

ISSN 2499-5088

Anno 6 · 2 · 2018

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

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Anno 6 • Numero 2 • 2018

Editorial Board

Chiara Adembri
Francesco Cristini
Valerio del Bono
Maurizio Sanguinetti

Coordinamento di Redazione

Francesco Giuseppe De Rosa
*Professore Associato, Malattie Infettive
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino*
*Direttore, SCU Malattie Infettive 2
AOU Città della Salute e Scienza
Presidio Molinette – Torino,
Ospedale Cardinal Massaia – Asti*
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
- » **Infezioni da gram negativi
in ematologia** **4**
Alessandro Busca
- » **Infezione di cute
e tessuti molli negli
immunocompromessi** **12**
*Giuseppe Gentile
Alessandra Micozzi*
- » **Il burden delle infezioni
da *C. difficile* negli
immunocompromessi:
prima infezione e recidiva** **22**
*Sara Biagiotti
Antonino Mazzone*
- » **Il Citomegalovirus
nei pazienti
oncoematologici** **33**
Marta Stanzani

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.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori.

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



© Copyright 2018 Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

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

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

Editoriale

Francesco Giuseppe De Rosa

Professore Associato, Malattie Infettive

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Direttore, SCU Malattie Infettive 2, AOU Città della Salute e Scienza,

Presidio Molinette – Torino, Ospedale Cardinal Massaia – Asti

L'attenzione dell'infettivologo è sempre più diretta verso problematiche di *antimicrobial stewardship* che possono essere rappresentate da stimoli diagnostici, terapeutici, gestionali e di *infection control* in *setting* internistici, chirurgici, intensivistici ed oncoematologici. Ormai il concetto di immunocompromissione, quantificabile e non quantificabile, comprende tutti i *setting* sopra indicati e si arricchisce di contenuti poco chiaramente descrivibili se non in un lavoro multidisciplinare o con una visione spiccatamente infettivologica, l'unica in grado di comprendere le sfumature dei diversi pazienti.

Lo spirito che ha guidato la selezione degli articoli di questo numero va quindi in una direzione prevalentemente oncoematologica e di immunocompromissione: epidemiologia delle resistenze dei Gram-negativi, infezioni di cute e tessuti molli e da CMV in oncoematologia, infezione da *C. difficile*. Nei diversi contesti, si apprezzano elementi di razionalizzazione delle risorse, ottimizzazione diagnostica clinico-microbiologica ed interventi che mirano a ridurre la iatrogenicità intesa come terapie prolungate e raramente semplificate, anche laddove un ristabilimento dell'attività del sistema immunitario verso un virus latente venga spesso interpretato come indice di necessità terapeutica. A livello del *C. difficile*, si introduce un fattore in grado di ridurre la percentuale di recidive come l'anticorpo anti-tossina B bezlotoxumab.

Dal punto di vista clinico-pratico quotidiano, la stessa patologia si può presentare con sfumature, anche temporali, diverse nei diversi contesti di immunocompromissione e forse questa considerazione è più evidente nel contributo sulle infezioni di cute e tessuti molli.

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it

Infezioni da gram negativi in ematologia

Alessandro Busca

SSD Trapianto di cellule staminali, AOU Città della Salute e della Scienza

►► Introduzione

Le complicanze infettive costituiscono una delle più temibili complicanze per i pazienti affetti da una malattia ematologica maligna, potenzialmente in grado di limitare l'efficacia dei trattamenti e l'*outcome* clinico.

L'aumentato rischio infettivo nel paziente ematologico riconosce numerose cause. Certamente il danno dell'immunità naturale svolge un ruolo determinante: la neutropenia secondaria ai trattamenti chemioterapici costituisce il principale fattore causale delle complicanze infettive come già evidenziato da Bodey oltre 50 anni fa (1), ma anche il danno di barriera a livello del tratto gastro-intestinale favorisce la traslocazione di normali commensali nel torrente circolatorio, senza poi dimenticare la presenza del catetere venoso centrale che rappresenta una potenziale porta di entrata per i patogeni. Anche il danno dell'immunità acquisita svolge un ruolo fondamentale nel favorire l'insorgenza delle complicanze infettive nei pazienti ematologici. La linfocitopenia ed in particolare la ridotta ricostituzione immunologica dei linfociti T CD4+, CD8+ e CD19+ acquista un ruolo di grande rilievo soprattutto nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche. Più di recente un aspetto che sta assumendo un'importanza sempre più rilevante è il microbiota ovvero l'insieme dei microrganismi simbiotici che convivono nell'organismo e la disbiosi spesso presente nel paziente ematologico come conseguenza dei trattamenti chemioterapici e della terapia antibiotica ad ampio spettro che i pazienti ricevono. Vi sono ormai numerosi studi che evidenziano come la dominanza batterica a livello intestinale si associ ad un rischio aumentato di batteriemia. Taur et al. hanno dimostrato in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) che una dominanza di Proteobacteria dopo il trapianto era associata ad un rischio di batteriemia da germi gram negativi (GN) 5 volte più alto (2). Allo stesso modo un altro studio ha evidenziato come la dominanza di *Enterobacteriaceae* in pazienti sottoposti a TCSE si associ ad un maggior rischio di BSI (Blood Stream infections), BSI da GN e BSI con shock settico (3).

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: abusca@cittadellasalute.to.it

Durante questi ultimi anni le infezioni batteriche hanno progressivamente assunto un ruolo sempre più determinante tra le complicanze infettive dei pazienti ematologici, mentre l'incidenza delle infezioni virali e fungine si è sostanzialmente mantenuta stabile. L'aumentato interesse scientifico per le infezioni batteriche nasce sostanzialmente dal fatto che in numerosi paesi tra cui l'Italia, vi è stato un preoccupante aumento delle infezioni da germi gram negativi (GN) multiresistenti che si è tradotto in un impatto clinico di grande rilievo. Vengono descritti tre tipi di resistenze:

- multi-drug resistance (MDR): germi resistenti agli antibiotici in almeno 3 classi potenzialmente attive;
- extensively drug-resistant (XDR): germi resistenti a tutti gli antibiotici tranne due o meno classi potenzialmente attive;
- pandrug-resistant (PDR): germi resistenti a tutti gli antibiotici di tutte le classi testate.

►► Infezioni da GN

In ambito ematologico, le infezioni da GN che hanno assunto un'importanza di gran lunga superiore rispetto alle altre per l'ampia diffusione e per il significativo impatto sulla mortalità dei pazienti affetti da una patologia ematologica maligna sono gli Enterobatteri produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), gli Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE) e *Pseudomonas aeruginosa* MDR.

►► Infezioni da GN-ESBL

Le ESBL sono enzimi che idrolizzano e inattivano gli antibiotici beta-lattamici conferendo resistenza a cefalosporine di 3^a generazione, mentre i carbapenemi mantengono la sensibilità. Una recente revisione della letteratura sulle batteriemie (BSI, bloodstream infections) da GN-ESBL in ematologia, ha evidenziato come l'incidenza di queste infezioni sia variabile tra il 17% ed il 37%, con una mortalità variabile tra il 13% ed il 45% (4).

►► Infezioni da CRE

I CRE sono GN produttori di carbapenemasi ovvero enzimi in grado di conferire resistenza estesa ai beta-lattamici compresi i carbapenemi. Le carbapenemasi appartengono ad una delle seguenti quattro classi:

- classe A: enzimi a base di serina (KPC);
- classe B: MBLs (VIM, NDM-1);
- classe C: AmpC;
- classe D: OXA (OXA-23, 24/40, 48, 51, 58).

(Le classi A, C, D sono enzimi a serina, la classe B sono metallo-beta lattamasi).

Uno studio prospettico italiano multicentrico in 13 Centri ematologici dell'adulto, ha valutato le BSI da *Klebsiella pneumoniae* (KP) (5). Sono state valutati 278 episodi di BSI da KP, di questi il 58% è risultato essere resistente ai carbapenemi. La maggior parte delle BSI resistenti ai carbapenemi si è sviluppata in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (LAM) (74%), ma un discreto numero anche nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (7%) ed in pazienti con linfoma non-Hodgkin (11%). Lo studio ha inoltre evidenziato come una BSI da KP resistente ai carbapenemi abbia un impatto importante sull'*outcome* dei pazienti essendo la mortalità a 21 giorni del 52% rispetto ad una mortalità del 14% nei pazienti con BSI da KP sensibile ai carbapenemi.

Uno studio promosso dal gruppo europeo di trapianto di midollo (EBMT) ha analizzato un'ampia casistica di 655 BSI da GN in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) allogenico (n=414) e autologo (n=241): il 73% delle BSI erano da *Enterobacteriaceae*, il 24% da GN non-fermentanti ed il 3% da altri GN (6). Il 50% degli isolati è risultato essere resistente a fluorochinolonici (FQ) e beta-lattamici anti pseudomonas, il 18% è risultato resistente ai carbapenemi ed il 35% degli isolati è risultato MDR. Globalmente la percentuale di resistenza è stata maggiore nei pazienti sottoposti ad allo-TCSE rispetto ai pazienti sottoposti ad auto-TCSE. Dato interessante è stato quello relativo alla profilassi con FQ, che è risultata essere significativamente associata ad una maggior percentuale di GN MDR (35% vs 8%).

Anche nei pazienti sottoposti a TCSE le BSI rappresentano oggi una delle principali problematiche infettivologiche. Un recente lavoro condotto in quattro Centri trapianto americani su 444 pazienti sottoposti ad allo-TCSE, ha evidenziato come il 52% dei pazienti avesse sviluppato una BSI, il 36% un'infezione da CMV e l'11% un'infezione fungina invasiva (IFI) (7). Il 21% delle BSI era causato da GN e tra questi le infezioni più frequenti sono state quelle da *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* e KP.

Due studi promossi dal GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo) hanno analizzato le BSI da GN e le infezioni da KP resistenti ai carbapenemi (KPC).

Uno studio retrospettivo condotto in 52 Centri tra il 2010 ed il 2013 ha valutato l'epidemiologia ed i fattori prognostici delle BSI da KPC in pazienti sottoposti ad auto ed allo-TCSE (8). L'incidenza cumulativa è stata del 0,4% dopo TCSE autologo e 2% dopo TCSE allogenico, con un aumento considerevole dell'incidenza nel corso degli anni soprattutto nei pazienti sottoposti ad allo-TCSE (0,4% nel 2010, 2,9% nel 2013). Una colonizzazione pre o post-TCSE è stata associata ad una BSI da KPC nel 25% dei pazienti sottoposti a TCSE autologo e nel 39% dei pazienti sottoposti a TCSE allogenico. La mortalità globale a 3 mesi dalla diagnosi di BSI da KPC è stata del 16% e del 70% rispettivamente nei pazienti auto e allo-trapiantati.

Un secondo studio ha valutato le BSI da GN durante la fase di pre-attecchimento (9). Sono stati analizzati 1118 TCSE allogenicici e 1625 TCSE autologi: l'incidenza cumulativa di BSI da GN è stata del 17% e 9% rispettivamente durante la fase di pre-attecchimento del TCSE allogenicico e autologo. Nei pazienti allo-trapiantati, il 39% delle BSI da *E. coli* era ESBL, il 57% delle BSI da KP era resistente ai carbapenemi ed il 38% delle BSI da *Pseudomonas aeruginosa* era MDR. Un'infezione da GN durante la fase di pre-attecchimento si è dimostrata essere associata ad un aumento della mortalità a 4 mesi (TCSE allogenicico HR 2.13; TCSE autologo HR 2.43).

►►► **Trattamento delle BSI da CRE**

Tumbarello et al. (10) hanno valutato 661 pazienti con patologie diverse (13% affetti da malattia ematologica maligna) che hanno sviluppato un'infezione da KP produttrici di carbapenemasi: nell'analisi multivariata la presenza di BSI, di shock settico, una inadeguata terapia antibiotica, una insufficienza renale cronica, elevato APACHE III score e la presenza di isolati resistenti alla colimicina sono risultati essere i fattori predittivi della mortalità a 14 giorni. Una terapia di combinazione con almeno due antibiotici attivi contro l'isolato era associata ad una ridotta mortalità in particolare nei pazienti con BSI.

Lo studio INCREMENT (11) ha valutato l'appropriatezza della terapia antibiotica in 437 pazienti con BSI da CRE: 343 pazienti (78%) hanno ricevuto una terapia antibiotica appropriata (definita come almeno un antibiotico efficace nei confronti dell'isolato ed una terapia iniziata entro 5 giorni dall'inizio dell'infezione) mentre 94 (22%) hanno ricevuto una terapia inappropriata. L'isolato più frequentemente identificato è stata la KP nell'86% dei casi. Una terapia antibiotica appropriata è risultata essere associata ad una ridotta mortalità rispetto ad una terapia inappropriata (38% vs 60%). Tra i pazienti che hanno ricevuto una terapia appropriata, il 39% dei pazienti ha ricevuto una terapia di combinazione ed il 61% una monoterapia: la mortalità non è risultata differente tra i pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione o monoterapia (35% vs 42%, P 0,28).

►►► **Decontaminazione orale (DO)**

La colonizzazione dei pazienti con CRE e GN produttori di ESBL costituisce un fattore di rischio per una successiva BSI e pertanto un miglior controllo di questa condizione costituisce un aspetto di fondamentale importanza (8, 12). Poiché il tratto gastrointestinale (GI) è considerato il *reservoir* di questi patogeni, la possibilità di attuare una decolonizzazione del tratto GI costituisce un approccio interessante. In questo senso, diversi studi hanno

indagato la possibile efficacia di una terapia di decolonizzazione orale (DO) o mediante antibiotici non assorbibili.

Uno studio spagnolo ha valutato l'efficacia della DO mediante due differenti regimi (gentamicina neomicina-streptomicina) in 44 pazienti che presentavano una colonizzazione da KPC-KP (13). La DO è risultata essere associata ad un ridotto rischio di mortalità a 180 giorni nell'analisi multivariata ed un ridotto rischio di infezione da KPC-KP. In particolare l'uso della gentamicina ha determinato un ridotto rischio di mortalità e infezione da KPC-KP ed una aumentata risposta microbiologica a 180 giorni, mentre la combinazione neomicina-streptomicina ha determinato solo una riduzione della mortalità.

