

ISSN 2499-5088

Anno 5 • 1 • 2017

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 5 • Numero 1 • 2017

**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*
  
- » **Carbapenem-sparing strategies, ESBL & ceftolozane-tazobactam** **5**  
*Ivan Gentile  
Alberto Enrico Maraolo  
Guglielmo Borgia*
  
- » **Le echinocandine tra terapia empirica e de-escalation** **17**  
*Marco Falcone Roma*
  
- » **Il rischio infettivo nel paziente ematologico** **30**  
*Alessandra Micozzi*

## 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 2017

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,  
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

L'aspetto scientifico e l'aspetto pratico dell'infettivologia spesso sono sincroni, anche se talvolta la disponibilità e l'accesso ai fondi di ricerca non sono immediati. Purtroppo, la visione precisa delle necessità pratiche è molto modesta quando parliamo di ospite critico, sia esso intensivistico, immunocompromesso, fragile internistico o complesso chirurgico. L'infettivologia esercitata dal consulente infettivologo è invece tridimensionale e comprensiva di controllo delle infezioni, di appropriatezza terapeutica, di farmacologia, farmaco-economia, strategie terapeutiche, semplificazione e *de-escalation*, definizione della durata delle terapie, prevenzione degli effetti collaterali e, infine, del tentativo di ripristinare la flora batterica endogena. Il primo numero del 2017 della Nostra Rivista si pone l'obiettivo ambizioso di documentare alcuni problemi che forse non hanno goduto della giusta illuminazione dei riflettori della scienza, come ad esempio delle strategie di riduzione dell'uso di carbapenemici, che pure hanno visto lodevoli esempi di applicazione di *stewardship* anti-infettiva (1). Le cefalosporine possono oggi essere rivalutate nell'ottica del risparmio della popolazione anaerobia intestinale, fortemente ridimensionata dalla beta-lattamine anti-anaerobi come piperacillina e carbapenemi, anche nell'ottica delle *carbapenem-sparing strategies*.

Le echinocandine, fungicide ed attive sul biofilm, sono gli antifungini di scelta nelle candidemie e supportate dalle più recenti linee guide europee ad americane (2, 3). Abbiamo più volte sottolineato come in Italia i nostri autorevoli colleghi si siano occupati di definire strategie terapeutiche sulla base dei segni e clinici, dei biomarcatori e dei fattori di rischio dell'ospite, ed anche di strategie specifiche in Medicina Interna (4, 5). Oggi spostiamo i riflettori non sull'inizio della terapia, ampiamente discusso, ma sulle possibilità in nostro possesso di semplificare (*de-escalation*) a fluconazolo laddove possibile, anche prendendo spunto da dibattiti recenti sulla definizione di terapia empirica e *pre-emptive* o piuttosto di una proposta di inclusione unica nel termine "*untargeted treatment strategies*" (6-8).

Il paziente ematologico è sempre più complesso nella definizione dell'im-

munocompromissione, della suscettibilità alle infezioni opportunistiche intra- ed extra-ospedaliere, anche come conseguenza di fragilità internistica, terapie costose, efficaci e potenti. La gestione infettivologica, anche qui, è sempre più complessa e si è arricchita di strategie di profilassi adattate a pazienti sempre più gestiti al di fuori dell'ospedale, con problematiche anche di controllo delle infezioni, diagnostica differenziale delle lesioni polmonari fino all'improvvisa richiesta di ricoveri in ambiente infettivologico.

In questo numero di IPC presentiamo ed offriamo al dibattito alcune esperienze italiane di rilievo nei punti sopra elencati, sperando, come sempre, di incontrare il gradimento dei nostri lettori.

### »» Bibliografia

1. Tedeschi S, Trapani F, Giannella M, Cristini F, Tumietto F, Bartoletti M, Liverani A, Pignanelli S, Toni L, Pederzini R, Cavina A, Viale P. An Antimicrobial Stewardship Program Based on Systematic Infectious Disease Consultation in a Rehabilitation Facility. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017; 38: 76-82.
2. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group.. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
3. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: e1-50.
4. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, del Bono V, Cristini F, Tascini C, Bassetti M, Viale P. ITALIC Group. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection.* 2014; 42: 263-279.
5. Scudeller L, Bassetti M, Concia E, Corrao S, Cristini F, De Rosa FG, Del Bono V, Durante-Mangoni E, Falcone M, Menichetti F, Tascini C, Tumbarello M, Venditti M, Viale P, Viscoli C, Mazzone A. MEDICAL group.; Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA); Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI). MEDical wards Invasive Candidiasis ALgorithms (MEDICAL): Consensus proposal for management. *Eur J Intern Med.* 2016; 34: 45-53.
6. Cortegiani A, Russotto V, Raineri SM, Gregoretti C, Giarratano A. Should we Administer Antifungal Drugs Before the Diagnosis of Invasive Fungal Infection in Non-Neutropenic Critically Ill Patients? *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2016; 44: 276-278.
7. De Rosa FG, Corcione S, Montrucchio G, Brazzi L, Di Perri G. Antifungal Treatment Strategies in the ICU: Beyond Meta-analysis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2016; 44: 283-284.
8. De Rosa FG, Corcione S, Montrucchio G, Brazzi L, Di Perri G. Appropriate Treatment of Invasive Candidiasis in ICU: Timing, Colonization Index, Candida Score & Biomarkers, Towards de-Escalation? *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2016; 44: 279-282.

# Carbapenem-sparing strategies, ESBL & ceftolozane-tazobactam

**Ivan Gentile, Alberto Enrico Maraolo, Guglielmo Borgia**

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Malattie Infettive,  
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

## »» Il razionale delle strategie *carbapenem-sparing*: la resistenza ai carbapenemi quale emergenza mondiale di salute pubblica

Il 27 febbraio 2017 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato per la prima volta una lista di batteri antibiotico-resistenti da considerarsi *priority pathogens*, su cui convogliare le risorse degli *stakeholder* istituzionali e privati per la ricerca e lo sviluppo di nuovi trattamenti efficaci (1). Tale lista si può considerare l'estensione a livello mondiale dei report elaborati nel 2013 dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) statunitensi e nel 2015 dalla *Public Health Agency* (PHA) canadese, che riflettevano le minacce batteriche più rilevanti in relazione all'antibiotico-resistenza nel contesto nordamericano (2, 3). Esaminando i vari documenti, emerge chiaramente come la resistenza ai carbapenemi tra i batteri Gram-negativi sia in cima a tutte le liste, stilate secondo criteri quali la contagiosità, la mortalità, la possibilità di prevenzione, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili e il numero di molecole potenzialmente efficaci in *pipeline* relativamente ai patogeni esaminati (*Tabella 1*).

Per quanto controintuitivo possa sembrare, la resistenza agli antibiotici è in realtà un processo che ha radici antichissime, essendo state trovate tracce del cosiddetto "*resistoma*" (ovvero l'insieme di tutti i geni di resistenza batterica) in campioni di permafrost di trenta millenni orsono; ciò a testimonianza dell'estrema duttilità dei batteri in risposta agli stimoli ambientali anche di origine non umana, come i metaboliti con attività antibatterica pro-

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: [ivan.gentile@unina.it](mailto:ivan.gentile@unina.it)

**Tabella 1** - Confronto tra i report internazionali circa le minacce batteriche antibiotico-resistenti (limitatamente alle categorie di massima priorità/rischio).

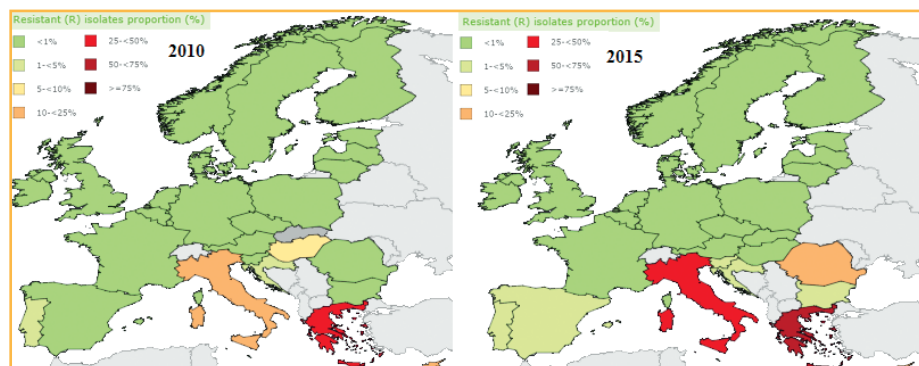
OMS 2017	PHA of Canada 2015	CDC 2013
<p><b>Livello di priorità: critico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente ai carbapenemi</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente ai carbapenemi</li> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i> resistenti ai carbapenemi</li> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i> produttrici di ESBL</li> </ul>	<p><b>Livello di priorità: alto</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i> resistente alla meticillina</li> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i> resistenti ai carbapenemi,</li> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i> produttrici di ESBL</li> </ul>	<p><b>Livello di rischio: urgente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i> resistenti ai carbapenemi</li> <li>• <i>Neisseria gonorrhoeae</i> farmaco- resistente</li> </ul>

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso (extended spectrum beta-lactamase).

dotti dagli stessi *Actinomycetes*, dai quali, in vero, deriva una buona parte degli antibiotici oggi utilizzati in ambito medico e agricolo (4).

Tuttavia, è innegabile come l'azione dell'uomo abbia inciso e continui a incidere profondamente sull'epidemiologia dell'antibiotico-resistenza in relazione a fattori quali l'eccessivo o improprio uso farmacologico nell'uomo e nell'animale (5), e ciò spiega anche le differenze geografiche che, ad esempio, riguardano la *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi: la sua prevalenza (calcolata come percentuale fra tutti gli isolati del batterio) è trascurabile nei paesi scandinavi, mentre in Italia è più che raddoppiata nel giro di pochi anni, passando dal 15,2% del 2010 al 33,5% del 2015 (Figura 1).

Questo dato è coerente con i risultati di una corposa meta-analisi includente ben 88 studi, la quale non solo ha dimostrato come il consumo di antibiotici sia correlato con lo sviluppo di antibiotico-resistenza, ma anche, all'analisi di meta-regressione, che tale *link* è più evidente per i paesi dell'Europa me-



**Figura 1** - Confronto tra i tassi di prevalenza in Europa (2010 e 2015) delle forme di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi secondo i dati forniti dall'ECDC.

ECDC: European Centre for Disease Control and Prevention. Nota: l'Islanda non è compresa nelle mappe.



ridionale (6). Una più recente meta-analisi ha confermato quanto già emerso da singoli studi, ovvero l'uso dei carbapenemi come fattore promuovente la resistenza a tale classe di antibiotici tra i batteri Gram-negativi (*Odds Ratio* - OR - 4,63, 95% *Confidence Interval* - CI - 3,30-7,26), elemento a sua volta associato a infezioni dalla considerevole mortalità (OR 4,89, 95% CI 3,08-6,96), in questo caso nel *setting* specifico dei pazienti neutropenici (7). L'elevato tasso di mortalità in pazienti con infezioni da Gram-negativi non sensibili ai carbapenemi è in realtà un dato costante in diversi contesti clinici per differenti pazienti, sia per sepsi che per altri tipi di infezione (8). I carbapenemi sono usati nella pratica clinica da più di 30 anni, risultando i farmaci più ad ampio spettro nell'ambito dei beta-lattamici, forti di preziose caratteristiche quali l'attività contro ceppi produttori di vari tipi di beta-lattamasi, specie quelle a spettro esteso, ossia le *extended spectrum beta-lactamases* o ESBLs, la cui caratteristica precipua è quella di idrolizzare le cefalosporine di terza generazione (9). Ciò li ha resi per anni il *benchmark* nel caso di infezioni gravi da patogeni Gram-negativi resistenti, ma l'enorme pressione selettiva indotta dal loro diffuso utilizzo ha favorito lo sviluppo di differenti meccanismi di resistenza: carbapenemasi, pompe di efflusso, alterazione delle porine o del target, ovvero le *penicillin-binding proteins* o PBP (9).

