

ISSN 2499-5088

# ipoc

Anno 7 · 1 · 2019

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

## Infezioni *nel* Paziente Critico

a cura di  
**Francesco G. De Rosa**

Cod. IT-CYT-00007-BT-06-2021  
Deposito AIFA 17/06/2019

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL  
**EDIMES**  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Anno 7 • Numero 1 • 2019

### *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*
  
- »» **La gestione dei Gram negativi oggi** 5  
*Bruno Viaggi*
  
- »» **La infezione da Clostridioides difficile nella pratica quotidiana** 21  
*Salvatore Corrao  
Nicola Catalano  
Mariagrazia Cecala*
  
- »» **Aggiornamento sulle attuali strategie terapeutiche dell'infezione da citomegalovirus (CMV) nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE)** 34  
*Alessandro Busca*
  
- »» **Absssi nel paziente diabetico** 42  
*Tiziana Ascione  
Pasquale Pagliano*

## 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 2019 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*

*Università di Torino, SCU Malattie Infettive 2*

*Città della Salute e Scienza, Torino, Ospedale Cardinal Massaia, Asti*

È facile trovare dei motivi ragionevoli che uniscano gli argomenti trattati in questo numero, come le condizioni predisponenti e i fenomeni che in varia misura contribuiscono a diminuire l'efficienza del sistema immunitario, peraltro quantificabili in misura incompleta e variabile per le malattie predisponenti, i fattori di rischio nosocomiali aggiuntivi o le finestre temporali di maggior rischio.

In un panorama complesso di pazienti, malattie, terapie, ospedalizzazioni e tecnica trapiantologica spiccano quindi l'epidemiologia delle resistenze dei batteri Gram-negativi alle beta-lattamine, per lo più secondaria alla presenza di enzimi, la problematica della prevenzione e della terapia del CMV nel trapianto di midollo e le infezioni di cute e tessuti molli nel paziente diabetico.

I contributi selezionati dei nostri Colleghi rappresentano una sintesi infettivologica in un ambito, rispettivamente, intensivistico, oncoematologico ed infettivologico in prospettiva di un approccio scientifico ed educativo.

In terapia intensiva, la problematica delle resistenze dei batteri Gram-negativi è riconosciuta come oggetto di interventi sia dal punto di vista della prevenzione, della diagnostica e della appropriatezza terapeutica sia empirica che mirata. L'efficacia e la tollerabilità delle beta-lattamine, laddove confortata dalla misurazione dei tassi di resistenza in accordo all'epidemiologia locale, è anche confortata da specifiche considerazioni farmacologiche anche nel setting dei pazienti anziani, di alterazioni del volume di distribuzione, di assenza di interazioni o di specifici siti di infezione, fino ad arrivare alla proposta di algoritmi terapeutici su fattori di rischio per antibiotico-resistenza come beta lattamasi a spettro esteso o carbapenemasi.

*Indirizzo per la corrispondenza:*

E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it

In oncoematologia, la prevenzione dell'infezione da CMV è oggetto di letteratura scientifica e di nuove strategie di profilassi che si posizionano in una finestra temporale ben precisa, dilazionando nel tempo sia il ristabilimento dell'immunità efficace che le riattivazioni del CMV. Non è semplice puntare al normale ristabilimento di un delicato equilibrio tra immunità, risposta immunitaria e manifestazioni di malattia invasiva.

In infettivologia, le infezioni di cute e tessuti molli sono responsabili di grande dispendio di costi per l'assistenza sanitaria, sia essa extra- o intra-ospedaliera, sia essa diagnostica o terapeutica e nel paziente diabetico sono necessari sforzi organizzativi multidisciplinari per la gestione sia delle infezioni di cute e tessuti molli che per le loro complicanze. La gestione delle definizioni sindromiche nella pratica quotidiana può fornire uno spunto immediato al confronto infettivologico.

# La gestione dei Gram negativi oggi

**Bruno Viaggi**

Dipartimento di Anestesia, SOD Neuroanestesia e Rianimazione,  
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Le infezioni da microrganismi Gram negativi con fenotipi di multiresistenza (MDR *Multi Drug Resistant*) e la sindrome settica correlata rappresentano attualmente, a livello mondiale, una delle principali minacce per la salute pubblica; tali infezioni, infatti, sono gravate da tassi di mortalità assai elevati, in caso di shock settico in alcune casistiche la mortalità supera ancora il 50% (1).

Il recente rapporto sulle infezioni del GiViTi (*Gruppo Italiano per la valutazione degli interventi in Terapia Intensiva*) conferma ancora una volta come, in tale specifico *setting* clinico - punta dell'iceberg delle infezioni nosocomiali, la principale causa di infezioni siano proprio i patogeni gram negativi; nelle infezioni registrate in degenza, infatti, il 67% degli isolati sono gram negativi di cui il 36,3% sono ceppi multiresistenti (1). Per trattare adeguatamente infezioni complesse come quelle da CRE (*Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*), da *Pseudomonas aeruginosa* e da *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi e da *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBL (*Extended spectrum beta-lactamase*) oggi sono richieste elevate competenze specifiche in ambito non solo di antimicrobico terapia ma anche di microbiologia avanzata e di farmacologia, il tutto inserito all'interno di percorsi ben strutturati diagnostico-terapeutici che prevedono la completa integrazione e correlazione tra l'*antimicrobial stewardship* (giusta interpretazione del dato microbiologico scegliendo la giusta molecola, spesso in associazione con altre, al giusto dosaggio ottimizzando al massimo le sue caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche PK/PD) e la *diagnostic stewardship* (giusto test per il giusto paziente capace di fornire il più rapidamente possibile risultati clinici di rilevante impatto).

È ormai ben noto che una non appropriata terapia empirica in pazien-

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: bruno.viaggi@gmail.com

ti ospedalizzati con infezioni da gram negativi impatta negativamente sull'*outcome* (2). La diagnostica microbiologica rapida oggi rappresenta un elemento cardine nell'affrontare in modo strutturato le infezioni da gram negativi MDR. Con l'introduzione delle più moderne tecniche di diagnostica rapida microbiologica è, infatti, possibile ottenere in tempi estremamente rapidi, poche ore, tutte le informazioni necessarie inerenti sia l'identificazione del patogeno (spettrometria di massa MALDI: TOF) che il profilo di sensibilità/resistenza agli antimicrobici (test molecolari e test fenotipici rapidi) (3, 4).

La specie più interessata dal problema delle multiresistenze estese è *Klebsiella pneumoniae*. Le ESBL hanno iniziato a diffondersi a livello globale, tra le *Enterobacteriales*, a partire dalla metà degli anni '80 sotto la pressione selettiva indotta dal massiccio utilizzo delle cefalosporine di terza generazione, il tutto reso ancor più facile dalla possibilità di acquisire tali meccanismi di resistenza mediante elementi genici mobili (plasmidi) non solo all'interno della stessa specie batterica ma anche tra specie diverse; in poco tempo abbiamo assistito ad una evoluzione epidemiologica delle  $\beta$ -lattamasi a spettro esteso passando dalle iniziali TEM e SHV a  $\beta$ -lattamasi più evolute come le CTX-M, endemiche oggi in *E coli*, fino ad arrivare alle *AmpC*. I ceppi produttori di ESBL generalmente sono sensibili alle combinazioni  $\beta$ -lattamico+inibitore delle  $\beta$ -lattamasi (BLIC) sia di vecchia (clavulanato, sulbactam e tazobactam) che di nuova generazione (diazabiciclotani e boronati) pur con delle importanti differenze di spettro di azione che il clinico deve conoscere (*Tabella 1*).

**Tabella 1** - Spettro di azione di avibactam vs vecchi inibitori delle  $\beta$ -lattamasi.

		Clavulanic acid	Tazobactam	Avibactam
	TEM, SHV	✓	✓	✓
	CTX-M	✗	✓	✓
	PER, VEB, GES	✗	✓	✓
	KPC	✗	✗	✓
Class B	e. g. IMP, VIM, NDM1	✗	✗	✗
Class C	Enterics chromos. AmpC	✗	✗	✓
	<i>Pseudomonas</i> chromos. AmpC	✗	✗	✓
	Plasmid-encoded ACC, DHA, CMY, FOX, LAT, MOX, MIR, ACT	✗	✗	✓
Class D	Non carbapenemase e. g. OXA-1, -31, -10, -13	Variable	Variable	Variable
	Carbapenemase e. g. OXA-23, -40, -48, -58	Variable	Variable	Variable <b>OXA-48</b>



La diffusione massiccia di tali ceppi produttori di ESBL ha generato un primo effetto domino indotto dall'*overuse* dei carbapenemi, da sempre considerati prima scelta terapeutica in termini di efficacia in tale setting clinico; l'*overuse* dei carbapenemi a sua volta ha indotto la diffusione di ceppi CRE e di gram negativi non fermentanti resistenti ai carbapenemi stessi generando così un secondo effetto domino che ha portato, per l'*overuse* di vecchi farmaci come la colistina, al diffondersi di ceppi resistenti anche alla colistina stessa. La diffusione dei ceppi CRE ha a sua volta determinato una forte spinta a recuperare terapie cosiddette alternative in regime "*carbapenem sparing*" per il trattamento delle infezioni da *Enterobacterales* produttrici di ESBL. Diverse metanalisi di numerosi studi retrospettivi hanno preso in considerazione il confronto tra piperacillina-tazobactam e carbapenemico nel trattamento sia in empirica che in mirata delle infezioni da *Enterobacterales* produttrici di ESBL non mostrando in maniera significativa una superiorità del carbapenemico sulla penicillina-protetta (5-9). Lo studio BICAR, addirittura, conferma tale dato anche all'interno di un setting clinico particolarmente critico come quello del paziente neutropenico: il trattamento con BLIC non era associato ad *outcome* peggiore rispetto a quello con carbapenemico nell'analisi multivariata o dopo *matching* in propensity score (10).

Alcuni studi hanno valutato l'importanza della MIC di piperacillina/tazobactam sull'*outcome* della terapia con lo stesso antibiotico. Secondo Delgado-Valverde la piperacillina-tazobactam in presenza di MIC reali molto basse, oppure vicino al suo breakpoint (16 mg/L) conserva in gran parte la sua efficacia, cosa che, invece, viene praticamente del tutto persa in caso di MIC più elevate (11). Questo concetto ha portato alcuni clinici a utilizzare tale penicillina protetta, in regimi di "*carbapenem sparing*" nel trattamento di infezioni da gram negativi ESBL produttori, secondo una "*MIC driven strategy*" ovviamente basata su MIC puntuali in brodo-diluizione, metodica di riferimento secondo EUCAST. Lo studio MERINO (12) di recente pubblicazione rappresenta al momento l'unico studio randomizzato controllato che valuta l'effetto di piperacillina-tazobactam vs meropenem sulla mortalità a 30 giorni di pazienti affetti da BSI (*Blood Stream Infection*) da *E coli* o *Klebsiella pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di terza generazione. L'endpoint primario che era la mortalità a 30 gg veniva raggiunto nel 12,3% dei pazienti trattati con piperacillina-tazobactam vs il solo 3,7% di quelli trattati con meropenem; in conclusione, quindi, lo studio MERINO suggerisce che trattare una batteriemia da patogeni produttori di ESBL con carbapenemico migliora in modo significativo l'*outcome* rispetto alla piperacillina-tazobactam e che quindi tale strategia terapeutica deve essere considerata terapia di scelta. Non poche, però, sono state le critiche portate a tale trial, infatti, analizzando in dettaglio tale meta-analisi emergono numerosissimi



bias che quantomeno dovrebbero spingere il lettore a valutarlo in modo meno perentorio in attesa di un nuovo disegno dello studio:

- 1) l'infezione più comune, tra quelle incluse nello studio, era la genito-urinaria classicamente meno grave rispetto alle altre;
- 2) i pazienti più gravi di fatto venivano esclusi dalla randomizzazione;
- 3) la randomizzazione avveniva dopo le prime 72 h, fatto questo del tutto insolito per un trial randomizzato controllato in pazienti settici dove sono proprio le prime 72 h quelle che impattano maggiormente sull'esito finale;
- 4) la piperacillina-tazobactam al dosaggio di 4,5 g x 4 veniva somministrata in *single shot* in 30 min anche questo in contrasto a quanto avviene nella comune pratica clinica, specie nel paziente critico con un SOFA score  $\geq 9$ , dove il  $\beta$ -lattamico viene somministrato in infusione estesa o meglio in continuo preceduta da un'adeguata loading dose migliorandone così l'efficacia terapeutica in termini non solo di "*clinical cure*" ma anche di mortalità (13, 14);
- 5) molti pazienti del gruppo meropenem, il 26,3%, avevano ricevuto piperacillina-tazobactam in empirica vs il solo 13,8% dei pazienti del gruppo piperacillina-tazobactam che avevano ricevuto, sempre in empirica, il meropenem;
- 6) le MIC della piperacillina-tazobactam erano tutte eseguite in *gradient test* (Etest) metodica assolutamente controindicata da EUCAST per risultati ritenuti da EUCAST stessa del tutto "*unreliable*" (15);
- 7) la collocazione dei pazienti all'interno dei due gruppi avveniva in modalità "*not blinded*";
- 8) nessuna menzione veniva fatta circa l'utilizzo di prodotti generici la cui efficacia *in vitro* potrebbe differire anche in modo molto significativo; a tal riguardo da dati riportati in letteratura si evince che la maggior parte della piperacillina-tazobactam generica venduta in Europa perde più del 20% in attività rispetto alla formulazione *branded* contravvenendo così al principio base dell'equivalenza del generico che è la perfetta corrispondenza in termini di potenza di efficacia (16-18);
- 9) la forbice della gran diversità in termini di mortalità tra i due gruppi avveniva principalmente in 30 gg, periodo di piena immunosoppressione post settica del paziente critico ricoverato in ospedale dove le cause della morte quasi sempre non sono dovute direttamente all'infezione stessa ma a tutta una serie complessa di fattori che si intersecano tra di loro.