Stoma et al. (14) hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico randomizzato in pazienti affetti da patologie ematologiche maligne con colonizzazione da GN MDR/XDR trattati con colistina. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere colistina 2 milioni UI 4 volte/d per 14 giorni prima del trattamento chemioterapico per la malattia ematologica di base verso la sola osservazione. Globalmente 31 pazienti sono stati inclusi in ciascun braccio: i GN MDR/XDR identificati mediante tampone rettale sono stati KP, *E. coli*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. Al termine dei 14 giorni di trattamento, il 61% dei pazienti inclusi nel gruppo di decontaminazione erano negativi al tampone rettale per GN MDR/XDR rispetto al 32% dei pazienti in sola osservazione (p 0,02), sebbene la differenza al giorno 21 non sia poi statisticamente significativa (41% vs 38%). L'incidenza di BSI nel gruppo decolonizzato è risultata essere inferiore nei primi 30 giorni rispetto al gruppo in sola osservazione (3% vs 12%), sebbene l'incidenza al giorno 90 non è risultata differente.

Risultati interessanti anche se riferiti ad una piccola casistica, hanno mostrato un possibile ruolo della DO mediante Gentamicina orale (80 mg QID per 5 giorni nei 20 giorni precedenti in trapianto) in pazienti colonizzati da KP produttrici di carbapenemasi, candidati a TCSE, dove è stato possibile documentare la negativizzazione del tampone rettale nel 60% dei casi (15). Uno studio di meta-analisi ha valutato l'efficacia delle strategie di decolonizzazione nei pazienti portatori di enterobatteri ESBL e CRE (16). Numerosi sono i regimi di decolonizzazione impiegati, anche se nella maggior parte dei casi sono stati somministrati aminoglicosidi, colistina o la combinazione dei due farmaci. Dopo la terapia di DI, la percentuale di colonizzazione è stata del 37% mentre è stata del 57% a distanza di 1 mese. Due studi prospettici randomizzati (uno per ESBL, uno per CRE) hanno confrontato una strategia di DI vs placebo, evidenziando una significativa riduzione della colonizzazione al termine della terapia (RR 0,42) ma non ad un mese di distanza. Le conclusioni dello studio sono state che la DI può essere in grado di ridurre la percentuale di portatori nel breve termine ma gli effetti a lungo termine sono al momento da chiarire.

»»» **Trattamento antibiotico**

Il trattamento antibiotico delle infezioni da GN CRE ed ESBL nel paziente immunocompromesso costituisce senza dubbio uno degli aspetti più impegnativi per il clinico. La disponibilità di nuove molecole rappresenta un traguardo importante, ma non dobbiamo sottovalutare anche l'impiego di vecchie molecole che hanno riacquisito importanza nel trattamento di queste infezioni che comunque mantengono una elevata percentuale di mortalità. Tra quest'ultime bisogna ricordare due molecole che alla luce dei profili di sensibilità dei GN MDR hanno un rinnovato interesse. La fosfomicina è un antibiotico che mantiene un'attività in circa l'80% delle BSI da KP ed anche nelle infezioni da CRE e *P. aeruginosa* MDR. Allo stesso modo la Colistina è efficace nelle BSI da KP, CRE, *P. aeruginosa* ed *A. baumannii*. Due nuovi antibiotici sono stati recentemente introdotti nella terapia delle infezioni sostenute da patogeni Gram-negativi. Il ceftolozane tazobactam* è una cefalosporina associata ad un inibitore delle beta-lattamasi attivo su *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *E. coli* e KP produttori di ESBL, mentre non è attivo su KPC. La seconda molecola è il ceftazidime-avibactam attivo su GN produttori di ESBL e carbapenemasi comprese le KPC.

»»» **Infezioni da *P. aeruginosa* MDR**

Le batteriemie da *P. aeruginosa* costituiscono la seconda o terza causa più frequente di BSA nei pazienti ematologici. Purtroppo un numero consistente di infezioni da *P. aeruginosa* sono attualmente resistenti alla maggior parte degli antibiotici beta-lattamici anti-pseudomonas. Un recente lavoro italiano ha evidenziato come solo il 45% degli *P. aeruginosa* fosse suscettibile al ceftazidime, il 58% a piperacillina-tazobactam ed il 29% al meropenem (17). L'*outcome* dei pazienti con BSI da *P. aeruginosa* MDR era significativamente inferiore rispetto ai pazienti con BSI da *P. aeruginosa* non-MDR (mortalità a 21 giorni 42% vs 13%) ed una terapia antibiotica inappropriata era associata ad una mortalità più alta. Anche per le infezioni da *P. aeruginosa* MDR, l'uso di nuove molecole di associazione con ceftazidime-avibactam e ceftolozano-tazobactam* offre nuove prospettive di trattamento: circa il 70% degli *P. aeruginosa* resistenti a ceftazidime, piperacillina-tazobactam e meropenem mantengono la sensibilità ad entrambe le nuove molecole. Il ceftolozane-tazobactam trova indicazione nelle infezioni complicate addominali e delle vie urinarie.

»»» **Conclusioni**

Le infezioni da GN MDR sono in crescente aumento nei pazienti ematologici e l'elevata mortalità correlata a queste infezioni rischia di vanificare i trattamenti chemio-immunoterapici in atto per la malattia di base. In questo senso

*Ceftolozano-tazobactam è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti: Infezioni intra-addominali complicate; Pielonefrite acuta; Infezioni complicate del tratto urinario. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Tabella 1

Le infezioni da Gram negativi MDR costituiscono un problema clinico di grande attualità in ambito ematologico essendo la loro frequenza in progressivo aumento.
Le batteriemie da Gram negativi produttori di beta-lattamasi e spettro esteso e produttori di carbapenemasi nonché le batteriemie da nonfermentanti MDR, costituiscono le infezioni di più frequente riscontro nei pazienti ematologici.
La mortalità per infezioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi è estremamente alta variando tra il 44% ed il 72%.
La profilassi con fluorochinoloni viene considerata come un fattore di rischio per l'emergenza delle infezioni da GN MDR.
Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali, l'incidenza delle batteriemie da Gram negativi resistenti ai carbapenemi è del 2%, con un aumento considerevole dell'incidenza nel corso degli anni; una colonizzazione pre o post-trapianto si associa ad una BSI da KPC infezioni nel 39% dei pazienti.
La terapia antibiotica delle infezioni BSI da Gram negativi MDR si basa su vecchie molecole come fosfomicina e colistina che mantengono profili di sensibilità e su molecole di nuova introduzione come ceftolozane-tazobactam* o ceftazidime-avibactam.
L'adozione di programmi di stewardship e la conoscenza dell'epidemiologia locale sono elementi indispensabili per il controllo delle infezioni da germi MDR.

un adeguato trattamento delle infezioni da GN MDR assume grande rilevanza clinica. Le opzioni terapeutiche sono al momento ancora limitate e pertanto la possibilità di attuare strategie di prevenzione rimane un obiettivo primario: un'accurata igiene delle mani, il controllo ambientale, l'adozione di rigorose misure di prevenzione della trasmissione delle infezioni da contatto devono rientrare nei protocolli di controllo delle infezioni dei pazienti ricoverati nei reparti di ematologia. Altrettanto importanti sono i protocolli di sorveglianza delle infezioni da patogeni MDR al fine di attuare le misure di isolamento dei pazienti colonizzati. L'adozione di programmi di stewardship rappresenta un ulteriore passo fondamentale per il controllo delle infezioni in particolare le BSI da GN-MDR: in quest'ottica, la conoscenza accurata dell'epidemiologia locale delle BSI costituisce un elemento indispensabile. I punti di maggior rilievo nella gestione delle BSI da GN-MDR sono riassunti nella *tabella 1*.

*Ceftolozano-tazobactam è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti: Infezioni intra-addominali complicate; Pielonefrite acuta; Infezioni complicate del tratto urinario. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

»» Bibliografia

1. Bodey GP. Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Ann. Intern. Med.* 1966; 64: 328.
2. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55: 905-914.
3. Mancini N, Greco R, Pasciuta R, et al. Enteric Microbiome Markers as Early Predictors of Clinical Outcome in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant:

- Results of a Prospective Study in Adult Patients. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017; 4: 1-10.
4. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2016, 57: 2245-2258.
 5. Trecarichi EM, Pagano L, Martino B, et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *Am J Hematol*. 2016; 91: 1076-1081.
 6. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65: 1819-1828.
 7. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, et al. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4: 1-7.
 8. Girmenia C, Rossolini GM, Piciocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *BMT*. 2015; 50: 282-288.
 9. Girmenia C, Bertaina A, Piciocchi A, et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 1884-1896.
 10. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 2133-2143.
 11. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17: 726-734.
 12. Jaiswal SR, Gupta S, Saji Kuma R, et al. Gut Colonization with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Adversely Impacts the Outcome in Patients with Hematological Malignancies: Results of A Prospective Surveillance Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10; 1-8.
 13. Machuca I, Gutierrez-Gutierrez B, Perez Corte S, et al. Oral decontamination with aminoglycosides is associated with lower risk of mortality and infections in high-risk patients colonized with colistin-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 3242-3249.
 14. Stoma I, Karpov I, Iskrov I, et al. Decolonization of Intestinal Carriage of MDR/XDR Gram-Negative Bacteria with Oral Colistin in Patients with Hematological Malignancies: Results of a Randomized Controlled Trial. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10; 1-8.
 15. De Rosa FG, Corcione S, Raviolo S, Bruno B, Busca A. Management of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in allogenic stem cell transplant recipients: the Turin bundle. *New Microbiologica*. 2017; 40: 143-145.
 16. Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, Paul M. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 2729-2739.
 17. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 337-343.

Infezione di cute e tessuti molli negli immunocompromessi

Giuseppe Gentile, Alessandra Micozzi

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

►► Introduzione

Le infezioni di cute e tessuti molli (skin and soft tissue infections, SSTI) sono entità cliniche caratterizzate dall'invasione microbica degli strati della cute e dei tessuti molli sottostanti che possono avere presentazioni variabili, eziologia e gravità diverse, da quadri clinici di modesta gravità ad infezioni potenzialmente fatali. Le SSTI sono fra le più comuni infezioni batteriche nella popolazione generale e la loro incidenza è in progressivo aumento non solo a causa dell'invecchiamento della popolazione generale ma anche per l'aumento del numero di pazienti critici e di pazienti immunocompromessi e, fattore importante, dell'emergenza di microrganismi multi-antibiotico resistenti (1-3).

La pelle e i tessuti molli sono infatti frequenti siti di infezione nei pazienti immunocompromessi, quali i pazienti con neutropenia, quelli con immunodeficienza dell'immunità cellulare incluso pazienti con infezione da HIV, pazienti riceventi trapianto di organo solido o di cellule staminali, pazienti trattati con farmaci immunosoppressivi, e quelli affetti da diabete (1-3).

La diagnosi differenziale delle lesioni cutanee dei pazienti immunocompromessi è ampia e include oltre le infezioni, anche alterazioni da farmaci, infiltrazione della pelle o dei tessuti molli da neoplasie maligne, alterazioni cutanee indotte da chemioterapia o da radiazioni, malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD), sindrome di Sweet, eritema multiforme e vasculite leucocitoclastica (3-6). Poiché l'intensità e il tipo di difetto immunitario possono alterare e quindi ridurre la normale risposta immunitaria, le SSTI possono manifestarsi in modo insolito tanto da alterare segni e sintomi dermatologici tipicamente osservati nei pazienti immunocompetenti. Le SSTI possono avvenire tramite inoculazione diretta di microbi o per disseminazione sistemica (6). Oltre ai batteri, i microrganismi responsabili di SSTI in

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: gentile@bce.uniroma1.it; micozzi@bce.uniroma1.it

pazienti immunocompromessi possono includere virus, funghi, micobatteri e parassiti, a seconda del difetto immunitario sottostante (3, 6). Tuttavia, anche agenti infettivi comunemente identificati in pazienti immunocompetenti (ad esempio *S. pyogenes*, *S. aureus*) devono essere considerati come causa di SSTI anche nella popolazione di immunocompromessi. Inoltre, anche una dettagliata anamnesi epidemiologica dovrebbe essere ottenuta e considerare tra gli agenti causali, organismi potenzialmente associati con esposizioni specifiche (ad esempio, *V. vulnificus*, *B. henselae*, e leishmaniosi cutanea). Sono state proposte diverse classificazioni delle SSTI ed in generale la loro classificazione ha lo scopo di guidare verso la migliore gestione dell'infezione. In quest'ottica l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) (3) distingue infezioni non complicate e infezioni complicate (che usualmente coinvolgono tessuti profondi), infezioni acute e infezioni croniche, infezioni non necrotizzanti o necrotizzanti. Recentemente l'U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha introdotto la nuova definizione di *infezioni batteriche acute della cute e delle strutture cutanee* (acute bacterial skin and skin-structure infection, ABSSSI) (3).

►► Pazienti neutropenici

Nel paziente onco-ematologico sottoposto a chemioterapia e/o trapianto di cellule staminali la qualità e la produzione dei granulociti neutrofili sono compromessi. Il paziente neutropenico con valore di neutrofili circolanti inferiore a $1000/\text{mm}^3$ o profondamente neutropenico ($<100/\text{neutrofili}/\text{mm}^3$) presenta un alto rischio di sviluppare infezioni ed in questa popolazione le infezioni di cute e tessuti molli possono avere quadri clinici, patogenesi ed eziologie peculiari.

Infezioni di origine ematogena

Uno degli aspetti più caratteristici delle infezioni di cute e tessuti molli del paziente neutropenico è rappresentato dalla diffusione per via ematogena nella cute e nel sottocutaneo dei microrganismi responsabili di batteriemie e fungemie con lo sviluppo di lesioni diverse fra loro in termini di numero, dimensioni, aspetto ed infiltrazione del sottocutaneo a seconda dell'agente eziologico responsabile.

