

ISSN 2499-5088

ipoc

Anno 8 · 1 · 2020

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-ZER-00041-BT-01-2022
Deposito AIFA 27/01/2020

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Anno 8 • Numero 1 • 2020

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

- » **HAP/VAP algoritmi terapeutici** **4**
*Antonio Vena
Marco Berruti
Daniele Roberto Giacobbe
Matteo Bassetti*

- » **Il PDTA sepsi della Città della Salute e della Scienza di Torino** **13**
*Luca Scaglione
Tommaso Lupia*

- » **CMV e trapianto di midollo allogenico: cambio di paradigma e monitoraggio dell'infezione nell'era dei nuovi farmaci** **25**
*Domenico Russo
Nicola Polverelli
Michele Malagola*

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 2020 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

Il primo numero del 2020 di IPC si focalizza sulle broncopolmoniti nosocomiali, sulle sepsi ed infezioni nell'immunocompromesso. Per quanto riguarda gli algoritmi terapeutici di HAP e VAP, il Prof. Matteo Bassetti illustra le novità nel campo delle infezioni da batteri Gram-negativi, anche multiresistenti come Enterobatteri produttori di ESBL e *P. aeruginosa*. Gli algoritmi terapeutici proposti sono rispettosi dei termini di ecologia locale, di eziologia in contesto di infezioni respiratorie nosocomiali, anche includendo considerazioni sul risparmio dei carbapenemi e sulla gestione delle nuove molecole sotto una prospettiva di farmaco-economia.

La sepsi è argomento fondamentale per l'infettivologo che si posiziona sia come struttura complessa ospedaliera che come consulente in reparti a varia complessità, per infezioni sia comunitarie che nosocomiali. La sepsi, inoltre, è un argomento interdisciplinare che va condiviso, discusso ed adattato alle multiple esigenze, siano esse di emergenza e urgenza, internistiche, intensivistiche, chirurgiche, trapiantologiche. L'articolo incluso mette in evidenza come la stesura di un PDTA sepsi sia possibile, pur nella complessità di una grande Azienda Ospedaliera Universitaria come la Città della Salute, e come tale procedura abbia avuto grande interpretazione non solo a livello infettivologico ma anche internistico e intensivistico. Nel PDTA presentato ci sono ottimi esempi di intervento educativo, interdisciplinare medico-infermieristico, di condivisione delle definizioni e del percorso intra-ospedaliero, di gestione delle risorse, di *timing* diagnostico-terapeutico e di scelte terapeutiche empiriche, queste ultime agganciate ad un manuale di terapia empirica già disponibile in tre edizioni negli ultimi dieci anni.

In oncoematologia, è fondamentale riconoscere la patogenesi dell'infezione da CMV in tutte le fasi della gestione del trapianto di midollo allogenico, anche per la presenza di nuovi agenti antivirali, che si collocano in una finestra temporale ben precisa. L'articolo fornisce una *minireview* nel setting del trapianto di midollo allogenico.

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it

HAP/VAP algoritmi terapeutici

Antonio Vena, Marco Berruti, Daniele Roberto Giacobbe, Matteo Bassetti

*Department of Health Sciences, Infectious Disease Clinic,
University of Genoa and Hospital Policlinico San Martino-IRCCS, Genoa, Italy*

►► Introduzione

Le polmoniti nosocomiali (Hospital-Acquired Pneumonia, HAP), in particolare il sottogruppo legato alle pratiche di ventilazione invasiva (Ventilator-Associated Pneumonia, VAP), costituiscono fino al 20% delle infezioni nosocomiali con un'incidenza cumulativa variabile da 5 a 20 casi su 1000 ospedalizzazioni all'anno e una mortalità che varia tra il 20 e il 50% (1). La VAP complica il decorso clinico del 9-40% dei pazienti ventilati meccanicamente (2) con un impatto significativo in termini di durata della degenza ospedaliera e consumo di risorse economiche (1).

HAP e VAP possono essere sostenute da patogeni multi-resistenti agli antibiotici (Multi-drug resistant organisms, MDR), in particolare *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e bacilli Gram negativi, in particolare *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii* dotati di meccanismi di resistenza quali beta-lattamasi a spettro esteso (extended-spectrum beta-lactamases, ESBL), cefalosporinasi di tipo Amp-C e carbapenemasi (2-6).

Lo scopo di questa revisione è descrivere le strategie attuali e le possibili opzioni terapeutiche future delle polmoniti nosocomiali.

►► Terapia antibiotica empirica: l'importanza di una adeguata diagnostica microbiologica

La terapia antibiotica empirica inizialmente impostata sulla base dei fattori di rischio per germi MDR, epidemiologia locale e gravità clinica del paziente dovrà essere adeguatamente modificata sulla base dei risultati micro-

Indirizzo per la corrispondenza:
E-mail: anton.vena@gmail.com

biologici effettuati su campioni provenienti dal tratto respiratorio inferiore (1, 3). La raccolta dei campioni microbiologici, ottenuti prima dell'inizio di qualsiasi trattamento antibiotico, è di fondamentale importanza in quanto consente l'immediata sospensione della terapia antibiotica empirica a seguito di un esame colturale negativo o di una de-escalation o escalation in funzione dell'eventuale isolato microbiologico.

Riguardo la modalità di raccolta e lavorazione dei campioni, in Europa e negli Stati Uniti vengono applicati approcci diversi. Le linee guida americane raccomandano sia per HAP che per VAP la raccolta di un campione microbiologico delle vie respiratorie mediante approccio non-invasivo con colture semiquantitative (es. aspirato tracheale). In contrasto, le linee guida europee raccomandano una diagnostica precoce invasiva mediante metodica broncoscopica, con colturale di tipo quantitativo su brushing protetto (cut-off 10^3 CFU/ml), lavaggio bronco-alveolare (BAL con cut-off di 10^4 CFU/ml) o aspirato tracheale (cut-off 10^5 CFU/ml). Le linee guida ATS/IDSA inoltre ribadiscono l'utilità di effettuare emocolture, che risultano positive nel 15% dei casi. La batteriemia secondaria ad una polmonite nosocomiale sembra essere associata ad un peggiore outcome e potrebbe indicare l'esistenza di foci di infezione extrapolmonare (1, 3).

Riguardo le tecniche microbiologiche, bisogna sottolineare come nel corso degli ultimi anni stanno assumendo sempre più rilevanza le metodiche di diagnostica rapida molecolare, utili sia per l'identificazione di specie che per i meccanismi di resistenza. Tali metodiche potrebbero permettere sia una più rapida de-escalation antibiotica, sia l'identificazione/esclusione di possibili eziologie virali (7).

▶▶ Algoritmi di terapia empirico-ragionata e mirata delle HAP e delle VAP: l'approccio secondo le linee guida

La scelta della terapia empirica nelle polmoniti nosocomiali è probabilmente l'aspetto più importante nella gestione di questa grave patologia e, come precedentemente accennato, va ponderata sulla base dei fattori di rischio per aver acquisito un patogeno MDR (*Tabella 1*), sull'epidemiologia locale e sulla gravità clinica del paziente (1, 3).

Le linee guida americane indicano come fattore di rischio per HAP da Gram negativi MDR l'infusione di antibiotici nei precedenti 90 giorni, mentre per le VAP oltre a questo fattore di rischio vengono considerati la presenza di shock settico, sindrome da distress respiratorio, e terapia renale sostitutiva. Una copertura per MRSA dovrebbe essere considerata in caso di ospedalizzazione in un'unità con una prevalenza $>20\%$ di isolamenti di MRSA o prevalenza non nota, terapia antibiotica nei precedenti 90 giorni, alto rischio di mortalità (3).

Tabella 1 - Fattori di rischio per patogeni MDR in HAP e VAP.