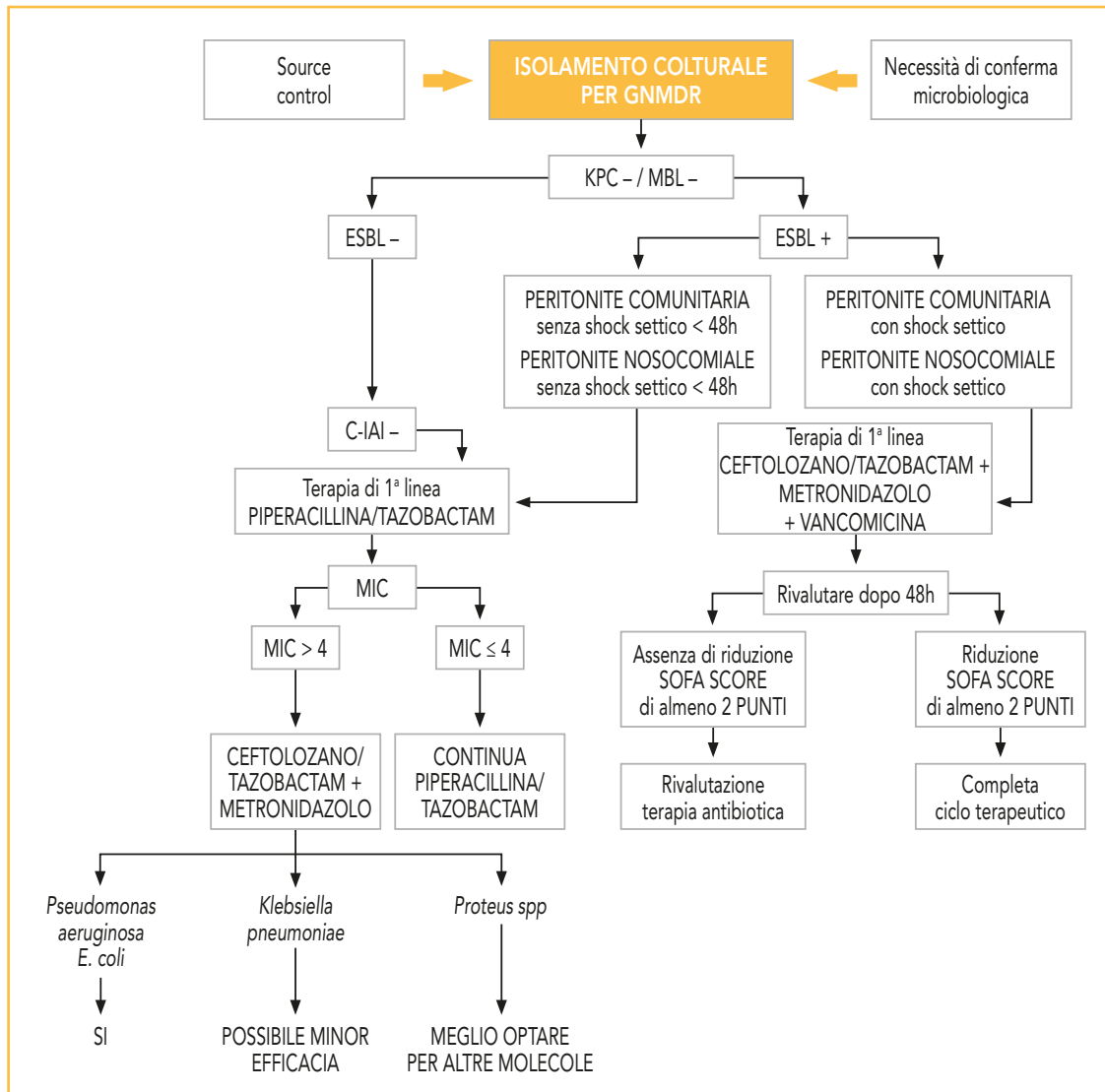
La gravità clinica impatta profondamente sull'*outcome* in caso di non appropriata terapia empirica come indicato chiaramente in un recente studio del GiViTI valutante la mortalità attribuibile a differenti pattern di resistenza in *Klebsiella pneumoniae*: utilizzando un modello prognostico molto complesso che prende in considerazione oltre 80 variabili è stato possibile dimostrare che in pazienti a basso rischio, cioè con una mortalità

attesa inferiore al 20%, sbagliare una terapia empirica di fatto è del tutto ininfluenza, in pratica di fronte ad una infezione da *Enterobacterales* produttrice di ESBL iniziare con un carbapenemico oppure con piperacillina-tazobactam non determina alcuna differenza di *outcome*. In caso, invece, di infezioni da *Klebsiella pneumoniae* ESBL produttrice in pazienti ad alto rischio (settic/shock settico) la piperacillina-tazobactam dovrebbe essere evitata e il carbapenemico ad alte dosi dovrebbe essere iniziato il più rapidamente possibile, diverso infatti è l'impatto sulla mortalità adottando i due regimi terapeutici a significativo vantaggio del carbapenemico (19). Luyt et al. nel primo studio osservazionale retrospettivo focalizzato su pazienti ricoverati in ICU di cui il 20% in shock settico hanno dimostrato, recentissimamente, che in infezioni gravi da *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBL l'utilizzo di antibiotici non carbapenemici (principalmente piperacillina-tazobactam 24/40) non era associato ad *outcome* sfavorevoli se comparati al carbapenemico (20).

I nuovi BLIC rappresentano davvero una buona alternativa ai carbapenemi nel trattare infezioni gravi da gram negativi produttori di ESBL, soprattutto, in aree ad elevata prevalenza di CRE (21) ove il risparmio del carbapenemico dovrebbe essere ormai un "must". Shimasaki et al. hanno recentemente dimostrato il link stretto tra somministrazione di carbapenemico e alto livello di abbondanza relativa, espressione di variabilità di specie, di *Klebsiella pneumoniae* KPC (KPC-kp) a livello del microbiota intestinale; un cut-off di abbondanza relativa, indotto dal carbapenemico, di KPC-kp superiore al 22% predice una batteriemia da KPC-kp con una sensibilità del 73% ed una specificità del 72% (22). Ceftolozane-tazobactam (C/T) sia per spettro di attività *in vitro* sia per quanto evidenziato da studi clinici registrativi e non (23-36). sembra possedere appieno le caratteristiche di nuovo BLIC da utilizzare, in prima scelta, in "carbapenem sparing" nel trattamento delle infezioni da ESBL-produttori riservando così il ceftazidime-avibactam, estremamente potente nei confronti di tutti i ceppi ESBL produttori, a casi particolari, come le infezioni da *Proteus* produttore di ESBL dove il ceftolozane-tazobactam perde gran parte della sua efficacia, e a tutti i casi di infezione da *Enterobacterales* produttrici di carbapenemasi a serina, dove rappresenta l'unica opzione terapeutica veramente efficace attualmente in nostro possesso.

Interessante l'approccio di utilizzare tali nuovi BLIC anche in "carbapenem sparing" all'interno di una più strutturata strategia di "companion testing", dove l'introduzione dei nuovi BLIC avviene a totale guida microbiologica (Algoritmo 1). Un'altra interessante opzione "carbapenem sparing", nel trattamento di infezioni da patogeni ESBL produttori è la temocillina derivato 6-alfa metossi della ticarcillina stabile all'azione idrolizzante di molte beta-lattamasi a serina della classe A (ESBL, KPC) e della classe C (AmpC)

non ancora, però, disponibile in Italia. La dose raccomandata della temocillina è 2 g ogni 8 ore. In uno studio sperimentale nel topo, la temocillina è risultata attiva anche contro ceppi produttori di KPC con MIC  $\leq 16$  mg (27). Le AmpC, enzimi codificati da geni cromosomici inducibili residenti in alcune specie di *Enterobacterales*, ESCPM group acronimo di *Enterobacter*



**Algoritmo 1** - Algoritmo di utilizzo di nuovi BLIC in “carbapenem-sparing” in area critica in pazienti con infezioni complicate intra-addominali.

1. B. Viaggi, C. Tascini, G.M. Rossolini. *Enterobacterales multiresistenti: dal laboratorio alla clinica. Ed Internazionali Edimes 2019*
2. B. Viaggi, A. Farese, G.M. Rossolini. *PDTA Careggi - Protocollo Terapeutico delle Batteriemie da batteri Gram negativi e Terapia empirica di infezioni in pazienti colonizzati con Enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Marzo 2019*
3. Gruppo Tecnico Programma Regionale di Lotta alla Sepsì REGIONE TOSCANA. *Call to Action. 2019. ars.toscana.it*

*cloacae complex*, *E. aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia stuartii*, e *Morganella morganii*, sono responsabili di circa il 15-20% della resistenza alle cefalosporine di 3<sup>a</sup> generazione (28).

Le cefalosporine di terza generazione sono substrati di AmpC ma non sono induttori, e generalmente mantengono un'attività in vitro nei confronti dei ceppi che producono AmpC in modo inducibile. Tuttavia, in corso di terapia con questi farmaci possono essere selezionati facilmente mutanti resistenti che producono l'enzima in modo costitutivo, e per questo motivo l'uso delle cefalosporine di terza generazione nei confronti delle specie produttrici di AmpC inducibile è sconsigliato anche se il ceppo in vitro appare sensibile. Il cefepime, cefalosporina di quarta generazione, a differenza delle altre cefalosporine risente molto meno dell'azione idrolizzante dell'AmpC rappresentando quindi un'ottima alternativa "*carbapenem sparing*" nel trattamento di queste infezioni. Più recentemente, enzimi di tipo AmpC codificati da plasmidi trasferibili sono emersi anche in *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Salmonella* (29). La resistenza AmpC mediata da plasmidi è in genere espressa fenotipicamente e l'interpretazione del pattern di sensibilità è spesso facile. Infatti, in questi casi la MIC del cefepime resta più bassa e spesso nel range di sensibilità ( $\leq 1$  mg/L) rispetto alle altre cefalosporine. Anche nei confronti d'infezioni da patogeni AmpC produttori i nuovi BLIC esprimono grande attività rappresentando quindi una valida alternativa ai carbapenemi e ai casi dove anche il cefepime fallisce. Lee et al., a tal proposito, analizzando in modo retrospettivo oltre 300 casi di BSI da *Enterobacter cloacae* hanno trovato che il cefepime nei ceppi sensibili ad esso è del tutto sovrapponibile in termini di efficacia al carbapenemico ma non quando la sensibilità diventa dose-dipendente (SDD): mortalità a 30 gg 26,4% del gruppo cefepime vs 22,2% del gruppo carbapenemico ( $p=0,7$ ) (30).

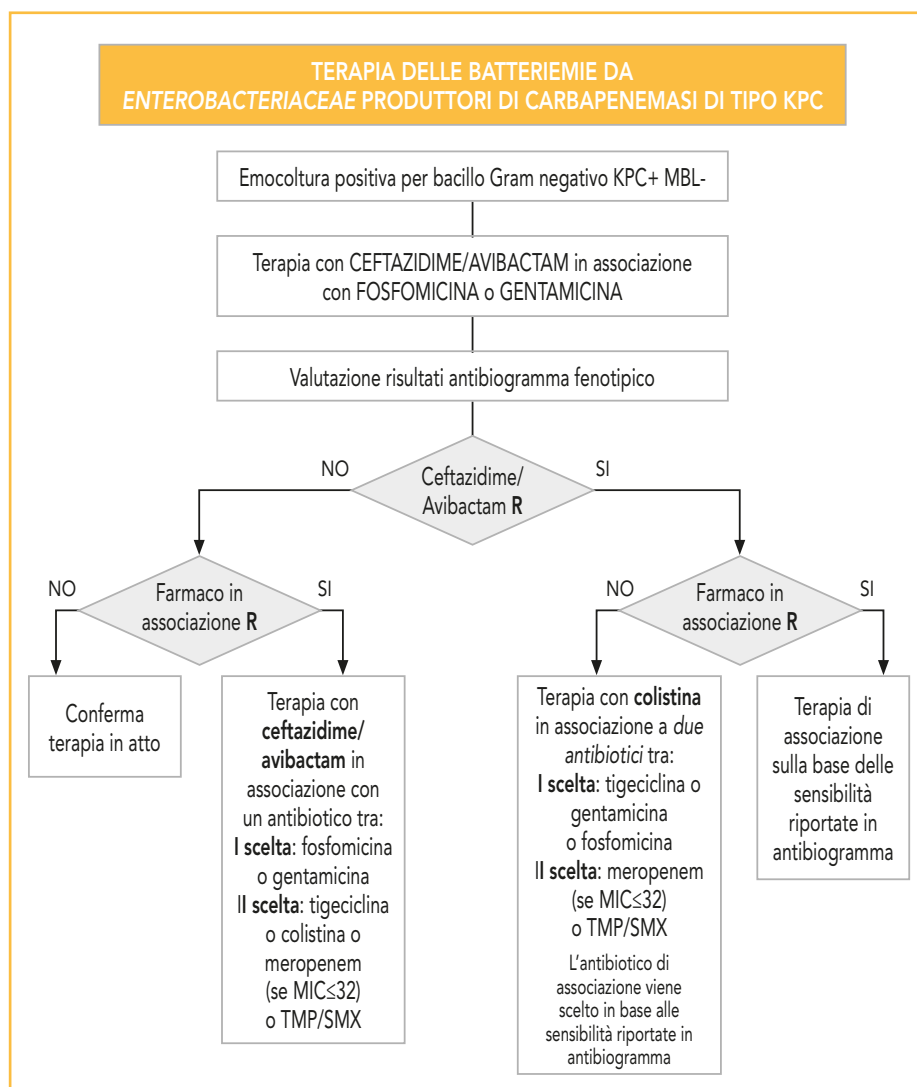
La superiorità di ceftazidime-avibactam (CAZ/AVI) rispetto a qualunque altro regime terapeutico nel trattare infezioni da KPC-kp è stata dimostrata in diversi studi a tal punto che, attualmente, questo nuovo BLIC rappresenta il *backbone* terapeutico di tali infezioni. Shields et al. in uno studio prospettico condotto su pazienti con BSI da KPC-kp hanno dimostrato che CAZ/AVI era superiore in termini di efficacia, mortalità e cura clinica a 30 gg, rispetto a qualunque altro regime associativo utilizzato (31). Anche i dati italiani sull'utilizzo di CAZ/AVI in terapia compassionevole vs la "*best available therapy*" disponibile hanno confermato che la mortalità a 30 gg dei 104 pazienti affetti da BSI da KPC-kp era significativamente più bassa all'interno del gruppo CAZ/AVI rispetto al comparatore (36,5% vs 55,7%  $p=0,005$ ). In tale casistica il CAZ/AVI nel 78% dei casi veniva utilizzato in regimi di "*combo therapy*" (20% dei casi con carbapenemico) (32). Da dati riportati in letteratura la monoterapia con CAZ/AVI ha selezionato diversi ceppi resistenti, alcuni con deficit di porine (mutazioni in OmpK36) o ove-

*reexpression* di pompe di efflusso altri, che sono i più frequenti, con mutazioni a carico del complesso genico *blaKPC-3* (D179Y e 165EL166: perdita di attività su carbapenemi, pip/taz e aztreonam, T243M: perdita di attività su carbapenemi e pip/taz, V240G: ridotta attività su meropenem) (33-36). Questo fa sì che oggi sia del tutto assodato che il CAZ/AVI necessariamente deve essere associato ad un partner (37). Tra i farmaci più utilizzati in associazione troviamo il meropenem stesso che sembrerebbe in *combo-therapy* riacquistare la sua efficacia molto probabilmente per un meccanismo ancora non ben noto di rigenerazione indotta dalla mutazione D179Y sul plasmide *blaKPC-3* (35).

Alternativa al meropenem è sicuramente la fosfomicina (oltre il 60% dei ceppi di KPC-kp in Italia sono sensibili alla fosfomicina), farmaco concentrazione dipendente con tempo dipendenza, proprietà questa di PK/PD che giustifica, per un suo uso ottimale, un elevato dosaggio a intervalli molto ravvicinati oppure ancor meglio in infusione continua o prolungata (dosaggio consigliato nel paziente critico 24 g/die suddivisi in 6 g ogni 6 ore). È proprio il driver PK legato alla tempo dipendenza che riduce il rischio di indurre rapidamente resistenza alla fosfomicina stessa (38). Altra opzione in *combo-therapy* è un aminoglicoside come la gentamicina. Shields et al. hanno trovato in vitro un effetto antagonista tra colistina e CAZ/AVI nel 46% dei ceppi di KPC-kp testati, il che controindicherebbe quindi tale associazione (39). Essendo avibactam non attivo sulle metallo-β-lattamasi anche il CAZ/AVI dovrebbe essere inserito all'interno di un percorso strutturato a guida microbiologica secondo le regole di una *companion test strategy* (Algoritmo 2). Nel prossimo futuro con l'arrivo dei nuovi BLIC (meropenem-vaborbactam ed imipenem-relebactam) avremo la possibilità di ampliare notevolmente il nostro armamentario terapeutico vs le infezioni da KPC-kp. Il meropenem-vaborbactam grazie al recupero di attività del meropenem da parte del vaborbactam, nuovo inibitore delle β-lattamasi non β-lattamico derivato dall'acido boronico, attualmente è risultata essere l'associazione più potente in termini di attività verso ceppi KPC-kp tra tutte quelle testate (40). Inoltre presenta MIC simili sia in isolati KPC-2 che KPC-3 e sembra possedere una minor propensione ad indurre resistenza in corso di terapia rispetto al ceftazidime-avibactam soprattutto in isolati sensibili con MIC ≤4/8 mg/l (41).