Tra le infezioni ad eziologia batterica l'*ecthyma gangrenosum* (EG) è una infezione della cute a patogenesi ematogena caratterizzata inizialmente da una lesione emorragica o da un nodulo eritematoso che rapidamente evolve in ulcera necrotica portando alla formazione di una caratteristica escara (7). L'aspetto dell'EG è determinato dall'invasione da parte di agenti patogeni delle venule con trombosi secondaria delle arteriole, edema tissutale, scollamento dell'epidermide e necrosi, infatti dall'EG è possibile isolare

lo stesso batterio responsabile della sepsi ed isolato dal sangue. Le lesioni possono essere singole o multiple, variamente diffuse sulla superficie corporea senza distinzioni legate alla eziologia in termini di quadro clinico complessivo, sede delle lesioni, velocità di evoluzione verso la necrosi e prognosi. L'EG era un tempo considerata patognomonica di sepsi da *Pseudomonas aeruginosa*, nei pazienti immunocompromessi affetti da patologie oncologiche maligne soprattutto nella fase di neutropenia. Oggi è noto che seppure con minore frequenza, anche altri batteri Gram negativi quali *E.coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* ed altre specie di *Pseudomonas* possono essere gli agenti eziologici di EG, anche definite come lesioni "mimicking ecthyma gangrenosum" (7). La comparsa di una o più EG in un paziente onco-ematologico soprattutto nella fase di neutropenia, pone ancora oggi l'indicazione all'inizio immediato di un trattamento antibiotico adeguato, anche in assenza di febbre, per l'elevata probabilità che si tratti di una sepsi da bacilli Gram negativi, soprattutto *P.aeruginosa*, gravate da elevata letalità.

Stenotrophomonas maltophilia, bacillo Gram negativo spesso con un profilo di multi-antibiotico resistenza, è anch'esso in grado, in corso di batteriemia, di determinare la comparsa di lesioni cutanee (7) singole o multiple con caratteristiche diverse da EG, generalmente di maggiori dimensioni (4-5 cm di diametro), sovrastate da cute arrossata, di consistenza soffice per l'importante edema ed infiltrazione del sottocutaneo, molto dolenti, e che tipicamente non presentano evoluzione necrotica.

Nei pazienti immunocompromessi i funghi, sia lieviti che funghi filamentosi, possono essere responsabili di quadri clinici simili diffondendo a cute e tessuti molli per via ematogena (3). In particolare i pazienti affetti da leucemia acuta *de novo* o in recidiva e sottoposti a chemioterapia intensiva con prolungati periodi di neutropenia sono ad alto rischio di infezioni fungine disseminate e di morte. In questa popolazione nonostante la riduzione di incidenza legata all'esteso uso di profilassi con fluconazolo, tali gravi infezioni sono ancora descritte principalmente per l'emergenza di resistenza e l'emergenza di specie fungine intrinsecamente resistenti. *Candida* rappresenta la specie fungina più frequentemente responsabile di infezioni acute disseminate, in particolare *C.tropicalis*, ma anche altre specie quali *C.krusei*, *C.glabrata* e *C.albicans* e *C.parapsilosis* sono in grado di causare questo quadro clinico. La candidosi acuta disseminata è caratterizzata da fungemia e dalla comparsa di multiple lesioni cutanee tipicamente maculo papule o micronoduli, generalmente disseminati sulla superficie corporea (8). Altri funghi possono essere responsabili di infezioni acute disseminate nel paziente immunocompromesso neutropenico e l'aumento di incidenza di infezioni disseminate sostenute da miceti diversi da *Candida* viene principalmente correlato con l'utilizzo estensivo

di farmaci antifungini e l'aumento della sopravvivenza dei pazienti oncoematologici. *Trichosporon* dopo la *Candida*, è il lievito più frequentemente isolato dal sangue e nei pazienti ematologici neutropenici è responsabile di infezioni acute disseminate (3). La tricosporonosi disseminata è caratterizzata da fungemia e lesioni cutanee papulo-nodulari diffuse, spesso di colore scuro, la prognosi della tricosporonosi disseminata è frequentemente infausta e la diagnosi differenziale con una candidosi disseminata è difficile. Anche *Fusarium* può causare infezioni invasive nei pazienti immunocompromessi, in particolare nei pazienti neutropenici con patologie ematologiche maligne, aplastici o sottoposti a trapianto di cellule staminali e in questa popolazione la fusariosi disseminata è al secondo posto dopo l'aspergillosi tra le infezioni fungine invasive causate da funghi filamentosi. Usualmente la fusariosi si presenta come un'infezione acuta disseminata caratterizzata da multiple lesioni cutanee papulo-nodulari che spesso presentano un'evoluzione necrotica nella loro parte centrale, caratteristicamente le emocolture sono positive e nel 50% dei casi è presente anche una polmonite. I pazienti con lesioni cutanee superficiali od onicomicosi da *Fusarium* hanno un rischio elevato di sviluppare un'infezione invasiva durante la fase di neutropenia (9).

La cellulite

Nel paziente neutropenico, alterazioni della struttura della cute, alterazioni anatomiche a livello della regione sacrococcigea (cisti pilonidali) e vaginale (bartoliniti), la presenza di emorroidi, ragadi e fistole anali (favorite dal lavoro sedentario) rappresentano importanti fattori di rischio per lo sviluppo di celluliti. Nel paziente neutropenico tali infezioni possono presentare caratteristiche cliniche ed eziologie peculiari. La condizione di neutropenia infatti può favorire una estensione molto rapida, a volte drammatica della cellulite con il coinvolgimento delle strutture circostanti e sottostanti e la cellulite può facilmente complicarsi con una batteriemia persistente (3). Le celluliti sono frequentemente causate da microrganismi che costituiscono la flora microbica colonizzante del paziente, spesso quindi caratterizzati da un profilo di multi-antibiotico resistenza. Tali infezioni possono essere frequentemente polimicrobiche ed i batteri Gram negativi, quali *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, batteri anaerobi e *Staphylococcus aureus* sono gli agenti eziologici più frequentemente isolati. Anche i funghi hanno un ruolo importante nelle infezioni di cute e tessuti molli del paziente neutropenico: la *Candida* può essere coinvolta nelle celluliti delle regioni perineali e funghi filamentosi quali *Aspergillus* e Zygomyceti possono essere responsabili di celluliti del capo, in particolare dell'occhio del naso e delle cavità nasali. Nel paziente immunocompromesso neutropenico, la cellulite periorbitaria deve far sospettare il coin-

volgimento di funghi filamentosi (sinusite, etmoidite) o può rappresentare il primo segno di una mucormicosi rinocerebrale, infezione fungina acuta rapidamente fatale che classicamente coinvolge la mucosa nasale e i seni paranasali e che progredendo rapidamente coinvolge l'orbita e il tessuto cerebrale (10, 11).

»» Infezioni della cute e dei tessuti molli in pazienti con deficit dell'immunità cellulo mediata

I pazienti con linfoma o con leucemia cronica linfatica, quelli riceventi trapianto di organi solidi (solid organ transplant, SOT) o trapianto di cellule staminali ematopoietici (Stem cell transplant, SCT) ed i pazienti che assumono farmaci immunosoppressori (ad esempio anti TNF ed altri anticorpi monoclonali) possono essere a rischio di SSTI. Per i pazienti trapiantati, la malattia di base contribuisce all'immunosoppressione, così come le malattie concomitanti quali diabete, insufficienza renale o epatica, e malnutrizione (6). In generale, il più importante fattore di rischio per lo sviluppo delle infezioni sembra essere correlato all'uso e alla durata dei farmaci immunosoppressivi (12). Sin dalla loro introduzione, è stato evidente che alcune terapie biologiche (anti TNF- α , antagonisti recettore interleuchina-1, inibitore della costimolazione delle cellule T e anticorpo monoclonale diretto contro le cellule B-specifiche antigene CD20) possono essere associate ad un aumento del rischio di infezione (13, 14). Le SSTI, batteriche, virali e da micobatteri, rappresentano un'importante causa di morbilità per l'artrite reumatoide (14). In uno studio (14) eseguito per valutare la prevalenza di infezioni gravi tra i pazienti con artrite reumatoide trattati con anti-TNF, il 20,5% dei pazienti avevano una SSTI; l'eziologia più frequente comprendeva infezioni da zoster (11,0%), infezioni batteriche (6,9%) ed una infezione tubercolare disseminata.

Comunque, studi longitudinali condotti in altri gruppi di pazienti immunocompromessi, per determinare l'incidenza di SSTI, non sono molti. Ad esempio, per quanto concerne pazienti riceventi trapianto di rene con SSTI, in uno studio retrospettivo, le infezioni fungine erano più frequenti (ad esempio, infezioni da *Candida*), rispetto alle infezioni virali (ad esempio, herpes zoster, herpes simplex, mollusco contagioso) e a quelle batteriche (ad esempio, follicolite, impetigine ed erisipela) (15).

Infezioni virali

Le infezioni virali della pelle sono frequentemente osservate nei pazienti riceventi SOT o SCT. I più frequenti agenti identificati sono quelli appartenenti ai virus erpetici e includono: herpes simplex (HSV) tipo 1 e 2; virus varicella-zoster (VZV); citomegalovirus (CMV); Virus Epstein-Barr

(EBV); e herpesvirus umani 6, 7, e 8 (HHV-6, HHV-7 e HHV-8). Altri virus meno frequentemente identificati sono il papillomavirus umano (HPV) ed il mollusco contagioso (16). In uno studio condotto in pazienti trapiantati di cuore è stata osservata una prevalenza di SSTI del 10% e l'infezione da VZV è stata quella più frequentemente osservata (12). Le infezioni batteriche possono rappresentare una grave complicanza successiva alle infezioni da VZV, in particolare quelle causate da streptococco beta-emolitico di gruppo A (ad esempio cellulite, fascite necrotizzante, setticemia e sindrome da shock tossico) (17). Al contrario, le SSTI causate da batteri Gram negativi sono rare, ma clinicamente rilevanti essendo associate ad elevate mortalità. L'infezione da papilloma virus è l'infezione virale cutanea più frequente nei pazienti immunodepressi con deficit dell'immunità cellulo mediata. Le lesioni sono più frequentemente di tipo verrucoso o condilomi.

Infezioni batteriche

In aggiunta a SSTI correlate a catetere e alla cellulite causate dalla flora microbica tradizionale, alcune infezioni batteriche causate da batteri opportunisti, ad esempio *Pseudomonas* o *Stenotrophomonas*, sono più frequentemente osservate in pazienti affetti da neutropenia. Tra i batteri che tipicamente causano SSTI in pazienti con difetti dell'immunità cellulo mediata si ricordino la *Nocardia* ed i Micobatteri.

La tubercolosi cutanea è rara e rappresenta solo 1-1,5% di tutte le forme di tubercolosi extrapolmonare e può avvenire in seguito ad inoculazione diretta (lesione di tipo verrucoso) o a diffusione ematogena (aspetto di placca cutanea). I micobatteri non tubercolari (non tuberculosis mycobacteria, NTM) rappresentano una causa non frequente di SSTI nei riceventi trapianto di polmone, cuore e rene. Il rischio di infezione nei riceventi SOT sembra essere in relazione all'intensità dell'esposizione ai microbi, acquisiti in ospedale o in comunità e il livello generale di immunosoppressione. *Mycobacterium fortuitum* tipicamente causa noduli cutanei in seguito a inoculazione traumatica. Al contrario *Mycobacterium abscessus* e *Mycobacterium chelonae* causano più frequentemente lesioni cutanee polimorfe e disseminate.

Nocardia può causare malattia cutanea localizzata in pazienti immunocompromessi. Lesioni secondarie a forme disseminate sono frequentemente osservate in pazienti con deficit dell'immunità cellulo mediata, particolarmente nei pazienti riceventi SOT. Le lesioni hanno aspetto eterogeneo, come celluliti, pustule, ascessi o noduli.

Funghi

Esistono due tipi principali di infezioni fungine cutanee nei pazienti immunodepressi: infezioni cutanee primarie e quelle successive a fungemia disseminata. Il principale fattore di rischio è la grave neutropenia. L'aspergillosi

cutanea rappresenta solo l'1%, con la maggior parte dei casi osservati in corso di aspergillosi disseminata, secondo uno studio nazionale francese. Le lesioni cutanee osservate in corso di aspergillosi disseminata, più frequentemente causate da *Aspergillus fumigatus*, sono lesioni di papule eritematose, noduli o pustole disseminate. Al contrario, le lesioni cutanee suppurate e necrotiche sono osservate più frequentemente nel corso di aspergillosi correlate a catetere venoso centrale o a trauma. Le SSTI da Zygomyceti, sono più frequentemente osservate nei pazienti affetti da neoplasie ematologiche, da diabete mellito e solo nel 6% dei casi nei pazienti riceventi SOT. La cute rappresenta la porta di ingresso nel 50% dei casi nel paziente immunocompetente. Le lesioni cutanee sono eterogenee e comprendono celluliti, pustule, fasciti necrotizzanti e placche necrotiche con escara. La Criptococcosi è una malattia usualmente localizzata nel polmone e nel sistema nervoso centrale dei pazienti immunodepressi. La critpococcosi cutanea è osservata nel 10-20% dei casi, soprattutto nel contesto delle forme disseminate. Le lesioni cutanee più osservate sono papule e noduli. Nel corso di fusariosi, le lesioni cutanee sono osservate fino al 70% dei casi, essendo la maggior parte dei pazienti affetti da malattie onco-ematologiche.

»» Diagnosi

L'approccio diagnostico in un paziente immunocompromesso con infezione della cute e dei tessuti molli deve prevedere la complessiva valutazione del livello di rischio del paziente (deficit dell'immunità cellulo mediata, neutropenia, febbre, precedenti trattamenti antibiotici o antifungini, colonizzazione da parte di microrganismi potenzialmente patogeni quali *Enterobacteriaceae MDR*, *P.aeruginosa* e *Candida* spp a livello rettale o vaginale o *Aspergillus* spp a livello nasale). La ricerca dell'agente eziologico responsabile deve essere aggressiva attraverso l'esecuzione di aspirati e/o biopsie della cute e dei tessuti coinvolti per l'esecuzione di esami microbiologici (convenzionali sia microscopici che colturali e nuove metodiche diagnostiche rapide) ed esami citologici o istologici. L'estensione, le caratteristiche e l'evoluzione dell'infezione devono essere valutate attraverso lo scrupoloso esame obiettivo del paziente. Le emocolture rappresentano uno strumento diagnostico fondamentale e devono essere eseguite anche in assenza di febbre. Esami radiologici, quali TC e RMN, quando indicati dal quadro clinico, rappresentano un supporto diagnostico importante (1-3).