EPIDEMIOLOGIA LOCALE
<ul style="list-style-type: none"> - Prevalenza \geq 25% di patogeni MDR - Prevalenza di patogeni MDR non nota
FATTORI DI RISCHIO MICROBIOLOGICI DEL PAZIENTE
<ul style="list-style-type: none"> - Precedente colonizzazione da un patogeno MDR - Precedente infezione da un patogeno MDR
FATTORI DI RISCHIO DI PROBABILE COLONIZZAZIONE DEL PAZIENTE
<ul style="list-style-type: none"> - Terapia antibiotica nei precedenti 90 giorni - Ospedalizzazione da più di 5 giorni - Ospedalizzazione nei precedenti 90 giorni o residenza in lungo degenze
FATTORI DI RISCHIO PER MORTALITÀ \geq15%
<ul style="list-style-type: none"> - Shock settico - Sindrome da distress respiratorio con insufficienza respiratoria grave necessitante ventilazione meccanica - Terapia renale sostitutiva

Nelle linee guida europee viene dato risalto alla prevalenza maggiore del 25% di MDR e/o MRSA nel reparto di ricovero, ai fattori di possibile colonizzazione del paziente (es. precedente utilizzo di antibiotici), e al rischio maggiore o minore del 15% mortalità (es. presenza di shock settico e necessità di ventilazione meccanica) senza distinzione tra HAP e VAP (1). Le recenti linee guida proposte dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tengono in considerazione anch'esse la severità dei sintomi (es. segni e sintomi di sepsi) e la colonizzazione o la presenza di fattori di rischio per patogeni MDR (8).

Le linee guida europee in caso di un basso rischio di infezione da patogeni MDR, basso rischio di mortalità e insorgenza nei primi 5 giorni di ricovero suggeriscono una terapia antibiotica empirica non comprendente nel suo spettro *P. aeruginosa* e *S. aureus* meticillino-resistente (es. ertapenem, ceftriaxone, cefotaxime, levofloxacina) a differenza delle linee guida americane che consigliano comunque una copertura anti-pseudomonas (es. piperacillina/tazobactam, cefepime, imipenem-cilastatina, o meropenem). Le linee guida NICE, invece, consigliano una terapia che prevede la copertura di patogeni comunitari (1, 3, 8).

In caso invece siano presenti fattori di rischio per MDR tutte e tre le linee guida sono concordi sulla necessità di una terapia antipseudomonas (cef-tazidime, cefepime, piperacillina/tazobactam o carbapenemi) con o senza un'eventuale copertura anti-MRSA (ad es. linezolid) (1, 3, 8).

In caso di instabilità emodinamica va invece presa in considerazione sia secondo le linee guida americane che secondo quelle europee l'uso di un beta-lattamico antipseudomonas in associazione ad un aminoglicoside o un

fluorochinolone (es. levofloxacina o ciprofloxacina) (1,3,8) ed eventualmente, sulla base dell'epidemiologia locale, a colistina o fosfomicina.

Il regime di terapia antibiotica empirica deve comunque sempre essere rivalutato dopo 48-72 h sulla base dei dati microbiologici (1, 3, 8), eventualmente considerando la possibilità di passare ad un regime orale (8). La durata totale della terapia non dovrebbe in genere superare i 5-8 giorni (1, 3, 8).

◆◆◆ Nuovi farmaci per la gestione delle polmoniti nosocomiali da gram-negativi MDR

Al momento attuale sono disponibili nel nostro paese tre nuovi farmaci approvati per il trattamento delle polmoniti nosocomiali: ceftazidime/avibactam, ceftolozano/tazobactam e ceftobiprole. Ceftazidime/avibactam è una cefalosporina di terza generazione associata ad un nuovo inibitore reversibile delle beta-lattamasi che gli consente una stabilità e attività nei confronti non solo di *Enterobacterales* produttori di ESBL o cefalosporinasi tipo AmpC, ma anche nei confronti di patogeni produttori di carbapenemasi quali KPC e OXA-48 (9), oltre che nei confronti di *P. aeruginosa* MDR. Ceftazidime/avibactam è attualmente approvato al dosaggio di 2,5 g q8h nelle polmoniti nosocomiali (incluse le VAP), ambito nel quale si è dimostrato non inferiore al meropenem (studio REPROVE). In particolare nella popolazione clinicamente valutabile la guarigione si è osservata nel 77.4% dei pazienti trattati con ceftazidime-avibactam, rispetto al 78.1% della popolazione di controllo trattata con meropenem (differenza -0.7% (95% CI -7.9 to 6.4]) (10). Ceftazidime/avibactam è anche approvato da AIFA per infezioni da patogeni Gram negativi con limitate alternative terapeutiche (ad esempio pazienti con infezioni gravi da *Enterobacterales* produttori di carbapenemasi del tipo KPC o OXA-48) (8, 11).

Ceftolozano/tazobactam è invece una nuova cefalosporina associata ad un inibitore suicida delle beta-lattamasi che presenta una spiccata azione nei confronti di *P. aeruginosa* MDR, compresi i ceppi con meccanismi di resistenza mediati da pompe di efflusso Mex o con deficit di porine. Il farmaco risulta anche stabile nei confronti di *Enterobacterales* produttori di ESBL e AmpC. Questo farmaco è stato recentemente comparato al dosaggio di 3gr q8h con il meropenem per il trattamento delle polmoniti nosocomiali (ASPECT-NP). In questo trial randomizzato controllato di fase III nel quale venivano inclusi 726 pazienti con polmonite nosocomiale (71% con VAP) ceftolozano/tazobactam è risultato non inferiore rispetto al meropenem in termini di mortalità a 28 giorni (24% vs 25,3% con una differenza del 1.1% (95% CI -5.1 to 7.4) e di guarigione clinica al test-to-cure (54% vs 53% con una differenza 1.1% [95% CI -6.2 to 8.3]). Va segnalato che nella popolazione di pazienti con HAP che richiedevano intubazione oro-tracheale

e ventilazione meccanica, il trattamento con ceftolozano-tazobactam è stato associato ad una riduzione statisticamente significativa della mortalità a 28 giorni (24.2% vs 37%) con una differenza pari al 12.5% tra i gruppi [95% CI 0.2-24.8] (15).

Sia ceftazidime/avibactam che ceftolozano/tazobactam sono indicati nelle linee guida europee nel trattamento empirico e mirato delle polmoniti nosocomiali in setting ad alta prevalenza di ceppi resistenti (1, 3, 8, 11).

Ceftobiprole è una cefalosporina di quinta generazione che è attivo sia su MRSA che su *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina; è inoltre è inoltre attivo su *Enterobacterales* nonché sul 61.8–86% dei ceppi di *Pseudomonas aeruginosa* su cui è stato testato (14). Ceftobiprole è stato approvato da EMA, per il trattamento delle HAP al dosaggio di 500 mg q8h in almeno 2 ore di infusione sulla base di un trial clinico randomizzato controllato di non inferiorità in doppio cieco nel quale il farmaco veniva confrontato con ceftazidime e linezolid. Il trattamento aveva una durata di 7-14 giorni ed il trial è stato effettuato su una popolazione di 781 pazienti adulti. Circa l'86.9% dei pazienti con HAP (escluse le VAP) trattate con ceftobiprole ha presentato un miglioramento clinico precoce (4 giorni dall'avvio della terapia) con rispetto a 78.4% di coloro che ricevevano ceftazidime e linezolid (differenza 8.5 [CI 95%, 0.9-16.1]). Ceftobiprole non ha tuttavia dimostrato la non inferiorità rispetto a ceftazidime nel sottogruppo dei pazienti con VAP, con un recovery rate nella popolazione clinicamente valutabile del 37.7% vs. 55.9% per ceftazidime e linezolid. Ciò è probabilmente dovuto al diverso volume di distribuzione legato alla diversa filtrazione capillare secondaria alla ventilazione meccanica (17).

È da valutare caso per caso la possibilità di utilizzare questi farmaci da soli o in regime di combinazione (es. con aminoglicosidi, colistina, fosfomicina), in particolare in caso di instabilità emodinamica o al fine di ricercare un sinergismo per patogeni a seconda dprofilo di sensibilità (2).

►► Nuove opzioni di terapia antibiotica nel trattamento di HAP/VAP

Nonostante siano già disponibili ulteriori opzioni terapeutiche, altri nuovi farmaci saranno presto disponibili nel nostro armamentario.