Imipenem-relebactam, ancora in fase III, potente inibitore delle KPC-2-kp (42) presenta aspetti peculiari come maggior stabilità di legame con l'enzima target rispetto al ceftazidime-avibactam e soprattutto, come del resto anche il meropenem-vaborbactam, una significativa maggior penetrabilità nell'ELF (*Epithelial lung fluid*) rispetto sempre al CAZ/AVI: ceftazidime-avibactam 20/25% - meropenem-vaborbactam 65/79% - imipenem-relebactam 55% circa. In caso di *Enterobacteriaceae* produttrici di metallo-

$\beta$ -lattamasi al momento unica alternativa potrebbe essere associare il ceftazidime-avibactam all'aztreonam, l'unico  $\beta$ -lattamico insensibile all'idrolisi delle metallo- $\beta$ -lattamasi ma facilmente degradabile dalle  $\beta$ -lattamasi di classe B come AmpC, CTX-M e CMY spesso co-esprese in questi ceppi



**Algoritmo 2** - Algoritmo terapia delle batteriemie da *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi di tipo KPC.

1. B. Viaggi, C. Tascini, G.M. Rossolini. *Enterobacterales multiresistenti: dal laboratorio alla clinica. Ed Internazionali Edimes 2019*
2. B. Viaggi, A. Farese, G.M. Rossolini. *PDTA Careggi - Protocollo Terapeutico delle Batteriemie da batteri Gram negativi e Terapia empirica di infezioni in pazienti colonizzati con Enterobatteri resistenti ai carbapenemi. Marzo 2019*
3. Gruppo Tecnico Programma Regionale di Lotta alla Sepsis REGIONE TOSCANA. *Call to Action. 2019. ars.toscana.it*

che invece vengono inibite dall'avibactam. CAZ/AVI in monoterapia, invece, rappresenta, in caso di infezioni da *Enterobacteriaceae* produttrici di OXA-48, il *gold standard* terapeutico, infatti in questo specifico setting clinico, raro al momento in Italia, non è ancora stata evidenziata emergenza di resistenza in corso di trattamento con solo CAZ/AVI (43).

*Pseudomonas aeruginosa*, vera e propria macchina da guerra, è di fatto capace di acquisire sia una straordinaria capacità di infettare l'ospite sia, attraverso mutazioni cromosomiche, fenotipi di multiresistenza di difficile trattamento (44). La resistenza ai carbapenemi in *Pseudomonas* è principalmente dovuta ad una *up-regulation* delle pompe di efflusso associata o meno a ridotta permeabilità di membrana da riduzione dei canali porinici, porte di ingresso, all'interno del batterio, di molte molecole tra cui farmaci idrofili come i  $\beta$ -lattamici. Tale acquisizione di resistenza (mutazione cromosomica) in *Pseudomonas* è di più difficile trasmissibilità da una paziente ad un altro rispetto a quella tipica delle *Enterobacteriaceae* legata alle carbapenemasi (trasmissione plasmidica); questo aspetto, in un clinico attento che deve fare delle scelte di isolamento, ha importanti ricadute pratiche assistenziali.

Le caratteristiche strutturali del Ceftolozane/tazobactam (C/T), nuova cefalosporina associata ad un noto inibitore delle  $\beta$ -lattamasi, fanno sì che tale nuovo BLIC possieda attualmente la più potente attività anti-*Pseudomonas* tra tutte le molecole testate (45). C/T è stabile anche nei confronti delle *AmpC* in *Pseudomonas* e non è influenzato minimamente dall'*overexpression* delle pompe di efflusso (MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN, MexXY) né dalla riduzione dei canali porinici (46). Anche in *Pseudomonas* la "combo-therapy" si è dimostrata da sempre la sola opzione terapeutica vincente. In epoca pre C/T la colistina rappresentava il *backbone* terapeutico da associare a partner come la rifampicina, l'amikacina e/o il carbapenemico. Nella pratica comune anche C/T viene associato a altri partner. Ottima scelta ricade sull'aminoglicoside (47) da sempre farmaco sinergico in *Pseudomonas* (tobramicina->amikacina e gentamicina) e/o sulla fosfomicina che mantiene, per cause ancora non ben note un elevato grado di sensibilità anche nei ceppi resistenti al C/T. Tuttavia Goodlet et al., confrontando, *in vitro*, il C/T in monoterapia vs le più comuni associazioni tra  $\beta$ -lattamici anti-*Pseudomonas* in *combo* con tobramicina o ciprofloxacina, hanno dimostrato che C/T da solo esprimeva delle performance di efficacia del tutto sovrapponibili o addirittura leggermente superiori a quelle espresse dalle *combo-therapy* utilizzate.

Gli autori concludevano che il C/T potrebbe, quindi, nel paziente critico essere utilizzato anche in monoterapia specie se non tollerati gli aminoglicosidi (48). Il C/T possiede una elevata penetrazione all'interno del parenchima polmonare, specie se si raddoppia la dose unitaria di 1,5 g, infatti, a 3 g ogni



8 h la PTA (Probability of Target Attainment) di successo terapeutico supera il 90% per patogeni con valori di MIC di 4-8 mg/l (49). Questa particolare proprietà di PK/PD, una volta pubblicati i dati sul polmone derivanti da un trial di fase III recentemente concluso, potrebbe espandere notevolmente le indicazioni di utilizzo del farmaco all'interno, soprattutto, del setting delle polmoniti del paziente critico, incluse le IVAC (*Infection-related Ventilator-Associated Complication*). Le attuali opzioni terapeutiche per trattare infezioni gravi da *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB) sono assai limitate e, soprattutto, gravate da forti limitazioni farmacocinetiche, da elevata tossicità farmaco-correlata e da basse concentrazioni plasmatiche (50) raggiunte da alcuni dei farmaci utilizzati. In *Acinetobacter baumannii* la resistenza ai carbapenemi è legata, essenzialmente, alla produzione di carbapenemasi di classe D (oxacillinasi ed in particolare OXA-48 e OXA-23). Backbone terapeutico rimane la colistina, infatti, la resistenza ad essa si presenta in modo del tutto occasionale come etero-resistenza. Anche in questo caso sono da preferire le “*combo-therapy*”. Colistina è stata associata con successo alla rifampicina (51) anche se alcuni RCTs (randomized-controlled-trials) che hanno comparato colistina in monoterapia a colistina più rifampicina o fosfomicina non hanno evidenziato una superiorità della “*combo-therapy*” rispetto alla monoterapia statisticamente significativa (52, 53). In alternativa alla rifampicina, in “*combo therapy*”, colistina viene associata a tigeciclina, meropenem, amikacina e/o a sulbactam; di fatto la colistina, fungendo da cavallo di Troia, buca la parete permettendo alle altre molecole di entrare.

L'utilizzo di tigeciclina, però, attualmente, sia nelle BSI che nelle VAP, è di fatto sconsigliato a causa delle basse concentrazioni plasmatiche raggiunte dal farmaco, del *warning*, derivante da uno studio di fase III su pazienti con VAP, riguardante la sua inferiorità in termini di efficacia rispetto al *comparator*, il maggior tasso di mortalità osservato nel braccio tigeciclina (54) e il sempre più frequente riscontro di resistenza ad essa in *Acinetobacter baumannii*. Riguardo al sulbactam, recentemente è stato dimostrato che la sua azione antibatterica è legata alla inibizione delle PBP di *Acinetobacter baumannii* (PBP1 e PBP3, ma non PBP2) (55). Questo meccanismo di azione potrebbe anche spiegare l'effetto sinergico osservato tra sulbactam e meropenem, apparentemente dovuto all'azione del meropenem sulla PBP2. Il sulbactam alla dose di 1,5-3 g ogni 6-8 ore ha mostrato efficacia, in casistiche piccole, contro le batteriemie e le polmoniti da *Acinetobacter baumannii*. In uno studio israeliano, ampicillina/sulbactam era il solo fattore correlato con una diminuzione della mortalità (56) anche se alti livelli di resistenza oggi sono di frequente riscontro. Yang et al. recentemente hanno dimostrato l'efficacia di minociclina in *combo* con colistina nel trattamento di infezioni gravi da ceppi di *Acinetobacter baumannii* resistenti alla mi-

minociclina stessa. Tale associazione si è dimostrata sinergica ottenendo dei FIC index (fractional inhibitory concentration index) del tutto comparabili alla più nota associazione meropenem/colistina (57). Tuttavia è bene ricordare che oltre l'80% dei ceppi di *Acinetobacter baumannii* hanno MIC relativamente basse per minociclina (sensibili secondo CLSI, EUCAST non fornisce al momento breakpoint) e che il sinergismo tra la minociclina e colistina in parte può essere spiegato dal fatto che la colistina aumentando la permeabilità di membrana permette un maggior ingresso di minociclina a livello intracellulare e che quest'ultima inibendo la sintesi proteica potrebbe prevenire l'espressione di resistenza alla colistina stessa.

Nuove opzioni terapeutiche saranno, tuttavia, disponibili a breve come cefiderocol ed eravaciclina. Cefiderocol (58), è una nuova cefalosporina coniugata, sulla catena laterale, con un gruppo catecolico sideroforo, che, grazie ad un peculiare meccanismo attivo di *uptake*, penetra rapidamente all'interno della cellula batterica evadendo la capacità idrolitica di tutte le  $\beta$ -lattamasi e carbapenemasi, incluse le metallo- $\beta$ -lattamasi, espresse da ceppi MDR di Gram negativi inclusi i ceppi di *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi (50). In uno studio recentemente pubblicato, ARGONAUT-I, cefiderocol in *Acinetobacter baumannii* sia sensibile che resistente ai carbapenemi ha mostrato una sensibilità del 97,9% e 96% rispettivamente (59). Anche eravaciclina, una nuova fluorociclina della famiglia delle tetracicline, testata su di una grande collezione di CRAB mostra elevata efficacia con valori di MIC<sub>50/90</sub> di 1 e 2  $\mu$ g/ml (60).

## » Bibliografia

1. Rapporto Progetto PROSAFE - Petalo INFEZIONI Anno 2018 <http://www.giviti.marionegri.it/>
2. Raman G, Avendano E, Berger S. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 395.
3. Opota O, Jatón K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21: 323-331.
4. Pasqualini L, Mencacci A, Leli C, et al. Diagnostic performance of a multiple real-time PCR assay in patients with suspected sepsis hospitalized in an internal medicine ward. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 1285-1288.
5. Shiber S, Yahav D, Avni T, Paul M.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 41-47.
6. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 2793-2803.
7. Harris PN, Yin M, Jureen R, et al. Comparable *outcomes* for  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream in-

- fections caused by cefotaxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015.
8. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, et al. A Multinational, pre-registered cohort Study of  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60: 4159-4169.
  9. Ng TM, Khong WX, Harris PN et al. Empiric Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems in the Treatment of Bacteraemia Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *PlosOne*. 2016; 1184: e0153696.
  10. Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Abdala E, et al. Efficacy of  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations for the Treatment of Bloodstream Infection Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Hematological Patients with Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61: e00164-17.
  11. Delgado-Valverde M et al. Impact of the MIC of piperacillin/tazobactam on the *outcome* for patients with bacteraemia due to Enterobacteriaceae: the bacteremia-MIC project. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 521-530.
  12. Harris PN, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and ceftriaxone resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320: 984-994.
  13. Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves *Outcomes* in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018; 46: 236-243.
  14. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient *outcomes*? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 196-207.
  15. EUCAST warning
  16. Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. *In vitro* potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 61: 76-79.
  17. Moet GJ, Watters AA, Sader HS, et al. Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 65: 319-322.
  18. Das P, Mahto R, Goel G, et al. Relative potency of different generic brands of Piperacillin-Tazobactam: Implications for public health. *J Infect Public Health*. 2017; 10: 901-902.
  19. GiViTi Steering Committee. Mortality attributable to different *Klebsiella* susceptibility patterns and to the coverage of empirical antibiotic therapy: a cohort study on patients admitted to the ICU with infection. *Intensive Care Med*. 2018; 44: 1709-1719.
  20. Luyt CE, Faure M, Bonnet I, et al. Non-Carbapenem Antibiotics to treat severe extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* Infections in Intensive Care Unit Patients. *J Antimicrob Agents*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijantmicag.2019.02.001>
  21. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019. [doi.org/10.0007/s00134-019-05520-5](https://doi.org/10.0007/s00134-019-05520-5).
  22. Shimasaki T, Seekatz A, Bassis C, et al. Increased relative abundance of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* within the gut

- microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients. *Clin Infect Dis*. 2018. doi: 10.1093/cid/ciy796.
23. Solomkin J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60: 1462-1471.
  24. Wagenlehner FM, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *The Lancet*. 2015; 385: 1949-1956.
  25. Huntington JA, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71: 2014-2021.
  26. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intraabdominal infections caused by ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72: 268-272.
  27. Alexandre K, Chau F, Guerin F. Activity of temocillin in a lethal murine model of infection of intra-abdominal origin due to KPC-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 1899-1904.
  28. Meini S, Tascini C, Cei M, et al. Amp-C  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacterales*: what a clinician should know. *Infection*. 2019. doi: 10.1007/s15010-019-01291-9.
  29. Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22: 161-182.
  30. Lee NY, Lee CC, Li CW, et al. Cefepime Therapy for Monomicrobial *Enterobacter cloacae* Bacteremia: Unfavorable *Outcomes* in Patients Infected by Cefepime-Susceptible Dose-Dependent Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 7558-7563.
  31. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61: e00883-17.
  32. Tumbarello M, Treccarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Salvage Therapy in Patients with Infections Caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 355-364.
  33. Haider G, Clancy CJ, Chen L, et al. Identifying Spectra of Activity and Therapeutic Niches for Ceftazidime- Avibactam and Imipenem-Relebactam against Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61: e00642.
  34. Compain F, Arthur M. Impaired inhibition by Avibactam and resistance to the Ceftazidime-Avibactam combination due to the D179Y substitution in the KPC-2  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61: e00451-17.
  35. Shields RK, Chen L, Cheng S, et al. Emergence of Ceftazidime Avibactam resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61: e02097-16.
  36. Humphries RM, Hemarajata P. Resistance to ceftazidime-avibactam in *Klebsiella pneumoniae* due to porin mutations and the increased expression of KPC-3. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017. doi: 10.1128/AAC.00537-17.
  37. Gaibani P, Campoli C, Lewis RE, et al. In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 1525-1529.