»» Considerazioni sulla terapia antibatterica delle SSTI

In generale nel paziente immunocompromesso, soprattutto se neutropenico, tutte le SSTIs devono essere considerate come forme potenzialmente

gravi che richiedono inizialmente un trattamento empirico con antibiotici a largo spettro. La scelta del regime antibiotico deve basarsi sull'epidemiologia locale, sia comunitaria che nosocomiale e la modifica del trattamento iniziale, soprattutto in termini di trattamento mirato e *de-escalation* è legata al miglioramento clinico e ai dati microbiologici. Il trattamento empirico di una SSTI nel paziente immunocompromesso suggerito dalle linee guida ed da altri autori (1-3) deve includere glicopeptidi (in particolare la vancomicina) nell'alto rischio di infezioni da MRSA ed antibiotici attivi nei confronti dei Gram negativi resistenti (piperacillina-tazobactam, carbapenemi anti pseudomonas, cefepime) mentre l'uso di metronidazolo è suggerito nel sospetto clinico di infezione da anaerobi. La durata del trattamento indicata è di 7-14 giorni ma soprattutto nei pazienti neutropenici o con SSTI estese e/o sostenute da patogeni particolari è frequentemente superiore. Il *debridement* chirurgico per il drenaggio di ascessi (alla ripresa midollare nei pazienti neutropenici e piastrinopenici) o nel caso di fasciti necrotizzanti polimicrobiche o mionecrosi associato al trattamento antibiotico è fortemente raccomandato.

►► Considerazioni sul trattamento di batteri MDR e su nuovi antibatterici selezionati

La diffusione della multi-antibiotico resistenza, soprattutto in alcune aree geografiche, e la disponibilità di nuovi antibiotici richiedono nuovi approcci nella scelta del trattamento antibiotico.

Le infezioni clinicamente rilevanti difficili da trattare da Gram positivi e Gram negativi sono in continuo aumento anche nel paziente immunocompromesso e le scelte terapeutiche sono limitate in particolare per il trattamento di MRSA e Gram negativi ESBL produttori e/o resistenti ai carbapenemi.

Tra gli antibiotici attivi nei confronti dei Gram positivi, linezolid (batteriostatico, cautela nelle infezioni batteriemiche da MRSA) e daptomicina (battericida, cautela nelle fasciti necrotizzanti) vengono suggeriti già nelle linee guida (1-3). Tra i nuovi anti-gram positivi, dalbavancina e oritavancina (*long-acting* lipoglicopeptidi), ceftarolina e ceftobiprole (nuove cefalosporine attive nei confronti di MRSA), tedizolid (batteriostatico *long-acting*) possono essere considerate come valide alternative (1-3, 18).

La diffusione della resistenza ai carbapenemi e l'indicazione a ridurre il loro uso, porta a valutare scelte terapeutiche alternative per il trattamento di SSTI sostenute da Enterobatteriacee ESBL produttrici: tigeciclina, (batteriostatica, cautela nelle infezioni batteriemiche) e soprattutto le nuove combinazioni di β -lattamici di seconda generazione con inibitori delle β -lattamasi: ceftolozano-tazobactam, e ceftazidime-avibactam. Il loro

spettro d'azione comprende batteri Gram negativi MDR incluso *P. aeruginosa* ed inoltre ceftazidime-avibactam possiede anche attività nei confronti di Enterobacteriaceae resistenti ai carbapenemi produttrici di *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi (19).

»» Conclusioni

Le SSTI possono presentarsi con quadri clinici così gravi da richiedere ricovero in Terapia Intensiva. Il tempestivo riconoscimento, l'uso precoce ed empirico di una terapia antibiotica ad ampio spettro guidata dalla conoscenza dei fattori di rischio del paziente e dall'epidemiologia locale associati ad un opportuno approccio chirurgico sono essenziali, soprattutto nel paziente immunocompromesso.

»» Bibliografia

1. Esposito S, Bassetti M, Concia E, De Simone G, et al. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother.* 2017; 29: 197-214.
2. Burnham JP, Kollef MH. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr Opin Infect Dis.* 2017; 30: 113-119.
3. Stevens DL, Bisno AL, Chambers H.F et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 147-159.
4. Lopez FA, Sanders CV. Dermatologic infections in the immunocompromised (non-HIV) host. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15: 671-702.
5. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: the Mayo Clinic experience, 1996 to 2009. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: e55-e65.
6. Kotton CN. Skin and soft tissue infections in the transplant population. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10: 387-393.
7. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller LG. Lotan Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34: 633-639.
8. Guarana M, Nucci M. Acute disseminated candidiasis with skin lesions: a systematic review *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 246-225.
9. Horn DL, Freifeld AG, Schuster MG, et al. Treatment and outcomes of invasive fusariosis: review of 65 cases from the PATH Alliance registry. *Mycoses;* 2014, 57: 652–658
10. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis,* 2012; 54 (S1): S23-34.
11. Skiada A, Lanternier F, Groll HA. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica.* 2013; 98: 492-504.
12. Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 629-640.

13. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Serious infections during anti-TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev.* 2009; 8: 266-273.
14. Wasson NJ, Varley CD, Schwab P, Fu R, Winthrop KL. Serious skin & soft tissue infections in rheumatoid arthritis patients taking antitumor necrosis factor alpha drugs: a nested case-control study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 533.
15. Hogewoning AA, Goettsch W, van Loveren H, de Fijter JW, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Skin infections in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2001; 15: 32-38.
16. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet.* 2006; 368: 1365-1376.
17. Tan H-H, Goh CL, Chee-Leok G. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7: 13-29.
18. Khan A, Wilson B, Gould IM. Current and future treatment options for community-associated MRSA infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19: 457-470.
19. van Duin D, Bonomo A. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations *Clinical Infectious Diseases*[®]. 2016; 63: 234-241.

Il burden delle infezioni da *C. difficile* negli immunocompromessi: prima infezione e recidiva

Sara Biagiotti, Antonino Mazzone

UOC Medicina Interna, ASST Ovest Milanese, Ospedale di Legnano

Il *Clostridium difficile* (CD) è un bacillo anaerobio, gram positivo, sporigeno, produttore di tossine che colonizza il 3% degli adulti sani e dal 7 al 25% dei pazienti ospedalizzati. Fu descritto per la prima volta da Finney nel 1893 e successivamente isolato nelle feci di neonati sani e asintomatici nel 1935 da Hall & O'Toole (1). Fu identificato nel 1978 da Bartlett come la principale causa di diarrea associata a trattamenti antibiotici nei Paesi Industrializzati (2).

L'infezione da CD (CDI) non è pertanto una novità nell'ambiente ospedaliero, ma dagli anni 2000 sta raggiungendo proporzioni epidemiche, sta mostrando manifestazioni più severe anche fatali, stanno aumentando i casi di recidiva di malattia, sta preoccupando il possibile sviluppo di resistenza alle terapie antibiotiche e si stanno diffondendo ceppi di CD più virulenti che non colpiscono solo pazienti fragili ma anche pazienti sani in comunità. Dall'altra parte i pazienti ricoverati nelle Medicine Interne dei nostri ospedali sono sempre più anziani, complessi e fragili e come tali più soggetti alle infezioni e con decorso più grave. Narni in un editoriale pubblicato sull'*Italian Journal of Medicine* del 2012 ben descrive le caratteristiche dell'anziano fragile e polipatologico: è un soggetto debole, di età avanzata o molto avanzata, con disabilità a diversi gradi, spesso difficoltà motorie, comorbidità associate (diabete, insufficienza renale cronica, BPCO, malattie ematologiche, malattie oncologiche in trattamento chemioterapico attivo) e instabilità clinica. La fragilità rappresenta una "sindrome biologica caratte-

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: antonino.mazzone@asst-ovestmi.it

rizzata da una riduzione delle riserve e delle resistenze agli stress provocata dal declino cumulativo di più sistemi fisiologici”. Dal punto di vista clinico tale fragilità si traduce in una maggior suscettibilità alle malattie, a decorso atipico e più grave, tendenza a sviluppare complicanze a cascata, ridotta capacità di recupero, frequenti ospedalizzazioni e necessità di cure continuative e più elevata mortalità.

►► Epidemiologia

L'infezione da CD costituisce una delle principali cause di diarrea acquisita in ospedale; colpisce prevalentemente pazienti fragili ospedalizzati con una lunga storia di trattamenti sanitari.

Negli ultimi vent'anni si è assistito ad un drammatico cambiamento nell'epidemiologia del CD in termini di incremento del numero dei casi ed in termini di gravità dei casi sia in Europa che nel Nord America (3, 4). Una patologia prima considerata come un effetto collaterale legato all'uso di antibiotici e facilmente trattabile è oggi associata ad epidemie con incremento di morbilità e mortalità. Accanto ai casi e alle epidemie di CDI acquisite in ospedale in pazienti fragili sono stati descritti sempre più frequentemente casi ed epidemie di CDI acquisite in comunità in pazienti non presentanti i fattori di rischio classici. Una possibile spiegazione è stata il riscontro di ceppi di CD più virulenti (ribotipi 027 e 078), caratterizzati da mutazioni determinanti un'aumentata produzione di tossine e quindi una maggior patogenicità, che causano CDI più gravi, con maggior resistenza alla terapia antibiotica convenzionale e un maggior rischio di ricorrenza di malattia (3-5). I recenti isolamenti del ribotipo 027 si associano ad una più elevata resistenza ai chinolonici rispetto ai primi ribotipi 027 isolati. Tale dato, in associazione alla diffusione in tutto il mondo dell'utilizzo dei chinolonici, potrebbe portare ad una disseminazione di ribotipi 027 resistenti a tali antibiotici (5). Il riscontro in ambito veterinario di ceppi ipervirulenti in bovini, suini, cani e gatti potrebbe indicare la presenza di un serbatoio per i sempre più frequenti casi di CDI acquisiti in comunità (6).

L'allarme è stato recepito anche dal Parlamento Europeo (7) che nel 2014 ha ospitato un convegno di esperti (infettivologi, epidemiologi, esperti di economia sanitaria e microbiologi) proprio per discutere di questa emergenza sanitaria, considerando l'impatto medico ed economico determinato dalla CDI. L'incontro del panel di esperti europei ha coinciso con la pubblicazione di EUCLID (8), uno studio multicentrico prospettico bi-annuale sulla prevalenza della CDI in pazienti ospedalizzati con diarrea. Tale studio ha raccolto dati provenienti da 482 ospedali di 20 paesi in Europa, costituendo il più grande studio europeo in merito, e pone l'attenzione su alcune problematiche di fondo, in particolare la mancata diagnosi di circa 40.000 nuovi

casi ogni anno e i tassi di prevalenza molto più elevati di quelli riportati negli studi passati.

In Italia i dati epidemiologici disponibili provengono da studi su singoli ospedali o piccoli gruppi di ospedali, retrospettivi e con dati di incidenza molto variabili e pertanto i dati epidemiologici risultano non affidabili. In Italia inoltre non esiste un programma di sorveglianza nazionale e solo poche strutture ospedaliere hanno sviluppato un proprio modello specifico per osservare le CDI. Per tale motivo la Società Scientifica FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) nel 2013, in cooperazione con AMCLI, ha programmato, coordinato ed effettuato un programma di sorveglianza nazionale, il FADOI-PRACTICE STUDY (PProspective study for the ACTive search of *Clostridium difficile*) (9), uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico, che ha coinvolto 40 ospedali italiani, allo scopo di determinare l'incidenza delle CDI nei reparti di Medicina Interna in Italia e ottenere informazioni riguardanti l'*outcome* dei pazienti, rischi di ricorrenza e fattori di rischio per CDI. Sono stati arruolati 10.780 pazienti, di cui 5,3% sviluppavano diarrea e 0,96% diarrea da CD. I pazienti con CDI erano significativamente più anziani e più frequentemente di sesso femminile. Più di un terzo dei pazienti provenivano da Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) o da altri reparti ospedalieri. Il 58,3% dei pazienti con CDI aveva avuto un ricovero nei 3 mesi precedenti *vs* solo 23,2% dei pazienti senza CDI. Circa il 70% dei pazienti con CDI avevano ricevuto un antibiotico nelle 4 settimane precedenti lo sviluppo della diarrea *vs* 26,6% nel gruppo senza CDI, di cui 24,3% cefalosporine, 21,9% chinolonici, 15,8% penicilline. L'analisi multivariata dimostra come una precedente infezione da CD sia il maggior predittore di CDI, seguito da recente terapia antibiotica, ospedalizzazione nei 3 mesi precedenti, genere femminile ed età. Il trattamento con inibitori di pompa protonica, l'essere residente in RSA, l'allettamento prolungato, la nutrizione parenterale non arrivano ad avere significatività statistica.

Lo studio PRACTICE quindi conferma quelli che sono i fattori di rischio per CDI acquisito in ospedale, che vengono riconfermati nelle ultime Linee Guida Americane IDSA/SHEA 2017 (12):

- Età >65 anni, ma soprattutto >80 anni.
- Antibioticoterapia ad ampio spettro, in particolare con penicilline, cefalosporine, carbapenemi, chinolonici, clindamicina. Sia lunghe terapie antibiotiche che ripetuti cicli antibiotici aumentano il rischio di CDI. Anche l'esposizione a trattamenti antibiotici molto brevi, come nelle pratiche chirurgiche, mette a rischio di colonizzazione da CD e possibile evoluzione in CDI.
- Condizioni innate o acquisite di ridotte difese immunitarie (pazienti trapiantati, pazienti in trattamenti chemioterapici, pazienti affetti da HIV).

- Comorbidità severa, in particolare insufficienza renale cronica, fibrosi cistica, malattie infiammatorie intestinali, malattie ematologiche, diabete.
- Chirurgia intestinale a carico delle vie biliari e portatori di sondino nasogastrico.
- Ospedalizzazione e durata dell'ospedalizzazione. Più si protrae il ricovero e maggiore è il rischio di sviluppare CDI.
- Terapie con inibitori di pompa protonica e anti-secretori (dato ancora controverso).