Nonostante vi sia ancora molto da capire circa il differente impatto di questi vari meccanismi in termini di virulenza e *outcome* clinico, ritenendosi a oggi, per esempio, che le infezioni sostenute da *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi siano più gravi di quelle legate ad altri tipi di resistenza, la mancata suscettibilità ai carbapenemi rende molto complessa la scelta del trattamento (10). Negli ultimi anni c'è stata una corsa alla riscoperta di vecchie molecole, come la colistina, uscite dai radar della pratica clinica quotidiana per svariate ragioni e reintrodotte, causa stato di necessità, per arrivare quantomeno a una *best available therapy*: tuttavia, l'utilizzo di questi *old drugs* è spesso limitato dalla loro tossicità e dalle loro caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche che li rendono poco maneggevoli (11); inoltre, se evidenze forti di letteratura già ci sono per indicazioni quali infezioni non complicate delle vie urinarie (fosfomicina e nitrofurantoina), mancano ancora studi di alta qualità che documentino l'efficacia delle vecchie molecole per le infezioni gravi da Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (12).

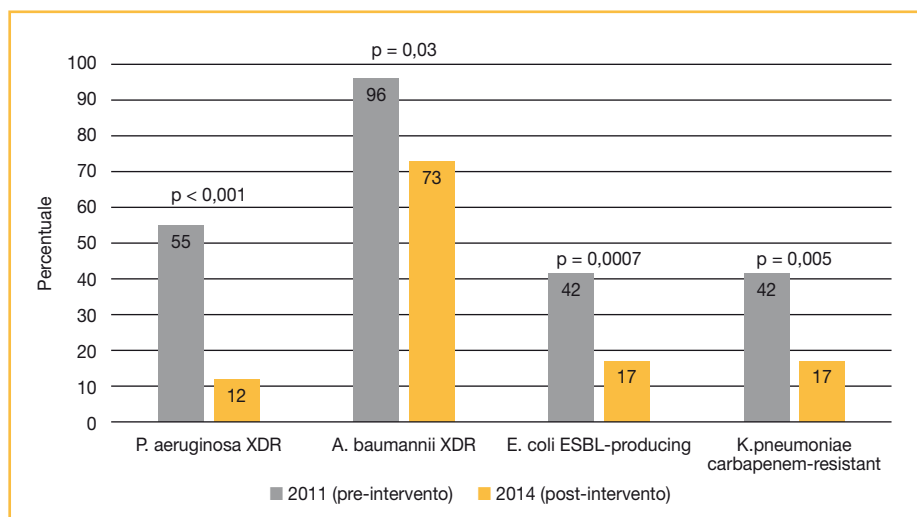
Queste premesse spiegano il razionale di strategie volte a ridurre l'uso e spesso l'abuso di carbapenemi (*carbapenem-sparing strategies*, CSSs) nell'ambito di programmi di *antimicrobial stewardship*, in primis in pazienti non critici, ma anche in quelli con infezioni gravi in *setting* dove ci sono alti livelli di resistenza tra i Gram-negativi, come un tasso di *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBLs superiore al 20% (13).



### Carbapenem-sparing strategies: dalla teoria alla pratica per le infezioni legate a ESBLs

La letteratura recente inizia a dimostrare gli effetti benefici, in termini di impatto ecologico, di una politica prescrittiva ragionata, volta a ridurre l'improprio utilizzo di antibiotici ad ampio spettro. Notevole è stata un'esperienza italiana in un grosso centro di riabilitazione (150 posti letto) a elevata complessità, incentrata su un programma di *antimicrobial stewardship* tra i cui obiettivi figurava l'evitare l'uso empirico sistematico dei carbapenemi. Nell'arco del triennio 2012-2014, il consumo di carbapenemici è passato da 13 a 0,4 dosi definite giornaliere per 100 giorni-paziente ( $p=0,01$ ) (14). Consensualmente, si è osservata una netta riduzione della proporzione di ceppi *multidrug-resistant* (MDR) tra i batteri Gram-negativi, sia non fermentanti che *Enterobacteriaceae*, compresi isolati resistenti ai carbapenemi (Figura 2); il tutto, peraltro, accompagnato da una significativa riduzione dell'incidenza dell'infezione da *Clostridium difficile* (da 3,6 a 1,2 casi per 10.000 giorni-paziente,  $p=0,001$ ), senza che le modifiche prescrittive implicassero un incremento della mortalità o della durata della degenza (14). Le CSSs nella pratica clinica sono dunque una strada percorribile. Il cuore del problema sta nel trovare una valida alternativa al carbapenemico in determinati scenari clinici.

Il principale di essi è verosimilmente dalla diffusione endemica dei batteri Gram-negativi produttori di ESBLs, segnatamente le *Enterobacteriaceae*, il cui *spread* a livello globale ha assunto i connotati di minaccia alla salute



**Figura 2** - Variazioni della prevalenza di ceppi MDR fra batteri Gram-negativi di particolare interesse nello studio di Tedeschi et al. (14).

XDR: estesamente resistente (*extensively drug-resistant*)

pubblica mondiale (15). Addirittura questi ceppi resistenti sono oggetto di allarme per i viaggiatori internazionali, che possono diventarne *carrier* per molto tempo (fino a 12 mesi) dopo un viaggio in un'area a rischio (16), tanto da giustificare uno screening accurato e una sorveglianza proattiva, ovvero mantenendo le precauzioni da contatto finché lo status di portatore è escluso, in tutti i pazienti ricoverati in terapia intensiva e reduci da un viaggio internazionale o trasferiti da ospedali stranieri di paesi ad alta endemia (17). Alla luce della frequente resistenza a chinoloni e a cotrimoxazolo da parte dei batteri ESBLs-*producing*, tra i farmaci *storici* la principale alternativa valida è rappresentata dalle combinazioni di beta-lattamico e inibitore delle beta-lattamasi (*beta-lactam/beta-lactamase inhibitor*, BLBLI), quali amoxicillina/acido clavulanico (AMC) e piperacillina/tazobactam (PTZ), attive *in vitro* nella maggioranza dei casi (18). Finora, infatti, molto controversi sono i dati inerenti all'utilizzo del cefepime, cefalosporina parenterale di quarta generazione che risulta potenzialmente molto utile contro batteriemie da Gram-negativi che esprimono beta-lattamasi AmpC (strutturalmente diverse da ESBLs e in genere prodotte da *Pseudomonosa aeruginosa*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*) quale meccanismo di resistenza, avendo tassi di successo clinico simili a quelli dei carbapenemi (19). Nel caso invece di infezioni invasive da *Enterobacteriaceae* ESBL-*producing*, la letteratura esistente sul cefepime risente di studi con bassa numerosità campionaria, eterogeneità della popolazione, dosaggi differenti; evidenze recenti indicano come questa cefalosporina, pur ad alte dosi (2 g tid) sia subottimale rispetto ai carbapenemi contro tali patogeni MDR, anche se sensibili *in vitro* con valori di minima concentrazione inibente (*minimum inhibitory concentration*, MIC)  $\leq 1$  mg/L (20). Questa informazione è molto importante considerando l'ampio dibattito sul significato clinico della soglia di sensibilità per cefepime, che i criteri EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pongono appunto a  $\leq 1$  mg/L e quelli CLSI (*Clinical & Laboratory Standards Institute*) a  $\leq 2$  mg/L (21). Tornando ai BLBLIs, la *Tabella 2* sintetizza argomenti pro e contro il loro utilizzo per affrontare infezioni sostenute da ESBLs, specialmente nel raffronto con i carbapenemi (22).

I dati di letteratura sono comunque contrastanti, oltretutto con i classici limiti di validità esterna intrinseci a ogni studio osservazionale: fino al 2016 gli studi più robusti, nell'ambito della terapia delle batteriemie da *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBLs, erano quelli del gruppo spagnolo di Rodríguez-Baño (23, 24) e del gruppo americano di Tamma (25). Secondo il primo, in un'analisi *post-hoc* di sei coorti prospettiche già pubblicate comprendente 277 pazienti, i BLBLIs (sia AMC che PTZ) non presentano differenze in termini di mortalità rispetto ai carbapenemi sia come terapia empirica che definitiva (23); di segno opposto, rilevando *outcome* meno

favorevoli con PTZ (AMC non valutata), le conclusioni degli autori statunitensi analizzando retrospettivamente i dati di 331 pazienti (25). Tuttavia, non poche erano le differenze nei due studi, a partire dal dosaggio di PTZ (4,5 g qid nella coorte iberica *versus* 3 g qid in quella nordamericana) e dal fatto che lo studio spagnolo (23) prendeva in considerazione solo ceppi di *Escherichia coli*, per lo più (70% dei casi) di provenienza urinaria o biliare, mentre nell'altro più specie di *Enterobacteriaceae*, e di più varia origine, venivano valutate (25). Per giunta, in una successiva *subgroup analysis*, gli autori spagnoli rilevavano che, nel caso di terapia empirica con PTZ, l'*outcome* clinico era favorevole indipendentemente dalla MIC, pur sempre nel *range* di sensibilità, per batteriemia da *Escherichia coli* di origine urinaria, risultando invece correlato a valori di MIC non superiori a 2 µg/mL per batteriemie di altra provenienza (24). Su queste basi, una CSS nel contesto delle ESBLs può essere implementata con prudenza in caso di infezioni delle vie urinarie o urosepsi da *Escherichia coli* o in caso di infezione da altro sito o da altra specie di *Enterobacteriaceae* con

**Tabella 2** - Argomenti a favore e a sfavore rispetto all'uso delle combinazioni di beta-lattamici/inibitori delle beta-lattamasi (ampicillina/acido clavulanico e piperacillina/tazobactam) per le infezioni causate da batteri ESBLs-producing (19).

Pros	Cons
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gli enzimi ESBL di Classe A secondo la definizione di Ambler (TEM-1 nei ceppi di <i>Escherichia coli</i> resistenti all'ampicillina, SHV negli isolati di <i>Klebsiella pneumoniae</i>) sono inibiti da agenti che inattivano le beta-lattamasi quali l'acido clavulanico e il tazobactam</li> <li>• Dati da studi osservazionali e meta-analisi supportano la sicurezza e l'efficacia dei BLBLs</li> <li>• Piperacillina-tazobactam è frequentemente attiva in vitro su ceppi ESBL-producing (specialmente <i>Escherichia coli</i>)</li> <li>• Carbapenemi dovrebbero essere utilizzati come <i>last resort agents</i> al fine di evitare il circolo vizioso legato al loro eccessivo utilizzo</li> <li>• La pressione selettiva indotta dai BLBLs è minore rispetto ai carbapenemi, con un impatto ecologico migliore</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I carbapenemi rimangono stabili nei confronti degli enzimi ESBLs</li> <li>• L'effetto inoculo (l'aumento della MIC di un antibiotico quando la densità microbica cresce)</li> <li>• I dati più robusti sull'efficacia dei BLBLs contro batteri ESBL-producing in contesti diversi dalle infezioni delle vie urinarie vengono da uno studio retrospettivo</li> <li>• La sovrapproduzione di beta-lattamasi, anche non ESBL, può soverchiare l'azione inibente di tazobactam e acido clavulanico</li> <li>• Ad oggi, non esistono dati pubblicati da trial randomizzati che confrontino BLBLs con carbapenemici</li> <li>• Dosi standard di piperacillina/tazobactam difficilmente consentono l'ottenimento di concentrazioni attive contro ceppi con MIC nel segmento alto dell'intervallo di sensibilità (per esempio, 8-16 mg/L)</li> <li>• Carbapenemi sono attivi nel caso co-esistano più meccanismi di resistenza, inclusi enzimi non ben inibiti dal tazobactam o dall'acido clavulanico (come l'AmpC plasmidico)</li> </ul>

MIC: minima concentrazione inibente (minimum inhibitory concentration).

BLBLI: beta-lattamico/inibitore delle beta-lattamasi (beta-lactam/beta-lactamase inhibitor).