38. Louise A, Maynard M, Duncanson B, et al. Determination of the Dynamically Linked Indices of Fosfomycin for *Pseudomonas aeruginosa* in the Hollow Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e02627-17.
39. Shields RK, Nguyen MH, Hao B, et al. Colistin does not potentiate Ceftazidime-Avibactam killing of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in vitro or suppress emergence of ceftazidime-Avibactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62.
40. Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, et al. Vaborbactam: Spectrum of  $\beta$ -Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e01443-17.
41. Pogue M et al. Ceftazidime/avibactam, Meropenem/vaborbactam or both? Clinical and formulary considerations infections: a retrospective case series of 10 patients. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 519-524.
42. Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, et al. *In vitro* activity of imipenem/relebactam against Gram-negative ESKAPE pathogens isolated in 17 European countries: 2015 SMART surveillance programme. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73: 1872-1879.
43. Sousa A, Perez-Rodriguez MT, Soto A, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73: 3170-3175.
44. Cao H, Xia T, Li Y, et al. Virulence and Resistance in a Multidrug-Resistant Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolate Belonging to the MLST550 Clonal Complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e01944-18.
45. Pfaller MA, Bassetti M, Duncan LR, et al. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* causing urinary tract and intraabdominal infections in Europe: report from an antimicrobial surveillance programme (2012-15). *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72: 1386-1395.
46. Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination with Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs.* 2014; 74: 31-51.
47. Yadav R, Bulitta JB, Schneider EK et al. Aminoglycoside Concentrations Required for Synergy with Carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa* Determined via Mechanistic Studies and Modeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e00722-17.
48. Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD. *In Vitro* Comparison of Ceftolozane-Tazobactam to Traditional  $\beta$ -Lactams and Ceftolozane-Tazobactam as an Alternative to Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61: e01350-17.
49. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56: 56-66.
50. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, et al. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63: e01110-18.
51. Tascini C, Menichetti F, Bozza S, et al. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 42: 270-271.
52. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* 2013; 141: 1214-1222.
53. Durante-Mangoni E, Signorello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin com-

- pared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 349-358.
54. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 68: 140-151.
  55. Penwell WF, Shapiro AB, Giacobbe RA. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 1680-1689.
  56. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and *outcome* with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect*. 2003; 54: 32-38.
  57. Yang YS, Lee Y, Tseng KC. *In vivo* and *in vitro* efficacy of Minocycline-based combination therapy for Minocycline-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2016; 60: 4047-4054.
  58. Choi JJ, McCarthy MW. Cefiderocol: a novel siderophore cephalosporin. *Exp Opin Invest Drugs*. 2018; 27: 193-197.
  59. Jacobs MR, Abdelhamed AM, Good CE, et al. ARGONAUT-I: Activity of Cefiderocol (S-649266), a Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria, Including Carbapenem-Resistant Nonfermenters and *Enterobacteriaceae* with Defined Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases and Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63: e01801-18.
  60. Bassetti M, Corey R, Doi Y, et al. *In vitro* global surveillance of eravacycline and comparators against *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, including multidrug-resistant (MDR) isolates, over a three-year period (2013-15). IDWeek 2016 abstr 1825.



# La infezione da Clostridioides difficile nella pratica quotidiana

**Salvatore Corrao<sup>1,2</sup>, Nicola Catalano<sup>1,2</sup>, Mariagrazia Cecala<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>UOC di Medicina Interna, ARNAS Civico, Di Cristina, Benfratelli, Palermo;

<sup>2</sup>Università di Palermo, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", PROMISE, Palermo

## ►► Introduzione

Il clostridioides (già Clostridium) difficile (CD) è un bacillo gram positivo, anaerobio sporigeno, produttore di tossine, principale agente responsabile di diarrea e colite associate ad antibiotico-terapia. La colonizzazione intestinale avviene per trasmissione oro-fecale, facilitata dalla disbiosi a carico della normale flora batterica residente. I potenziali serbatoi sono rappresentati da portatori asintomatici, pazienti infetti, ambienti contaminati; circa il 5% degli adulti e il 15-70% dei lattanti sono colonizzati da CD e la prevalenza della colonizzazione aumenta notevolmente nei pazienti ospedalizzati o istituzionalizzati (1). Il rilascio delle tossine (enterotossina A e citotossina B) induce l'apoptosi delle cellule della mucosa, stimola il rilascio di citochine pro-infiammatorie causando una flogosi cronica con infiltrato neutrofilo e proseguendo con la formazione di una pseudo-membrana (da cui il nome della colite tipica), costituita da detriti cellulari, cellule pro-infiammatorie ed essudato muco-purulento, fino ai casi più gravi di perforazione intestinale (2). L'infezione da CD più comunemente si manifesta con diarrea da lieve a moderata, occasionalmente accompagnata da dolore addominale a carattere crampiforme.

## ►► Burden Epidemiologico

Circa il 20% dei pazienti Ospedalizzati risulta essere colonizzato da Clostridium difficile. Dal 2000 ad oggi, si è assistito, in particolare fra la popolazione ultrasessantacinquenne, ad un drammatico incremento dell'incidenza

*Indirizzo per la corrispondenza:*

E-mail: s.corrao@tiscali.it



e della severità della infezione da CD associata alle pratiche assistenziali, con un tasso di incidenza raddoppiato dal 1996 al 2003 negli USA e quadruplicato dal 1997 al 2005 in Canada (3). Sulla base dei dati dell'Emerging Infection Program (EIP), nel 2016 negli USA sono stati registrati 16.796 nuovi casi di infezione da CD (7.915 acquisiti in comunità, 8.881 associati alle pratiche assistenziali) con un'incidenza stimata di 142,61 casi ogni 100.000 persone (4). Dal 2008, in tutta Europa, sono stati registrati il 70% di casi in più rispetto al periodo precedente (5), con un impatto economico complessivo di circa 3 miliardi di euro (6). In Italia, secondo uno studio condotto dall'Azienda Universitaria San Martino di Genova nel 2016, si è registrato un incremento dell'incidenza di infezione da CD del 600% (da 0,54 a 3,04 episodi/10.000 giorni/paziente), con incidenza maggiore nei reparti di medicina, oncematologia e riabilitazione e un tasso di mortalità a 30 giorni del 27,8% (7). Uno studio retrospettivo del 2016 effettuato dalla FADOI su un totale di 10.780 pazienti ricoverati dall'ottobre 2013 al gennaio 2014 in 40 U.O. di Medicina Interna, omogeneamente distribuite su tutto il territorio italiano, ha evidenziato che l'infezione da CD sia stata diagnosticata in circa l'1% della popolazione osservata durante l'ospedalizzazione o all'atto del ricovero. Si è, inoltre, osservato come il CD sia l'agente eziologico di circa il 20% di tutti i casi di diarrea nei pazienti ospedalizzati (8).

Tutti gli studi sopracitati hanno individuato i seguenti fattori di rischio implicati che sottendono all'insorgenza di infezioni da CD:

- Assunzione di terapia antibiotica da almeno 72 ore nei pazienti ospedalizzati
- Anamnesi positiva per pregressa infezione da CD
- Recente ospedalizzazione
- Resezioni gastrointestinali
- Assunzione di inibitori di pompa o farmaci antidiarroici
- Malattia infiammatoria cronica intestinale
- Neoplasie e/o recente terapia antineoplastica
- Stato di immunodepressione
- Assunzione di antidepressivi
- Insufficienza renale cronica (IRC)
- Età >65 anni
- Genere femminile
- Presenza di sondino nasogastrico.

Tutti gli antibiotici possono favorire l'insorgenza di infezione da CD ma ci sono delle differenze almeno in ordine di frequenza (*Tabella 1*). Poco si sa invece sul tasso di recidiva e sul suo impatto sulla popolazione con multimorbilità. Un recente studio di Micek et al. (9), ha dimostrato un tasso di recidiva di infezione da CD del 13%, nel 45% dei casi si è verificato entro 30 giorni dalla dimissione. Comunque la forbice del tasso di recidiva rima-

**Tabella 1** - Antibiotici associati ad infezione da CD raggruppati per la frequenza di associazione.

<p><b>Antibiotici comunemente implicati:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalosporine di 2a e 3a generazione</li> <li>• Fluorochinoloni</li> <li>• Ampicillina/Amoxicillina</li> <li>• Clindamicina</li> </ul>
<p><b>Antibiotici meno comunemente implicati:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrolidi e penicilline</li> </ul>
<p><b>Antibiotici occasionalmente implicati:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglicosidi</li> <li>• Trimetoprim-Sulfametossazolo</li> <li>• Tetraciline</li> <li>• Metronidazolo</li> <li>• Cloramfenicolo</li> <li>• Carbapenemi (Imipenem, Meropenem)</li> </ul>

ne molto larga, attestandosi tra il 12%-64% nelle varie casistiche, con un impatto altissimo se si considera che questi si associano ad aumento delle complicanze (10, 11), aumento del tempo di degenza ospedaliera e aumento dei costi di gestione (12, 13).

## Diagnosi

Le manifestazioni cliniche di infezione da CD variano dallo stato di portatore sano fino a una forma di malattia fulminante, la cui espressione drammatica è il “megacolon tossico”. La variabilità delle manifestazioni non è ancora del tutto nota, ma potrebbe essere legata sia a fattori dell’ospite che del patogeno. Il sintomo cardine di infezione da CD è la diarrea acquosa, intesa come 3 o più scariche giornaliere (scala delle feci di Bristol >5), che può associarsi a muco o sangue occulto positivo, seppur raramente possano associarsi melena o ematochezia.

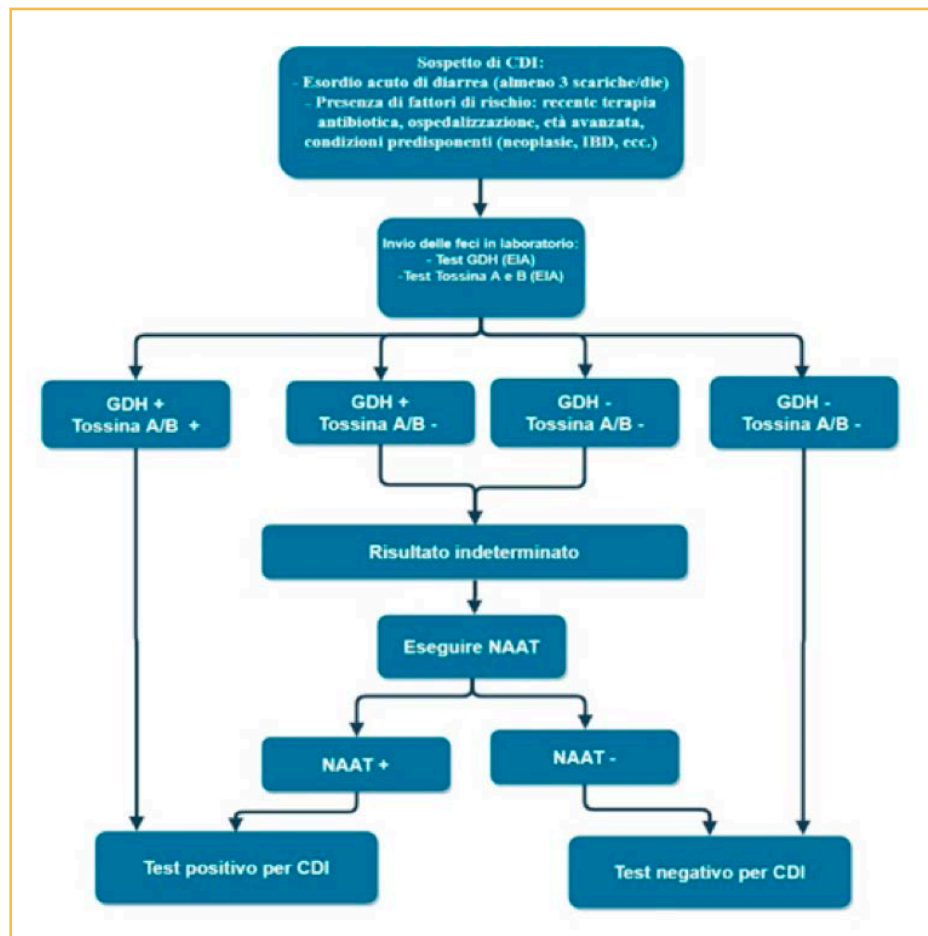
Altre manifestazioni includono:

- dolore addominale quadranti inferiori,
- febbre,
- nausea,
- anoressia.

La fase preanalitica è estremamente importante al fine di una corretta diagnosi. I campioni fecali vanno inviati in laboratorio entro due ore dalla raccolta e i test devono essere effettuati entro 24 ore. I campioni vanno conservati ad una temperatura di 4°C, per via della termolabilità della tossina. La diagnosi si basa sul riscontro di tossine A e/o B su materiale fecale tramite EIA (Enzyme Immune Assay), test rapido e dotato di scarsa sensibilità (45-75%) ed elevata specificità (98-100%), unitamente alla ricerca fecale

dell'antigene GDH (Glutammato deidrogenasi) di CD, che presenta elevata sensibilità (92-99%) ma bassa specificità (59-85%). Nel caso di GDH test positivo e ricerca di tossine negativa, dal 2009 è disponibile e consigliato eseguire il NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) (14, 15) (Figura 1). Se sia il GDH che la ricerca di Tossine A e B è stata effettuata e i risultati sono discordanti (risultato indeterminato), questo può dipendere da:

- A) Il paziente ha una infezione da CD (uno dei test è falsamente negativo).
- B) Il paziente risulta colonizzato in assenza di produzione di tossine patogene (GDH+; Tox-).
- C) Il paziente risulta essere un portatore tossine, ma non ha una malattia in fase attiva (Tox+; GDH-). Possibilmente uno dei test + falsamente negativo. Per ridurre il rischio di riscontro di stato di portatore sano asintomatico di tossine andrebbero testati solo pazienti sintomatici.



**Figura 1** - Algoritmo diagnostico valido sia per prima infezione di CD che per la recidiva.

## Severità

Si distinguono tre gradi di malattia (*Tabella 2*):

1. forma non severa,
2. forma severa,
3. forma fulminante.