Meropenem/vaborbactam è un carbapenemo associato ad un inibitore reversibile e competitivo delle beta-lattamasi con particolare attività verso ceppi produttori di KPC. Meropenem/vaborbactam è attualmente approvato dalla FDA per il trattamento delle infezioni complicate delle vie urinarie e da EMA per infezioni complicate delle vie urinarie, intra-addominali e polmoniti nosocomiali. È inoltre anche approvato per le infezioni da Gram negativi con limitate opzioni terapeutiche al dosaggio di 4g q8h in infusione di 3

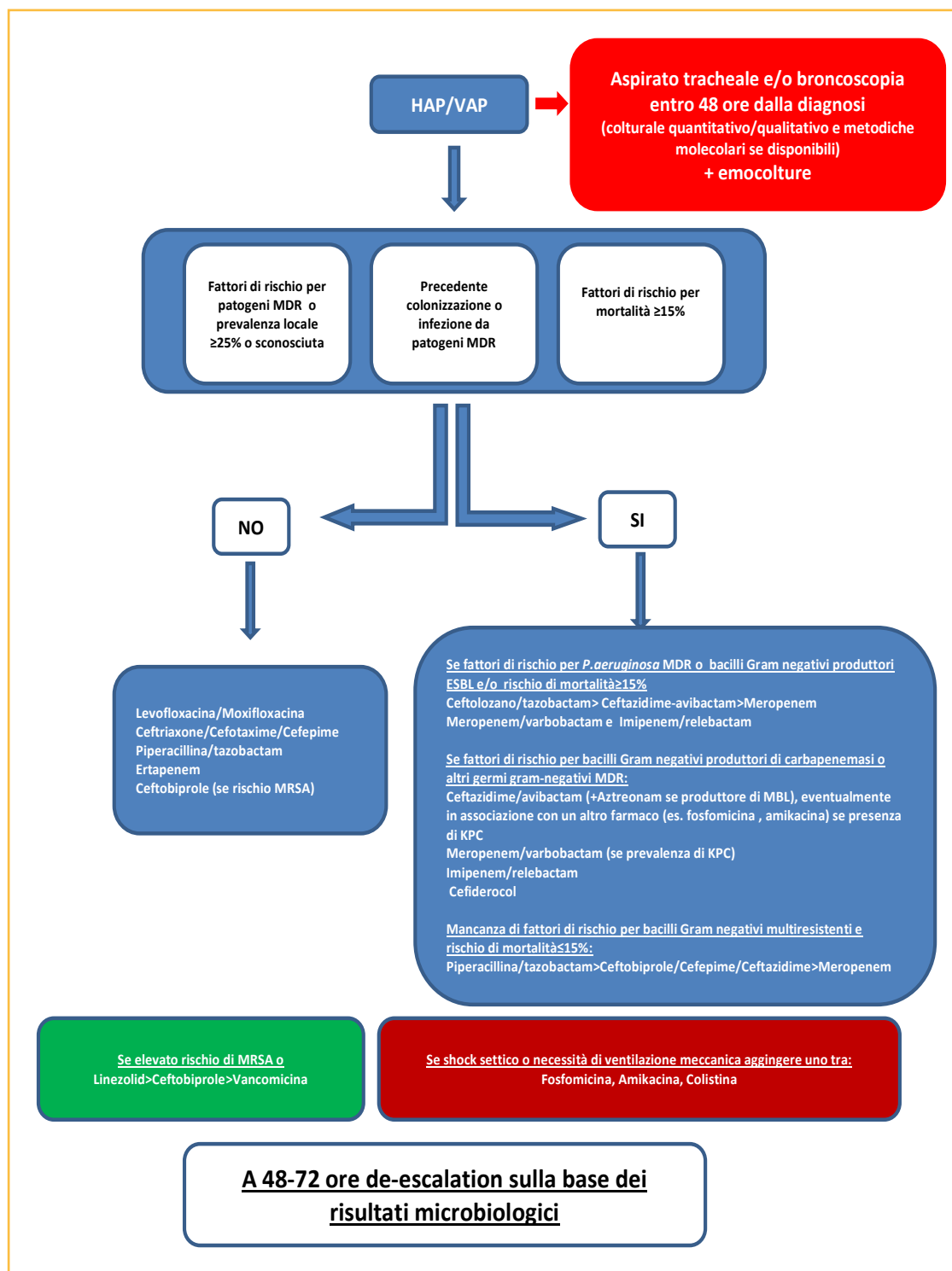


Figura 1 - Proposta di algoritmo ragionato per il trattamento delle polmoniti nosocomiali.

ore (18, 19). Attualmente è in corso un trial randomizzato TANGO III in cui meropenem/vaborbactam viene confrontato con Piperacillina/tazobactam nella HAP/VAP (www.ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03006679).

Un altro nuovo farmaco è imipenem/relebactam, che risulta attivo nei confronti di beta-lattamasi A (es. KPC, ESBL) e C (AmpC), ed è attualmente in fase III di sperimentazione clinica al dosaggio di 500/250 mg ogni 6 ore nella terapia delle HAP/VAP, confrontato con piperacillina/tazobactam (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02493764). Inoltre, un buon tasso di risposta a imipenem/relebactam è stato osservato nel trial di fase III RESTORE-IMI sulle infezioni da Gram negativi con limitate scelte terapeutiche, dimostrando un migliore profilo di sicurezza in confronto con colistina e imipenem/cilastatina (20).

Cefiderocol è una nuova cefalosporina che utilizza il sistema dei siderofori per penetrare all'interno delle cellule batteriche, con un meccanismo simile a un "cavallo di Troia". Ciò lo rende stabile all'azione delle beta lattamasi di classe A (es. KPC, ESBL), classe B (es. NDM, VIM, IMP, L1), classe C (AmpC), e classe D (es, OXA-48 delle Enterobacterales e OXA-23, OXA-24 di *A. baumannii*), permettendogli di essere attivo su più del 90% dei ceppi di bacilli Gram negativi aerobi sia fermentanti che non fermentanti, inclusi *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* e *B. cepacia* (21,22). Cefiderocol è stato approvato da FDA nell'ottobre 2019 per il trattamento delle infezioni urinarie complicate da bacilli Gram negativi al dosaggio di 2 g q8 h dopo essersi dimostrato non inferiore ad imipenem/cilastatina (23).

Un esempio di approccio terapeutico che prende in considerazione anche l'utilizzo dei nuovi farmaci antibiotici è riportato nella *Figura 1*.

Bibliografia

1. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017; 50: pii: 1700582
2. Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria: *Current Opinion in Critical Care*. 2018; 24: 385-393.
3. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:e61-e111.
4. The European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance

- surveillance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet) 2015. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-europe-2017.pdf>
5. Antonelli A, Giani T, Coppi M, et al. Staphylococcus aureus from hospital-acquired pneumonia from an Italian nationwide survey: activity of ceftobiprole and other anti-staphylococcal agents, and molecular epidemiology of methicillin-resistant isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 74: 3453-3461.
 6. Jones RN. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51: S81-7.
 7. Liapikou A, Cillóniz C, Torres A. Emerging strategies for the noninvasive diagnosis of nosocomial pneumonia. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019; 17: 523-533.
 8. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139>.
 9. Tuon FF, Rocha JL, Formigoni-Pinto MR. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime–avibactam: a systematic review. *Infection*. 2018; 46: 165-181.
 10. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18: 285-295.
 11. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. Summary of the international clinical guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-acquired pneumonia. *ERJ Open Research*. 2018; 4: 00028-2018.
 12. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. 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.
 13. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI). *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60: 1462-1471.
 14. Giacobbe DR, Bassetti M, De Rosa FG, et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2018; 16: 307-320.
 15. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19: 1299-1311.
 16. Giacobbe DR, De Rosa FG, Del Bono V, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019; 17: 689-698.
 17. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang Y-C, et al. A Phase 3 Randomized Double-Blind Comparison of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftazidime Plus Linezolid for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 59: 51-61.
 18. Wunderink RG, Giamarellou-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem–Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infectious Diseases and Therapy*. 2018; 7: 439-55.
 19. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection. *JAMA* 2018; 319: 788–99.

20. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E. How Should We Treat HAP/VAP Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; 38: 301-10.
21. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 69: S538–43.
22. Yamano Y. In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 69: S544-51.
23. Portsmouth S, Veenhuizen D van, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18: 1319-28.
24. Giacobbe DR, Mikulska M, Viscoli C. Recent advances in the pharmacological management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018; 11: 1219-36.
25. Bassetti M, Carnelutti A, Castaldo N, Peghin M. Important new therapies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019; 20: 2317-34.

Il PDTA sepsi della Città della Salute e della Scienza di Torino

Luca Scaglione¹, Tommaso Lupia²

¹Direttore, Medicina Interna 5 AOU Città della Salute e della Scienza Torino;

²Dipartimento di Scienze Mediche Unità di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

»» Introduzione

La sepsi è una sindrome caratterizzata da alterazioni patologiche, biochimiche e fisiologiche secondarie ad un'infezione: una inappropriata regolazione delle risposte all'infezione, sia pro-infiammatorie che anti-infiammatorie, sembra giocare un ruolo importante nel determinare la disfunzione d'organo che caratterizza la sepsi.