MIC verso PTZ permissiva, ovvero  $\leq 2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , massimizzando le dosi del farmaco (26).

Nel 2016, ancora il gruppo spagnolo di Rodríguez-Baño ha pubblicato dati in favore dell'uso dei BLBLIs (PTZ 4,5 g qid o AMC 1,2 g tid), per le batteriemie da qualunque specie di *Enterobacteriaceae* ESBL-producing di qualsivoglia origine, nell'ambito di un imponente studio internazionale includente 966 pazienti da diversi paesi e continenti; lo studio, molto sofisticato dal punto di vista statistico, risente tuttavia della sua natura retrospettiva (27).

La parola *fine* alla diatriba circa l'equivalenza o meno di PTZ e AMC rispetto ai carbapenemi contro infezioni sostenute da ESBLs spetterà probabilmente al trial MERINO attualmente in corso (clinicaltrial.gov: NCT02176122), il primo studio randomizzato e controllato che mette a confronto meropenem e PTZ (1 g tid e 4,5 g tid, rispettivamente, salvo aggiustamenti per funzione renale come da protocollo) nel trattamento delle batteriemie monomicrobiche da *Escherichia coli* o *Klebsiella species* non sensibili alle cefalosporine di terza generazione; il disegno del trial è di non-inferiorità (con margine del 5%) ed è previsto l'arruolamento di 454 pazienti nei vari centri partecipanti, tra Australia, Nuova Zelanda e Singapore (28).

### ▄▄ Carbapenem-sparing strategies: ceftolozane-tazobactam quale nuova opzione terapeutica

L'armamentario alquanto ristretto di valide opzioni terapeutiche alternative ai carbapenemi per infezioni da batteri Gram-negativi MDR, segnatamente legate a ESBLs ma non solo, si è recentemente allargato con l'approvazione per uso clinico dei nuovi BLBLIs, ceftolozane/tazobactam (TOL/TAZ) e ceftazidime/avibactam, che hanno la peculiarità di associare una cefalosporina a un inibitore delle beta-lattamasi (29). Entrambe le combinazioni hanno un ampio spettro di attività contro patogeni Gram-negativi, risultando avere, invece, un'attività estremamente limitata nei confronti di Gram-positivi e anaerobi; infatti, è necessaria la combinazione con farmaci come il metronidazolo per offrire un adeguato *coverage* verso quest'ultimi ogniqualvolta necessario (30). Le indicazioni cliniche studiate nei *trial* registrativi sono le infezioni addominali complicate, laddove appunto è frequente l'eziologia mista con importante contributo di anaerobi di provenienza intestinale, e le infezioni complicate delle vie urinarie, pielonefrite inclusa (30).

TOL/TAZ presenta un profilo farmacologico estremamente interessante. Dal punto di vista strutturale, esso combina in un rapporto fisso 2:1 ceftolozane, cefalosporina che può essere considerata di V generazione, e un ben noto inibitore delle beta-lattamasi, il tazobactam (31). Ha un'azione rapidamente battericida, che si esplica, come tutti i farmaci della

sua classe, nell'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica in virtù dell'elevata affinità per diverse *penicillin-binding proteins* (PBPs), responsabili della formazione del peptidoglicano (31). La sua cinetica è lineare, ovvero c'è proporzionalità tra concentrazioni plasmatiche e dose somministrata; la distribuzione tissutale è ampia, finanche a livello polmonare; l'eliminazione è prettamente renale, non rendendosi necessarie modifiche posologiche nel paziente con alterazione della funzionalità epatica; basso è sia il legame farmaco-proteico che il potenziale di interazione farmaco-farmaco (31). La caratteristica precipua di ceftolozane è la sua attività contro *Pseudomonas aeruginosa*, riuscendo ad aggirare numerosi meccanismi di resistenza, a differenza di altri beta-lattamici, come evidenziato in *Tabella 3* (32). Oltre alla capacità di agire contro forme MDR di *Pseudomonas aeruginosa*, grazie alla presenza di tazobactam la nuova combinazione ha attività *in vitro* contro *Enterobacteriaceae* ESBL-producing, come già dimostrato da un'amplissima serie di isolati raccolti tra Stati Uniti ed Europa (33).

Nei trial registrativi, denominati ASPECT (*Assessment of the Safety Profile and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam*), TOL/TAZ, somministrato nei soggetti con normofunzione renale alla dose di 1,5 g tid, ha mostrato un ottimo profilo di tollerabilità, e si è rivelato:

- 1) non inferiore alla levofloxacina, somministrata ad alte dosi (750 mg/die), nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie complicate (compresa la pielonefrite) per 7 giorni, con riferimento all'*outcome* clinico di risoluzione o miglioramento valutato alla visita *test-of-cure* (34);
- 2) superiore alla levofloxacina, nell'ambito dello stesso trial summenzionato, analizzando il sottogruppo di casi (202) con isolamento di patogeni resistenti ai chinoloni *in vitro*, di cui 186 (92,1%) *Enterobacteriaceae* con un'alta proporzione (37,6%) di forme produttrici di ESBLs (35);
- 3) in associazione al metronidazolo (500 mg tid), non inferiore al meropenem

**Tabella 3** - Le basi dell'attività di ceftolozane contro *Pseudomonas aeruginosa* (32).

Molecola	Meccanismo di resistenza			
	Perdita di porine della membrana esterna	Beta-lattamasi AmpC	Pompe di efflusso MexXY	Pompe di efflusso MexAB
Ceftolozane	+	+	+	+
Ceftazidime	+	-	+	-
Cefepime	+	+/-	-	-
Piperacillina/tazobactam	+	-	+	-
Meropenem	+/-	+	-	+/-

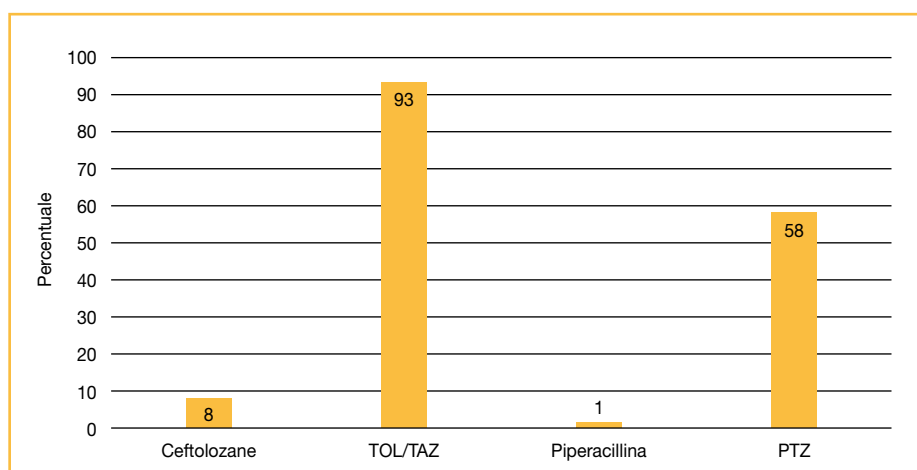
+: attività conservata; +/-: attività parzialmente compromessa; -: attività compromessa.

nem (1 g tid) nel trattamento delle infezioni addominali complicate per 4-14 giorni, in riferimento all'*outcome* clinico di risoluzione o miglioramento valutato alla visita *test-of-cure* (36).

Nell'analisi complessiva dei due grandi studi registrativi, dei 1.346 pazienti eleggibili per la valutazione microbiologica, 150 (11,1%) presentavano *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBLs: contro tali patogeni MDR, il tasso di cura associato TOL/TAZ nei pazienti con infezioni delle vie urinarie complicate è stato pari al 98,1% (53/54) vs l'82,6% (38/46) di levofloxacina ( $p=0,0011$ ), e, nelle infezioni addominali complicate, pari al 95,9% (23/24) vs l'88,5% (23/26) di meropenem, in questo caso con differenza non statisticamente significativa (37).

Si profila dunque chiaramente l'efficacia di TOL/TAZ contro Gram-negativi MDR quali *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacteriaceae* ESBL-producing, rendendolo valida alternativa ai carbapenemi per spezzare il circolo vizioso che conduce al loro sovrautilizzo e alla comparsa di resistenza a questa classe, selezionando patogeni estremamente difficili da trattare (38). Aspetto ancora più interessante è l'eventualità di allargare le attuali indicazioni cliniche di TOL/TAZ: in attesa dei risultati di *trial* dedicati, ci sono già confortanti esperienze *off-label* nell'ambito di polmoniti nosocomiali (39), anche legate a fibrosi cistica (40), nonché per batteriemie/sepsi (41).

Resta da chiarire la collocazione di questa nuova combinazione in rapporto ai vecchi BLBLIs, specialmente PTZ: in mancanza di studi clinici randomizzati e controllati e/o finora di studi osservazionali *aggiustati* con tecniche statistiche avanzate quali il *propensity score*, utile può essere raffrontare l'attività *in vitro* contro batteri Gram-negativi MDR; la *Figura 3* mostra il



**Figura 2** - Percentuale di sensibilità nei confronti di vari beta-lattamici di un campione di *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* ESBL-producing (42).

confronto di 169 ceppi di *Enterobacteriaceae* ESBL-producing, ove la sensibilità a TOL/TAZ è molto superiore a PTZ (42).

Ceftolozane/tazobactam si pone dunque come arma cruciale nell'ambito dei programmi di *antimicrobial stewardship* e nelle strategie di risparmio dei carbapenemi sia come agente terapeutico *pathogen-driven*, ovvero in presenza di isolato con profilo di sensibilità compatibile con quelli prima descritti (*Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Enterobacteriaceae* ESBL-producing), sia nel trattamento empirico di infezioni in cui tali patogeni resistenti sono probabili, segnatamente in contesti clinici dove i tassi di antibiotico-resistenza sono significativi.

### » Bibliografia

1. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>
3. Garner MJ, Carson C, Lingohr EJ, et al. An assessment of antimicrobial resistant disease threats in Canada. PLoS One. 2015; 10: e0125155.
4. Perry J, Waglechner N, Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6: a025197.
5. Fauci AS, Marston ID. The perpetual challenge of antimicrobial resistance. JAMA. 2014; 311: 1853-1854.
6. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis. 2014; 14: 13.
7. Righi E, Peri AM, Harris PN, et al. Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2017; 72: 668-677.
8. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014; 20: 1170-1175.
9. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 4943-4960.
10. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, et al. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. Clin Infect Dis. 2017; 64: 257-264.
11. Kaye KS, Gales AC, Dubourg G. Old antibiotics for multidrug-resistant pathogens: from in vitro activity to clinical outcomes. Int J Antimicrob Agents. 2017 [Epub ahead of print].
12. Zayyad H, Eliakim-Raz N, Leibovici L, et al. Revival of old antibiotics: needs, the state of evidence and expectations. Int J Antimicrob Agents. 2017 [Epub ahead of print].
13. Viale P, Giannella M, Bartoletti M, et al. Considerations About Antimicrobial Stewardship in Settings with Epidemic Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing or Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Infect Dis Ther. 2015; 4 (Suppl. 1): S65-S83.
14. Tedeschi S, Trapani F, Giannella M, et al. An Antimicrobial Stewardship Program Based on Systematic Infectious Disease Consultation in a Rehabilitation Facility. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017; 38: 76-82.



15. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8: 159-166.
16. Leblebicioglu H, Rodriguez-Morales AJ, Rossolini GM, et al. Management of infections in critically ill returning travellers in the intensive care unit-I: considerations on infection control and transmission of resistance. *Int J Infect Dis.* 2016; 48: 113-117.
17. Arcilla MS, van Hattem JM, Haverkate MR, et al. Import and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 78-85.
18. Rodríguez-Baño J. The times they are a-changin': carbapenems for extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 5095-5096.
19. D'Angelo RG, Johnson JK, Bork JT, et al. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17: 953-967.
20. Wang R, Cosgrove SE, Tschudin-Sutter S, et al. Cefepime Therapy for Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Bacteremia. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3: ofw132.
21. Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ, et al. Determining a clinical framework for use of cefepime and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 871-880.
22. Harris PN, Tambyah PA, Paterson DL.  $\beta$ -lactam and  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 475-485.
23. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, et al. Beta-lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 167-1674.
24. Retamar P, Lopez-Cerero L, Muniain MA, et al. Impact of the MIC of piperacillin-tazobactam on the outcome of patients with bacteremia due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 3402-3404.
25. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1319-1325.
26. Viale, Maddalena Giannella, Sara Tedeschi and, et al. Treatment of MDR-Gram negative infections in the 21<sup>st</sup> century: a never ending threat for clinicians. *Curr Opin Pharmacol.* 2015; 24: 30-37.
27. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 4159-4169.
28. Harris PN, Peleg AY, Iredell Y. Meropenem versus piperacillin-tazobactam for definitive treatment of bloodstream infections due to ceftriaxone non-susceptible *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp (the MERINO trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 24.
29. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination agents for the

- treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46: 266-271.
30. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/ tazobactam: second-generation beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 234-241.
  31. Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. 2014; 74: 31-51.
  32. Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, et al. Mutation-driven  $\beta$ -lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6844-6850.
  33. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al. 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: 328-334.
  34. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015; 385: 1949-1956.
  35. Huntington JA, Sakoulas G, Umeh O, et al. Efficacy of ceftolozane/ tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 2014-2021.
  36. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 1462-1471.
  37. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72: 268-272.
  38. Gentile I, Maraolo AE, Borgia G. What is the role of the new  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14: 875-878.
  39. Gelfand MS, Cleveland KO. Ceftolozane/tazobactam therapy of respiratory infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 853-855.
  40. Vickery SB, McClain D, Wargo KA. Successful Use of Ceftolozane-Tazobactam to Treat a Pulmonary Exacerbation of Cystic Fibrosis Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy*. 2016; 36: 154-159.
  41. Hernández-Tejedor A, Merino-Vega CD, Martín-Vivas A, et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* breakthrough bacteremia with ceftolozane/tazobactam. *Infection*. 2017; 45: 115-117.
  42. Titelman EI, Karlsson IM, Ge Y, et al. In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14- and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70: 137-141.

# Le echinocandine tra terapia empirica e *de-escalation*

**Marco Falcone**

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, "Sapienza" Università di Roma

## »» L'importanza della diagnosi precoce di candidemia

L'aumento d'incidenza dei casi di candidemia cui si è assistito nelle ultime decadi ha suscitato una crescente sensibilità del personale medico operante nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) e nei reparti di Medicina Interna nei confronti della terapia antifungina. Ciò innanzitutto per l'elevato tasso di mortalità correlato a tale infezione, che, seppur in parte appare giustificato dalla criticità dei pazienti colpiti e dalla presenza di gravi comorbidità, rimane comunque molto elevato con tassi variabili che arrivano addirittura al 50-60 (1).

I due principali fattori che influenzano la mortalità del paziente con candidemia sono il pronto controllo della sorgente d'infezione e il tempestivo inizio di una terapia antifungina "adeguata", così definita se somministrata entro 24 ore dall'insorgenza dei segni clinici di sepsi (2). Di grande importanza, i pazienti che vanno incontro a morte spesso non ricevono un'adeguata terapia antifungina entro le 24 ore in quanto la positivizzazione delle emocolture è successiva al loro *exitus* (2). La percentuale di positivizzazione delle emocolture nelle prime 12-24 ore è stata descritta intorno al 40-50% nel caso di *Candida albicans* ma scende al 10-20% nei casi di altre specie quali *Candida parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* (3). Unitamente a questo aspetto, la sensibilità delle emocolture nell'identificare specie di *Candida* varia dal 50% al 75%, dato che suggerisce che da un quarto alla metà delle emocolture possono risultare negative pur in presenza di una candidemia. Prese insieme tali osservazioni suggeriscono l'importanza della diagnosi precoce e, quindi, del riconoscimento dei pazienti ad elevato rischio di candidemia. Ne consegue che nel caso di sospetta candidemia l'inizio di una terapia empirica, ossia somministrata a paziente con segni/sintomi di

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: marco.falcone@uniroma1.it

infezione e quadro clinico compatibile con candidemia ma senza positività di biomarkers o emocolture, o di una terapia presuntiva, attuata nel caso di pazienti che presentano anche biomarkers suggestivi di candidemia, rivestono una grande importanza.

### »» Ruolo degli score di rischio nella scelta della terapia antifungina empirica

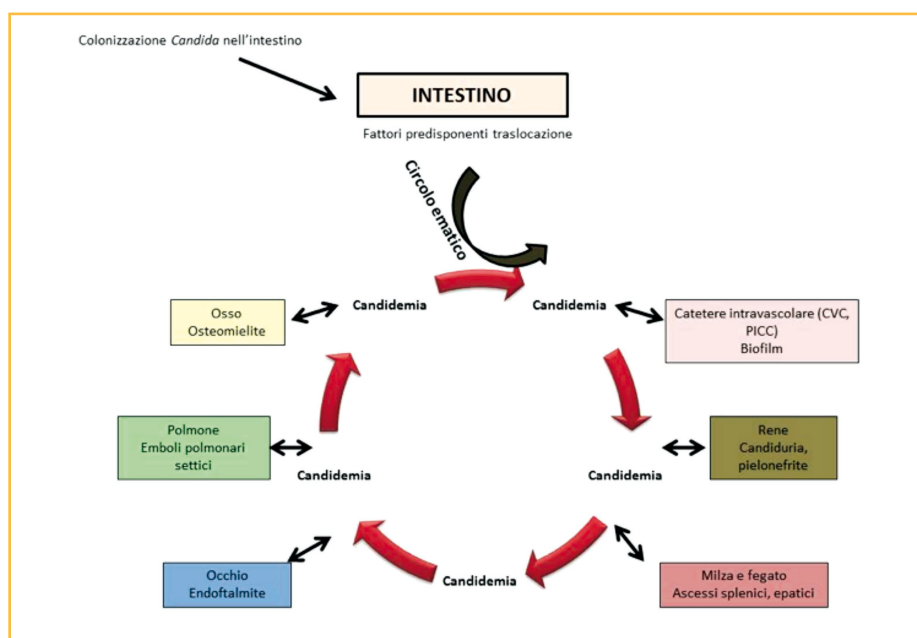
Nel corso degli ultimi anni i principali sforzi in letteratura sono stati indirizzati a fornire score di rischio utili ad individuare precocemente sulla base di fattori clinici i pazienti a più alto rischio di candidemia destinati a terapia antifungina empirica.

Diversi punteggi di rischio, i cosiddetti “*prediction rules*”, sono stati derivati e validati in pazienti ospedalizzati in UTI, in reparti chirurgici ed oncoematologici, ovvero nei reparti considerati a maggior rischio di candidemia (4, 5). In particolare la colonizzazione multifocale da *Candida* è uno dei fattori che conferisce più alto rischio di sviluppare candidemia (6). Oltre ad esso, la somministrazione di nutrizione parenterale totale (NPT), la chirurgia addominale, la presenza di dispositivi intravascolari quali il catetere venoso centrale (CVC) e la concomitante terapia con farmaci immunosoppressori sono stati identificati fattori di rischio per candidemia (6, 7). Individuare precocemente pazienti con multipli fattori di rischio consente un loro più stretto monitoraggio clinico e indirizza il clinico sull’eventuale decisione di iniziare una terapia antifungina empirica.

Tali punteggi di rischio tuttavia sono stati derivati e validati su popolazioni specifiche, ossia su pazienti ospedalizzati in UTI e in reparti onco-ematologici. Negli ultimi anni si è assistito al contrario ad un progressivo cambiamento nell’epidemiologia della candidemia, con un numero crescente di casi osservati nei reparti di Medicina Interna. Basti pensare che in uno studio di Bassetti e colleghi condotto in cinque diversi centri in Italia e in Spagna tra il 2008 e il 2010 ben il 49,7% degli episodi di candidemia si registravano proprio in reparti di Medicina Interna (intesi come reparti di area medica che quindi includono anche reparti specialistici non chirurgici) (1). Dato ancora più allarmante, la mortalità a 30 giorni è risultata di gran lunga superiore nei pazienti con candidemia ricoverati in ambito internistico (51,1%) rispetto ai pazienti ospedalizzati in altri setting, compresi UTI, reparti chirurgici e oncoematologia ( $p < 0,02$ ) (8). Tale riscontro è probabilmente indicativo non solo di una maggiore complessità del paziente ricoverato in Medicina Interna (che tipicamente presenta polipatologie, plurifarmacoterapie ed età più avanzata) ma anche di una maggiore difficoltà nel riconoscere e quindi trattare tempestivamente una patologia fino a pochi anni fa confinata ad altri ambiti ospedalieri. A conferma di questo dato un ulteriore studio di De Rosa

et al. condotto in un grosso Policlinico Universitario italiano ha documentato che il 41% degli episodi di candidemia si registrano in reparti di Medicina Interna, con una mortalità del 39% principalmente associata alla presenza di sepsi, cirrosi o di patologia neurologica (9).

È cresciuto, pertanto, nella comunità scientifica l'interesse nel capire se i fattori di rischio per candidemia nei pazienti internistici siano gli stessi di quelli già descritti per i pazienti ricoverati in UTI o in oncematologia. In tal senso un recente studio multicentrico caso-controllo ha chiarito quali sono i fattori indipendentemente associati al rischio di candidemia nei pazienti internistici; come era possibile prevedere, alcuni dei fattori di rischio già osservati in altre categorie di pazienti, quali la terapia immunosoppressiva, l'aver ricevuto una recente terapia antibiotica, il diabete mellito e la comparsa di sepsi o shock settico, si sono confermati anche nei pazienti internistici (10); trattasi, in pratica, di fattori universalmente associati al rischio di candidemia. Ciò che tuttavia è stato interessante osservare è che i pazienti ospedalizzati nei reparti di Medicina Interna sembrano avere caratteristiche aggiuntive e peculiari che conferiscono loro suscettibilità alle micosi inva-



**Figura 1 - Patogenesi della candidemia.**

Adattato da Kullberg BJ, Arendrup MC. N Engl J Med. 2015; 373: 1445-1456.

Le specie di *Candida* che fisiologicamente colonizzano l'intestino, in presenza di danno della barriera intestinale mediato da confezionamento di anastomosi chirurgiche, da terapie antibiotiche o da infezioni (infezione da *Clostridium difficile*), possono traslocare ed invadere il circolo ematico. Una volta in circolo possono colonizzare sulla superficie di cateteri intravascolari, sui quali formano biofilm, materiale capace di proteggere i microrganismi che vengono continuamente rilasciati in circolo, determinando così candidemia persistente. Dal circolo ematico i miceti possono raggiungere diversi organi causando localizzazioni settiche secondarie.

sive e che ci offrono altresì spunto di riflessione sulla fisiopatologia della candidemia (10). Un fattore di rischio predominante associato allo sviluppo di candidemia in Medicina Interna è la presenza di una recente o attuale infezione da *Clostridium difficile*, altra problematica infettiva molto diffusa nei reparti internistici (11, 12). L'infezione da *Clostridium difficile* come fattore predisponente lo sviluppo di candidemia ben si addice al modello fisiopatologico di candidemia recentemente proposto da Arendrup e Kullberg, illustrato in *Figura 1* (12). Secondo tale interpretazione patogenetica, infatti, il sito primariamente coinvolto nell'innescò della candidemia è l'intestino, e specie di *Candida* che fisiologicamente colonizzano l'intestino possono invadere il circolo ematico in presenza di fattori che facilitano il processo di traslocazione (12). Nel caso dell'infezione da *Clostridium difficile* la distruzione della barriera mucosale intestinale mediata direttamente dall'infezione e indirettamente dall'utilizzo di farmaci agenti sulla normale flora batterica intestinale predisporrebbe alla traslocazione di *Candida* (nonché di Enterobacteriaceae) nel circolo ematico (10, 11, 13).