**Tabella 2** - Caratteristiche clinico-laboratoristiche che differenziano i gradi di severità di infezione da CD.

<p><b>1. FORMA NON SEVERA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC (White blood cell) &lt;15.000</li> <li>• Creatininemia &lt;1,5 volte il baseline</li> <li>• Assenza di segni o sintomi indicativi di severità</li> </ul>
<p><b>2. FORMA SEVERA</b></p> <p><i>Almeno due tra i seguenti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC &gt;15.000</li> <li>• Creatininemia &gt;1,5 volte il baseline</li> <li>• Presenza di uno o più segni o sintomi indicativi di forma severa (importante dolore ai quadranti inferiori dell'addome, severa distensione dei visceri, febbre, ipovolemia, acidosi lattacidemica, ipoalbuminemia, addome acuto, ricovero in un reparto di Terapia Intensiva, insufficienza d'organo, alterazione dello stato di coscienza, febbre persistentemente &gt; 38°C, mancato miglioramento dopo 3-5 gg di terapia ottimizzata)</li> </ul>
<p><b>3. FORMA FULMINANTE</b></p> <p><i>Almeno uno tra i seguenti segni o sintomi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipotensione o Shock</li> <li>• Ileo</li> <li>• Megacolon tossico</li> </ul>

**Tabella 3** - Principali score di severità di infezione da CD presenti in letteratura.

Criteri di severità	Grado lieve-moderato	Forma severa
Hospital-specific guidelines	≥3 scariche di diarrea/die, possono essere accompagnate da dolore addominale di grado lieve-moderato, elevata conta di WBC e febbre	Presenza di criteri per forma lieve-moderata più almeno 1 tra: Almeno 3 tra: Temperatura >38,3°C, WBC >20.000 cell/mm <sup>3</sup> , albuminemia <2,5 g/dL, età ≥65 years, ricovero in un reparto di Terapia Intensiva <b>O</b> Quadro istologico o endoscopico di colite pseudomembranosa <b>O</b> Megacolon tossico, perforazione intestinale, colectomia o shock settico con necessità di ricovero in Terapia Intensiva o utilizzo di vasopressori.
SHEA/IDSA guidelines	WBC <15.000 cell/ mm <sup>3</sup> <b>E</b> creatininemia <1,5 volte il baseline	WBC >15.000 cell/ mm <sup>3</sup> <b>E</b> creatininemia >1,5 volte il baseline Infezione severa complicata: ipotensione o shock, ileo o megacolon
Zar criteria <sup>a</sup>	<2 punti	≥2 punti

Note: DSA, Infectious Diseases Society of America; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America; WBC, white blood cell.  
<sup>a</sup>Basato sul trial clinic condotto da Zar et al. (18) Un punto per ognuno dei seguenti: età >60 anni, temperature >38,3°C; albuminemia <2,5 mg/dL; WBC >15.000 cell./mm<sup>3</sup>. Due punti se evidenza endoscopica di colite pseudomembranosa e se il paziente è ricovero presso un reparto di Terapia Intensiva.

Sono stati proposti diversi score di severità di malattia, ma tre di questi vengono maggiormente utilizzati in letteratura e probabilmente, lo Zar score sarà quello che maggiormente entrerà nella pratica clinica, dati gli attuali criteri di prescrivibilità di Bezlotoxumab (16-18) (*Tabella 3*).

### »» Recidiva di infezione

Si definisce recidiva la ricomparsa della sintomatologia caratteristica, dopo guarigione a seguito di terapia appropriata, entro 2 - 8 settimane dal termine di quest'ultima. Fattori di rischio di recidiva sono: età >65 anni, sesso femminile, l'uso di terapia antibiotica concomitante, l'utilizzo di PPI, la presenza di sottostanti patologie di grado severo, l'utilizzo di corticosteroidi nei 90 giorni precedenti all'episodio infettivo, l'istituzionalizzazione e una scarsa risposta anticorpo-mediata contro la tossina B (19-23).

### »» Terapia

Il primo approccio terapeutico prevede la sospensione degli antibiotici praticati il prima possibile. Infatti, il trattamento delle infezioni da CD con altri antibiotici, prescritti per un'infezione concomitante, prolunga la diarrea e aumenta sia il rischio di fallimento terapeutico che di recidiva (24-27). Qualora la sospensione dell'antibiotico non sia praticabile si consiglia l'utilizzo di un farmaco meno comunemente associato ad infezione da CD (*Tabella 1*). È poi raccomandata la sospensione degli inibitori della secrezione acida (PPI). Importante risulta inoltre essere il supporto idrico ed elettrolitico, in base a controlli frequenti dello stato emodinamico del paziente e degli elettroliti ematici ai prelievi effettuati. L'utilizzo di antidiarroici (es. loperamide) e di antidolorifici oppiacei va evitato, anche se la letteratura mostra pareri discordanti (28-30).

Di fondamentale importanza è inoltre la messa in pratica di opportune strategie di prevenzione che riducano al minimo la possibilità di diffusione e/o di recidiva della malattia. Queste prevedono:

- a) l'individuazione precoce dei casi e l'isolamento: i pazienti affetti dovrebbero essere isolati in stanze singole, provviste di bagno privato (31);
- b) l'utilizzo di guanti e copri-abiti da indossare all'accesso nella stanza e rimossi prima di uscire (32);
- c) lavare accuratamente le mani sia prima che dopo il contatto con i pazienti e successivamente indossare i guanti. Si consiglia l'utilizzo di acqua e sapone che risultano essere superiori ai detergenti a base di alcool, in quanto l'alcool non è in grado di eliminare le spore (33);
- d) la pulizia giornaliera degli ambienti dove i pazienti con infezione da CD vengono trattati; è inoltre raccomandata la sanificazione della stanza dopo la dimissione;

e) qualora possibile l'uso di strumentazione dedicata (es. sfigmomanometri, termometri, ecc.);

f) lavare quotidianamente il paziente per ridurre la carica di spore.

La terapia prevede l'uso di metronidazolo o vancomicina o fidaxomicina a seconda del grado di gravità della malattia (in allegato schema terapeutico in accordo con le ultime Linee Guida del 2017 (*Tabella 4*).

Come si evince dalla *Tabella 4*, l'approccio terapeutico relativo al primo episodio di recidiva dipende pertanto dal regime antibiotico scelto per il trattamento del primo episodio infettivo. Allo schema antibiotico si aggiungono inoltre due possibilità terapeutiche.

**Tabella 4** - Linee guida 2017: regimi antibiotici per il trattamento delle infezioni da CD negli adulti.

Definizione clinica	Terapia
<i>Malattia non severa</i> Globuli bianchi $\leq 15,000$ cellule/mL, creatinina sierica $< 1,5$ mg/dL	
<i>Primo episodio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina 125 mg per os quattro volte al giorno per 10 giorni, <b>OPPURE</b></li> <li>• Fidaxomicina 200 mg per os due volte al giorno per 10 giorni</li> <li>• Se le terapie di cui sopra non sono disponibili: Metronidazolo 500 mg per os tre volte al giorno per 10 giorni</li> </ul>
<i>Prima recidiva</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se la vancomicina è stata usata per il primo episodio:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Regime con Vancomicina a scalare:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- 125 mg per os quattro volte al giorno per 10 - 14 days, poi</li> <li>- 125 mg per os due volte al giorno per 7 giorni, poi</li> <li>- 125 mg per os una volta al giorno per 7 giorni, poi</li> <li>- 125 mg per os ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane, <b>OPPURE</b></li> </ul> </li> <li>– Fidaxomicina 200 mg per os due volte al giorno per 10 giorni</li> </ul> </li> <li>• Se per il primo episodio sono stati usati fidaxomicina o metronidazolo: Vancomicina 125 mg per os quattro volte al giorno per 10 giorni</li> <li>• Nei pazienti con età <math>&gt; 65</math> anni <b>OPPURE</b> immunocompromessi <b>OPPURE</b> Zar Score <math>\geq 2</math> è possibile utilizzare Bezlotoxumab 10 mg/kg e.v.</li> </ul>
<i>Seconda recidiva</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regime con Vancomicina a scalare (descritto sopra), <b>OPPURE</b></li> <li>• Fidaxomicina 200 mg per os due volte al giorno per 10 giorni, <b>OPPURE</b></li> <li>• Vancomicina seguita da rifaximina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vancomycin 125 mg per os quattro volte al giorno per 10 giorni, poi</li> <li>– Rifaximina 400 mg tre volte al giorno per 20 giorni, <b>OPPURE</b></li> </ul> </li> <li>• Trapianto di feci</li> </ul>
<i>Malattia severa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina 125 mg per os quattro volte al giorno per 10 giorni, <b>OPPURE</b></li> <li>• Fidaxomicina 200 mg per os due volte al giorno per 10 giorni</li> </ul>
<i>Malattia fulminante</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina per os più metronidazolo parenterale:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vancomicina 500 mg per os o via sondino nasogastrico quattro volte al giorno <b>E</b></li> <li>– Metronidazolo 500 mg endovena ogni 8 ore</li> </ul> </li> <li>• Se è presente ileo, la vancomicina rettale può essere somministrata come clisma (500 mg in 100 mL di soluzione fisiologica per via rettale; da tenere in sede per il maggior tempo possibile e risomministrato ogni 6 ore)</li> </ul>

- Nei pazienti ultrasessantacinquenni o immunocompromessi o con forma severa di infezione da CD (Zar score  $\geq 2$ ) in caso di recidiva di infezione da CD, in aggiunta ai sopracitati schemi terapeutici è stato recentemente approvato l'utilizzo di Bezlotoxumab (Figura 2) per la prevenzione delle recidive

**AIFA**

**Scheda cartacea per la prescrizione della specialità medicinale ZINPLAVA**

**Indicazioni terapeutiche:** ZINPLAVA è indicato per la prevenzione della recidiva dell'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) negli adulti ad alto rischio di recidiva di CDI.

Azienda Sanitaria: \_\_\_\_\_  
 Unità Operativa Richiedente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Paziente (nome, cognome): \_\_\_\_\_  
 Data di nascita: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Sesso: M  F   
 Codice Fiscale o Tessera Sanitaria dell'Assistito: \_\_\_\_\_  
 ASL di Residenza: \_\_\_\_\_ Provincia: \_\_\_\_\_ Regione: \_\_\_\_\_

La rimborsabilità è limitata ai pazienti con diagnosi microbiologica di recidiva, definita come un periodo di benessere a distanza di almeno 8 settimane tra i singoli episodi, di CDI/CDAD (NAAT o GDH positivo e tossina A/B positiva) già in trattamento con terapia antibiotica, in presenza di almeno 1 tra le seguenti condizioni:

- soggetti di età >65 anni
- forma severa di CDI (Zar-score  $\geq 2$ )
- soggetti immunocompromessi

**PROGRAMMA TERAPEUTICO**

	Farmaco	Specialità	Dosaggio
<input type="checkbox"/>	Zinplava	25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione	10 mg/kg

*ZINPLAVA deve essere somministrata durante il ciclo di terapia antibatterica per CDI, in una singola infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti.*

*L'esperienza sulla somministrazione di ZINPLAVA nei pazienti è limitata ad un singolo episodio da CDI e ad una singola somministrazione.*

Nome e cognome del Medico\*: \_\_\_\_\_

Recapiti del Medico\*: \_\_\_\_\_

\* La prescrivibilità è riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificata dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) istituito per legge presso tutti i presidi ospedalieri (Circolare Ministero della Sanità n. 52/1985).

**TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO RICHIEDENTE**

**Figura 2** - Piano terapeutico per la prescrizione di Bezlotoxumab.



di infezione da CD. Si tratta di un anticorpo monoclonale diretto contro la tossina B. In due studi randomizzati, effettuati su più di 2500 pazienti, l'utilizzo di Bezlotoxumab insieme alla terapia antibiotica standard si associava ad una percentuale più bassa di recidiva rispetto alla sola terapia antibiotica indipendentemente dall'antibiotico utilizzato (34).

La somministrazione in soluzione diluita per via endovenosa nell'arco di 1 ora utilizzando un filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico, di dimensioni comprese tra 0,2 e 5 micron. Non deve essere somministrato mediante infusione endovenosa rapida o bolo. La diluizione può essere effettuata in soluzione fisiologica con sodio cloruro 0,9% o destrosio al 5% con una concentrazione finale compresa tra 1 e 10 mg/mL che può essere infusa mediante catetere centrale o periferico. Non deve essere co-somministrato simultaneamente con altri medicinali attraverso la stessa linea di infusione. Il dosaggio standard è di 10 mg/kg senza necessità di aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

- Dal secondo episodio di recidiva è raccomandabile il ricorso al trapianto fecale (FMT) nei pazienti che sono stati sottoposti a regimi antibiotici appropriati. Tale approccio prevede l'instillazione di materiale fecale da donatore sano con varie modalità di approccio (capsule orali, sondino naso-digiunale, clisma o per via colonscopica). In una meta-analisi che ha utilizzato solo RCT che hanno confrontato FMT vs placebo o antibiotici, la percentuale di guarigione è maggiore nella popolazione sottoposta a trapianto fecale (35), analogamente ad un trial su 64 pazienti con infezione da CD (non incluso nella meta-analisi descritta precedentemente), dove la guarigione si è verificata in percentuale maggiore nella popolazione sottoposta a FMT dopo terapia orale con vancomicina rispetto a coloro trattati con la sola vancomicina o la sola fidaxomicina (36).

## ►► Chirurgia

Nelle forme particolarmente severe o fulminanti di infezione da CD è raccomandato il ricorso precoce alla consulenza chirurgica al fine di ottimizzare il timing operatorio (37). Risulta quindi essere improrogabile quando presenti:

- Ipotensione
- Febbre > 38°C
- Ileo paralitico o importante distensione dei visceri
- Peritonite o addome acuto
- Alterazione dello stato di coscienza
- WBC >20000 cell./mL
- Lattati >2,2 mmol/L
- Ricovero in un reparto di Terapia Intensiva

- Insufficienza d'organo (ventilazione meccanica, insufficienza renale, ecc.)
- Mancato miglioramento dopo 3-5 giorni di terapia medica ottimizzata.

Dunque, pur essendo mandatorio il ricorso al trattamento chirurgico delle forme fulminanti di infezione da CD queste risultano ugualmente gravate da una elevata mortalità. Il timing come già detto risulta essere dunque il parametro che più incide sulla sopravvivenza di questi pazienti. Vi è indicazione chirurgica se presente (almeno uno tra):

1. Peritonite
2. Perforazione/infarto intestinale
3. Sepsi
4. Insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione meccanica invasiva
5. Necessità di farmaci vasopressori
6. Alterazioni dello stato di coscienza dovuto alla infezione da *C. difficile*
7. Peggioramento clinico nonostante terapia medica appropriata
8. Insufficienza renale acuta (o altre gravi insufficienze d'organo)
9. Lattacidemia >5 mmol/L
10. WBC >50.000 cell./mL
11. Ipertensione intra-addominale o sindrome compartimentale addominale.

La scelta della tecnica chirurgica dipende dal grado di compromissione e dall'estensione di malattia.

## »» Conclusioni

L'incidenza di infezione da CD nei pazienti ospedalizzati nei reparti di Medicina Interna è drasticamente aumentata negli ultimi anni parallelamente all'incremento delle comorbidità, alla tendenza alla poli-farmacoterapia ed alle antibiotico-resistenze. Ogni operatore sanitario che opera all'interno dei suddetti reparti dovrebbe prendere in considerazione l'elevato rischio di infezione da CD nei pazienti in trattamento antibiotico prolungato o con recente ospedalizzazione. Il sospetto di infezione da CD deve essere pertanto sempre preso in considerazione analizzando ogni fattore di rischio in modo da porre in essere tutte le soluzioni volte a ridurre l'insorgenza di eventuali recidive e dunque l'elevata mortalità correlata ad esse. In particolare risulta fondamentale una diagnosi precoce in modo da porre in essere tutte le strategie igieniche necessarie a ridurre il rischio di diffusione e di recidiva della malattia, come l'isolamento del paziente in stanza singola con bagno privato, l'utilizzo di guanti e copriabiti e l'esecuzione di una accurata detersione delle mani. L'approccio terapeutico prevede dapprima la stratificazione del grado di severità del paziente sulla base del quale scegliere la terapia antibiotica. Dapprima però è raccomandata la sospensione di eventuali concomitanti terapie antibiotiche o, qualora non possibile, l'utilizzo di antibiotici

meno frequentemente associati a infezione da CD. Da sospendere anche i farmaci che inibiscono la secrezione acida. Da evitare, poi, analgesici oppiacei e antidiarroici. Nei casi di recidiva la terapia antibiotica varia a seconda dei precedenti regimi utilizzati secondo lo schema proposto dalle linee guida del 2017 (*Tabella 2*). Da prendere in considerazione, inoltre, la possibilità di FMT o dell'utilizzo di Bezlotoxumab. Infine, nei casi infezione fulminante da CD o di comparsa di complicanze nelle di forme severe, che mettono a repentaglio la vita del paziente, il timing chirurgico risulta essere il principale fattore prognostico.