I pazienti più fragili sono anche quelli più a rischio di successive recidive di CDI. Le recidive si registrano per il 20% dopo un primo episodio, per il 40% dopo un secondo episodio e per il 60% dopo due o più episodi (10). La maggior parte delle recidive sono causate dallo stesso ceppo di CD d'origine, solo una minoranza di casi rappresenta una nuova infezione (11). Sono più a rischio di recidiva pazienti con precedente episodio di CDI, età >65 anni, sesso femminile, uso concomitante di antibiotici, uso di inibitori di pompa protonica, malattia da CD iniziale severa, utilizzo di farmaci chemioterapici, malattie infiammatorie intestinali, pazienti trapiantati, insufficienza renale cronica, diabete mellito, malattie ematologiche, ipo-gammaglobulinemia o altre forme di compromissione del sistema immunitario. Tali condizioni vanno a caratterizzare il paziente fragile tipico delle nostre medicine interne.

►► Fisiopatologia

Il CD è un batterio sporigeno, le cui spore si trasmettono per via fecale-orale. Tali spore sono presenti ubiquitariamente su oggetti inanimati, sono resistenti ai comuni disinfettanti e possono resistere nell'ambiente per mesi. Terapie antibiotiche alterano il normale microbiota intestinale e permettono alle spore ingerite di germinare, passare alla forma vegetativa, responsabile del danno a carico delle cellule dell'epitelio intestinale. La patogenicità del CD è mediata dal rilascio di due tossine: tossina A o enterotossina che provoca secrezioni intestinali, danno alle mucose e infiammazione; tossina B con effetto citopatico diretto e azione patogena 1000 volte più potente della tossina A. È stata identificata una terza tossina (tossina binaria) anche se il suo ruolo patogenetico non è ancora stato del tutto identificato. Solo i ceppi tossigenici provocano CDI.

►► Clinica

Il quadro clinico della CDI è molto variabile, può andare da pazienti asintomatici, a sindrome diarroica lieve-moderata, fino a casi di colite pseudo-membranosa, colite fulminante, megacolon tossico, perforazione intestinale, stato settico fino all'exitus. Alcuni marcatori di laboratorio quali neutro-

filia, incremento creatinina, ipoalbuminemia, incremento dei lattati, portano a sospettare un quadro severo di CDI.

»» Diagnosi

Prima di descrivere i criteri per la diagnosi di CDI è fondamentale standardizzare alcune definizioni, per poter confrontare correttamente dati provenienti da studi diversi e clinical settings diversi e per ottimizzare la sorveglianza (12).

- Caso di CDI: per porre diagnosi di CDI è necessario avere un paziente con diarrea o megacolon tossico associato a test di laboratorio che conferma la diagnosi (tossina A e/o B positive o ceppo CD tossigenico all'esame colturale), oppure colite pseudomembranosa all'esame endoscopico o all'istologia.
- Caso di recidiva di CDI: caso di CDI (come sopra diagnosticato) che si verifica entro 8 settimane dalla completa risoluzione dei sintomi.
- Caso di CDI correlato all'assistenza sanitaria, insorto in ospedale o in RSA, quando il quadro si manifesta oltre il terzo giorno dopo l'ingresso in reparto.
- Caso di CDI insorto in comunità ma correlato all'assistenza, quando i sintomi insorgono entro 4 settimane dalla dimissione da ospedale o RSA.
- Caso di CDI di origine comunitaria, quando la patologia insorge in comunità o entro 48 ore dall'ingresso in ospedale o RSA.

La diagnosi di CDI deve essere sospettata solo in presenza di feci diarroidiche o in presenza di megacolon. La diagnosi microbiologica si effettua su materiale fecale idoneo (solo feci liquide) e il campione deve essere inviato in laboratorio entro un'ora o conservato a 4°C per non più di 48 ore, altrimenti vi è il rischio di degradazione delle tossine e quindi risultati falsamente negativi. I test che si possono fare per la ricerca del CD e/o dei suoi antigeni o tossine o acidi nucleici sono:

- Test immunoenzimatico per la ricerca delle tossine (EIA). Risente molto delle modalità di conservazione del prodotto e del tipo di kit utilizzato.
- Ricerca dell'antigene glutammato deidrogenasi (GDH). Con tale esame si identifica un antigene comune espresso da tutti i ceppi di CD; è un test rapido (15-45 minuti), non costoso, ma non permette di discriminare tra ceppi tossigenici e non tossigenici (alta sensibilità ma bassa specificità ed alto valore predittivo negativo).
- Tecniche di biologia molecolare tramite PCR per la ricerca di geni codificanti le tossine (NAAT). NAAT è un test rapido con risultato disponibile in circa 2 ore, molto sensibile ma poco specifico, perché individua la presenza del gene che codifica la tossina ma non identifica la reale presenza della tossina nelle feci. Possibile sovra-diagnosi nei portatori asintomatici se usato da solo e soprattutto su pazienti con probabilità pre-test bassa.

- Esame colturale e coltura tossinogenica. È il metodo più sensibile e in terreno selettivo anche molto specifico perché identifica i ceppi produttori di tossine. A causa del tempo richiesto per l'esecuzione (48-72 ore) non può essere usato per screening, ma ha una fondamentale valenza epidemiologica.

Al momento non esiste un test gold standard per la diagnosi di CDI. Le Linee Guida Europee ESCMID 2016 (13) e Americane IDSA/SHEA 2017 (12) concordano nell'utilizzo di un algoritmo multistep, associando un metodo più sensibile e uno più specifico.

Secondo le Linee Guida Europee ESCMID 2016 sono consigliati due possibili algoritmi a 2 steps:

- Nel 1° algoritmo il 1° step prevede l'esecuzione di un test molto sensibile (test di biologia molecolare o/e GDH) e il 2° step un test molto specifico (ricerca tossine) (*Figura 1*).
- Nel 2° algoritmo il 1° step consiste nell'eseguire sia un test molto sensibile come GDH sia la ricerca delle tossine (*Figura 2*).

Le Linee Guida Americane IDSA/SHEA 2017 concordano con quelle Europee ESCMID 2016 sulla necessità di un approccio diagnostico multistep, ma basato sulla probabilità pre-test:

- Se probabilità pre-test bassa, eseguire la ricerca delle tossine come parte di un algoritmo multistep (GDH + ricerca tossina, oppure GDH + ricerca

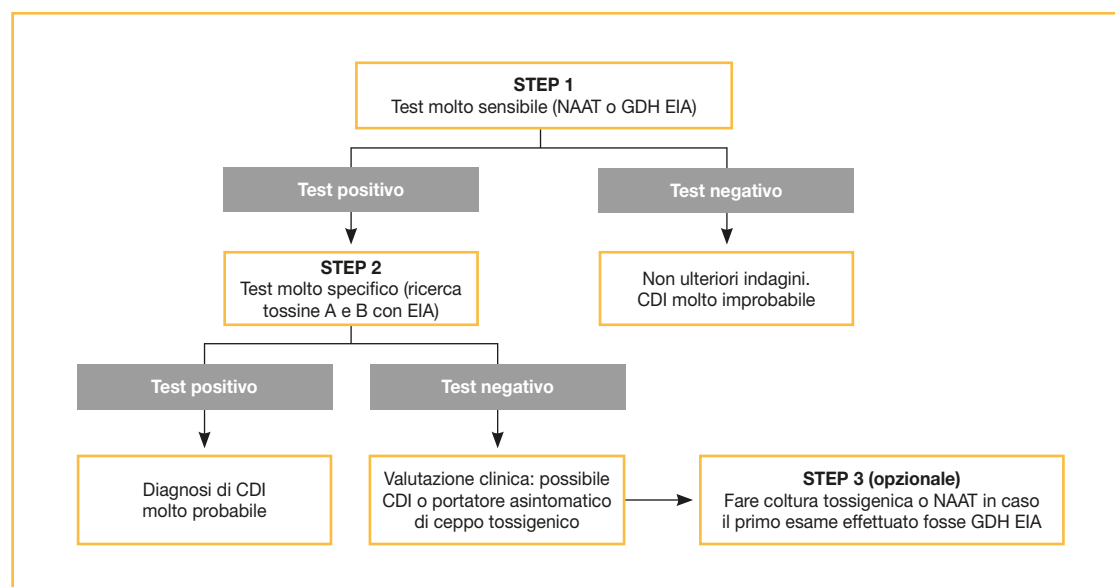


Figura 1 - 1° algoritmo diagnostico multistep secondo le Linee Guida Europee ESCMID 2016. Il 1° step prevede l'esecuzione di un test molto sensibile (test di biologia molecolare o/e GDH) e il 2° step un test molto specifico (ricerca tossine).

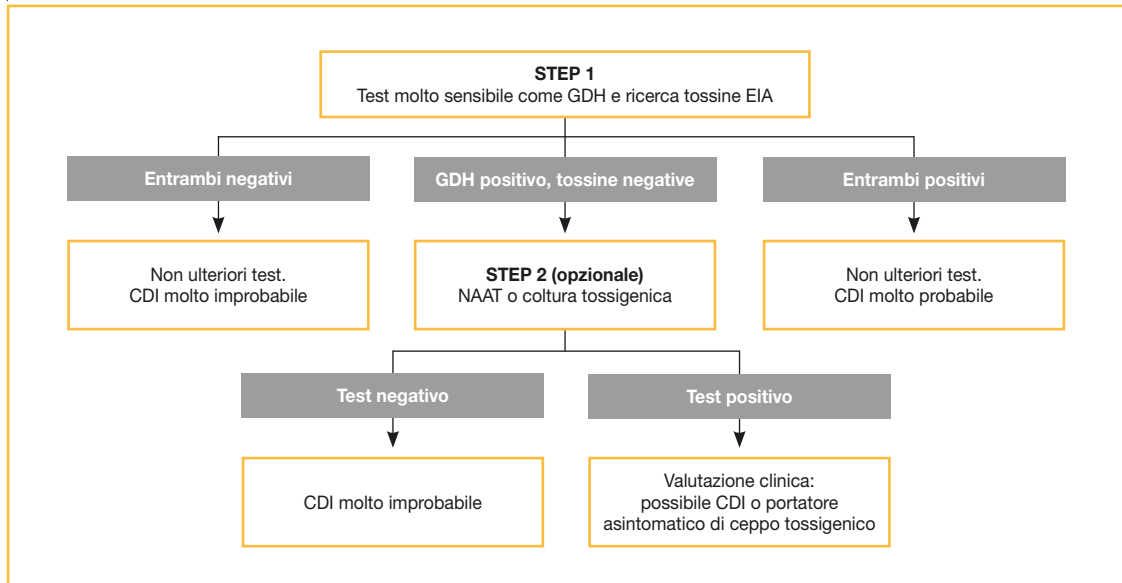


Figura 2 - 2° algoritmo diagnostico multistep secondo le Linee Guida Europee ESCMID 2016. 1° step consiste nell'eseguire sia un test molto sensibile come GDH sia la ricerca delle tossine.

tossina guidata dal NAAT, oppure NAAT + ricerca tossina) piuttosto che eseguire solo NAAT (rischio di falsi positivi).

- Se probabilità pre-test alta, ovvero si stanno testando pazienti che mostrano i noti fattori di rischio per lo sviluppo di CDI, si può procedere o solo con NAAT oppure con la ricerca della tossina come parte di un algoritmo multistep.

Le Linee Guida Europee ESMID 2016 e IDSA/SHEA 2017 sottolineano anche altri aspetti importanti dal punto di vista diagnostico:

- In corso di epidemia da CD fondamentale fare la coltura e NAAT.
- Non ripetere il test nello stesso setting clinico, a meno di peggioramento del quadro.
- Non ripetere il test per documentare l'avvenuta guarigione, ma ci si basa solo sulla clinica.

»»» Terapia

Dalle Linee Guida Europee ESCMID 2013 (14) e Americane IDSA/SHEA 2017 (12).

»»» Norme generali

- Appena individuato un nuovo caso di CDI fondamentale l'isolamento da contatto e l'igiene delle mani.

- Non trattare portatori asintomatici.
- Se possibile interrompere terapie antibiotiche in corso; se non possibile restringerne lo spettro.
- Iniziare la terapia antibiotica per CD anche se non ancora disponibile il risultato del test diagnostico, se il sospetto clinico è molto forte.

»» Terapia antibiotica specifica per 1° episodio

Scegliere il tipo di terapia antibiotica in base alla gravità del quadro clinico. A tale proposito le Linee Guida si discostano lievemente l'una dall'altra. In caso di forme lievi le Linee Guida Americane IDSA/SHEA 2017 consigliano come prima scelta vancomicina 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni oppure fidaxomicina 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni, lasciando come seconda scelta metronidazolo 500 mg 3 volte al giorno per 10 gg per la potenziale neurotossicità. Le Linee Guida Europee ESCMID 2013 invece propongono come prima scelta metronidazolo 500 mg 3 volte al giorno per 10 giorni. In caso di malattia severa invece entrambe le Linee Guida concordano nell'uso di vancomicina 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni oppure fidaxomicina 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni. In caso di malattia molto grave o fulminante le Linee Guida Americane considerano terapia con vancomicina 500 mg 4 volte al giorno per os o per sondino nasogastrico associata a metronidazolo 500 mg 3 volte al giorno ev. Considerare instillazioni rettali di vancomicina se ileo paralitico.

In caso di mancata risposta alla terapia medica, nei casi gravi di ileo paralitico, considerare approccio chirurgico.

»» Terapia antibiotica nelle recidive

In caso di recidiva il tipo di terapia dipende dalla terapia intrapresa in precedenza, dalla gravità dell'episodio e dal numero di ricadute avute. Secondo le Linee Guida Americane IDSA/SHEA 2017 se prima recidiva e precedente trattamento con metronidazolo avviare vancomicina oppure fidaxomicina agli schemi classici; se invece il paziente è già stato trattato con tali farmaci al primo episodio allora valutare vancomicina 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni e poi tapering oppure fidaxomicina 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni. Dalla seconda recidiva in poi valutare trattamenti con vancomicina 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni e poi tapering settimanale della vancomicina oppure vancomicina 125 mg 4 volte al giorno per 10 gg seguita da rifaximina 400 mg 3 volte al giorno per 20 giorni, oppure fidaxomicina 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni. Le Linee Guida Europee ESCMID 2013 invece consigliano se prima recidiva lieve-moderata vancomicina 125 mg 4 volte al giorno per 10 gg o fidaxomicina 200 mg 2 volte al giorno per

10 giorni; oltre la seconda recidiva vancomicina 125 mg 4 volte al giorno per 10 giorni seguita da un regime pulsato o tapering, oppure fidaxomicina 200 mg 2 volte al giorno per 10 giorni.