Nei paesi sviluppati, l'incidenza di sepsi varia tra 66 e 300 casi per 100.000 abitanti all'anno ed ha una mortalità compresa tra il 27% ed il 36% (1-3); questo ampio range di variabilità è verosimilmente dovuto a differenze di raccolta del dato clinico e di classificazione della patologia.

Basandosi su queste stime, in Europa si può teoricamente stimare una numerosità di circa 3.000.000 casi per anno di sepsi con più di 600.000 decessi correlati.

I dati di *real-life* attualmente disponibili, confermano il trend in aumento di incidenza di sepsi verosimilmente come conseguenza di molteplici fattori quali l'invecchiamento della popolazione, l'aumentata sopravvivenza a malattie croniche e neoplastiche, l'utilizzo sempre più diffuso di terapie immunosoppressive ed il largo uso di *devices* e di procedure invasive (sia diagnostiche che terapeutiche); nonostante l'incremento dell'incidenza, la mortalità per sepsi si è ridotta negli ultimi anni, grazie a una maggior consapevolezza diagnostica e a cure più rapide ed efficaci (3, 4).

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: lscaglione@cittadellasalute.to.it

scaglione.luca@gmail.com

»» Sepsis: criteri e classificazione

Nel 2002 l'*European Society of Critical Care Medicine*, l'*International Sepsis Forum* e la *Society of Critical Care Medicine* pubblicava la prima versione delle linee guida evidence-based della *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) per la gestione dei pazienti con sepsi (5), poi aggiornata e modificata nel corso degli anni fino ad arrivare nel 2016 alla pubblicazione dell'ultima versione delle linee guida della SSC (6); nel 2016 sono state anche pubblicate le "Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)" (7) che hanno introdotto nuove definizioni di sepsi e shock settico.

La sepsi, precedentemente identificata dalla presenza della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) secondaria ad una infezione, è ora definita come una disfunzione d'organo con pericolo per la vita causata da una inappropriata risposta dell'ospite all'infezione (*Tabella 1*): la variazione acuta del punteggio totale del SOFA score di almeno 2 punti conseguente all'infezione identifica i pazienti con sepsi.

Con la nuova definizione si distingue nettamente il quadro di infezione con appropriata risposta flogistica dell'ospite da quello di infezione accompagnata da una risposta flogistica abnorme e lesiva per l'organismo stesso che la produce. In questo modo ciò che precedentemente era definito sepsi severa diviene sepsi. Il concetto di shock settico rimane sostanzialmente invariato ed è definito dalla necessità di vasopressori per la persistenza di ipotensione o di elevati valori di lattato nonostante la resuscitazione volêmica (*Tabella 1*).

Per facilitare l'implementazione delle raccomandazioni, tutte le versioni delle linee guida SSC hanno organizzato le azioni chiave per la gestione dei pazienti con sepsi in *bundles* di trattamento e gestione che prevedono una sequenza di interventi che devono essere svolti entro un determinato lasso di tempo (8-10) (*Figura 1*). Un *bundle* è un set di processi diagnostici o terapeutici che, quando implementati insieme, agiscono in modo sinergico determinando una maggiore sopravvivenza rispetto a quella fornita da ogni singolo componente.

Nonostante questi strumenti, l'aderenza alle raccomandazioni presentate

Tabella 1 - Evoluzione dei Criteri di Sepsis e Shock Settico.

Quadro Clinico	Criteri SSC	Criteri Sepsis-3
SIRS + Infezione	Sepsis	Adeguate risposta ad infezione
Infezione con Disfunzione d'Organo	Sepsis Severa	Sepsis
Sepsis con ipotensione non responsiva a resuscitazione volêmica – Necessità di vasopressori	Shock settico	Shock settico

Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS); Surviving Sepsis Campaign (SSC). Modificata da (6) e (7).

To be completed within 3 h	To be completed within 6 h
Measure lactate level	Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure ≥ 65 mmHg
Obtain blood culture prior to antibiotics	In the event of persistent hypotension after initial fluid administration (MAP < 65 mmHg) or if initial lactate was ≥ 4 mmol/l, reassess volume status and tissue perfusion and document findings according to attached table
Administer broad spectrum antibiotics	Remeasure lactate if initial lactate elevated
Administer 30 ml/kg crystalloid for hypotension or lactate level ≥ 4 mmol/l	
Document reassessment of volume status and tissue perfusion with: Either: Repeated focused examination including vital signs, cardiopulmonary exam, capillary refill time, and skin findings Or two of the following Measure CVP Measure SCVO2 Perform bedside cardiovascular ultrasound Perform dynamic assessment of fluid responsiveness with passive leg raise or fluid challenge	

Figura 1 - Bundles a 3 ed a 6 ore della Surviving Sepsis Campaign.

Pressione venosa centrale (CVP); Saturazione venosa centrale di ossigeno (SCVO2). Modificata da (10).

nelle linee guida, si è dimostrata difficoltosa, in particolare nei reparti non-intensivi, come quelli di medicina interna e di chirurgia generale, laddove si verificano una percentuale non trascurabile dei casi di sepsi (11). Per questo motivo si sono moltiplicate iniziative per supportare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida (es. sepsis team, strumenti di supporto decisionale, programmi educativi, ecc). Una recente revisione sistematica di studi osservazionali ha dimostrato come l'introduzione di programmi di miglioramento nei pazienti con sepsi e shock settico determini un miglioramento sia degli indicatori di processo (adesione al bundle SSC) che una significativa riduzione della mortalità (12).

Il PDTA Sepsis

A differenza di altri paesi europei, in Italia non esistono delle indicazioni nazionali riguardo la gestione dei pazienti con sepsi; alcune Regioni (Lombardia, Toscana) hanno messo in campo iniziative strutturate per la gestione dei pazienti con sepsi (13, 14)

Nella regione Piemonte, al momento, non esistono indicazioni riguardo la gestione dei pazienti con sepsi; l'Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU), Città della Salute e della Scienza, di Torino è composta di 4 presidi (Molinette, centro traumatologico C.T.O., ospedale ostetrico-ginecologico S. Anna e l'ospedale infantile Regina Margherita) per un totale di 1910 letti di ricovero ordinario, facendone uno dei primi ospedali italiani per dimen-

sioni e complessità dell'attività sanitaria. La presenza di 6 unità di trapianto (midollo, fegato, rene, cuore e polmone) e di un importante polo oncologico comporta le necessità di ricoverare, sia nei reparti di medicina che di chirurgia, pazienti immunocompromessi ad elevato rischio infettivo. In considerazione di queste caratteristiche e del numero di posti letto in unità non di terapia intensiva, a settembre 2017 si sono poste le basi per lo sviluppo di un progetto di miglioramento clinico per favorire la sensibilizzazione degli operatori sanitari al problema sepsi e, contestualmente, per fornire degli strumenti di supporto decisionale per il riconoscimento precoce dei pazienti con sepsi e per la gestione delle prime fasi del trattamento.

La produzione di documenti di questo tipo espone al rischio di stimolare un atteggiamento prescrittivo di tipo gerarchico senza persuadere gli utilizzatori finali, con il rischio di aumentare la pila di protocolli e linee guida che raccolgono polvere negli scaffali dei vari reparti. Si è pertanto deciso di utilizzare, sin dall'inizio, delle strategie per favorirne l'utilizzazione e la diffusione:

- 1) Sponsorship da parte della direzione dell'AOU.
- 2) Gruppo di lavoro multidisciplinare, comprendente un rappresentante dei reparti di degenza interessati (chirurgie, medicine, ostetricia, ortopedia), infermieri di diversa estrazione (chirurgia, medicina), un rappresentante della SC Microbiologia, un infettivologo, un rappresentante del Team di Pronto Intervento e dei reparti di terapia intensiva e Pronto Soccorso. Nella nostra esperienza - iniziata più di 15 anni fa - di adattamento alla pratica clinica di linee guida, la partecipazione ai gruppi di lavoro dei sanitari coinvolti nella gestione di un problema clinico/organizzativo costituisce un importante fattore favorente il cambiamento.
- 3) Partecipazione al gruppo di lavoro di alcuni *opinion leader* (rianimatore e medico d'urgenza riconosciuti per la competenza nella gestione dei pazienti con sepsi).
- 4) Preparazione di strumenti di aiuto decisionale (poster, documento tascabile).
- 5) Risoluzione di problemi di tipo organizzativo quali, ad esempio, la mappatura degli emogasanalizzatori per l'esecuzione del lattato, uniformazione delle modalità di diluizione della noradrenalina, l'adozione del programma regionale di monitoraggio clinico dei pazienti ricoverati ("P.R.I.M.A.") (15).
- 6) Una strategia di disseminazione pianificata e strutturata.