Altro fattore importante associato allo sviluppo di candidemia in Medicina Interna è la presenza di un catetere intravascolare periferico (PICC), largamente utilizzato oggi in tale setting (10). Da tali osservazioni è stato derivato e validato uno score specifico per i pazienti ricoverati in Medicina Interna, mostrato in *Tabella 1*.

Tale score di rischio ha mostrato una buona performance con valori di AUC estremamente favorevoli sia nella coorte in cui è stato derivato (0,973 95%

**Tabella 1** - Score di rischio per candidemia in pazienti ricoverati in reparti di Medicina Interna.

Fattore di rischio	Punteggio
Sepsi severa/shock settico	+2,5
Recente infezione da <i>Clostridium difficile</i>	+2
Diabete mellito	+2
Nutrizione parenterale totale	+1,5
BPCO	+1,5
Concomitante glipopetide ev	+1,5
PICC	+1,5
Precedente terapia antibiotica	+1
Terapia immunosoppressiva	+0,5

Adattato da Falcone M, et al. Eur J Intern Med. 2017; pii: S0953-6205(17)30089-4.

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva; PICC = peripheral intravascular central catheter.

Lo score è definito negativo per valori  $\leq 3$ .

**Tabella 2** - Distribuzione dei diversi punteggi dello score di rischio e corrispondenti percentuali di candidemia, sensibilità e specificità.

Valore score	N. di pazienti con candidemia	N. di pazienti senza candidemia	N. totale di pazienti	Sensibilità	Specificità
1	2 (6,1%)	31 (93,9%)	33	99%	41%
2	13 (9,8%)	120 (90,2%)	133	96%	57%
3	28 (51,9%)	26 (48,1%)	54	87%	83%
4	25 (64,1%)	14 (35,9%)	39	69%	91%
5	30 (66,7%)	15 (33,3%)	45	52%	95%
6	30 (90,9%)	3 (9,1%)	33	33%	98%
7	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17	20%	99%
8	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9	11%	99%
9	9 (100%)	-	9	4%	100%
≥10	5 (100%)	-	5	2%	100%

Adattato da Falcone M, et al. Eur J Intern Med. 2017; pii: S0953-6205(17)30089-4.

CI 0,809-0,997,  $p < 0,001$ ) sia in quella in cui è stato validato (0,867 95% CI 0,710-0,931,  $p < 0,001$ ) (8). La *Tabella 2* mostra, invece, la sensibilità e la specificità per ogni punteggio dello score. Come è possibile osservare, per punteggi totali di score  $\leq 3$  (score negativo) la probabilità di candidemia è molto bassa in virtù dell'elevato potere predittivo negativo; al contrario per valori  $> 5$ , la probabilità che il paziente sia affetto da candidemia supera il 95%. (10) L'uso ragionato di tale score può essere di grande utilità clinica in quanto può indirizzare l'inizio di una terapia empirica in pazienti ricoverati in Medicina Interna.

### Utilizzo dei markers sierici per guidare l'inizio di una terapia antifungina

L'1-3- $\beta$ -D glucano (BDG) è un componente fondamentale della parete fungina ed è riscontrabile in tutte le specie di miceti patogeni per l'uomo, con l'eccezione di *Cryptococcus neoformans* e degli Zigomiceti, che contengono alfa-glucani nella loro parete. Per una maggiore precisione, sul piano teorico la terapia basata sulla presenza, oltre che di fattori di rischio e segni e sintomi di candidemia, di positività di tale biomarker sierico è denominata terapia presuntiva, per differenziarla dalla terapia empirica. Dal punto di vista pratico, entrambe queste terapie hanno lo scopo di iniziare un trattamento in via preventiva prima del risultato delle emocolture,



quindi prima della diagnosi definitiva. Recentemente uno studio condotto su pazienti con *Candida* score  $\geq 3$  si è posto l'obiettivo di valutare l'efficacia di una strategia basata sul BDG per decidere di iniziare una terapia antifungina precoce (14). Tale studio ha rimarcato l'elevato valore predittivo negativo del BDG: un solo paziente con BDG negativo, infatti, sviluppava candidemia dopo più di 7 giorni; tuttavia la percentuale di falsi positivi raggiungeva il 25%. Pertanto più che fattore a sostegno dell'inizio della terapia antifungina precoce, il BDG trova il suo principale utilizzo nell'escludere la candidemia e, quindi, nel razionalizzare l'utilizzo degli antifungini in pazienti critici favorendone un utilizzo più ragionato. Da ciò deriva un ruolo cruciale legato, più che ad una elevata specificità di questo biomarker, ad una elevata sensibilità.

### »» La terapia empirica: uno sguardo sulle evidenze

Il reale beneficio della terapia empirica a tutti i pazienti con fattori di rischio per candidemia è tuttora oggetto di discussione. Infatti se da una parte il clinico si trova a dover fronteggiare un'infezione potenzialmente fatale e a gestire una terapia che deve essere quanto più precoce possibile, l'uso diffuso delle terapie antifungine al momento disponibili aumenta il rischio di insorgenza di resistenze ed è gravato da costi molti elevati. È stato dimostrato che circa il 7,5% dei pazienti ricoverati in UTI riceve una terapia antifungina sistemica e ben due terzi di essi riceve tale terapia pur in assenza di una infezione fungina documentata (15).

Un trial randomizzato in doppio cieco condotto tra il 1995 e il 2000 in varie UTI americane non ha dimostrato superiorità della terapia empirica con flucanazolo rispetto al placebo in pazienti a rischio di candidemia (16); tuttavia il limite di questo studio è che furono considerati pazienti ad alto rischio di candidemia tutti i pazienti con febbre durante terapia antibiotica, per cui probabilmente non si è riusciti a selezionare correttamente il setting di pazienti a maggiore rischio. A tal proposito va anche ricordato che nei pazienti anziani la febbre durante l'episodio di candidemia può essere assente in circa il 50% dei casi (17). Un successivo studio osservazionale condotto su pazienti ricoverati in cinque UTI ha mostrato che la terapia antifungina empirica non riduce la mortalità a 30 giorni né l'incidenza di candidiasi invasiva in pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica (18). Analogamente non esiste al momento evidenza sull'efficacia della terapia empirica con echinocandine. Un recente trial randomizzato controllato (EMPIRICUS) ha confrontato l'utilizzo di una terapia empirica con micafungina rispetto al placebo in pazienti ricoverati in UTI con sospetta candidemia (19). L'endpoint primario era la sopravvivenza a 28 giorni libera da infezione fungina invasiva. I pazienti inclusi nello studio erano pazienti critici,

sottoposti a ventilazione meccanica per almeno 5 giorni, con colonizzazione da *Candida* in almeno un sito corporeo, disfunzione d'organo, che avevano già ricevuto terapia antibiotica negli ultimi 7 giorni, portatori di dispositivo intravascolare e con segni di sepsi acquisita in UTI di origine sconosciuta. Trattavasi pertanto di pazienti gravemente compromessi. Confrontando 128 pazienti cui veniva somministrata micafungina a 123 che ricevevano placebo, la sopravvivenza a 28 giorni libera da candidemia risultava uguale nei due gruppi, seppur con una lieve tendenza verso il gruppo trattato con micafungina (60% nel gruppo placebo versus 68% nel gruppo micafungina,  $p=0,18$ ). Tale conclusione porterebbe a pensare che la terapia empirica con echinocandine non è efficace nella riduzione dei casi di candidemia e della mortalità ad essa correlata. Tuttavia, analizzando più attentamente lo studio emergono alcuni importanti aspetti che necessitano di discussione. Innanzitutto la scelta dell'endpoint ha influenzato il risultato finale, in quanto, trattandosi di pazienti critici e con gravità clinica molto importante, la loro sopravvivenza a 28 giorni è indubbiamente influenzata dall'alto rischio di mortalità per altre cause a 28 giorni. Gli stessi autori infatti specificano che il 12% dei pazienti in trattamento placebo e il 3% di quelli che ricevevano micafungina sviluppano un'infezione fungina invasiva nel corso dell'osservazione clinica, differenza che risultò statisticamente significativa ( $p=0,008$ ). Tuttavia di questi pazienti con infezione invasiva il 25% di coloro che appartenevano al gruppo micafungina e il 20% di coloro che erano in placebo andavano incontro a morte prima del termine dei 28 giorni. In altre parole, pur essendo la terapia empirica con micafungina efficace nel ridurre lo sviluppo di micosi invasiva, tale effetto non influenzava la mortalità di questi pazienti, i quali presentano pur sempre un altissimo rischio di morte, che è indipendente dallo sviluppo di candidemia (19). Sarebbe pertanto interessante valutare l'efficacia della terapia empirica in malati con una compromissione clinica minore, ospedalizzati in altri setting ospedalieri. Si attendono quindi studi randomizzati controllati condotti su popolazioni più omogenee, a minor rischio di mortalità per altre cause e ricoverati in reparti internistici.

Altro aspetto da non sottovalutare è l'aspetto farmacodinamico-farmacocinetico. La micafungina, infatti, sembra avere un profilo farmacocinetico meno favorevole in pazienti critici rispetto a controlli sani, aspetto che potrebbe essere legato al diverso legame proteico del farmaco nei pazienti gravemente compromessi, ai cambiamenti nelle vie metaboliche del farmaco, alla sua diversa distribuzione e all'impatto della gravità della malattia di base (20). A riprova di ciò, nello stesso trial EMPIRICUS i livelli di  $C_{max}$  e le AUC della micafungina non erano ottimali nei pazienti che ricevevano il farmaco e risultavano confrontabili a quelli ottenuti nel precedente studio di Lempers (20).

In conclusione, sono necessari ulteriori studi che possano dimostrare la reale efficacia della terapia antifungina empirica e indicare il profilo clinico del paziente che ne potrebbe maggiormente beneficiare. Una correlazione tra la terapia empirica e il raggiungimento del miglior rapporto farmacocinetico/farmacodinamico è altresì necessaria e deve essere personalizzata alle caratteristiche del paziente.

L'ulteriore osservazione ottenuta dal trial EMPIRICUS sullo scarso impatto della terapia empirica con micafungina nei pazienti con alti livelli di BDG conferma le precedenti evidenze sul limitato valore predittivo positivo di questo marker (che al contrario ha un elevato valore predittivo negativo) e sul suo utilizzo come parametro di esclusione dei pazienti che necessitano di una terapia antifungina.

### »» Terapia mirata: quale delle tre echinocandine?

Micafungina, caspofungina e anidulafungina sono le tre echinocandine al momento disponibili in commercio. Tutte e tre le molecole hanno una indicazione di prima scelta nel trattamento della candidemia, sebbene poi esistano delle piccole differenze in termini di indicazione (profilassi o uso pediatrico). La dimostrazione, ormai risalente a qualche anno fa, che tutte e tre le echinocandine sono non inferiori alla terapia convenzionale nel trattamento della candidemia ha segnato l'inizio di una nuova era per la terapia antifungina (21-23). Questi farmaci hanno il vantaggio di un'attività fungicida che li distingue rispetto al fluconazolo o ad altri azolici, una buona attività nei confronti del biofilm, alta tollerabilità e scarse interazioni farmacologiche.