La fidaxomicina è un macrolide poco assorbito a livello intestinale, ha azione battericida (non batteriostatica come vancomicina e metronidazolo) ed ha uno spettro di azione più stretto, determinando perciò una minor distruzione della normale flora batterica intestinale; il suo utilizzo si associa pertanto ad un minor rischio di recidive, ma ha costi maggiori (15).

»» Terapie alternative per pazienti con recidive

- *Trapianto di feci*: per pazienti con multiple recidive di CDI sembra molto promettente il trapianto fecale. Si tratta di una terapia emergente; sono in corso di studio i dosaggi, la via di somministrazione più efficace (capsule *per os*, capsule tramite sondino nasogastrico, somministrazione tramite endoscopia, clismi per via rettale) e quali popolazioni potrebbero beneficiare di tale approccio terapeutico. In letteratura sono segnalati molti casi aneddotici sull'efficacia del trapianto di feci nelle ricorrenze di CDI, ma il primo studio prospettico randomizzato che confronta trapianto di feci con terapia antibiotica standard risale al 2013 (16). Dal 2013 al 2016 altri 4 studi randomizzati sono stati pubblicati su tale argomento (17-20) ad indicare il grande interesse. In corso di attenta valutazione anche la selezione dei donatori e i potenziali rischi per i pazienti immunocompromessi, anche se sembra una pratica con rare complicanze infettive (21, 22).
- *Anticorpo monoclonale bezlotoxumab*: altra possibile strategia di gestione della CDI è l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale bezlotoxumab contro la tossina B del CD che riduce le recidive di CDI in associazione alla terapia antibiotica mirata. Gli studi MODIFY I e II hanno portato all'approvazione di tale farmaco da parte dell'FDA nel 2016 per la prevenzione della recidiva di CDI in pazienti ad elevato rischio di recidiva, in particolare pazienti con precedente CDI e oltre 65 anni (15, 23, 24).
- Non vi è sufficiente evidenza a supporto dell'utilizzo dei probiotici né per la terapia, né per la prevenzione di CDI.
- Non vi sono dati sufficienti a supporto di una terapia di "prevenzione" con antibiotici mirati per CD in caso di necessità di intraprendere una terapia antibiotica ad ampio spettro in pazienti con precedenti episodi di CDI.
- Non vi sono dati sufficienti a raccomandare una terapia più lunga in paziente con CDI che devono proseguire una terapia antibiotica ad ampio spettro.
- Fondamentale l'uso giudizioso degli antibiotici e "*antibiotic stewardship*" come mezzo di prevenzione.

▄▄ Bibliografia

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child*. 1935; 49: 390-402.
2. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med*. 1978; 298: 531-534.
3. Ghose C. *Clostridium difficile* infection in the twenty-first century. *Emerg Microbes Infect*. 2013; 2: 1-8.
4. SIMPIOS-Società Italiana Multidisciplinare per la Prevenzione delle Infezioni nelle Organizzazioni Sanitarie. Prevenzione e Controllo delle infezioni da *Clostridium difficile*. *GImPIOS*. 2011; 2: (Suppl.)
5. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2433-2441.
6. Songer JG, et al. *Clostridium difficile*: an important pathogen of food animals. *J Anaerobe*. 2006; 12: 1-4.
7. CDI Europe, the European Hospital and Healthcare Federation (HOPE). *Clostridium Difficile* infection in Europe. A CDI Europe Report. 2014 <http://www.hospitalhealthcare.com/zone/hope>
8. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 1208-1219.
9. Cioni, et al. Epidemiology and outcome of *Clostridium difficile* infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16: 656.
10. Baxter R et al. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 44-50.
11. Ofosu A. *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies. *Ann Gastroenterol*. 2016; 29: 147-154.
12. McDonald, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*, 2018; 66: e1-e48.
13. Crobach MJT, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 22: S63eS81.
14. Debast SB, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl. 2): 1-26.
15. Hopkins RJ, Wilson RB. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* colitis: a narrative review. *Gastroenterology Report*. 2018; 6: 21-28.
16. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013; 368: 407-415.
17. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 835-843.

18. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 1515-1522.
19. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315: 142-149.
20. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 609-616.
21. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 1065-1071.
22. Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1367.
23. Bartlett JG. Bezlotoxumab - a new agent for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017; 376: 381-382.
24. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017; 376: 305-317.

Il Citomegalovirus nei pazienti oncoematologici

Marta Stanzani

University of Bologna

»» Introduzione

L'infezione da Citomegalovirus (CMV) è ancora oggi una delle infezioni più rilevanti e più frequenti dopo Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche Allogene (TCSEA) (1-4). Il rischio di riattivazione del virus dopo trapianto e l'eventuale sviluppo di malattia dipende da diversi fattori come il tipo di donatore, il regime di condizionamento utilizzato per il TCSEA, la prevenzione e il trattamento della GVHD (*graft versus host disease*) (2, 5, 6). La metodica diagnostica più utilizzata per il rilevamento del CMV è la sua quantificazione genomica tramite PCR per la quale, nonostante i molti tentativi di standardizzazione, ancora oggi permangono differenze significative tra i diversi laboratori (7). Nel TCSEA l'approccio standard per il *management* del CMV è quello di iniziare una terapia antivirale *pre-emptive* in presenza di una viremia significativa in quanto una strategia profilattica con gli agenti più comunemente usati è difficilmente attuabile essendo farmaci con un elevato rischio di mielotossicità (8).

Nonostante queste nuove strategie diagnostiche, la riattivazione del virus può ancora progredire a malattia citomegalica e, generalmente, quando questo accade, è particolarmente severa. Per questa ragione sono stati sviluppati sia nuovi farmaci che sono in grado di inibire la replicazione virale e sono ben tollerati anche dai pazienti sottoposti a TCSEA, sia approcci immunologici, come anticorpi monoclonali, vaccini e terapie cellulari per cercare di contrastare il virus.

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: marta.stanzani2@unibo.it

►► Fattori di rischio per riattivazione CMV

La riattivazione del CMV dopo TCSEA è associata a morbidità e mortalità significative (4, 9-11). Il maggior rischio di riattivazione è presente nei pazienti sieropositivi (40-80% di riattivazioni) soprattutto se ricevono cellule da un donatore sieronegativo ed è praticamente inesistente in caso di trapianto tra paziente e donatore sieronegativi (12), mentre pazienti sieronegativi che ricevono cellule da donatore sieropositivo hanno un rischio di circa il 30% di sviluppare un'infezione primaria (13-18). Altri fattori di rischio per una riattivazione precoce di CMV includono la somministrazione di alte dosi di corticosteroidi, l'infusione di cellule del donatore deplete di linfociti T, lo sviluppo di GVHD post-trapianto e l'utilizzo di un donatore HLA *mismatched* o non-correlato (13). Invece, il rischio di riattivazione tardiva del CMV è associato significativamente all'aver presentato riattivazioni precedenti, allo sviluppo di GVHD, al tipo di donatore, all'utilizzo di donatori sieronegativi, al tipo di trapianto (trapianto da cordone ombelicale [CO] e con deplezione T cellulare) e al tipo di patologia ematologica (malattie linfoidi) (19, 20).

►► Management diagnostico

La riattivazione del CMV consiste nel rilevamento della replicazione del virus tramite il ritrovamento del suo acido nucleico o delle sue proteine nel sangue o in altri fluidi e tessuti, replicazione mediata dal complesso enzimatico CMV-terminasi (UL51, UL56, e UL89) (21, 22). La sorveglianza seriale della quantificazione genomica del CMV tramite *polymerase chain reaction* (PCR) su sangue periferico è, attualmente, l'approccio unanimemente utilizzato per il controllo dell'infezione da CMV dopo TCSEA (23). Anche se non è ancora stato chiarito quale sia la corretta frequenza di rilevamento della viremia da CMV, questa viene generalmente testata settimanalmente fino al giorno +100 dopo il trapianto (24). Inoltre, sebbene non sia ancora stato identificato quale sia il limite di carica virale per iniziare un trattamento *pre-emptive*, più comunemente è raccomandato l'inizio di un trattamento in un *range* tra 500 e 10.000 copie/mL in pazienti standard (5, 23, 25, 26), mentre, per pazienti ad alto rischio (trapianti T-depleti e trapianti da CO) è preferibile affidarsi ad un *range* ancora più basso (5). Il Fred Hutchinson Cancer Research Center, per esempio, raccomanda di iniziare la terapia *pre-emptive* quando il paziente presenta una viremia di 1.000 copie/mL dopo il giorno +100 dal trapianto, di iniziare anche con 500 copie/mL o con un incremento di cinque volte prima del giorno +100, di considerare anche una viremia di 100 copie/mL in pazienti che ricevono alte dosi di corticosteroidi o deplezione linfocitaria, e di iniziare una terapia *pre-emptive* per qualunque positività in caso di trapianto da CO (27).

►► Manifestazioni cliniche

La presenza di una viremia nel sangue è generalmente asintomatica o accompagnata da sintomi generici come la febbre. Se, invece, siamo in presenza di manifestazioni cliniche compatibili con disfunzione d'organo (28) e ad isolamento del virus da tessuti specifici si può parlare di malattia citomegalica che può manifestarsi più comunemente come una polmonite, epatite, colite, retinite ed encefalite (13, 27, 29, 30). La malattia citomegalica si presenta solamente nel 5% dei pazienti che vengono gestiti con una strategia *pre-emptive* (31). La probabilità di progredire ad una vera e propria malattia correla sia con la carica virale iniziale nel sangue (>20.000 copie/mL) e la presenza di leucopenia (<3.000 leucociti/mm³) (32), sia con la durata della viremia. Infatti, viremie che durano più di due settimane nonostante la terapia specifica hanno un aumentato rischio di progredire a malattia (HR 10.539) ed un'aumentata *Transplant Related Mortality* (TRM) a 100 giorni dal trapianto (HR 8.435) (33).

Alcuni pazienti possono presentare la malattia citomegalica in assenza di viremia, soprattutto in presenza di manifestazioni cliniche correlabili a gastroenterite oppure retinite (34), fenomeno dovuto probabilmente al controllo immunomediato del virus al di fuori dell'organo colpito. La negatività nel sangue, purtroppo, spesso causa un ritardo dell'inizio del trattamento e, quindi, una minore probabilità di guarigione dall'infezione.

Fortunatamente, nonostante la difficoltà diagnostica della malattia citomegalica, vi è un calo nell'incidenza di infezioni fatali, probabilmente dovuto al miglioramento della sensibilità diagnostica ed all'efficacia dei trattamenti specifici (31, 35). Purtroppo, però, quando il virus causa infezione in organi sensibili, come i polmoni, la mortalità è ancora oggi molto alta e può arrivare fino al 60% (29, 30, 35). In effetti, la riattivazione del CMV è ancora oggi associata con un aumento significativo della *Non Relapse Mortality* (NRM) (36, 37) dopo trapianto, specialmente se il paziente presenta un'alta carica virale (24). Inoltre, l'aumentata mortalità durante la riattivazione/malattia citomegalica è, spesso, associata a sovrainfezioni soprattutto di origine batterica o fungina (38, 39), dovute sia all'immunosoppressione provocata dal trapianto e dall'infezione virale stessa, sia ai trattamenti somministrati per il trattamento dell'infezione da CMV che possono causare neutropenie più o meno prolungate.

►► Relazione tra CMV e trapianto

Riattivazione del CMV e sviluppo di GVHD

La GVHD è una complicanza frequente del TCSEA in cui i linfociti T del donatore riconoscono come "straniere" le cellule del paziente ed innescano una reazione immune acuta, più o meno severa con possibile conseguente

aumento della morbilità e mortalità da trapianto. Da più di trent'anni è stata dimostrata una correlazione tra la GVHD e la riattivazione del CMV (40), probabilmente dovuta all'uso di corticosteroidi e altri immunosoppressori durante la reazione alloimmune e all'effetto immunosoppressivo intrinseco della GVHD stessa. Questi concetti hanno trovato riscontro anche in studi più recenti (41, 42), che hanno anche suggerito come l'infezione da CMV potrebbe aumentare il rischio di sviluppo di GVHD grazie all'azione pro-infiammatoria della replicazione virale nei tessuti (41, 43, 44). È importante notare come lo sviluppo di GVHD in pazienti sieropositivi per CMV sia associata ad un aumento della NRM ed una diminuzione dell'*Overall Survival* (OS) post-trapianto (9, 45).

La riattivazione del CMV e la ricaduta della malattia ematologica

I primi studi che teorizzavano un effetto anti-leucemico dell'infezione da CMV dopo TCSEA risalgono agli anni ottanta (46), ma, più tardi, è apparso evidente che il vantaggio ottenuto dall'eventuale diminuzione della percentuale di ricaduta della malattia ematologica veniva cancellato dall'aumento della NRM e dalla diminuzione dell'OS (14, 47-49), dato dimostrato anche più recentemente dal *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) che ha analizzato più di 9.000 pazienti sottoposti a TCSEA tra il 2003 e il 2010 (4).

L'effetto anti-leucemico dovuto alla riattivazione del virus potrebbe essere dovuto a diversi meccanismi immunologici:

1. La presenza di GVHD, soprattutto cronica (15) che potrebbe indurre una *graft versus malignancy*, anche se alcuni studi hanno dimostrato che l'effetto protettivo sulla ricaduta della malattia ematologica è indipendente dall'insorgenza di GVHD (47, 48);
2. L'attivazione di cellule *natural killer* che potrebbero produrre un recupero immunologico più rapido con attività anti-leucemica (14, 50);
3. L'attivazione di cellule T gamma-delta con attività anti-leucemica (51, 52);
4. L'insorgenza di un effetto *graft versus virus* in quanto cellule leucemiche residue potrebbero veicolare il CMV e diventare il bersaglio di cellule T citotossiche del donatore (53).