La metodologia seguita e la base dati utilizzata per la preparazione delle raccomandazioni e per lo strumento di supporto decisionale sono trasparenti ed accessibili; le base dati sono costituite principalmente dalle tre linee guida più recenti (SSC, Sepsis-3, NICE) (6, 7, 16); solo raramente e solo per risolvere quesiti specifici, si è analizzata la letteratura primaria.

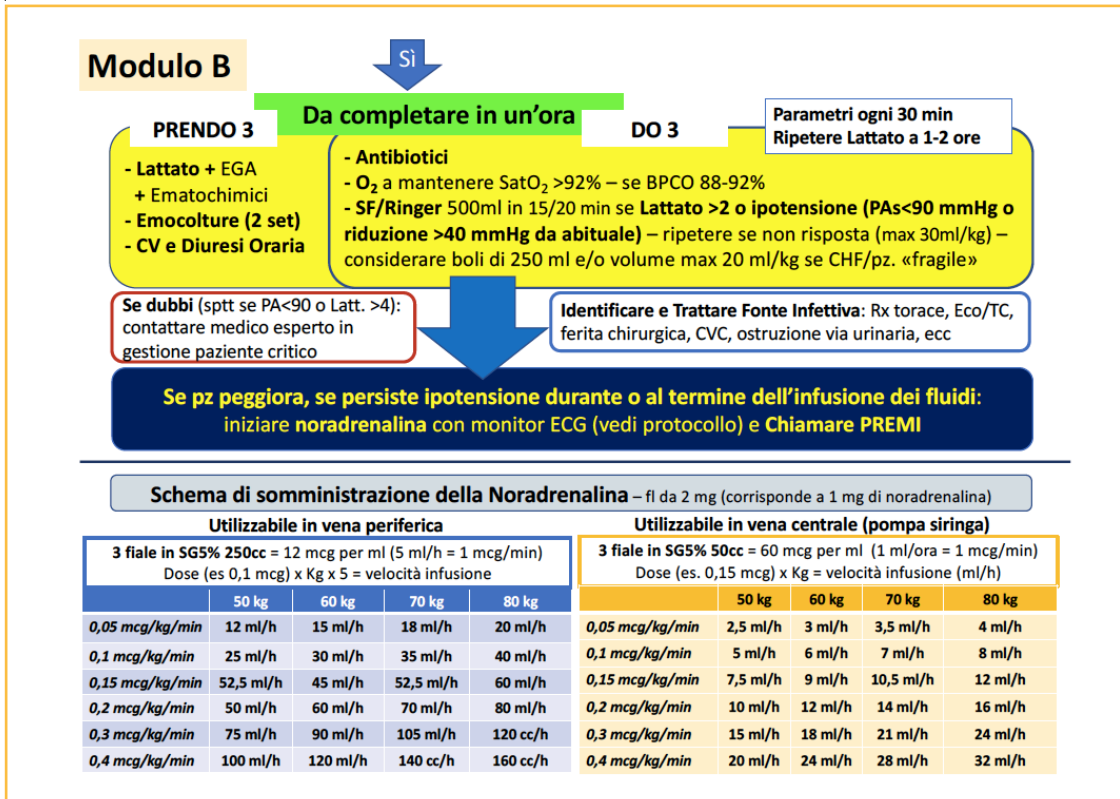


Figura 3 - Bundle di gestione delle prime fasi della sepsi (Modulo B).

si presenta con un'infezione o sospetta infezione. I pazienti devono essere valutati utilizzando uno strumento che permetta la misurazione dei parametri vitali in modo strutturato e ripetibile; nel nostro ospedale è stato recentemente introdotto, in fase sperimentale, uno strumento di monitoraggio clinico dei pazienti ricoverati - P.R.I.M.A. - analogo ad altri "early warning scores". La valutazione dei parametri permette di stratificare il rischio di eventi avversi e identificare i pazienti che necessitano di un trattamento immediato (Figura 2; Box rosso) o di una valutazione più approfondita (Figura 2; Box arancione) senza la necessità di eseguire esami ematochimici.

Le linee guida NICE 2016 (16) consigliano l'uso di un "early warning score" per valutare i parametri e la presenza di disfunzione d'organo. Il grado di alterazione dei parametri clinici, suddivide i pazienti in tre categorie di rischio di eventi avversi: alto, intermedio e basso rischio. I pazienti con rischio intermedio devono eseguire degli accertamenti ulteriori per definire il livello di rischio.

Le linee guida Sepsis-3 utilizzano una variazione del SOFA score per identificare i pazienti con sepsi. Gli stessi autori, riconoscendo che l'uso del SOFA al di fuori delle unità di terapia intensiva sia di difficile utilizzo,

hanno utilizzato un database basato su ospedali americani e tedeschi per derivare un “quick SOFA”, che include due segni vitali ed una rapida valutazione neurologica. I pazienti con infezione che verosimilmente avranno un aumento di probabilità di esiti sfavorevoli possono essere rapidamente identificati al letto da un qSOFA ≥ 2 (Tabella 2).

I pazienti con qSOFA < 2 , in cui non possa essere esclusa la sepsi, devono essere valutati per la presenza di disfunzione d’organo mediante l’esecuzione di esami ematochimici (7). Pur essendo il qSOFA estremamente specifico, vi sono dati di letteratura che ne mettono in dubbio la sua sensibilità (17). In considerazione della necessità di disporre di uno strumento in grado di identificare il maggior numero di pazienti “a rischio”, si è deciso di associare al qSOFA il set di parametri identificato dal documento NICE (Figura 2; Box rosso).

I pazienti che non hanno le caratteristiche di “alto rischio” devono essere valutati (Figura 2, Box arancione) per la presenza di fattori di rischio per sepsi (es. immunocompromissione, recente chirurgia/procedura invasiva, HIV, >75 anni, uso di droghe per via endovenosa, presenza di CVC/CV). Se sono presenti uno o più fattori di rischio per sepsi o qualora il medico sia “preoccupato” per il quadro clinico, si devono eseguire gli esami del sangue per identificare un eventuale danno d’organo (es. alterazione creatinina, aumento lattato) e viene programmata la valutazione dei parametri. I pazienti che non presentano criteri di “Alto Rischio” o di “Rischio Intermedio” di esito sfavorevole, proseguono il controllo dei parametri (pazienti a “Basso Rischio”) con intervalli di rilevazione basati sulla situazione clinica.

I pazienti con uno screening positivo, cioè con infezione ed un aumento del rischio di esito sfavorevole, vengono gestiti con il bundle di trattamento (Figura 3). Il bundle di trattamento è fondamentalmente derivato dal bundle aggiornato delle linee guida SSC, dal Sepsis-Six Pathway e dalle linee guida NICE (6, 7, 16).

La SSC ha recentemente aggiornato i *sepsis bundle*; i precedenti “3-hour Sepsis Bundle” ed il “6 hour Sepsis Bundle” sono stati combinati in un unico “1 hour Sepsis Bundle” (18) (vedi Tabella 3).

Già a partire dal 2005 il UK Sepsis Trust aveva creato un *bundle* - il Sepsis Six - per rendere operative le raccomandazioni delle linee guida SSC (Tabella 4): l’implementazione del Sepsis Six ha dimostrato una riduzione della mortalità (19).

Tabella 2 - I criteri qSOFA (Quick SOFA).

Criteri qSOFA (Quick SOFA)
Frequenza respiratoria ≥ 22 minuto
Alterazione dello stato di coscienza
Pressione Arteriosa ≤ 100 mmHg

Modificata da (7).