Un'analisi ex-post dei 3 trial randomizzati condotti sulle 3 echinocandine ha documentato che i fattori indipendentemente associati a sopravvivenza nel paziente con candidemia sono la rimozione precoce del CVC (odds ratio (OR): 0,50; 95% CI: 0,35-0,72;  $p=0,0001$ ) ed il trattamento con una echinocandina (OR: 0,65; 95% CI: 0,45-0,94;  $p=0,02$ ) (24). L'utilizzo di un'echinocandina è risultato un fattore associato a una migliore prognosi anche in una casistica di candidemia in reparti di Medicina Interna (9). Non esiste in realtà unanimità circa il ruolo prognostico favorevole delle echinocandine in prima linea rispetto ai comparatori: i dati provenienti dallo studio multicentrico CANDI-POP suggeriscono che non vi sia un vantaggio delle echinocandine rispetto al fluconazolo né in uso empirico né mirato (25); in tal senso, come già esposto riguardo l'interpretazione degli studi di terapia empirica nel paziente ad alto rischio, vale la pena sottolineare come sia difficile, nel contesto del paziente critico con candidemia, valutare gli effetti di superiorità di un farmaco rispetto a un altro per l'alta probabilità di morte correlata alle condizioni di base del paziente. Per tale motivo, i dati relativi

all'impatto della terapia definitiva sulla mortalità andrebbero valutati con accortezza e dopo l'esecuzione di trial randomizzati disegnati ad hoc. Un potenziale limite all'utilizzo clinico delle echinocandine è la candidemia avente origine dal distretto urinario, dal momento che questi farmaci non raggiungono significative concentrazioni nelle urine. Tuttavia, un recentissimo studio spagnolo ha documentato che nei casi di candidemia da primitiva infezione del tratto urinario il trattamento iniziale con echinocandina non si è dimostrato inferiore rispetto al fluconazolo (26). La ragione di tale risultato potrebbe risiedere nelle elevate concentrazioni che le echinocandine raggiungono nel parenchima renale e nel fatto che la bassa concentrazione di proteine nelle urine aumenta la dose libera di farmaco biologicamente attiva (26).

Riguardo il confronto tra echinocandine, bisogna sottolineare che non sono mai stati condotti studi clinici prospettici randomizzati di confronto tra le diverse molecole in commercio, né di non-inferiorità che di superiorità. Per tale motivo, qualsiasi tentativo di differenziazione si basa su dati farmacocinetici e su alcune esperienze cliniche condotte in pazienti critici. Tuttavia, ad un'osservazione non superficiale, emerge il fatto che le tre echinocandine, seppur simili per molti aspetti, presentano delle significative differenze di distribuzione e metabolismo. Per cui il clinico può operare una differenziazione tra le 3 molecole solo dopo opportuna conoscenza di tutti i parametri farmacocinetici e farmacodinamici, che consentono un ponderato utilizzo delle singole molecole in base al tipo d'infezione, al primitivo sito d'infezione e alla criticità delle condizioni del paziente. La caspofungina presenta valori di concentrazione picco ( $C_{max}$ ) più elevati rispetto alle altre due ed in particolare se confrontata ad anidulafungina che, proprio in virtù della necessità di somministrazione in un arco temporale più prolungato, raggiunge più bassi livelli di  $C_{max}$  dopo somministrazione endovenosa (27). Il raggiungimento di concentrazioni di picco più elevate può essere un vantaggio in determinate condizioni cliniche, ad esempio l'infezione endovascolare acuta da *Candida* o la candidemia nel paziente in shock settico. Tuttavia, in altre condizioni cliniche (es. infezione d'organo localizzata) il largo VD di anidulafungina potrebbe rappresentare un fattore favorevole, poiché il farmaco in tale maniera ha la capacità di distribuirsi in maniera ottimale nei tessuti, rendendolo preferibile nelle condizioni in cui l'obiettivo clinico prioritario non è la rapidità di azione bensì la capacità di penetrazione (23). Bisogna in ogni caso considerare che tutte queste considerazioni hanno valore se si correlano i valori di concentrazione del farmaco con le concentrazioni minime inibenti (MIC) della *Candida* isolata, il cosiddetto rapporto PK/PD; per cui il raggiungimento di un rapporto PK/PD ottimale non dipende solo dalle concentrazioni raggiunte dal farmaco ma anche dalla attività del farmaco stesso *in vitro* sul ceppo isolato.

Esistono dati convincenti sui valori di esposizione di caspofungina e di micafungina nel paziente critico ricoverato in UTI. Lempers et al. hanno dimostrato nei pazienti ricoverati in UTI che micafungina riesce a raggiungere parametri farmacocinetici di esposizione che sono circa la metà di quelli ottenuti nel volontario sano (20); tali riscontri sono stati confermati nello studio EMPIRICUS in cui l'area sotto la curva (AUC) di micafungina al dosaggio di 100 mg al giorno è risultata significativamente più bassa di quella riportata in letteratura (ed in termini quantitativi molto simile a quella calcolata da Lempers), e questa sottoesposizione del farmaco potrebbe anche in parte giustificare il fallimento della terapia con micafungina come terapia empirica in questo tipo di pazienti (19). I primi studi sulla cinetica di caspofungina nel paziente critico hanno rivelato di come i livelli ottenibili con caspofungina sono abbastanza simili a quelli registrati nel paziente non critico, con una limitata variabilità intra- ed interindividuale (28). I dati di questo studio suggerirebbero una migliore performance della caspofungina nel paziente ricoverato in UTI, ma un recentissimo studio olandese ha messo in evidenza che anche la cinetica di caspofungina possa essere alterata nel paziente critico con rischio di sottoesposizione farmacologica (29), per cui sono necessari ulteriori studi che dimostrino la necessità di un eventuale aggiustamento individuale della dose delle echinocandine (esempio in rapporto al peso) nel malato grave.

Per ciascuna delle tre echinocandine, quindi, si possono ottenere informazioni farmacocinetiche che favoriscono una loro differenziazione. Sta al clinico raccogliere le informazioni necessarie per individualizzare la terapia a secondo del contesto clinico e del paziente. Sarà interessante osservare in studi futuri la differenza delle tre echinocandine anche in termini di terapia empirica.

### ►► Strategie di de-escalation precoce

Per *de-escalation* si intende il passaggio da una terapia a maggior impatto ed a più ampio spettro ad una terapia a spettro più ristretto, con una riduzione progressiva da un livello terapeutico superiore ad uno inferiore. Nel caso della candidemia vi è grosso interesse nella valutazione di strategie di de-escalation o step-down therapy nell'ottica della cosiddetta stewardship antifungina, un processo virtuoso finalizzato all'ottenimento dei migliori risultati clinici nell'ottica però della riduzione della pressione selettiva e quindi dell'induzione di resistenza, della minimizzazione degli effetti collaterali e del contenimento dei costi. Come riportato nelle ultime linee-guida IDSA, la transizione da un'echinocandina al fluconazolo entro i primi 5-7 giorni di terapia è fortemente raccomandata in pazienti clinicamente stabili e in cui sia stato identificato un isolato sensibile al fluconazolo (ad esempio

*Candida albicans*) e in cui il clinico abbia accertato la *clearance* del germe dal circolo ematico, dimostrata mediante la negatività ripetuta delle emocolture (30).

L'approccio basato sulla de-escalation piuttosto che sulla escalation (ossia iniziare la terapia con fluconazolo e successivamente sostituire con echinocandina in caso di fallimento terapeutico o di riscontro di specie fluconazolo-resistente) presenta diversi vantaggi ed ha dimostrato sicuramente una superiorità sia in termini di successo clinico che economici. Una strategia di de-escalation al fluconazolo, infatti, non solo non è associata ad un peggiore outcome clinico, ma ha mostrato una significativa riduzione dei costi di ospedalizzazione (31, 32). In tale ottica appare necessario raccomandare assolutamente l'esecuzione dei test di sensibilità agli antifungini in tutti gli isolati di *Candida*, poiché la conoscenza della sensibilità al fluconazolo o alle echinocandine si è dimostrata utile nel processo di razionalizzazione degli antifungini (33). Una procedura di passaggio precoce alla terapia con fluconazolo in isolati sensibili è risultata utile in termini di efficacia clinica in pazienti critici con candidemia e in trattamento con echinocandina ma solo in presenza di determinati parametri: risposta clinica evidente al giorno 4 di terapia e naturalmente piena sensibilità in vitro (34). Pertanto è evidente che il clinico, prima di decidere una de-escalation therapy, debba osservare con attenzione la risposta precoce del paziente, la sensibilità del ceppo isolato e l'eventuale possibilità di rimozione del focolaio d'infezione (es. il CVC). In tutti i casi in cui non vi siano le suddette condizioni appare opportuno proseguire la terapia iniziale di prima linea con l'echinocandina.

## » Bibliografia

1. 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 Microbiol.* 2013; 51: 4167-4172.
2. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1739-1746.
3. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for *Candida* blood stream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009; 64: 402-407.
4. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Muñoz P, Valerio M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 491.e1-10.
5. Bassetti, M., Mikulska, M., Viscoli, C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010; 14: 244.
6. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34: 730-737.



7. Ostrosky-Zeichner L. Clinical prediction rules for invasive candidiasis in the ICU: ready for prime time? *Crit Care*. 2011; 15: 189.
8. Bassetti, M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: E281-4.
9. De Rosa FG, Corcione S, Filippini C, et al. The Effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in candidemia in internal medicine wards (corrected). *PLoS One*. 2015; 10: e0125149.
10. Falcone M, Tiseo G, Tascini C, et al. Assessment of risk factors for candidemia in non-neutropenic patients hospitalized in Internal Medicine wards: a multicenter study. *Eur J Intern Med*. 2017; pii: S0953-6205(17)30089-4.
11. Falcone M, Venditti M, Sanguinetti M, Posteraro B. Management of candidemia in patients with *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14: 679-685.
12. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1445-146.
13. Falcone M, Russo A, Iraci F, et al. Risk Factors and Outcomes for Bloodstream Infections Secondary to *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 60: 252-257.
14. Posteraro B, Tumbarello M, De Pascale G, et al. (1,3)- $\beta$ -d-Glucan-based antifungal treatment in critically ill adults at high risk of candidaemia: an observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 2262-2269.
15. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med*. 2012; 40: 813-822.
16. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 83-90.
17. Tascini C, Falcone M, Bassetti M, et al. Candidemia in Patients with Body Temperature Below 37°C and Admitted to Internal Medicine Wards: Assessment of Risk Factors. *Am J Med*. 2016; 129: 1330.e1-1330.e6.
18. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191: 1139-1146.
19. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316: 1555-1564.
20. Lempers VJ, Schouten JA, Hunfeld NG, et al. Altered Micafungin Pharmacokinetics in Intensive Care Unit Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 4403-4409.
21. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2472-2482.
22. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein CC, et al. comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 2020-2029.
23. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007; 369: 1519-1527.
24. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-1122.
25. López-Cortés LE, Almirante B, Cuenca-Estrella M, et al. Empirical and target-



- ed therapy of candidemia with fluconazole versus echinocandins: a propensity score-derived analysis of a population-based, multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 733.e1-8.
26. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Puig-Asensio M et al. Echinocandins Compared to Fluconazole for Candidemia of a Urinary Tract Source: A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017.
  27. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003; 362: 1142-1151.
  28. Muilwijk EW, Schouten JA, van Leeuwen HJ et al. Pharmacokinetics of caspofungin in ICU patients. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 3294-3299.
  29. Van der Elst KC, Veringa A, Zijstra JG, et al. Low caspofungin exposure in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61.
  30. 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.
  31. Bal AM, Shankland GS, Scott G, Imtiaz T, Macaulay R, McGill M. Antifungal step-down therapy based on hospital intravenous to oral switch policy and susceptibility testing in adult patients with candidaemia: a single centre experience. *Int J Clin Pract.* 2014; 68: 20-27.
  32. Masterton RG, Casamayor M, Musingarimi P, et al. De-escalation from micafungin is a cost-effective alternative to traditional escalation from fluconazole in the treatment of patients with systemic *Candida* infections. *J Med Econ.* 2013; 16: 1344-1356.
  33. Shah DN, Yau R, Weston J, et al. Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2146-2151.
  34. Van der Geest PJ, Rijnders BJ, Vonk AG, Groeneveld AB. Echinocandin to fluconazole step-down therapy in critically ill patients with invasive, susceptible *Candida albicans* infections. *Mycoses.* 2016; 59: 179-185.