La riattivazione del CMV e la non-relapse mortality

Molti studi hanno mostrato come la riattivazione del CMV sia associata ad un calo dell'OS dovuta alle complicanze correlate direttamente e indirettamente al virus (NRM) (9, 14, 47-49, 54, 55). Queste complicanze sono rappresentate da:

1. Infezioni batteriche e fungine probabilmente dovute alla frequente mielotossicità della terapia anti-virale (ganciclovir e valganciclovir) che può provocare neutropenia e, quindi, esposizione alle infezioni;

2. Insufficienza renale, anch'essa dovuta al potenziale tossico dei farmaci anti-virali come foscarnet e cidofovir e all'interazione di questi farmaci con gli inibitori della calcineurina;
3. Sviluppo di GVHD acuta;
4. Infezione citomegalica ricorrente/refrattaria (33).

►► Profilassi e Trattamenti

Profilassi

Il farmaco generalmente utilizzato per la profilassi dell'infezione da CMV è il valganciclovir, profarmaco del ganciclovir ad uso orale, che agisce distruggendo il DNA del virus e, quindi, inibendone la replicazione (56). Sebbene il ganciclovir (57, 58) e il valganciclovir (5, 27) siano usati normalmente nei trapianti di organo solido (59-60) come profilassi dell'infezione da CMV, questo non è possibile nel TCSEA a causa della loro elevata tossicità ematologica che può provocare prolungate mielosoppressioni. Infatti, circa il 30% dei pazienti trattati con ganciclovir o con il suo profarmaco presenta una neutropenia severa con conseguente sviluppo di altre infezioni e incremento della mortalità da trapianto (9, 61). Uno studio multicentrico americano condotto per testare l'efficacia delle basse dosi di valganciclovir durante i primi sei mesi dopo il TCSEA, non ha dimostrato alcun beneficio rispetto a pazienti che assumevano il placebo (62). Inoltre, l'utilizzo di valganciclovir per lungo tempo potrebbe portare allo sviluppo di resistenza al farmaco stesso, sebbene vi siano solo esperienze limitate (63-67).

Per queste ragioni è preferibile una strategia *pre-emptive* (68) rispetto a quella profilattica, tramite la sorveglianza microbiologica del virus, prima mediante la CMV antigenemia e, attualmente, con la PCR, per iniziare o meno un trattamento specifico allo scopo di prevenire lo sviluppo di una malattia clinicamente rilevante e di minimizzare gli aspetti tossici farmacologici (5, 27, 68). Questa strategia ha portato ad una riduzione nell'incidenza della malattia citomegalica (6, 35), sebbene la riattivazione del CMV dopo TCSEA rimanga associato ad una mortalità significativa (3, 4).

Per l'elevata prevalenza della sieropositività al CMV della popolazione mondiale, tutte le formulazioni di immunoglobuline umane contengono titoli significativi anti-CMV. Nonostante questo la somministrazione di immunoglobuline umane è risultato essere non efficiente come profilassi e, quindi, non è generalmente raccomandata la loro somministrazione nel *setting* di prevenzione nel TCSEA (18, 69).

Trattamenti standard

Negli ultimi 20 anni ci sono stati pochi progressi per quanto riguarda il trattamento del CMV e solo quattro farmaci antivirali sono tutt'ora approvati dal-

l'FDA (Food and Drug Administration): ganciclovir (1989), foscarnet (1991), cidofovir (1996) e valganciclovir (2001). A questi vanno aggiunte le immunoglobuline e le immunoglobuline iperimmuni specifiche per il CMV (*Tabella 1*). Il ganciclovir e il valganciclovir rappresentano la prima linea di trattamento usato nella strategia *pre-emptive* (56, 70, 71). Mentre si pensava che fosse necessario somministrare ganciclovir per via endovenosa in pazienti con GVHD intestinale o gastroenterite da CMV per il possibile poco assorbimento del farmaco, recenti studi hanno dimostrato che il valganciclovir è assorbito anche in questi casi offrendo una protezione adeguata (56, 72). Siccome però alcuni pazienti sviluppano la riattivazione del CMV nel momento del recupero granulocitario post-trapianto e sono, quindi, estremamente suscettibili alla mielotossicità, spesso è preferibile l'utilizzo di altri farmaci che non presentano questa tossicità, come foscarnet e cidofovir (73, 74) che, però, sono disponibili solamente nella formulazione endovenosa. Questi farmaci presentano, inoltre, una significativa tossicità renale che viene incrementata dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci nefrotossici, come gli inibitori della calcineurina, alcuni antibiotici e antifungini (75).

Un'altra opzione terapeutica è la combinazione dei farmaci sopra elencati con l'immunità passiva, cioè la somministrazione di immunoglobuline umane generiche oppure con quelle iperimmuni specifiche anti-CMV (76, 77), che è un siero policlonale con reattività anti-CMV isolato dal plasma di donatori sani. Dal momento che vi è un'elevata prevalenza di sieropositività al CMV, tutte le formulazioni di immunoglobuline umane contengono alti titoli di anticorpi anti-CMV, ma, nonostante questo, la loro somministrazione viene generalmente consigliata solamente in pazienti che presentano una ipogammaglobulinemia severa (35, 69, 78).

Tabella 1 - Terapie standard per il CMV.

Antivirale	Meccanismo d'azione	Tossicità comune
Ganciclovir Valganciclovir	È un analogo nucleosidico che inibisce competitivamente la DNA polimerasi UL54 e, quindi, la replicazione virale.	Mielotossicità
Foscarnet	È un analogo pirofosfato che inibisce la DNA polimerasi UL54 bloccando l'allungamento del DNA del virus.	Tossicità renale
Cidofovir	È un analogo nucleotidico che inibisce competitivamente la DNA polimerasi UL54 causando la prematura terminazione della sintesi del DNA virale.	Tossicità renale
Immunoglobuline umane Immunoglobuline iperimmuni	Aumentano i livelli di anticorpi anti-CMV.	Reazioni infusionali

Resistenza al trattamento

La resistenza ai trattamenti farmacologici per il CMV si deve sospettare quando il trattamento fallisce dopo due settimane di somministrazione a dosi appropriate e può essere causata da diversi fattori, come la loro somministrazione a dosi ridotte per cercare di ridurre la tossicità. Infatti, molte mutazioni virali emergono durante prolungate esposizioni a dosi subottimali di ganciclovir, foscarnet e cidofovir (63, 64, 67). Le mutazioni della proteinchinasi UL97 che media la fosforilazione del ganciclovir alla forma attiva che, a sua volta, inibisce l'attività della DNA sintetasi del virus, conferiscono una resistenza al ganciclovir (79), mentre le mutazioni di UL54 della DNA polimerasi del virus, che è anche il target di foscarnet e cidofovir, conferiscono resistenza a questi farmaci ma spesso anche a ganciclovir per un fenomeno di cross-resistenza (63, 79).

Sembra che l'incidenza di resistenza primaria al ganciclovir o valganciclovir sia presente in circa il 5% dei pazienti sottoposti a TCSEA convenzionale rispetto al 15% dei pazienti sottoposti a trapianto aploidentico (62, 80), ma ulteriori studi sono necessari per comprendere appieno i meccanismi di sviluppo di resistenze ai farmaci antivirali per il CMV.

Nuovi trattamenti

L'ideale per la profilassi dei pazienti sieropositivi o sieronegativi con donatore sieropositivo sarebbe quello di poter utilizzare un farmaco efficace e con pochi effetti collaterali. Recentemente è stato pubblicato un trial clinico multicentrico, randomizzato con placebo, in cui è stato somministrato per la profilassi dell'infezione da CMV dopo TCSEA in pazienti sieropositivi un nuovo farmaco antivirale, letermovir. Letermovir agisce inibendo la replicazione del CMV tramite il suo legame con le componenti del complesso dell'enzima CMV-terminasi (UL51, UL56) (81, 82). Letermovir ha dimostrato di essere altamente efficace, presentando pochi effetti collaterali di rilievo e non essendo associato a mielosoppressione, e di produrre una diminuzione significativa della mortalità fino a 24 settimane dal trapianto rispetto al placebo. Inoltre, durante la somministrazione del farmaco non è stata osservata alcuna nefrotossicità, nonostante nella sua formulazione endovenosa fosse usata la ciclodestrina, e nessun incremento dei livelli degli inibitori di calcineurina nonostante vengano entrambi metabolizzati dal citocromo CYP3A. Inoltre, sono proprio i pazienti considerati a maggior rischio di sviluppo di malattia citomegalica, come i pazienti con una ricostituzione immune ritardata o in trattamento per GVHD, che si avvantaggiano maggiormente della profilassi con letermovir che è un farmaco disponibile sia come formulazione orale, sia endovenosa utile per quei pazienti con GVHD intestinale severa che non possono avere un assorbimento orale ideale ma che sono ad alto rischio di replicazione virale (83). Tutte queste caratteri-

stiche insieme al fatto che letermovir non abbia cross-resistenza con altri trattamenti antivirali, come ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir (84, 85), conferiscono al farmaco un interessante profilo, nonostante la sua attività sia limitata al CMV. Inoltre, sebbene sia possibile lo sviluppo di resistenze al farmaco durante la sua somministrazione dovute alle mutazioni di UL56, queste mutazioni rimangono generalmente comunque suscettibili al ganciclovir (6, 87).

Un altro farmaco che è stato valutato per la profilassi del CMV dopo TCSEA è *Maribavir* che è un inibitore di UL97, protein chinasi virale. Il farmaco mostra attività *in vitro* contro ceppi resistenti al ganciclovir e al cidofovir (88), però è risultato non essere in grado di prevenire la riattivazione e la progressione dell'infezione, nè di determinare un minor numero di inizio di terapie *pre-emptive* anti-CMV (89).

Infine, *Brincidofovir* è una formulazione orale di cidofovir con diminuita nefrotossicità che, sebbene abbia mostrato iniziali dati promettenti, non ha dimostrato di essere in grado di poter ridurre l'incidenza di infezioni da CMV a 24 settimane dal trapianto (90, 91) (*Tabella 2*).

Anche sul fronte dell'immunità passiva vi è un'alternativa alla somministrazione di immunoglobuline rappresentata da un anticorpo monoclonale IgG1 anti-CMV che blocca sia gB sia il complesso gH7gL7U128/U130/U131 inibendo l'infettività del virus (CSJ148) (92) e che ha mostrato in piccoli studi di essere efficace e sicuro (93). Studi successivi sono necessari per dimostrarne la reale efficacia e fattibilità.

Immunizzazione attiva anti-CMV

Le vaccinazioni anti-CMV agiscono stimolando le cellule T specifiche anti-CMV e, sebbene la presenza di immunodepressione anche severa, sono risultate essere efficaci in piccoli studi anche post-TCSEA.

Il vaccino bivalente ASP0113 consiste di due plasmidi che codificano per la fosfoproteina 65 (pp65), target della risposta cellulare T al virus, e per la glicoproteina di superficie B (gB) che rappresenta un target anticorpale (94, 95). In uno studio di fase II, ASP0113 ha mostrato in pazienti sottoposti a TCSEA di ridurre significativamente l'incidenza di viremia rispetto al placebo, di aumentare il tempo allo sviluppo della prima viremia, di aumentare la probabilità di non presentare una viremia nel primo anno dopo il trapianto.

Tabella 2 - Nuovi trattamenti per la profilassi della riattivazione del CMV dopo TCSEA.

Bibliografia	Anno	Numero pazienti	Farmaco	Controllo	Sorgente CS	Efficacia
Marty	2011	681	Maribavir	Placebo	PB, BM, CB	No
Marty	2016	452	Brincidofovir	Placebo	PB, BM, CB	No
Marty	2017	565	Letemovir	Placebo	PB, BM, CB	Sì

to, di diminuire la durata della viremia e di diminuire il numero di episodi di riattivazione del CMV; nessuno beneficio era evidente nei pazienti che avevano iniziato una terapia anti-CMV (96).

Il vaccino peptidico combinato CMPepVax è composto da un epitopo di cellule T CD8+ ristretto per HLA-A*0201 fuso con l'epitopo P2 della tossina del tetano. Inoltre, possiede un agonista del Toll-like receptor 9 che funge da adiuvante. Il vaccino stimola le cellule CD8+ dirette contro pp65 e aumenta l'immunità NK attraverso la componente adiuvante (97). Un trial monocentrico di fase I su 36 pazienti sottoposti a TCSEA ha mostrato che CMPepVax è ben tollerato, non presenta effetti collaterali di rilievo, diminuisce significativamente l'incidenza di riattivazioni da CMV, accorcia la durata di un eventuale trattamento ed è associato ad un miglioramento significativo della mortalità libera da *relapse* ($P=0,015$) (97). Inoltre, i pazienti che avevano ricevuto il vaccino avevano un maggior incremento di linfociti T anti-CMV specifici.

Terapia cellulare

Un altro approccio terapeutico non farmacologico per la gestione del CMV nel TCSEA è lo sviluppo di immunità adattativa specifica anti-CMV utilizzando linfociti T citotossici anti-CMV (98, 99). I linfociti T specifici anti-CMV possono essere selezionati direttamente da un donatore sieropositivo, possono andare incontro ad espansione in laboratorio e possono essere inoculati nel paziente conferendogli teoricamente un recupero immunologico contro il virus più rapido dopo l'attecchimento. Questo approccio, che è stato testato per lo più in piccoli studi monocentrici, è risultato essere ben tollerato, con minimi rischi di incrementare l'incidenza di GVHD, e senza reazioni avverse serie correlate all'infusione delle cellule (100-103). Questo tipo di approccio ha anche evidenziato un beneficio per le infezioni più severe resistenti alla terapia farmacologica, mostrando anche la capacità di prevenire la ricorrenza della malattia e diminuendo significativamente l'utilizzo e la durata della terapia antivirale (101-104). In genere, però, vengono esclusi da questi studi i pazienti con GVHD, che sono anche i soggetti maggiormente a rischio di riattivazione del CMV e di sviluppo di complicanze correlate all'infezione, e possono essere attuate queste metodiche solamente in pazienti che abbiano un donatore sieropositivo escludendo i trapianti da cordone ombelicale, che sono i trapianti a maggior rischio di riattivazione, e i trapianti da donatore CMV sieronegativo.