## » Bibliografia

1. 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). AU McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH SO Clin Infect Dis. 2018; 66: e1.
2. Solomon, K. The host immune response to Clostridium difficile infection. Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2013; 1: 19-35.
3. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pépin K. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. Chouinard CMAJ. 2004; 171: 466.
4. 2016. Annual Report for the Emerging Infections Program for Clostridium difficile Infection: <https://www.cdc.gov/hai/eip/Annual-CDI-Report-2016.html>
5. Davies KA. Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicenter, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhea (EUCLID). Lancet Infect Dis. 2014; 14: 1208-1219.
6. Kuijper EJ, et al. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect. 2006; 12: 2-18.
7. Meeting abstracts from International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC 2017). Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2017; 6 (S3).
8. Cioni G, Viale P, Frasson S, Cipollini F, Menichetti F, Petrosillo N, Brunati S, et al. Epidemiology and outcome of Clostridium difficile infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. Research Department of FADOI. BMC Infect Dis. 2016; 16: 656.
9. Chakra CNA, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. PLoS One. 2014; 9: e107420.
10. Manek K, Williams V, Callery S, Daneman N. Reducing the risk of severe complications among patients with Clostridium difficile infection. Can J Gastroenterol. 2011; 25: 368-372.
11. Andrews CN, Raboud J, Kassen BO, Enns R. Clostridium difficile-associated diarrhea: predictors of severity in patients presenting to the emergency department. Can J Gastroenterol. 2003; 17: 369-373.
12. Wilcox MH, Ahir H, Coia JE, Dodgson A, Hopkins S, Llewelyn MJ, et al. Impact of recurrent Clostridium difficile infection: hospitalization and patient quality of life. J Antimicrob Chemother. 2017; 72: 2647-2656.

13. Zilberberg MD, Nathanson BH, Marcella S, Hawkshead JJ, Shorr AF. Hospital re-admission with *Clostridium difficile* infection as a secondary diagnosis is associated with worsened outcomes and greater revenue loss relative to principal diagnosis: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltim)*. 2018; 97: e12212.
14. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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). *Clin Infect Dis*. 2018; 66: e1.
15. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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). *Clin Infect Dis*. 2018; 66: e1.
16. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1206. Epub 2008 Dec 13.
17. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol*. 1985; 80: 867.
18. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001; 357: 189.
19. Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 758.
20. Gupta SB, Mehta V, Dubberke ER, Zhao X, Dorr MB, Guris D, Molrine D, et al. Antibodies to Toxin B Are Protective Against *Clostridium difficile* Infection Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 730. Epub 2016 Jun 30.
21. Guidelines for the management of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD) in adult patients. [Accessed March 11, 2010]; Joint Subcommittee on Anti-Infective Use website. [http://www.id.hs.columbia.edu/documents/Clinical%20References/Clostridium\\_Difficile\\_Guidelines\\_11-10-09.pdf](http://www.id.hs.columbia.edu/documents/Clinical%20References/Clostridium_Difficile_Guidelines_11-10-09.pdf). Published 2007.
22. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA).
23. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH, Society for Healthcare Epidemiology of America., Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 431-455.
24. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45: 302-307.
25. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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). *Clin Infect Dis*. 2018; 66: e1.
26. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1932. Gastroenterology Division, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA. PMID 18971494.
27. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1206. Epub 2008 Dec 13.
28. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of

- fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis.* 2011; 53: 440.
29. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother.* 1995; 36: 673.
  30. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Clin Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Infect Dis.* 2009; 48: 598.
  31. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 478-98; quiz 499. Epub 2013 Feb 26.
  32. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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). *Clin Infect Dis.* 2018; 66: e1.
  33. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35: 628. Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.
  34. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch Tet al., Dorr MB, MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2017; 376: 305.
  35. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: 1351.
  36. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* 2019; 156: 1324. Epub 2019 Jan 2.
  37. van der Wilden GM, Velmahos GC, Chang Y, Bajwa E, O'Donnell WJ, Finn K, et al. Effects of a New Hospital-Wide Surgical Consultation Protocol in Patients with *Clostridium difficile* Colitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2017; 18: 563. Epub 2017 May 30.

# Aggiornamento sulle attuali strategie terapeutiche dell'infezione da citomegalovirus (CMV) nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE)

**Alessandro Busca**

*SSD Trapianto di Cellule Staminali, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino*

## ►► L'infezione da Citomegalovirus (CMV)

Il CMV è un membro della famiglia degli Herpesvirus ed è responsabile nel paziente immunocompetente di un'infezione generalmente benigna, asintomatica e auto-limitantesi.

Il genoma del CMV consiste di un DNA di 230 Kbp con una catena lunga ed una corta che codificano per proteine strutturali e funzionali come UL97 e UL54 che risultano di estrema importanza ai fini del trattamento dell'infezione. Il CMV è in grado di replicarsi nelle cellule epiteliali, nei fibroblasti, monociti e macrofagi.

Una volta che il CMV entra nella cellula, il virione viene liberato, ed il DNA virale viene trasportato nel nucleo della cellula infettata per essere trascritto. A questo punto vi sono geni precoci (early genes) che iniziano la replicazione del genoma virale, mentre i geni tardivi (late genes) codificano per proteine strutturali, e il capside virale. Il CMV codifica per sua propria DNA polimerasi mentre utilizza l'RNA polimerasi della cellula ospite per la trascrizione dei suoi geni.

Il prodotto della replicazione del CMV da parte della DNA polimerasi, è

*Indirizzo per la corrispondenza:*

E-mail: [abusca@cittadellasalute.to.it](mailto:abusca@cittadellasalute.to.it)

una lunga catena di DNA: infatti durante la replicazione del CMV, il DNA virale di ogni singolo virione non viene prodotto separatamente, viceversa viene sintetizzato come una lunga catena di DNA che contiene multiple sequenze geniche ripetitive (concatemers). Queste sequenze devono andare incontro poi ad un taglio che determini la produzione di monomeri che verranno successivamente impacchettati in un capsido virale prima di essere rilasciato come virione infettivo. Queste fasi sono regolate da un complesso di proteine definite “terminasi” (terminase complex) e comprendono pUL89 e pUL56. È importante sottolineare come la struttura delle terminasi è sostanzialmente conservata nei diversi virus herpesvirici, ma non è condivisa dalle cellule dell’uomo: di conseguenza gli agenti antivirali che interagiscono con il complesso delle terminasi sono potenzialmente virus-specifici.

### ►► Strategie di trattamento dell’infezione da CMV dopo TCSE

#### *Terapia Pre-emptive (PET)*

Al momento due sono le strategie di trattamento di un’infezione da CMV nei pazienti sottoposti a TCSE. La PET è l’approccio più comunemente impiegato ed è anche raccomandato dalle linee guida internazionali (1). I pazienti sono monitorizzati almeno una volta alla settimana per i primi 100 giorni post-trapianto mediante PCR quantitativa ed il trattamento viene iniziato allorché la DNAemia del CMV diventa positiva. La PET si basa sulla disponibilità di farmaci ad elevata efficacia, quali ganciclovir (GCV), valganciclovir (VGCV), foscarnet (FCV) e cidofovir (CDV) e questa strategia si è rivelata efficace nel ridurre in modo significativo la malattia da CMV ad una percentuale che attualmente è <5% (2-4). Purtroppo, nonostante tutti gli sforzi per uniformare il test di isolamento virale, al momento non vi è uniformità nella scelta del valore soglia della DNAemia per l’inizio della PET che rimane pertanto Centro-dipendente (4, 5). Inoltre la PET non previene la riattivazione virale e vi sono in questo senso due importanti studi condotti su ampie casistiche che hanno dimostrato come, pur in epoca di PET, una riattivazione virale sia associata ad una più elevata mortalità ed un maggior rischio di mortalità trapianto-correlata (TRM) (6, 7). Questi risultati possono essere spiegati dalla presenza di effetti indiretti legati all’infezione da CMV, quali la citopenia ed il maggior rischio di complicanze infettive.

#### *Profilassi anti-CMV*

Alla luce dei dati riportati con la PET, una efficace profilassi anti-CMV rappresenta un approccio di grande interesse. Uno studio prospettico randomizzato ha valutato l’efficacia della profilassi con acyclovir rispetto a valacyclovir (8). I pazienti hanno ricevuto acyclovir 500 mg/m<sup>2</sup> ogni 8 h fino



al giorno +28 post-trapianto, dopo di che venivano randomizzati a ricevere acyclovir 800 mg 4 volte/d oppure valacyclovir 2 g 4 volte/d. L'end point primario era la presenza di infezione nel sangue o BAL oppure una malattia da CMV. La profilassi con valacyclovir dimostrò un vantaggio significativo per quanto riguarda l'end point primario, ma nessuna differenza per quanto riguarda la malattia da CMV, l'infezione da CMV nel gruppo a rischio più alto (D-/R+) e la sopravvivenza; inoltre la profilassi con valacyclovir aveva ridotto del 40% l'uso della PET (8).

Più di recente, la disponibilità di nuovi farmaci ad elevata efficacia ha portato a valutarne l'impiego anche in studi di profilassi.

GCV e VGCV (pro-drug di GCV) sono analoghi nucleosidici della guanosina, quindi inibitori della DNA polimerasi virale; devono essere fosforilati per essere trasformati nella forma attiva; il prodotto attivo agisce come substrato competitivo per la DNA polimerasi durante la sintesi del DNA virale: il GCV è un inibitore competitivo dell'incorporazione della deossiguanosina trifosfato da parte della DNA polimerasi virale, inoltre il GCV ha una maggiore affinità per la polimerasi virale rispetto a quella cellulare limitando quindi l'inibizione del DNA cellulare della cellule ospite. Il primo passo di questa fosforilazione è mediato dalla kinasi UL97 per cui una mutazione di questa kinasi conferisce resistenza a GCV e VGCV.

In un trial prospettico randomizzato, i pazienti dopo aver ricevuto acyclovir fino al momento dell'attecchimento, venivano poi randomizzati a valacyclovir 2 gr QID vs GCV 5 mg/kg BID per 1 settimana poi 6 mg/kg per altri 5 giorni (9). Lo studio non ha evidenziato nessuna differenza significativa per quanto riguarda l'infezione da CMV (12% vs 19%) o la malattia da CMV ma una maggior incidenza di infezioni post-attecchimento con la profilassi basata su GCV.

Il maribavir è un farmaco disponibile per via orale, attivo sul CMV in quanto inibitore competitivo della kinasi UL97, prevenendo pertanto la fuoriuscita dei virioni. Mentre i risultati di uno studio di fase II di dose-escalating sono stati promettenti (10), il trial di fase III vs placebo ha fallito l'end point primario di efficacia nel prevenire la malattia da CMV (11). Diverse motivazioni sono state fornite per spiegare il fallimento, tra cui la bassa incidenza di malattia da CMV e l'impiego di una dose ridotta di maribavir (100 mg BID) desunta dal precedente studio di fase II.

Il brincidofovir (BCV) è un nuovo antivirale ad ampio spettro attivo su CMV ma anche su diversi altri virus a DNA, quali adenovirus, polyomavirus, papillomavirus e vaiolo. BCV è un coniugato lipidico del cidofovir disponibile in formulazione orale. BCV è assorbito nel piccolo intestino, attraversa il corpo quale fosfolipide ed è caratterizzato da una lunga emivita per cui viene somministrato due volte alla settimana. BCV è convertito in cidofovir a livello intracellulare che quindi viene incorporato nel DNA vi-

rale inibendo la sintesi del DNA virale stesso. A differenza del cidofovir, il BCV non è substrato dei trasportatori anionici e non si concentra nel tubulo renale prossimale per cui non è caratterizzato da un profilo di nefrotossicità. In uno studio di fase II il BCV alla dose di 100 mg 2 volte/settimana p.o. si è rivelato efficace nel ridurre la malattia da CMV e/o la riattivazione virale (CMV DNAemia) rispetto al placebo (10% vs 37%, p 0,002) (12). Tuttavia, il successivo studio di fase III sempre vs placebo non ha confermato i dati incoraggianti della fase II: BCV è stato somministrato alla dose di 100 mg 2 volte/settimana per 14 settimane e l'end point primario era definito come un'infezione CMV clinicamente significativa (malattia da CMV, oppure una CMV viremia che ha richiesto una PET utilizzando un cut-off di 151 copie/mL nei pazienti ad alto rischio e 1.000 copie/mL nei pazienti a basso rischio) (13). Sebbene la viremia da CMV sia risultata essere significativamente inferiore nel braccio BCV (25%) rispetto al placebo (41%, p 0,001) e sebbene l'uso di PET sia stato ridotto nei pazienti in profilassi con BCV (29% vs 38%), l'end point primario non è risultato differente nei due bracci (BCV 51% vs placebo 52%) così come anche l'incidenza di malattia da CMV (BCV 4% vs placebo 3%) (13). La causa del fallimento della profilassi con BCV è da imputare principalmente alla presenza di importanti effetti collaterali che si sono manifestati in corso di trattamento. La presenza di SAE (Severe Adverse Events) è stata del 57% con BCV e 37% con placebo; il 26% dei pazienti in trattamento con BCV ha presentato una GVHD acuta di grado >3 rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo e nella maggior parte dei casi la GVHD ha avuto un interessamento del tratto gastro-intestinale. È stato ipotizzato che il BCV possa favorire una GVHD acuta in seguito ad un danno diretto enterale, ovvero che il BCV possa causare modificazioni istopatologiche intestinali indistinguibili da quelle della GVHD.

Il letermovir appartiene ad una nuova classe di antivirali attivi sul CMV che agisce inibendo il complesso della terminasi virali. L'attività del letermovir è altamente specifica per il CMV mentre manca di efficacia nei confronti degli altri virus erpetici e adenovirus. Non è riportata una resistenza crociata tra letermovir, GVC, cidofovir e foscavir; sulla base degli attuali dati l'emergenza di resistenze al letermovir sembra essere un evento raro.

*Farmacocinetica.* Il letermovir è disponibile in una formulazione orale ed ev. Letermovir è un debole/moderato inibitore del CYP3A4 che determina un aumento dei livelli di sirolimus, tacrolimus e amiodarone, è un debole/moderato induttore del CYP2C9/19 che determina una riduzione dei livelli di voriconazolo e PPI ed è un inibitore del OATP1B1/3 (14, 15). Letermovir presenta un'importante interazione con la ciclosporina (CSA), i cui livelli plasmatici possono risultare particolarmente elevati. La CSA è metabolizzata dal CYP3A4 e l'effetto del letermovir sulla CSA può essere spiegato

**Tabella 1** - Principali interazioni farmacologiche tra letermovir e farmaci impiegati in campo ematologico.

Farmaco	Effetto	Meccanismo	Azioni richieste
Ciclosporina (CSA)	Aumento dei livelli di CSA	Inibizione CYP3A4	TDM CSA
	Aumento dei livelli di letermovir	Inibizione OATP1B1	Letermovir 240 mg
Tacrolimus (TAC) Sirolimus (SIR)	Aumento dei livelli di TAC and SIR	Inibizione CYP3A4	TDM TAC/SIR
Micophenolato	Nessun effetto	–	–
Fluconazolo	Nessun effetto	–	–
Posaconazolo	Nessun effetto	–	–
Voriconazolo	Ridotti livelli di voriconazolo	Induzione CYP2C9	TDM VORICONAZOLO
Acyclovir	Nessun effetto	–	–

La tabella riassume le principali interazioni tra letermovir e immunosoppressori e antifungini come riportate su scheda tecnica.

dall'inibizione del CYP3A4 intestinale e epatico; inoltre CSA può inibire i trasportatori epatici (quali ATP-binding cassette) determinando un aumento dei livelli plasmatici di letermovir: sulla base di queste osservazioni la dose di letermovir deve essere dimezzata in caso di co-somministrazione con CSA (16). La *tabella 1* riassume le principali interazioni tra letermovir, immunosoppressori e antifungini.

