessità di intervenire con farmaci fungicidi ed attivi sul biofilm ha indirizzato la scelta verso un'Echinocandina certamente classe di farmaci prima scelta in determinate condizioni anche secondo le Linee Guida ESCMID (2012) (5).

» Bibliografia

1. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the missing 50% of invasive candidiasis: how non-culture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin. Infectious Dis.* 2013; 56: 1284-92.
2. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin. Chest Med.* 2009; 30: 367-77.
3. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3640-5.
4. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla Salas J, Alvarez Lerma F, et al. A bedside scoring system (candida score) for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34: 730-7.
5. ESCMID guidelines 2012.
6. Viaggi B, Tascini C. L'uso dei farmaci antifungini nel paziente critico. *Percorsi Editoriali* 2014.

Farmacologia e *Health Technology* Assessment degli antifungini

Dario Cattaneo

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

Nell'articolo sopra riportato pubblicato sul numero 1/2016
della rivista *IPC Infezioni nel Paziente Critico*
è presente un errore nella Tabella 1 a pagina 35.

ERRATA

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%	Epatica	$AUC/MIC >25$
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.

CORRIGE

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%	<10%	10%	Epatica	$AUC/MIC >25$
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	>95%	<5%	<1%	Fecale	$C_{max}/MIC >10$
Flucitosina	5-30	0.60	<10%	>50%	>50%	Renale	tempo>MIC >40%

*dipendentemente dalla formulazione considerate.

 **ZERBAXA[®]**
ceftolozane/tazobactam
E.V. (1,5g)

 **Cancidas[™]** 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