# Il rischio infettivo nel paziente ematologico

**Alessandra Micozzi**

*Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, "Sapienza" Università di Roma*

I pazienti con patologie onco-ematologiche maligne e sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva o trapianto di cellule staminali emopoietiche sono ad alto rischio di sviluppare infezioni potenzialmente fatali. Diversi fattori contribuiscono a determinare il rischio infettivo in questa popolazione ed il più importante è sicuramente rappresentato dalla compromissione della produzione e dall'alterazione della qualità dei granulociti neutrofili. La possibilità di sviluppare un'infezione aumenta in funzione della profondità della neutropenia, massima al di sotto dei 100 neutrofili/mm<sup>3</sup>, e della durata della neutropenia, massima per una durata di 2 settimane: la *neutropenia profonda e persistente* rappresenta infatti la condizione di massimo rischio per lo sviluppo di complicanze infettive. Il danno a carico delle popolazioni linfocitarie legato alla patologia ematologica di base ed ai trattamenti immunosoppressivi riveste anch'esso un ruolo importante nel favorire lo sviluppo di infezioni così come l'alterazione delle barriere muco-cutanee: la mucosite del cavo orale e del tratto gastroenterico causata dai chemioterapici e l'utilizzo sempre più diffuso di accessi vascolari a permanenza, cateteri venosi centrali o periferici, favoriscono l'ingresso dei microrganismi, batteri e miceti, nel torrente circolatorio. Un'ulteriore condizione che determina un aumento del rischio infettivo è rappresentata dal cambiamento della popolazione dei pazienti sottoposti a trattamento per la malattia onco-ematologica di base. La sopravvivenza media dei pazienti con malattia ematologica presente è aumentata ed è aumentata l'età media dei pazienti in buone condizioni cliniche valutati eleggibili per una chemioterapia intensiva o trapianto di cellule staminali (CS): l'età avanzata rappresenta un rischio per un aumento di incidenza delle infezioni ed è correlata ad una prognosi peggiore. A questi fattori che favoriscono lo sviluppo di infezioni bisogna aggiungere l'attuale disponibilità e largo utilizzo di farmaci antineoplastici

*Indirizzo per la corrispondenza:*  
E-mail: [micozzi@bce.uniroma1.it](mailto:micozzi@bce.uniroma1.it)

cosiddetti *nuovi*, quali gli anticorpi monoclonali, da soli o in associazione con i chemioterapici tradizionali, responsabili di un incremento ulteriore dell'alterazione della risposta immune innata ed adattativa del paziente onco-ematologico.

### ►► Neutropenia febbrile e terapia antibiotica empirica nell'era della multi-antibiotico resistenza

Tra il 10 ed il 50% dei pazienti neutropenici per effetto di una chemioterapia presenta un episodio febbrile. La neutropenia febbrile spesso richiede l'ospedalizzazione, causa un rinvio od una riduzione di intensità dei regimi di chemioterapia ed è associata ad un elevato rischio di sviluppare infezioni anche molto gravi; il rischio di morte associato alla neutropenia febbrile nei pazienti con patologie onco-ematologiche è stimato dell'11%. Tra il 25 ed il 50% dei casi, la febbre in corso di neutropenia è causata da una batteriemia che in questa popolazione può essere fatale se non viene prontamente iniziato un trattamento antibiotico empirico (1, 2) che ha lo scopo di proteggere il paziente dalla morte precoce legata allo shock settico da batteri gram-negativi. L'adeguatezza del trattamento antibiotico iniziale è essenziale nella prognosi della sepsi e i dati epidemiologici sono alla base della scelta della terapia antibiotica empirica. Negli ultimi 30 anni si è osservato un continuo cambiamento nell'epidemiologia delle sepsi nei pazienti ematologici: ancora oggi i gram-positivi, soprattutto gli stafilococchi coagulasi-negativi, sono responsabili del 50-60% delle sepsi ma nell'ultima decade si è progressivamente evidenziato un significativo incremento dei gram-negativi che insieme all'emergenza e diffusione della multi-antibiotico resistenza (3) rappresenta attualmente la principale preoccupazione nel trattamento dei pazienti con emopatie maligne. *E. coli*, principale responsabile delle sepsi da gram-negativo nel paziente onco-ematologico neutropenico, è riportato produttore di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) nel 30-40% dei casi (4) e la resistenza ai carbapenemi in *K.pneumoniae*, soprattutto nelle aree endemiche come l'Italia (5, 6), *P. aeruginosa* ed *A. baumannii* è in aumento (3). Questa nuova epidemiologia delle sepsi nei pazienti onco-ematologici neutropenici può compromettere l'adeguatezza dei regimi di trattamento antibiotico empirico indicati dalle linee guida internazionali (1, 2) e comunemente utilizzati nella pratica clinica, sia monoterapie che associazioni di antibiotici, i quali sempre più frequentemente possono risultare non attivi sui microrganismi responsabili della sepsi aumentando il rischio della mortalità precoce, soprattutto nei pazienti affetti da leucemia mieloide acuta o sottoposti a trapianto di CS. I carbapenemici, trattamento di scelta nei confronti di Enterobatteriaceae ESBL produttrici, sono largamente impiegati nel paziente onco-ematologico, indicati nelle linee guida sia nel trat-

tamento antibiotico empirico che di seconda linea nei pazienti non rispondenti. L'emergenza di gram-negativi resistenti ai carbapenemi che ne riduce l'efficacia e nello stesso tempo la diffusa raccomandazione alla restrizione del loro utilizzo, pone il problema di identificare strategie alternative nel trattamento delle sepsi da ESBL produttori, largamente diffusi nel paziente onco-ematologico, senza ritardare un trattamento adeguato e determinando un incremento della mortalità. L'associazione di tigecyclina, attiva nei confronti di microrganismi MDR tra cui gli ESBL produttori, e piperacillina-tazobactam si è dimostrata efficace e superiore a piperacillina-tazobactam in monoterapia nel trattamento empirico della neutropenia febbrile nel paziente onco-ematologico ad alto rischio (7), così come  $\beta$ -lattamici associati ad inibitori delle  $\beta$ -lattamasi si sono dimostrati un'adeguata alternativa ai carbapenemici nel trattamento di sepsi da Enterobatteriaceae ESBL produttrici che si dimostrino sensibili *in vitro* (8) e nuovi farmaci, quali ceftolozanetazobactam sembrano essere promettenti pur non essendo ancora disponibili dati nel paziente neutropenico.

L'identificazione della colonizzazione da microrganismi MDR nel paziente onco-ematologico neutropenico è stata diffusamente studiata con l'obiettivo di evidenziare fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni gravi, soprattutto batteriemie, e valutare l'inizio di una terapia antibiotica empirica *mirata* cioè attiva sui microrganismi MDR colonizzanti: mentre la colonizzazione rettale da *E. coli* ESBL produttore non appare favorire lo sviluppo della sepsi nel determinare un aumento della mortalità correlata, la colonizzazione rettale da *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi si è dimostrata un importante fattore di rischio per lo sviluppo della sepsi (6, 9) che nei pazienti onco-ematologici è gravata di una mortalità tra il 60-70% (5, 6). In questo contesto, nei pazienti onco-ematologici colonizzati da *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi, in particolar modo i pazienti ad alto rischio quali i pazienti affetti da leucemia acuta o sottoposti a trapianto allogenico di CS, l'inizio empirico di un trattamento antibiotico combinato, attivo nei confronti di *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi, si è dimostrato associato ad una significativa riduzione della mortalità (6).

### Il rischio infettivologico legato alla mucosite

Tra il 20 e il 40% dei pazienti sottoposti a chemioterapia convenzionale, il 60-85% dei pazienti sottoposti a trapianto di CS e quasi la totalità dei pazienti sottoposti a radioterapia per tumori della testa e del collo sviluppano una mucosite sulla cui insorgenza sembrano avere un ruolo importante anche fattori genetici. La forma ulcerativa della mucosite determina un importante peggioramento della qualità di vita del paziente (dolore, impossibilità ad alimentarsi, dimagrimento, necessità di nutrizione parenterale) e rappresenta un impor-

tante fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni causate da microrganismi, aerobi ed anaerobi, gram-positivi e gram-negativi, colonizzanti il cavo orale e il tratto gastroenterico che raggiungono il torrente circolatorio attraverso le soluzioni di continuità della mucosa (10). Oltre ad una buona igiene orale, la crioterapia, l'utilizzo di fattori di crescita dei cheratinociti (soprattutto nei pazienti ematologici sottoposti a chemioterapia intensiva, total body irradiation e trapianto di CS), e laser terapia locale sono raccomandati nella prevenzione e nel trattamento della mucosite e delle sue conseguenze.

### »» Il rischio infettivo legato all'utilizzo di cateteri vascolari a permanenza

I cateteri venosi centrali (CVC), tunnellizzati e non tunnellizzati, inseriti centralmente o perifericamente, rappresentano oggi un presidio utilizzato abitualmente nel paziente con patologie onco-ematologiche maligne, fondamentali nella gestione di un paziente spesso caratterizzato da una scarsa disponibilità del patrimonio venoso per precedenti cicli di chemioterapia, il loro utilizzo si associa ad un notevole miglioramento della qualità di vita del paziente. Insieme a quelle trombotiche, le complicanze infettive, soprattutto le batteriemie, rappresentano le più frequenti complicanze correlate all'uso di CVC e si associano a morbidità e mortalità anche elevate e ad un importante incremento dei costi (11). La capacità di alcuni microrganismi, in particolare stafilococchi e *Candida*, di produrre un biofilm che aderisce al catetere e di indovarsi nel suo interno sono un meccanismo fondamentale nello sviluppo delle infezioni del CVC. Nei pazienti onco-ematologici, i gram-positivi, soprattutto stafilococchi coagulasi-negativi, sono i principali responsabili delle batteriemie CVC-correlate ed i più frequenti meccanismi patogenetici con cui i microrganismi raggiungono e colonizzano il CVC sono la diffusione attraverso le mani degli operatori sanitari, la cute del paziente stesso, il torrente circolatorio, gli infusi contaminati: una attenta gestione del CVC, incluso un team medico-infermieristico dedicato, si sono dimostrati le strategie più efficaci nel ridurre il rischio di infezioni CVC correlate. In assenza di infezione del punto di inserzione o del tunnel sottocutaneo, la diagnosi clinica di batteriemia CVC-correlata è sempre difficile e le batteriemie CVC-correlate sono difficili da eradicare nonostante una adeguata terapia antibiotica ed utilizzando farmaci battericidi in grado di penetrare nel biofilm, quali la daptomicina. In alcune circostanze quali infezioni a basso rischio ed eziologie da patogeni meno aggressivi quali lo stafilococco coagulasi-negativo, la lock therapy può rappresentare una opzione terapeutica efficace, utile sia in prima linea di trattamento che in terapia di salvataggio, soprattutto quando la decisione di rimuovere un CVC rappresenta un grande problema nella gestione del paziente.

### »» Il rischio infettivo legato a difetti della risposta immune innata ed adattativa e alla splenectomia

Le immunoglobuline svolgono un ruolo fondamentale nell'eradicazione batterica attraverso vari meccanismi, opsonizzazione, fagocitosi, attivazione del complemento, dei linfociti e del sistema monocito-macrofagico. Le patologie onco-ematologiche sono di per se associate ad una discrasia delle immunoglobuline e la riduzione della funzione dei linfociti B determina una condizione di ipogammaglobulinemia (12). I pazienti affetti da leucemia linfatica cronica e neoplasie a cellule B presentano un difetto immune multiplo che comprende sia l'ipogammaglobulinemia, legata alla patologia di base ed all'utilizzo in terapia di anticorpi anti-CD20 (rituximab) (13), che la profonda e prolungata riduzione dell'attività helper e citotossica dei linfociti T, dovuta al trattamento con fludarabina e/o anticorpi anti-CD52 (alentuzumab) (14). A questo difetto multiplo si aggiunge il frequente utilizzo di radioterapia che, determinando un importante danno tissutale ed una alterazione del sistema immune innato ed adattativo, incrementa ulteriormente il rischio infettivo. L'asplenia anatomica o funzionale è una condizione frequente nei pazienti con patologie onco-ematologiche, soprattutto pazienti con patologie linfoproliferative e in quelli sottoposti a trapianto allogenico di CS. L'asplenia rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di gravi infezioni: le *overwhelming postsplenectomy infection (OPSI)* dovute a batteri capsulati quali *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae B* e *Neisseria meningitidis* hanno in questa popolazione un'incidenza 10-15 volte superiore rispetto alla popolazione normale e sono gravate di una mortalità riportata fino al 50%. La vaccinazione e la profilassi antibiotica attiva nei confronti di questi microrganismi in questi pazienti asplenic, è fortemente raccomandata (12).