Le linee guida NICE del 2016 (16) raccomandano, nei pazienti con sospetta infezione ed un criterio di alto rischio o due criteri di rischio intermedio, l'esecuzione dei seguenti passaggi riportati in *Tabella 5*. Il gruppo di lavoro ha deciso di utilizzare il bundle Sepsis Six (20) per gestire i pazienti identificati ad "alto rischio"; il Sepsis Six, che include anche la necessità di monitorizzare la diuresi e la somministrazione di O₂ per i pazienti ipossici, è sembrato il più adeguato allo scopo del PDTA. Il bundle è stato modificato rispetto all'originale tenendo conto sia dell'aggiornamento del bundle SSC (1-hour Sepsis Bundle 2018, (18)) che delle linee guida NICE; ad esempio;

- 1) data indicazione alla ripetizione del lattato per valori >2 (SSC);
- 2) le linee guida SSC indicano la presenza di ipotensione (senza specificarne i valori) per iniziare la rianimazione volemica mentre le linee guida NICE indicano un valore di PA sist <90: si è deciso di utilizzare "PAsistolica <90 mmHg o riduzione della PAsistolica >40 mmHg rispetto al valore abituale";
- 3) per quanto riguarda il livello di lattato da utilizzare per iniziare la rianimazione volemica si è deciso di utilizzare un valore >2 in accordo con le linee guida NICE (le linee guida SSC indicano un valore >4 e le linee guida Sepsis-3 non utilizzano il lattato).

Tabella 3 - Interventi del "1 hour Sepsis Bundle" (modificato da 18).

Misurare il livello del lattato; se il livello iniziale di lattato è >2 mmol/L, ripetere il dosaggio (<i>Raccomandazione debole, Livello di Evidenza Basso</i>)
Prelevare sangue per emocolture prima della somministrazione di antibiotici (<i>Buona Pratica</i>)
Somministrare antibiotici ad ampio spettro (<i>Raccomandazione forte, Livello di Evidenza Moderato</i>)
Somministrare rapidamente 30 ml/kg di cristalloidi se ipotensione o lattato ≥4 mmol/L (<i>Raccomandazione forte, Livello di Evidenza Basso</i>)
Somministrare vasopressori per mantenere una MAP ≥65 mmHg se è presente ipotensione durante o al termine della rianimazione con fluidi (<i>Raccomandazione debole, Livello di Evidenza Moderato</i>)

Tabella 4 - Il bundle del "Sepsis Six".

Somministro ossigeno per mantenere una Saturazione di O ₂ >94%
Eseguo le emocolture
Somministro gli antibiotici per via endovenosa
Somministro i fluidi nei pazienti con lattato >2 mmol/L o PAsist <90 mmHg. Rivalutare al termine e, se non risposta ripetere. Non eccedere i 30 ml/kg
Misuro i lattati
Misuro la diuresi oraria

Modificata da: https://sepsistrust.org/wp-content/uploads/2018/06/Sepsis_Manual_2017_web_download.pdf

Tabella 5 - Bundle modificato da Linee Guida NICE (modificato da 16).

Emogasanalisi e lattato
Ematochimici (Na+, K+, Creatinina, Emocromo, PCR, PT, aPTT, fibrinogeno)
Emocolture
Somministrazione di antibiotici
Somministrazione di cristalloidi (soluzione fisiologica o bilanciata - es Ringer) a bolo (500 ml in 15 minuti) nei pazienti con lattato >2 mmol/L o PAsist <90 mmHg. Rivalutare al termine e, se non risposta ripetere
Consulto con intensivista se lattato >4 mmol/L o PAsist <90 mmHg

Il bundle, da completarsi in un'ora, è così composto:

Prendo Tre

Eseguo il prelievo per l'emogasanalisi e il livello di lattato e per gli ematochimici; se il livello iniziale di lattato è >2 mmol/L, si dovrà ripetere il dosaggio.

Eseguo il prelievo per le emocolture - se possibile prima della somministrazione degli antibiotici.

Posiziono il catetere vescicale (urinometro) per il monitoraggio della diuresi e il bilancio idrico.

Do Tre

Somministro gli antibiotici ad ampio spettro.

Somministro O₂ per mantenere la SatO₂ >94% (o compresa tra 88 e 92% nei pazienti a rischio di ritenzione di CO₂).

Nei pazienti con ipotensione (PAsistolica <90 mmHg o riduzione della PAsistolica >40 mmHg rispetto al valore abituale) o con lattato >2 mmol/L, somministro 500 ml di cristalloidi (Soluzione Fisiologica o Soluzione Bilanciata - es. Ringer) a bolo (in 15 minuti); da ripetere se necessario sino a un massimo di 30 ml/kg. Al termine di ogni bolo deve essere ripetuta la rivalutazione clinica.

Per facilitare la richiesta degli esami e per standardizzare la scelta degli stessi, il laboratorio centrale ha predisposto un “pacchetto” che comprende gli esami scelti dal gruppo di lavoro (emocromocitometrico, Na+, K+, AST, ALT, bilirubina totale, coagulazione, PCR e PCT).

L'ultima parte del bundle riguarda la gestione dei pazienti che non rispondono al riempimento volemico. L'utilizzo precoce dei vasopressori ha dimostrato di ridurre la mortalità nei pazienti con sepsi (20). Il gruppo di lavoro ha pertanto deciso di implementare l'utilizzo dell'infusione di noradrenalina anche nei reparti di degenza diversi dalle terapie intensive; si è deciso di standardizzare la diluizione del farmaco, di fornire delle tabelle per facilitare il calcolo della dose di farmaco e di permetterne l'utilizzo - almeno nelle prime fasi - anche in vena periferica (21, 22).

»» Implementazione

Molte risorse sono state dedicate alla strategia di implementazione che è stata pianificata già all'inizio del lavoro; si è deciso di utilizzare strategia di disseminazione "a cascata" organizzata per dipartimenti: formazione di un gruppo di "formatori" (un medico ed un infermiere per ogni unità operativa) utilizzando del materiale didattico (set di diapositive, casi clinici simulati) che è stato poi messo a disposizione dei partecipanti per permettere la formazione all'interno delle diverse unità operative. La formazione nelle unità operative è stata organizzata in riunioni focalizzate con personale medico ed infermieristico.

»» Conclusioni

Nella nostra esperienza, ormai pluriennale, l'adattamento e l'implementazione di linee guida a livello locale si è dimostrata efficace nell'aumentare sia la consapevolezza di un problema che l'aderenza alle raccomandazioni più importanti.

La strategia di implementazione programmata per questo progetto ha richiesto un impegno di tempo e risorse non indifferenti ed è stata mutuata da altre esperienze internazionali. Una revisione della letteratura (12) ha evidenziato l'efficacia sia delle iniziative educazionali (meetings, materiale educativo, ecc) che di quelle di modificazione del processo di cura (attivazione sepsis team, strumenti di supporto diagnostico e decisionale, ecc.). Tuttavia il risultato migliore, in termini di riduzione della mortalità, è stato ottenuto quando sono state applicate ambedue le strategie. Sulla scorta di questi dati si è prestata attenzione sia alla componente educazionale (riunioni educazionali, preparazione delle diapositive) che a quella di variazione del processo di cura (poster sul riconoscimento e bundle di trattamento). Per quanto riguarda la fase educazionale si è posto l'accento sul coinvolgimento dello staff di cura (medici e infermieri) organizzando riunioni miste e preparando un materiale didattico adeguato.

Il limite maggiore di questo tipo di iniziative risiede nella valutazione degli esiti; nonostante i dati di letteratura su progetti analoghi indichino un miglioramento degli esiti, il rischio di eventi avversi non deve essere sottostimato. Il modo migliore per valutare l'impatto di questi progetti e gli eventuali problemi sarebbe quello di organizzare l'implementazione in modo da avere reparti che facciano da controllo; tuttavia, sia per considerazioni etiche che per motivi organizzativi, questa modalità di implementazione è difficilmente percorribile. Per questo motivo verrà organizzato una valutazione di campioni di cartelle cliniche che, pur con i limiti di questo tipo di analisi e con l'impegno richiesto, ci sembra la modalità più fattibile.