»» Bibliografia

1. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten years' experience. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4: 1119-1132.

2. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J. Infect. Dis.* 1986; 153: 478-488.
3. Ljungman P, et al. Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59: 473-481.
4. Teira P, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016; 127: 2427-2438.
5. Green ML, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1687-1699.
6. Marty FM, et al. Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis protects against cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort analysis. *Blood.* 2007; 110, 490-500.
7. Preiksaitis JK, et al. Are We There Yet? Impact of the First International Standard for Cytomegalovirus DNA on the Harmonization of Results Reported on Plasma Samples. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63: 583-589.
8. Panagou E, et al. Cytomegalovirus pre-emptive therapy after hematopoietic stem cell transplantation in the era of real-time quantitative PCR: comparison with recipients of solid organ transplants. *Transpl. Infect. Dis.* 2016; 18: 405-414.
9. Broers AEC, et al. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2000; 95: 2240-2245.
10. Kollman C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood.* 2001; 98: 2043-2051.
11. Nakamura R, et al. Persisting post-transplantation cytomegalovirus antigenemia correlates with poor lymphocyte proliferation to cytomegalovirus antigen and predicts for increased late relapse and treatment failure. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2004; 10: 49-57.
12. Kalra A, et al. Impact of Donor and Recipient Cytomegalovirus Serostatus on Outcomes of Antithymocyte Globulin-Conditioned Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 1654-1663.
13. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2011; 25: 151-169.
14. Manjappa S, et al. Protective effect of cytomegalovirus reactivation on relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia patients is influenced by conditioning regimen. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 46-52.
15. Jang JE, et al. Early CMV replication and subsequent chronic GVHD have a significant anti-leukemic effect after allogeneic HSCT in acute myeloid leukemia. *Ann. Hematol.* 2015; 94: 275-282.
16. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C, Boeckh M. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J. Infect. Dis.* 2002; 185: 273-282.
17. Sousa H, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014; 20: 1958-1967.
18. Ichihara H, et al. Immunoglobulin prophylaxis against cytomegalovirus infection in patients at high risk of infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 3927-3932.

19. Özdemir E, et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 125.
20. Komanduri KV, et al. Delayed immune reconstitution after cord blood transplantation is characterized by impaired thymopoiesis and late memory T-cell skewing. *Blood.* 2007; 110: 4543-4551.
21. Bogner E. Human cytomegalovirus terminase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev. Med. Virol.* 2002; 12: 115-127.
22. Borst EM, et al. The human cytomegalovirus UL51 protein is essential for viral genome cleavage-packaging and interacts with the terminase subunits pUL56 and pUL89. *J. Virol.* 2013; 87: 1720-1732.
23. Emery V, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2013; 162: 25-39.
24. Green ML, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016; 3: e119-27.
25. Li H, et al. Measurement of human cytomegalovirus loads by quantitative real-time PCR for monitoring clinical intervention in transplant recipients. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 187-191.
26. Marchetti S, et al. Comparison of real-time PCR and pp65 antigen assays for monitoring the development of Cytomegalovirus disease in recipients of solid organ and bone marrow transplants. *Microbiologica-Quarterly Journal of Microbiological Sciences.* 2011; 34: 157.
27. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009; 113: 5711-5719.
28. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 1094-1097.
29. Boeckh M, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood.* 2003; 101: 407-414.
30. Reusser P, Riddell SR, Meyers JD, Greenberg PD. Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus. *Blood.* 1991.
31. Torres HA, et al. Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancies: an autopsy-based case-control study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2008; 14: 1160-1166.
32. Jang JE, et al. Risk factors for progression from cytomegalovirus viremia to cytomegalovirus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 881-886.
33. Liu J, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015; 21: 1121.e9-15.
34. Machado CM, et al. CMV pneumonia in allogeneic BMT recipients undergoing early treatment of pre-emptive ganciclovir therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 413-417.
35. Erard V, et al. Reduced Mortality of Cytomegalovirus Pneumonia After Hematopoietic Cell Transplantation Due to Antiviral Therapy and Changes in Transplantation Practices. *Clin. Infect. Dis.* 2015; 61: 31-39.
36. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016.

37. Camargo JF, et al. Impact of Viral Load on Eradication of Cytomegalovirus (CMV) Viremia Amongst High-risk Allogeneic Stem Cell Transplant (SCT) Recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3.
38. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Davis C. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV) - Seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors. *The Journal of.* 2002.
39. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002; 100: 4358-4366.
40. Miller W, et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v-host disease. *Blood.* 1986; 67: 1162-1167.
41. Cantoni N, et al. Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: 1309-1314.
42. Nichols WG, et al. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood.* 2001; 97: 867-874.
43. Stevanović S, et al. HLA class II upregulation during viral infection leads to HLA-DP-directed graft-versus-host disease after CD4+ donor lymphocyte infusion. *Blood.* 2013; 122: 1963-1973.
44. Takemoto Y, et al. Evaluation of CMV/human herpes virus-6 positivity in bronchoalveolar lavage fluids as early detection of acute GVHD following BMT: evidence of a significant relationship. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26: 77.
45. Sellar RS, et al. CMV promotes recipient T-cell immunity following reduced-intensity T-cell-depleted HSCT, significantly modulating chimerism status. *Blood.* 2015; 125: 731-739.
46. Lönnqvist B, Ringdèn O, Ljungman P, Wahren B, Gahrton G. Reduced risk of recurrent leukaemia in bone marrow transplant recipients after cytomegalovirus infection. *Br. J. Haematol.* 1986; 63: 671-679.
47. Takenaka K, et al. Cytomegalovirus Reactivation after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation is Associated with a Reduced Risk of Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Survived to Day 100 after Transplantation: The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Transplantation-related Complication Working Group. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21: 2008-2016.
48. Green ML, et al. CMV reactivation after allogeneic HCT and relapse risk: evidence for early protection in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013; 122: 1316-1324.
49. Inagaki J, et al. Effect of Cytomegalovirus Reactivation on Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 300-306.
50. Foley B, et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NKG2C+ natural killer cells with potent function. *Blood.* 2012; 119: 2665-2674.
51. Knight A, et al. The role of V δ 2-negative $\gamma\delta$ T cells during cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2010; 116: 2164-2172.
52. Scheper W, et al. $\gamma\delta$ T cells elicited by CMV reactivation after allo-SCT cross-recognize CMV and leukemia. *Leukemia.* 2013; 27: 1328-1338.
53. Elmaagacli AH, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2011; 118: 1402-1412.
54. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and re-

- recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*. 2004; 103: 2003-2008.
55. Gratwohl A, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36: 757.
 56. Takenaka K, et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy is effective for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Int. J. Hematol*. 2009; 89: 231-237.
 57. Goodrich JM, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. *Ann. Intern. Med*. 1993; 118: 173-178.
 58. Winston DJ, et al. Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Ann. Intern. Med*. 1993; 118: 179-184.
 59. Humar A, et al. The Efficacy and Safety of 200 Days Valganciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *Am. J. Transplant*. 2010; 10: 1228-1237.
 60. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GFM, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev*. CD003774. 2008.
 61. Winston DJ, et al. Randomized comparison of oral valganciclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin. Infect. Dis*. 2003; 36: 749-758.
 62. Boeckh M, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2015; 162: 1-10.
 63. Chou S, Lurain NS, Thompson KD, Miner RC, Drew WL. Viral DNA polymerase mutations associated with drug resistance in human cytomegalovirus. *J. Infect. Dis*. 2003; 188: 32-39.
 64. Limaye AP. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus in organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis*. 2002; 35: 866-872.
 65. Marfori JE, Exner MM, Marousek GI, Chou S, Drew WL. Development of new cytomegalovirus UL97 and DNA polymerase mutations conferring drug resistance after valganciclovir therapy in allogeneic stem cell recipients. *J. Clin. Virol*. 2007; 38: 120-125.
 66. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. *Clin. Transplant*. 2008; 22: 162-170.
 67. Choi S-H, et al. The impact of drug-resistant cytomegalovirus in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a prospective monitoring of UL97 and UL54 gene mutations. *Transpl. Infect. Dis*. 2014; 16: 919-929.
 68. Rubin RH. Preemptive therapy in immunocompromised hosts. *N. Engl. J. Med*. 1991; 324: 1057-1059.
 69. Raanani P, et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27: 770-781.
 70. Takahata M, et al. Occurrence of adverse events caused by valganciclovir as pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation is reduced by low-dose administration. *Transpl. Infect. Dis*. 2015; 17: 810-815.
 71. Pollack M, et al. An international comparison of current strategies to prevent herpesvirus and fungal infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 664-673.

72. Einsele H, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. <http://paperpile.com/b/F1TU2G/TqrH> 2006; 107: 3002-3008.
73. Cesaro S, et al. Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2005; 34: 129-132.
74. Hubacek P, et al. Cytomegalovirus encephalitis/retinitis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipient treated successfully with combination of cidofovir and foscarnet. *Pediatr. Transplant.* 2009; 13: 919-922.
75. Stanzani, M. et al. Retrospective Cohort Analysis of Liposomal Amphotericin B Nephrotoxicity in Patients with Hematological Malignancies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61.
76. Alexander BT, et al. Use of cytomegalovirus intravenous immune globulin for the adjunctive treatment of cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2010; 30: 554-561.
77. Sokos DR, Berger M, Lazarus HM. Intravenous immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 117-130.
78. Ljungman P, et al. Use of intravenous immune globulin in addition to antiviral therapy in the treatment of CMV gastrointestinal disease in allogeneic bone marrow transplant patients: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 473.
79. Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23: 689-712.
80. Shmueli E, et al. High rate of cytomegalovirus drug resistance among patients receiving preemptive antiviral treatment after haploidentical stem cell transplantation. *J. Infect. Dis.* 2014; 209: 557-561.
81. Weber, O. et al. Inhibition of murine cytomegalovirus and human cytomegalovirus by a novel non-nucleosidic compound in vivo. *Antiviral Res.* 2001; 49: 179-189.
82. Goldner, T. et al. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J. Virol.* 2011; 85: 10884-10893.
83. Cope AV, Bowen EF, Gor D, Griffiths PD. The dynamics of human cytomegalovirus replication in vivo. *Bull. Res. Council. Isr. Sect. E Exp. Med.* 1999.
84. Marty FM, Bryar J, Browne SK, Schwarzberg T, Ho VT. Sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis protects against cytomegalovirus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort. *Blood* 2007.
85. Wildum S, Zimmermann H, Lischka P. *In vitro* drug combination studies of Letermovir (AIC246, MK-8228) with approved anti-human cytomegalovirus (HCMV) and anti-HIV compounds in inhibition of HCMV and HIV replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59: 3140-3148.
86. Chou S. Rapid *In vitro* Evolution of Human Cytomegalovirus UL56 Mutations That Confer Letermovir Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59: 6588-6593.
87. Lischka P, Michel D, Zimmermann H. Characterization of Cytomegalovirus Breakthrough Events in a Phase 2 Prophylaxis Trial of Letermovir (AIC246, MK 8228). *J. Infect. Dis.* 2016; 213: 23-30.
88. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J. Clin. Virol.* 2006; 37: 124-127.
89. Marty FM, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11: 284-292.

90. Marty FM, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1227-1236.
91. Marty FM, et al. Brincidofovir for Prevention of Cytomegalovirus (CMV) after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) in CMV-Seropositive Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Trial. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: S23.
92. Dole K, et al. A First-in-Human Study To Assess the Safety and Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies against Human Cytomegalovirus in Healthy Volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016; 60: 2881-2887.
93. McVoy MA, et al. A cytomegalovirus DNA vaccine induces antibodies that block viral entry into fibroblasts and epithelial cells. *Vaccine.* 2015; 33, 7328-7336.
94. Smith LR, Wloch MK, Chaplin JA, Gerber M, Rolland AP. Clinical Development of a Cytomegalovirus DNA Vaccine: From Product Concept to Pivotal Phase 3 Trial. *Vaccines (Basel).* 2013; 1: 398-414.
95. Finnefrock AC, et al. Preclinical evaluations of peptide-conjugate vaccines targeting the antigenic domain-2 of glycoprotein B of human cytomegalovirus. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12: 2106-2112.
96. Kharfan-Dabaja MA, et al. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12: 290-299.
97. Nakamura R, et al. Viraemia, immunogenicity, and survival outcomes of cytomegalovirus chimeric epitope vaccine supplemented with PF03512676 (CMVPepVax) in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: randomised phase 1b trial. *The Lancet Haematology.* 2016; 3: e87-e98.
98. Walter EA, et al. Reconstitution of Cellular Immunity against Cytomegalovirus in Recipients of Allogeneic Bone Marrow by Transfer of T-Cell Clones from the Donor. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1038-1044.
99. Riddell, et al. Restoration of viral immunity in immunodeficient humans by the adoptive transfer of T cell clones. *Science.* 1992; 257: 238-241.
100. Peggs KS, et al. Cytomegalovirus-specific T cell immunotherapy promotes restoration of durable functional antiviral immunity following allogeneic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49: 1851-1860.
101. Blyth E, et al. Donor-derived CMV-specific T cells reduce the requirement for CMV-directed pharmacotherapy after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2013; 121: 3745-3758.
102. Einsele H. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood.* 2002; 99: 3916-3922.
103. Gerdemann U, et al. Safety and clinical efficacy of rapidly-generated trivirus-directed T cells as treatment for adenovirus, EBV, and CMV infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Mol. Ther.* 2013; 21: 2113-2121.
104. Leen AM, et al. Multicenter study of banked third-party virus-specific T cells to treat severe viral infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013; 121: 5113-5123.

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

MONODOSE GIORNALIERA EV/ORALE
 **SIVEXTRO**[®]
(tedizolid fosfato) 200 mg

ZINPLAVA[®]
(bezlotoxumab)

*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 - www.contattamsd.it - www.univadis.it - info@contattamsd.it