*Studi clinici.* Uno studio pilota di fase II è stato condotto in pazienti CMV sieropositivi sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una profilassi per il CMV con letermovir a tre differenti dosi (60-120-240 mg die) ovvero placebo per 12 settimane dopo l'attecchimento (17). Il fallimento della profilassi definito come la presenza di una CMV DNAemia e/o una malattia da CMV o l'interruzione della profilassi prima del giorno 84 per qualsiasi ragione. La percentuale di fallimenti della profilassi è risultata essere significativamente superiore nei pazienti che hanno ricevuto placebo (64%) rispetto a quelli in profilassi con letermovir alla dose di 120 mg (32%) e 240 mg (29%). Sulla base di questi dati è stato condotto uno studio di fase III dove letermovir alla dose di 480 mg/d iniziato dal primo giorno dopo il trapianto entro il giorno +28 e somministrato per 14 settimane post-trapianto, è stato confrontato a placebo (18). L'end point primario era la presenza di un'infezione da CMV clinicamente rilevante definita come una malattia da CMV ovvero una DNAemia che ha richiesto una PET. La valutazione alla 24<sup>a</sup> settimana ha evidenziato una percentuale di fallimenti significativamente inferiore nel gruppo in profilassi con letermovir rispetto al placebo (37% vs 61%,  $p < 0,001$ ), mentre la malattia da CMV è insorta nell'1,5% dei pazienti del gruppo letermovir e nell'1,8% dei pazienti del gruppo placebo. Da

sottolineare che l'efficacia della profilassi con letermovir è risultata ancora più evidente nei pazienti ad alto rischio, ovvero principalmente coloro che avevano eseguito un trapianto da un familiare mismatched, da un donatore volontario o aploidentico e i pazienti che hanno eseguito un trapianto T-depleto o da cordone ombelicale. La *tabella 2* mostra a confronto i risultati degli studi di profilassi con maribavir, brincidofovir e letermovir.

**Tabella 2** - Prospetto dei più recenti studi sulla profilassi dell'infezione da CMV nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE.

	<b>Maribavir (MBV)</b>	<b>Brincidofovir (BCV)</b>	<b>Letermovir</b>
Referenza Bibliografica	Lancet Infect Dis 2011 (11)	NEJM 2013 (12)	NEJM 2017 (18)
Disegno dello studio	Doppio cieco randomizzazione 2:1	Doppio cieco randomizzazione 3:1	Doppio cieco randomizzazione 2:1
Pazienti	R/D CMV+	R CMV+	R CMV+
Farmaco di confronto	MBV 100 mg BID Placebo	BCV 40 mg/w - 400 mg/w Placebo	Letermovir 480 mg Placebo
Inizio della profilassi	14-30 giorni dopo TCSE	14-30 giorni dopo TCSE	Entro il giorno 28 dopo TCSE
Durata della profilassi	12 settimane	13 settimane	14 settimane
Monitoraggio CMV	Settimanale, PCR su plasma	Settimanale, PCR su plasma	Settimanale, PCR su plasma
End point primario	Malattia CMV	Eventi CMV definiti come: Malattia CMV e/o Infezione (PCR>200 copie/ml)	Infezione da CMV clinicamente significativa definita come: malattia CMV e/o infezione (PCR>150 copie/ml se alto rischio; >300 copie/ml se basso rischio)
No. Pazienti arruolati	681	230	495
Efficacia	–	Eventi CMV: 37% placebo; 10% BCV 200 mg/settimana	Infezione da CMV clinicamente significativa: placebo 61% letermovir 37%
Malattia da CMV	4,8% placebo; 4,4% MBV	3% placebo; 4% BCV	1,8% placebo; 1,5% letermovir
Infezione da CMV	–	32% placebo; 0% BCV 200 mg/settimana	73% placebo; 57% letermovir
Principali eventi avversi legati al farmaco	Disgeusia	Diarrea	Nessuna

Abbreviazioni: D, donatore; R, ricevente; TCSE, trapianto di cellule staminali emopoietiche

Una review di 19 trials clinici su un totale di 4173 pazienti ha valutato l'efficacia della profilassi con acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, maribavir, brincidofovir o letermovir (19). Nel complesso, 14 di questi studi hanno valutato la profilassi verso placebo evidenziando che la profilassi è efficace nel prevenire l'infezione da CMV, nel ridurre l'impiego della PET e nel ridurre l'incidenza di malattia da CMV, mentre non ha ridotto in modo significativo la mortalità tranne che nel trial clinico di fase III con l'uso del letermovir.

### »» Conclusioni

L'infezione da CMV costituisce tuttora una delle principali complicanze dopo un trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. La PET costituisce al momento l'approccio terapeutico più frequentemente impiegato e si è dimostrata essere in grado di ridurre in modo significativo l'incidenza della malattia da CMV sebbene la mortalità non sia influenzata dalla PET. In questo senso, una profilassi efficace per l'infezione da CMV rappresenta una strategia terapeutica di grande interesse. Il letermovir è un agente antivirale specifico per il CMV, che si è dimostrato efficace nel prevenire l'infezione dopo TCSE in uno studio prospettico randomizzato verso placebo. Il letermovir presenta un ottimo profilo di tollerabilità ma richiede una adeguata conoscenza delle interazioni farmacologiche.

### »» Bibliografia

1. Pollack M, Heugel J, Xie H, 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.
2. Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002; 99: 1159-1164.
3. Busca A, de Fabritiis P, Ghisetti V, et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell Transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2007; 9: 102-107.
4. Solano C, de la Cámara R, Vázquez L, et al. Cytomegalovirus Infection Management in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: a National Survey in Spain. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 2741-2744.
5. Gerna G, Lilleri D, Caldera D, et al. Validation of a DNAemia cutoff for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 873-879.
6. Green ML, Leisenring W, Xie H, et al. CMV Viral Load and Mortality after Hematopoietic Cell Transplantation: A Cohort Study in the Era of Preemptive Therapy. *Lancet Haematol*. 2016; 3: 119-127.
7. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016; 127: 2427-2438.
8. Ljungman P, de la Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir

- as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. prevention in BMT. *Blood*. 2002; 99: 3050-3056.
9. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al. Ganciclovir Prophylaxis To Prevent Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Marrow Transplant. *Annals of Internal Medicine*. 1993; 118: 173-178.
  10. Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood*. 2008, 111: 5403-5410.
  11. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, 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.
  12. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to Prevent Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1227-1236.
  13. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25: 369-381.
  14. McCrea JB, Macha S, Adedoyin A, et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Letemovir and the Immunosuppressants Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, and Mycophenolate Mofetil. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 0: 1-9.
  15. Marshall WL, McCrea JB, Macha S, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Letemovir Coadministered With Azole Antifungals (Posaconazole or Voriconazole) in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2018; 0: 1-8.
  16. Kropf D, von Richter O, Stobernack H-P, et al. Pharmacokinetics and Safety of Letemovir Coadministered With Cyclosporine A or Tacrolimus in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2017; 0: 1-13.
  17. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, et al. Letemovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. *New Engl J Med*. 2014; 370: 1781.
  18. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377: 2433-2444.
  19. Chen K, Cheng MP, Hammond SP et al. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2018; 28: 2159-2175.

# Absssi nel paziente diabetico

**Tiziana Ascione, Pasquale Pagliano**

*Dipartimento di Malattie Infettive Ospedale D. Cotugno, Aorn dei Colli, Napoli*

## ►► Introduzione

Le infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI) sono causa di circa il 10% dei ricoveri ospedalieri per infezioni batteriche negli Stati Uniti. L'invecchiamento della popolazione, il numero crescente di pazienti critici o immunocompromessi e l'aumento del numero di persone con diabete mellito sono considerati i motivi principali dell'aumento in termini di frequenza e gravità delle SSTI (1-3).

Queste infezioni hanno gravità e prognosi correlate alle condizioni dell'ospite. Nella pratica clinica, lo stato immunologico, il diabete mellito, i precedenti trattamenti antimicrobici, la localizzazione geografica, la storia recente di ospedalizzazione o interventi chirurgici devono essere considerati nella valutazione delle strategie diagnostiche e terapeutiche di un paziente con SSTI.

Secondo stime del 2010, oltre 284 milioni di adulti vivono con diabete mellito in tutto il mondo e tale numero dovrebbe aumentare del 54% secondo le proiezioni relative al 2030 (4). Si calcola che una compromissione dell'asse vascolare è presente nel 9,5% dei diabetici di età  $\geq 40$  anni (5) con un rischio fino a quattro volte superiore rispetto ai pazienti non diabetici (6). La prevalenza della vasculopatia periferica aumenta con la durata del diabete mellito con conseguente aumento del rischio di SSTI. Il diabete mellito è tra tra le comorbidità più comuni osservate in pazienti con SSTI e viene riportato come comorbidità in circa il 10% dei casi. Inoltre, in pazienti con diabete mellito, è segnalato un rischio 3 volte maggiore di contrarre infezioni e un maggior rischio di insuccesso terapeutico rispetto alla popolazione generale (7).

*Indirizzo per la corrispondenza:*

E-mail: [tizianascione@hotmail.com](mailto:tizianascione@hotmail.com)



Qualsiasi studio sugli aspetti eziologici delle SSTI nei diabetici e nella popolazione generale è ostacolato dalle basse rese delle emocolture e delle colture da campioni cutanei. Infatti, i dati relativi alla cellulite, la forma più comune di SSTI, dimostrano che in meno del 30% dei pazienti è possibile arrivare ad una diagnosi eziologica. *Staphylococcus aureus* e streptococchi beta-emolitici (BHS) sono considerati gli agenti causali più frequenti di SSTI nei diabetici e la maggior parte delle SSTI riporta un'eziologia monomicrobica mentre un'eziologia polimicrobica può essere dimostrata solo in circa il 20% dei casi (8).

### ***Definizioni e classificazioni delle Infezioni di cute e tessuti molli***

Una cute intatta fornisce una protezione efficace dall'ambiente esterno agendo come una barriera fisica e mantenendo un ambiente microbiologico che non favorisce la crescita di organismi patogeni. Le SSTI possono verificarsi dopo che i microrganismi guadagnano gli strati più profondi della cute altrimenti sana, o quando malattie come il diabete mellito predispongono all'infezione una pelle già danneggiata. In particolari contesti, come nei pazienti affetti da diabete mellito o da neuropatie, il grado di danno alla cute può essere elevato e la gestione può essere più difficoltosa. In questi particolari casi, l'evidenza di episodi ricorrenti o di lesioni non cicatrizzanti devono suggerire la necessità di ulteriori indagini che valutino la circolazione ematica e linfatica.

Le SSTI rappresentano una serie eterogenea di disturbi per i quali sono state proposte numerose classificazioni. La classificazione dell'IDSA (Infectious Diseases Society of America) considera:

- 1) l'estensione della lesione sulla cute ed i relativi tessuti molli, infezioni tipicamente superficiali non complicate (uSSTI) e infezioni complicate (cSSTI) di solito con un coinvolgimento profondo;
- 2) il tasso di progressione, infezioni acute e croniche della ferita; e
- 3) la necrosi tissutale, infezioni necrotizzanti e non necrotizzanti.

Tuttavia, la necessità di standardizzare le definizioni di SSTI da adottare per i pazienti valutati negli studi di registrazione dei trattamenti antibiotici ha indotto la Food and Drug Administration (FDA) a introdurre una nuova definizione di infezione batterica acuta della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) che include cellulite/erisipela, infezioni della ferita chirurgica e ascessi cutanei maggiori. Pertanto, ABSSSI viene definita un'infezione batterica della cute con un'area di dimensioni della lesione  $\geq 75$  cm<sup>2</sup> (dimensione della lesione misurata dall'area di arrossamento, edema o indurimento) (9, 10).

### **»» Microbiologia delle ABSSSI**

Il sito di infezione può influenzare la microbiologia dell'ABSSSI, per cui le infezioni del volto sono comunemente causate da streptococchi beta-emolitici

di gruppo A (GABHS), mentre una percentuale crescente di infezioni degli arti inferiori è causata da non-GABHS come lo *Streptococcus agalactiae*. *Staphylococcus aureus* e streptococchi  $\beta$  emolitici sono i principali agenti eziologici degli ABSSSI non complicate, mentre i BHS sono la causa primaria dell'erisipela (11).

Gli stafilococchi sostengono la maggior parte dei casi di ascessi cutanei dove batteri che costituiscono la normale flora cutanea possono concorrere al danno tissutale. Invece, GABHS o *S. aureus* sono spesso coinvolti nei casi di cellulite. I pazienti diabetici con stasi venosa cronica presentano più spesso celluliti ricorrenti degli arti inferiori causate da BHS. Allo stesso modo, nei pazienti con linfedema, gli episodi di cellulite sono sostenuti principalmente da BHS. I batteri Gram-negativi e anaerobici sono più comunemente associati ad infezioni del sito chirurgico (SSI) della parete addominale o infezioni dei tessuti molli della regione anale e perineale o ad infezione croniche che coinvolgono gli strati profondi della cute (12).

### »» Diagnosi microbiologica

Anche se i dati microbiologici non giocano un ruolo nella scelta della terapia empirica iniziale, le indagini microbiologiche, sia nel diabetico che nella popolazione generale, possono essere utili in ragione del tipo di infezione, della gravità delle condizioni cliniche e delle condizioni del paziente. Come concetto generale, le ABSSSI non complicate (cellulite o piccolo ascesso sottocutaneo) non richiedono indagini microbiologiche. Diversamente, quando essudati e ascessi sono evidenti è buona regola praticare indagini microbiologiche (13).

Il work-up diagnostico di un paziente diabetico con ABSSSI è diverso in ragione delle condizioni del paziente e della gravità dell'infezione. Le emocolture devono essere tentate per tutti i casi che presentano un'infezione grave da richiedere il ricovero in ospedale. Le colture e l'esame microscopico di aspirati cutanei, pus, biopsie o tamponi dovrebbero essere considerate in infezioni complesse, quando sono presenti segni di sepsi o se le lesioni sono contaminate dal terreno. I tamponi superficiali delle ulcere aperte e il drenaggio da materiale fistoloso di solito non identificano correttamente l'eziologia microbiologica sia in pazienti diabetici che non diabetici. Di conseguenza, nel diabetico con infezioni dei tessuti profondi, per la presenza di un'alta carica di microrganismi commensali sulla superficie della ferita, la specificità delle indagini microbiologiche è bassa in tutti i casi ad eccezione delle colture ottenute da materiale bioptico (14, 15).