▄▄ Bibliografia

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193: 259-72.
2. Epstein L, Dantes R, Magill S, Fiore A. Varying Estimates of Sepsis Mortality Using Death Certificates and Administrative Codes - United States, 1999-2014. *MMWR* 2016; 65: 342-345.
3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri V, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 344-353.
4. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2012; 40: 754-761.
5. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32: 858-873.
6. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine.* 2017; 45(3): 485-552.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-810.
8. Levy MM, et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit. Care Med.* 2004; 32: S595-S597.
9. Stoneking L, et al. Sepsis bundles and compliance with clinical guidelines. *J. Intensive Care Med.* 2011; 26: 172-182.
10. Mukherjee V, Evans L. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Curr Opin Crit Care.* 2017; 23: 412-416.
11. Djurkovic S, Baracaldo JC, Guerra JA, Sartorius J, Haupt MT. A survey of clinicians addressing the approach to the management of severe sepsis and septic shock in the United States. *J Crit Care.* 2010; 25: 658. e1-658.e6.
12. Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS One* 10: e0125827.
13. Percorso Sepsis - Gestione della Sepsis Grave e dello Shock Settico, identificazione e trattamento, <https://www.ars.toscana.it/percorso-sepsi.html>.
14. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA); Percorso Diagnostico Terapeutico aziendale sulla lotta alla sepsi grave, www.regione.lombardia.it -
15. http://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2017/52/attach/dda1400000731_1040.pdf
16. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management (ICE, London) NG51. 2016.
17. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2018; 22: 28.
18. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 925-928.

19. Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, Galvin C. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J.* 2011; 28: 507e512.
20. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care.* 2014; 18: 532
21. Loubani OM, Green LS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015; 30: 653.e9-653.e17;
22. Pancaro C, Shah N, Pasma W, Saager L, Cassidy R, van Klei W, et al. Risk of Major Complications After Perioperative Norepinephrine Infusion Through Peripheral Intravenous Lines in a Multicenter Study. *Anesth Analg.* 2019 Sep 27. doi: 10.1213/ANE.0000000000004445. (Epub ahead of print).

CMV e trapianto di midollo allogeneico: cambio di paradigma e monitoraggio dell'infezione nell'era dei nuovi farmaci

Domenico Russo, Nicola Polverelli, Michele Malagola

*Cattedra di Ematologia e Unità di Malattie del Sangue e Trapianto Midollo Osseo,
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia,
ASST Spedali Civili di Brescia*

►► L'infezione e la malattia da Citomegalovirus nel paziente allo-trapiantato con CSE

Il Citomegalovirus (CMV), o Human Herpesvirus 5, è un beta-herpesvirus ed è il più grande di tutti i virus erpetici dell'uomo, con un genoma di 235 Kb (1).

Dopo l'infezione primaria, contratta generalmente nell'infanzia o nell'adolescenza, il virus permane in forma latente per tutta la vita, salvo riattivarsi in caso di deficit immunitari o a seguito di terapia immunosoppressiva. L'infezione primaria può essere:

1. trasmessa per via transplacentare durante una viremia materna (infezione congenita);
2. acquisita dal neonato (passaggio nel canale da parto in donne con cervicite da CMV, mediante exanguinotrasfusione o con l'allattamento);
3. acquisita dal bambino o dall'adulto (trasmissione mediante saliva o urina);
4. acquisita dall'adulto (trasmissione per via sessuale, mediante emotrasfusioni o trapianti).

L'infezione primaria può determinare una malattia conclamata più o meno severa, così come può decorrere paucisintomatica e determinare una infezione

Indirizzo per la corrispondenza:
E-mail: domenico.russo@unibs.it

latente. In caso di deficit immunitari o terapie immunosoppressive il virus si può riattivare e determinare una nuova malattia d'organo (1) *Figura 1*.

Il CMV è in grado di infettare qualsiasi cellula di qualsiasi tessuto o organo. Dopo un'iniziale replicazione, che in genere avviene nella cellula della mucosa dell'epitelio o nell'endotelio, il CMV si diffonde attraverso i monociti e i neutrofili fino a raggiungere tutti i tessuti, incluso il midollo osseo, dove il virus, trasmesso alle cellule staminali CD34+, si stabilizza nella sua forma latente (infezione latente).

La cellula endoteliale rappresenta il reservoir del virus. Quando il CMV inizia a replicarsi, ad esempio durante una sua riattivazione secondaria ad un deficit del sistema immunitario, vengono liberate molecole del virus (UL146) e citochine infiammatorie (IL8) che richiamano i polimorfonucleati ad aderire all'endotelio. Contemporaneamente vengono esposti recettori sulla superficie dell'endotelio che favoriscono il legame endotelio-neutrofilo e la traslocazione di particelle virali dalla cellula endoteliale al citoplasma del neutrofilo. Quest'ultimo, poi, si stacca dall'endotelio carico di CMV e "rotola" (rolling) su altre cellule endoteliali favorendo la disseminazione del virus. Contemporaneamente, particelle virali infettanti vengono liberate direttamente nel torrente circolatorio da parte delle cellule endoteliali stesse (1) *Figura 2*.

Le cellule infette, reperibili in ogni tessuto e anche nelle urine, dove sembra

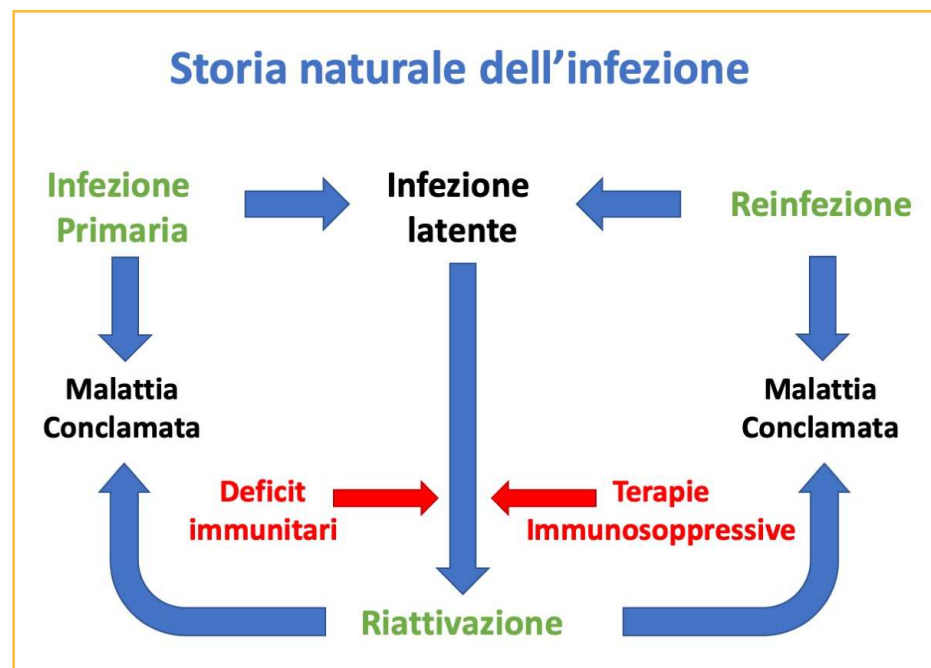


Figura 1 - Storia naturale dell'infezione da CMV.

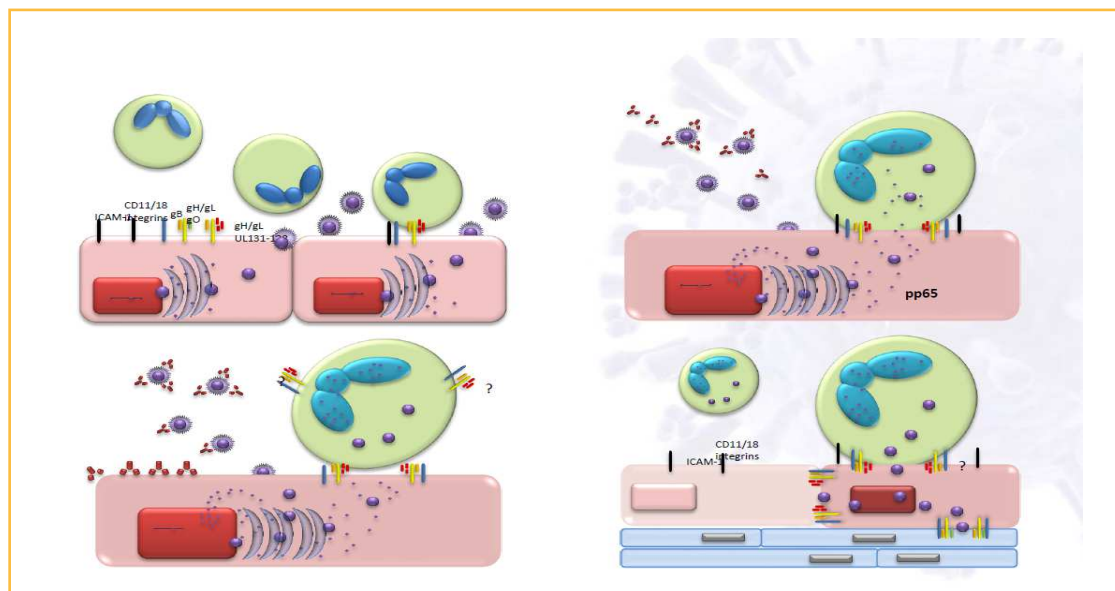


Figura 2 - Meccanismo di diffusione del CMV. (Per cortesia del Prof Fausto Baldanti).

che siano di origine epiteliale, sono facilmente evidenziate con la colorazione in ematossilina-eosina e di Papanicolaou e sono molto caratteristiche. La cellula infetta appare ingrandita (25 e 35 mc), contiene una voluminosa inclusione intranucleare, densa, basofila, a “occhio di gufo” ed è riconosciuta, istologicamente, come *cellula citomegalica*. *Figura 3*.