### »» Farmaci e rischio infettivo nelle malattie linfoproliferative

Nei pazienti con malattie linfoproliferative il rituximab, anticorpo anti-CD20, è estesamente utilizzato negli schemi di chemioterapia di attacco e di mantenimento. Il suo utilizzo determina un aumento del rischio di sviluppare infezioni (12, 13) anche se difficilmente quantificabile per l'uso concomitante di chemioterapici ed altri immunosoppressori e la scarsità di reports sugli eventi infettivi. Soprattutto nei pazienti con linfoma follicolare in terapia di mantenimento, dei casi di riattivazione di epatite B in tutti i pazienti con emopatie maligne (lo screening è infatti raccomandato per prevenire l'epatite fulminante), dei casi di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e di leucoencefalopatia multifocale (PML) da JC polyomavirus, sono oggi definitivamente associati all'utilizzo di rituximab.

Alentuzumab, anticorpo monoclonale utilizzato nel trattamento di disor-

dini linfoproliferativi quali la leucemia linfatica cronica ed i linfomi a cellule T, appare anch'esso associato ad un aumento del rischio di sviluppare infezioni, soprattutto virali (in particolare la riattivazione di Cytomegalovirus), ma anche batteriche (sepsi e polmoniti) e fungine (*Pneumocystis jirovecii* ed *Aspergillus*), che in questi pazienti hanno una prognosi infuusta in elevate percentuali di casi (12-14). Nei soggetti che ricevono alantuzumab, l'identificazione dei pazienti ad alto rischio e la valutazione della durata del rischio sono raccomandate per poter attuare una sorveglianza mirata, instaurare una corretta profilassi e gestire, anche empiricamente, tali complicanze infettive.

### ►►► **Rischio infettivo nei pazienti con mieloma multiplo nell'era delle nuove strategie terapeutiche**

I pazienti con mieloma multiplo presentano una grave immunodeficienza innata dovuta all'ipogammaglobulinemia conseguente alla disfunzione delle cellule B e all'alterazione numerica e funzionale delle cellule dendritiche, dei linfociti T e dei *natural killer*. In questa popolazione si riscontrano frequentemente importanti disfunzioni d'organo determinate sia dalla malattia di base che dal suo trattamento: i pazienti con mieloma multiplo presentano numerose comorbidità, quali insufficienza renale (nefropatia, ipercalcemia, malattia da deposito), compromissione respiratoria (fratture e collasso vertebrale), uso di oppioidi per la terapia del dolore, mucosite legata alla chemioterapia, iperglicemia per somministrazione di alti dosaggi di steroidi ed amiloidosi. A tali fattori di rischio si aggiungono l'attuale prolungata sopravvivenza dei pazienti, caratterizzata da frequenti recidive e terapie di salvataggio che incrementano la condizione di immunosoppressione ed un'elevata età media dei pazienti, tra i 60 e 70 anni, che si accompagna ad un fisiologico declino. Nell'ultima decade si sono ottenuti importanti progressi nel trattamento del mieloma multiplo: sia la somministrazione di chemioterapia intensiva seguita da trapianto autologo o allogenico di CS che l'uso di nuovi farmaci quali il bortezomid e agenti immunomodulatori, quali talidomide e lenalidomide, rappresentano oggi lo *standard of care* trasformando il mieloma multiplo in una malattia cronica ma al tempo stesso determinando un notevole impatto sul sistema immunitario. Le infezioni gravi, particolarmente le infezioni batteriche (polmoniti e batteriemie) e la riattivazione di infezioni virali (Cytomegalovirus, HSV, VZV) sono attualmente la principale causa di morbidità e mortalità nei pazienti con mieloma multiplo (15). In questi pazienti l'identificazione dei fattori di rischio e del periodo di massimo rischio per lo sviluppo di una infezione, rappresentano la chiave per una corretta gestione delle strategie di profilassi e di terapia.



### ▄▄▄ Rischio infettivo nella mielofibrosi

Le infezioni sono la causa di morte nel 10% dei pazienti affetti da mielofibrosi. La deregolazione dei meccanismi centrali del sistema immunologico, caratterizzate da alterazioni numeriche e/o funzionali del sistema monocitico/macrofagico, dei linfociti T regolatori, delle cellule *natural killer* e delle cellule soppressive della linea mieloide e l'aumento dei livelli delle citochine pro-infiammatorie che si osserva in questi pazienti, sono alla base dell'aumentato rischio infettivo. Le patologie mieloproliferative insorgono più frequentemente in pazienti con età superiore ai 60 anni e i nuovi trattamenti disponibili, quali gli inibitori di JAK1/2, incrementano ulteriormente il rischio infettivo della immunodeficienza cronica associata alla mielofibrosi. Ampi studi (16) evidenziano un'elevata incidenza di infezioni gravi soprattutto batteriche a carico dell'apparato respiratorio, associate ad elevata mortalità, delle vie urinarie, infezioni virali (HSV, VZV, riattivazione del virus dell'epatite B), e tubercolosi.

### ▄▄▄ Infezioni fungine invasive (IFI) e nuove popolazioni di pazienti onco-ematologici a rischio

Nei pazienti con LAM e sottoposti a trapianto di CS, sono ben noti ed ampiamente studiati i dati epidemiologici, di incidenza ed i fattori di rischio delle IFI: fase della malattia di base, intensità e numero di cicli di chemioterapia ricevuti, precedenti antibatterici, colonizzazione, tipo di trapianto di CS, concomitanti infezioni virali, GVHD acuta o cronica, alterata ricostituzione immunologica, trattamenti immunosoppressivi. Diversamente nei pazienti con disordini linfoproliferative o mieloma multiplo sono ad oggi disponibili pochi dati epidemiologici e di incidenza delle IFI: tradizionalmente nella leucemia linfoide acuta il rischio di sviluppare una IFI viene ritenuto basso e nella pratica clinica il sospetto della presenza di una IFI nel paziente con patologie linfoproliferative è ridotto, il ruolo della profilassi antifungina non è ben definito e i dati sul suo utilizzo sono scarsi. L'aumentata sopravvivenza dei pazienti, l'utilizzo di schemi di trattamento sempre più aggressivi, i nuovi farmaci e la condizione di profonda e prolungata immunosoppressione oggi ben riconosciuta in questi pazienti ematologici, si accompagnano come prevedibile ad un aumento di incidenza (15-16).

I pochi dati disponibili nei pazienti con patologie linfoproliferative riportano una prevalenza variabile tra il 2 ed il 29% (le infezioni da *P. jirovecii* ed *Aspergillus* spp. sono le più frequenti), del 21% di incidenza di IFI nella leucemia linfoide acuta del bambino e del 28% dell'adulto, associate ad un'elevata mortalità. Una sorveglianza mirata sulla precoce identificazione di una IFI basata su indagini radiologiche e microbiologiche (PCR

per Aspegillus, determinazione del galattomannano sierico) e strategie di profilassi con agenti attivi nei confronti dei funghi filamentosi sono attualmente indicate anche in questa popolazione di pazienti onco-ematologici.

### Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

La polmonite da *P. jirovecii* (PCP) è considerata una malattia associata ai difetti dell'immunità mediata dai linfociti T. Nei pazienti ematologici il principale fattore di rischio per lo sviluppo di PCP è considerato l'uso di corticosteroidi (il 90% dei pazienti ematologici che sviluppa una PCP ha ricevuto steroidi nel mese precedente la diagnosi) e i pazienti affetti da leucemia linfoide acuta e disordini linfoproliferativi rappresentano più dell'80% dei pazienti con PCP. Nonostante la profilassi con cotrimoxazolo abbia ridotto considerevolmente l'incidenza (17) (usualmente i pazienti che sviluppano PCP non hanno ricevuto una profilassi adeguata o non sono stati aderenti alla sua prescrizione) il numero dei casi di PCP nella popolazione dei pazienti con patologie onco-ematologiche maligne o sottoposti a trapianto allogenico di CS è in aumento. In questi pazienti la PCP è caratterizzata da un esordio acuto, un andamento clinico grave con febbre, dispnea e grave ipossiemia e in considerazione dell'elevata mortalità riportata (30 ed il 50% dei casi) rappresenta ancora oggi un motivo di grande preoccupazione (18).

### Tubercolosi e malattie onco-ematologiche


L'incidenza di tubercolosi è aumentata in tutti i pazienti con cancro. L'immunosoppressione legata alla malattia stessa ed al suo trattamento (chemioterapie intensive, utilizzo di analoghi delle purine, steroidi, anticorpi monoclonali e inibizione della funzione delle cellule dendritiche e delle cellule T1 helper, ridotta disponibilità di interferon gamma e TNF) ed il trapianto di cellule staminali, accompagnate ad una frequente condizione di malnutrizione, svolgono un ruolo fondamentale per la riattivazione di una tubercolosi latente (19).

Un fattore di rischio che richiede un'attenta valutazione è rappresentato dal paese di nascita del paziente, cioè la sua provenienza da zone ad elevata endemia tubercolare. Nell'ambito dei pazienti oncologici, l'incidenza di tubercolosi è massima nei pazienti con patologie ematologiche maligne, in particolare pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CS e con patologie linfoproliferative. In questi pazienti, al momento della diagnosi e prima dell'inizio di una chemioterapia è raccomandata un'attenta valutazione dei fattori di rischio e l'identificazione ed il trattamento di una tubercolosi latente per prevenire una possibile disseminazione.

## ▄▄ Bibliografia

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 56-93.
2. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. 2013 European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 98: 1826-1835.
3. Perez F, Adachi J, Bonomo RA. Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (Suppl. 5): 335-339.
4. Cheol-In K, Doo Ryeon C, Kwan Soo K, et al. Risk factors for infections and treatment outcome of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2012; 91: 115-121.
5. Pagano L, Cairra M, Trecarichi EM, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and hematologic malignancies. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20: 1235-1236.
6. Micozzi A, Gentile G, Minotti C, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk hematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 203.
7. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2014, 32: 1463-1471.
8. Harris PA, Tambyah PA, Paterson DL.  $\beta$ -lactam and  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet ID*. 2015; 15: 475-485.
9. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 20: 1357-1362.
10. Villa A. Mucositis: pathobiology and management *Curr Opin Oncol*. 2015; 27: 159-164.
11. Kang J, Chen W, Sun W. Peripherally inserted central catheter-related complications in cancer patients: a prospective study of over 50,000 catheter days. *J Vasc Access*. 2017; 18: 153-157.
12. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 798-806.
13. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol*. 2010; 47: 187-198.
14. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, et al. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol*. 2006; 132: 3-12.
15. Teng JC, Slavin M.A. Epidemiology of invasive fungal disease in lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 2015; 100: e462.
16. Teh BW, Teng JC, Urbancic K, et al. Invasive fungal infections in patients with

- multiple myeloma: a multi-center study in the era of novel myeloma therapies. *Haematologica*. 2015; 100: e28-31.
17. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-years follow up. *Haematologica*. 2015; 100: 479-488.
  18. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 2397-2404.
  19. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 9: 2379-2385.
  20. Kamboj M, Sepkowitz KA. The Risk of Tuberculosis in Patients with Cancer *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 1592-1595.

 **ZERBAXA**<sup>®</sup>  
ceftolozane/tazobactam  
E.V. (1,5g)

 **Candidas**<sup>™</sup> 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 2016**  
TIME TO IMPACT

 **MSD** BEST DIGITAL COMPANY

 [www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it) - [www.contattamsd.it](http://www.contattamsd.it) - [www.univadis.it](http://www.univadis.it) - [info@contattamsd.it](mailto:info@contattamsd.it)