Nel diabetico con ABSSSI è utile l'aspirazione del materiale purulento ai fini diagnostici se vi è franca ascessualizzazione. Se non vi è evidenza di

materiale purulento o di liquido da drenare, gli esami microbiologici devono essere praticati da una piccola biopsia della lesione dopo disinfezione superficiale ed escissione del tessuto necrotico. Visto che nel diabetico le ABSSSI hanno aspetti di cronicizzazione talvolta sostenuta da flora polimicrobica, la coltura del materiale purulento o di campioni alternativi alla biopsia incluso l'aspirazione di soluzione salina appena infusa nella profondità della ferita possono accrescere la precisione diagnostica (16).

### »» Il piede diabetico

L'infezione del piede diabetico (DFI) rappresenta una delle complicanze più temibili nel paziente con diabete per l'aumento di morbidità e mortalità nel tempo. Secondo recenti studi, circa il 15-25% dei pazienti con diabete sviluppa nel tempo un'ulcera del piede che si complica con infezione e successivamente con osteomielite del piede consensuale all'ulcera infetta nel 20% dei casi (17).

Queste infezioni gravano sul SSN con aumento dei costi di gestione, sono causa di frequente riammissione in ospedale e sono associate ad un complessivo aumento in termini di mortalità.

L'ulcera cutanea al piede nel paziente con diabete passa attraverso 4 fasi (18):

- I Fase, perdita della barriera cutanea con iniziale contaminazione batterica definita come presenza transitoria di microrganismi che non si replicano attivamente;
- II Fase, colonizzazione con microrganismi replicanti senza induzione di danno tissutale e risposta immunitaria dell'ospite;
- III e IV fase, presenza di colonizzazione critica con replicazione batterica  $10^5$  ufc con attivazione della risposta immunitaria e segni clinici di infiammazione e infezione.

Numerosi fattori devono essere considerati nell'approccio diagnostico/terapeutico ad un paziente con DFI. In primo luogo, bisogna distinguere tra colonizzazione e infezione al fine di non iniziare un trattamento antibiotico non necessario che influenzerebbe le successive scelte terapeutiche per lo sviluppo di ceppi batterici multiresistenti. Una volta pianificato il trattamento, la valutazione del danno vascolare è cruciale per ottimizzare il percorso terapeutico (19). Come evidenziato in numerosi studi clinici il danno ischemico è associato a prognosi non favorevole al pari del diabete scompensato e della severità dell'infezione da trattare. Per stabilire quale corretto trattamento antibiotico empirico iniziare, bisogna considerare che una precedente ospedalizzazione (1 anno) è da considerarsi un fattore di rischio per lo sviluppo di infezione da batteri multiresistenti al pari della storia di precedenti trattamenti antibiotici. Come ampiamente riportato in letteratura, ulcere infette da batteri multiresistenti necessitano di tratta-

menti prolungati e riportano un alto tasso di fallimento. La particolare profondità dell'ulcera cutanea nel piede diabetico deve inoltre indurre il clinico a valutare la presenza di una osteomielite sottostante che complica ed allunga i tempi di trattamento (20, 21).

I fattori che devono influenzare la scelta della terapia antibiotica nel paziente con piede diabetico devono quindi tenere conto di fattori:

1. Infezione correlati, quali severità clinica del quadro, precedente terapia antibiotica, presenza di infezione ossea;
2. Patogeno correlati, storia di colonizzazione precedente o di precedente infezione da batteri multiresistenti e tasso di resistenza con epidemiologia locale.
3. Paziente correlati, allergie in anamnesi, insufficienza renale o epatica, aderenza del paziente alla terapia antibiotica orale o parenterale
4. Antibiotico correlati, profilo di tolleranza della molecola, farmacocinetica dell'antibiotico, costo ed efficacia.

### ►► **Trattamento delle ABSSSI nel diabetico**

Sulla base di uno studio volto ad investigare gli atteggiamenti terapeutici adottati in un dipartimento di emergenza nei confronti di pazienti con ABSSSI, i pazienti diabetici con acidosi metabolica o con sindrome iperosmolare devono richiedere un intervento immediato con ricorso all'ospedalizzazione in una percentuale significativa di casi. Diversi aspetti devono essere presi in considerazione nello stabilire la necessità di ospedalizzazione nel diabetico con ABSSSI, tra questi, la presenza di febbre o di rilevanti co-morbidità (ad esempio l'insufficienza vascolare, l'insufficienza renale o la neuropatia), il sito e l'estensione della lesione stessa, le indagini di laboratorio (ad es. elevato numero di globuli bianchi o di lattati) e il grado di coinvolgimento della superficie corporea (>9%) (22, 23).

Per quanto riguarda il trattamento, nel diabetico, le ABSSSI superficiali se non complicate o gravi richiedono solo antibiotici orali o trattamento loco-regionale. In presenza di infezioni più profonde, devono essere prese in considerazione l'estensione della ABSSSI, la velocità di progressione e le caratteristiche necrotizzanti o non necrotizzanti dell'infezione. È importante nello stabilire il percorso terapeutico considerare la storia di colonizzazione batterica precedente, quella di precedenti terapie antibiotiche utilizzate e le eventuali precedenti infezioni da batteri multiresistenti (24).

Nell'attesa dei risultati delle indagini microbiologiche e dei test diagnostici, il paziente deve essere sottoposto ad un regime antibiotico empirico (*Tabella*). La scelta dovrebbe essere in gran parte basata sulla gravità dell'infezione, considerando quindi i più probabili agenti patogeni nel paziente che stiamo valutando. Questo percorso richiede l'analisi dell'epidemiologia locale,

**Tabella 1** - Trattamento empirico delle ABSSSI nel diabetico.

Infezione	Lieve	Moderata	Severa
Paziente Naïve ad Antibiotico Terapia	Amoxicillina/ ac.clavulanico	Amoxicillina/ ac.clavulanico Clindamicina	Piperacillina/ tazobactam Cefalosporine III gen
Paziente Non-Naïve ad Antibiotico Terapia	Cotrimossazolo Minociclina Clindamicina	Cotrimossazolo Minociclina Clindamicina	Piperacillina/ tazobactam + Glicopeptidi
Pregressa infezione da MRSA Fattori di rischio per MRSA	Cotrimossazolo Minociclina Clindamicina	Cotrimossazolo Minociclina Clindamicina	Glicopeptidi Daptomicina Linezolid Dalbavancina
Pregressa infezione da Gram negativi Fattori di rischio per <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amoxicillina/ ac.clavulanico Chinolonici Cotrimossazolo	Amoxicillina/ ac.clavulanico Chinolonici Cotrimossazolo	Piperacillina/ tazobactam Cefalosporine III-IV gen Meropenem

dei rischi di esposizione a batteri multiresistenti, di eventuali problematiche concomitanti e di qualsiasi recente trattamento antimicrobico. Il trattamento antibiotico considerato deve tenere conto degli agenti che hanno dimostrato efficacia e delle possibili farmacoallergie o comorbidità del paziente. Le infezioni lievi di solito possono ricevere un trattamento per via orale, invece, quelle moderate o gravi dovrebbero essere inizialmente trattate con terapia parenterale, riservando un passaggio agli agenti orali solo quando il paziente è clinicamente stabile. Per i pazienti senza un fattore di rischio per patogeni resistenti, le penicilline semisintetiche o le cefalosporine sono sufficienti nella maggior parte dei casi in associazione al drenaggio e/o alla toilette chirurgica (25).

In un paziente con ABSSSI diabetico a rischio di avere un'infezione da germe multiresistente, è necessario procedere con un regime empirico ad ampio spettro. Per la terapia antibiotica endovenosa potrebbe essere utile procedere ad un associazione con un beta-lattamico+inibitore della beta-lattamasi o una cefalosporina di III e IV generazione con un glicopeptide, daptomicina o oxazolidinone. Quando la ferita ha un odore putrido o è accompagnato da cancrena o ischemia, è prudente aggiungere un agente anti-anaerobico. La selezione della terapia antibiotica nel paziente cronico pluritrattato deve tenere conto della possibilità di infezione causata da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e/o di infezione causata da batteri Gram negativi in particolare da *Pseudomonas aeruginosa*. Nei trattamenti che non richiedono l'utilizzo di terapia endovenosa è utile considerare associazioni empiriche che includono Cotrimossazolo o Minociclina. Quando i risultati microbiologici sono disponibili, il regime empirico deve essere rivalutato (26-28).

In associazione al trattamento antibiotico, bisogna considerare sempre la necessità della chirurgia e lo studio di imaging per la valutazione del danno vascolare. In caso di mancata risposta terapeutica valutare la possibilità di ripetere le culture, raccogliendo campioni dai tessuti profondi, che possono rivelare agenti patogeni altrimenti non diagnosticati. Ultimo punto da considerare è la durata del trattamento. La maggior parte degli studi prospettici sulla terapia antibiotica per ABSSSI nel diabetico hanno dimostrato che 2 settimane di trattamento sono sufficienti (29). L'indicazione principale per una maggiore durata di terapia antibiotica per ABSSSI è il coinvolgimento dell'osso. In questi casi, la maggior parte degli autori suggeriscono di trattare l'osteomielite per almeno 6-8 settimane. Nei pazienti con piede diabetico e osteomielite che non si sottopongono a resezione chirurgica dell'osso bisogna considerare trattamenti più lunghi (12 settimane). Quando tutto l'osso infetto e necrotico è stato rimosso chirurgicamente, una durata più breve del trattamento antibiotico è in genere sufficiente (30).

### »» Bibliografia

1. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, Haque N, Moore C, et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15: 1516-1518.
2. Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and Soft Tissue Infections and Associated Complications among Commercially Insured Patients Aged 0-64 Years with and without Diabetes in the U.S. *PLOS ONE.* 2013; 8: e60057.
3. Esposito S, De Simone G, Pan A, et al. On behalf of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections: Preliminary results of a national registry. *Journal of Chemotherapy.* 2019; 31: 9-14.
4. Shaw JE, Sicree RA, and Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87: 4-14.
5. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population  $\geq 40$  years of age with and without diabetes: 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1591-1597.
6. Al-Delaimy WK, Merchant AT, Rimm EB, et al. Effect of type 2 diabetes and its duration on the risk of peripheral arterial disease among men. *Am J Med.* 2004; 116: 236-240.
7. Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: S27 - S32.
8. Esposito S, Ascione T, Pagliano P. Management of bacterial skin and skin structure infections with polymicrobial etiology. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019; 17: 17-25.
9. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, 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, e10-e52, 2014.
10. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America

- clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: e132-73.
11. Jääskeläinen IH, Hagberg L, Forsblom E, et al. Microbiological Etiology and Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections in Diabetic and Nondiabetic Patients in a Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4: ofx044.
  12. Esposito S, Noviello S, De Caro F, Boccia G. New insights into classification, epidemiology and microbiology of SSTIs, including diabetic foot infections. *Infez Med*. 2018; 26: 3-14.
  13. Esposito S, Bassetti M, Concia E, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother*. 2017; 29: 197-214.
  14. Burhnam JP, Kirby JP, Kollef LH. Diagnosis and management of skin and soft tissue infections in the intensive care unit: a review. *Intensive Care Med*. 2016; 42: 1899-911.
  15. Hashem NG, Hidayat L, Berkowitz L, Venugopalan V. Management of skin and soft tissue infections at a community teaching hospital using a severity of illness tool. *J. Antimicrob Chemother*. 2016; 32: 3268-75.
  16. Navarro-San Francisco C, Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. The what, when and how in performing and interpreting microbiological diagnostic tests in skin and soft tissue infections *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31: 104-112.
  17. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2367-2375.
  18. Boulton AJM. The pathway to ulceration. In *The Foot in Diabetes*, 5th ed. Boulton AJM, Rayman G, Wukich DK, Eds. Chichester, U.K., John Wiley & Sons, 2019.
  19. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32(Suppl 1): 45-74.
  20. Ertugrul BM, Oncul O, Tulek N, et al. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31: 2345-2352.
  21. Richard JL, Sotto A, Jourdan N, et al. Risk factors and healing impact of multidrug-resistant bacteria in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab*. 2008; 34: 363-369.
  22. Peters EJG, Lipsky BA, Berendt AR, et al. A systematic review of the effectiveness of interventions in the management of infection in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28: 142-162.
  23. Lipsky BA, Tabak YP, Johannes RS, et al. Skin and soft tissue infections in hospitalised patients with diabetes: culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost. *Diabetologia*. 2010; 53: 914-23.
  24. Almarzoky Abuhussain SS, Burak MA, Adams DK, et al. Variability in Emergency Medicine Provider Decisions on Hospital Admission and Antibiotic Treatment in a Survey Study for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Opportunities for Antimicrobial Stewardship Education. *Open Forum Infect Dis*. 2018; 5: ofy206.
  25. Pulido-Cejudo A, Guzmán-Gutierrez M, Jalife-Montañó A, et al. Management of acute bacterial skin and skin structure infections with a focus on patients at high risk of treatment failure. *Ther Adv Infect Dis*. 2017; 4: 143-61.
  26. Stacey, HJ, Clements, CS, Welburn, SC et al. The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among diabetic patients: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. In press. 2019.
  27. Yadav K, Suh KN, Eagles D, et al. Predictors of Oral Antibiotic Treatment Failure for Non-Purulent Skin and Soft Tissue Infections in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*. 2018; 26: 52-9.



28. Nathwani D, Dryden M, Garau J Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft-tissue infections: how can it help clinicians? Perspectives from Europe. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48: 127-36.
29. Black N, Schrock JW. Evaluation of Skin and Soft Tissue Infection Outcomes and Admission Decisions in Emergency Department Patients. *Emerg Med Int.* 2018; Jun 13:7142825.
30. Arias M, Hassan-Reshat S, Newsholme W Retrospective analysis of diabetic foot osteomyelitis management and outcome at a tertiary care hospital in the UK. *PLOS ONE.* 2019 14: e0216701.

# PREVYMIS<sup>®</sup>

(letermovir)

## **PREVYMIS 240 mg e 480 mg compresse rivestite con film**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti ematologo (RRL).  
28 compresse da 240 mg: classe A/PHT, Prezzo al pubblico IVA Inclusa: € 6.931,68  
28 compresse da 480 mg: classe A/PHT, Prezzo al pubblico IVA Inclusa: € 13.863,36

## **PREVYMIS 240 mg e 480 mg soluzione per infusione**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP).  
1 vial da 240 mg: classe H, Prezzo al pubblico IVA Inclusa: € 272,32  
1 vial da 480 mg: classe H, Prezzo al pubblico IVA Inclusa: € 544,6

# ZERBAXA<sup>®</sup>

ceftolozano/tazobactam  
E.V. (1,5 g)

Medicinale soggetto a prescrizione limitativa.

Farmaco ad esclusivo uso ospedaliero OSP

Classe H

*Prezzo al pubblico (IVA compresa):* Zerbaxa 1 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione: € 1.365,41

# ZINPLAVA<sup>®</sup>

(bezlotoxumab)

## **ZINPLAVA 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili (OSP)

Classe H

Prezzo al pubblico IVA inclusa: € 4393,99

*Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.  
Prima della prescrizione, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*

*Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici*

ABOUTPHARMA  
DIGITAL AWARDS 2016  
TIME TO IMPACT

MSD BEST DIGITAL COMPANY



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