Dal punto di vista clinico e, in particolare, nell'ospite immunocompromesso, com'è il paziente sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-SCT), le definizioni dell'infezione e della malattia da CMV sono state riviste e definite nel 2018 (2) e sono le seguenti:

- infezione latente: persistenza del virus senza replicazione in un ospite sano, sieropositivo per CMV;

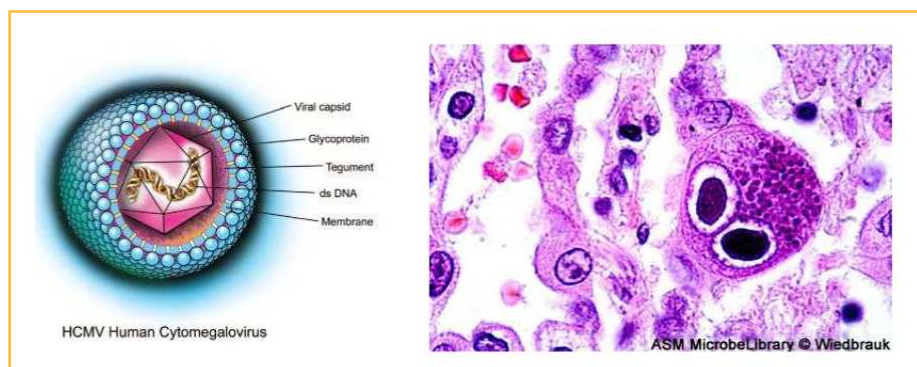


Figura 3 - Aspetto citomorfologico della cellula infettata da CMV.

- infezione attiva: replicazione del virus, diagnosticabile mediante RT-qPCR o mediante identificazione dell'antigene pp65;
- malattia da CMV: infezione da CMV con segni o sintomi tipici. Si distinguono:
 - sindrome da CMV → febbre, astenia, leucopenia, piastrinopenia, assieme a un incremento dei segni di replicazione virale (CMV DNA),
 - malattia invasiva da CMV → polmonite, epatite, colite, enterite o altre sedi.

In linea generale, le più comuni manifestazioni cliniche della malattia da CMV sono la polmonite, l'epatite, la colite, l'encefalite e la retinite da CMV. Nondimeno, il CMV può essere responsabile di quadri clinici meno frequenti, come la cistite emorragica, un'endotelite sistemica e quadri di microangiopatia trombotica.

L'infezione clinica e ancor più la malattia da CMV rappresentano una complicanza frequente e severa nel paziente sottoposto ad allo-SCT (3, 4). L'immunodepressione determinata dalla terapia di condizionamento al trapianto (chemio con o senza radioterapia) e dalla profilassi della Graft versus Host Disease (GvHD) è la causa principale che determina la riattivazione del CMV, soprattutto entro i primi 100 giorni dal trapianto. La terapia immunosoppressiva è necessaria, non soltanto per permettere al paziente/ricevente di non rigettare le cellule staminali emopoietiche (CSE) del donatore HLA compatibile (familiare o volontario), ma anche per evitare che le cellule del sistema immunitario del donatore (linfociti), reinfuse assieme alle CSE, possano aggredire immunologicamente cellule di tessuti o organi del ricevente (GvHD). In corso di allo-trapianto, si hanno altri elementi che possono incrementare il tasso di riattivazione del CMV, come, ad esempio, una leucopenia con neutropenia, un diffuso danno all'epitelio del tratto gastro-enterico e una elevata suscettibilità ad altre infezioni batteriche o fungine.

A partire dal giorno "0" (giorno della reinfusione delle CSE), dopo la terapia di condizionamento e per un periodo di circa 1 anno, il paziente allo-trapiantato è sottoposto ad un elevato rischio di morbilità e mortalità per infezioni virali, batteriche e fungine. I primi 30 giorni dopo il trapianto sono caratterizzati dall'aplasia midollare e dal danno epiteliale indotto dal regime di condizionamento (mucosite): in questo periodo dominano infezioni batteriche (batteri Gram negativi e Gram positivi) e micotiche (*Aspergillo spp* e *Candida*). Dal giorno +30 al giorno +100 domina il deficit di funzione dei linfociti T e B, spesso associato allo sviluppo di GvHD e alla conseguente terapia, con la conseguente maggiore incidenza di riattivazione del CMV. Dopo il giorno +100, qualora persista l'immunodepressione e si manifesti la GvHD cronica, diventano predominanti infezioni da batteri capsulati, infezioni da virus esantematici (ad esempio *Varicella Zoster*), nonché riattivazioni dell'EBV e del CMV (5) *Figura 4*.

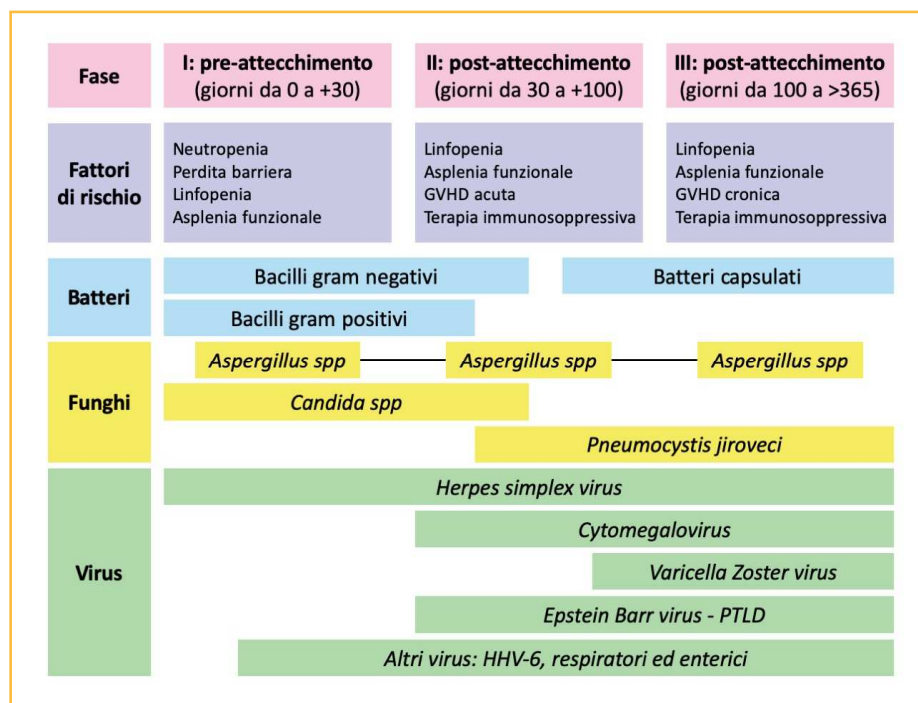


Figura 4 - Andamento temporale delle infezioni nel paziente allotrapiantato. (Adattato da Kedia S et al., 2013) (5).

È tuttavia da considerare che l'epidemiologia, le implicazioni cliniche e il management dell'infezione da CMV sono in continua evoluzione per una serie di ragioni:

- il cambiamento, nel tempo, dell'indicazione all'allo-SCT;
- i progressi nei criteri di selezione del donatore, della scelta della sorgente di CSE e dei regimi di condizionamento;
- l'introduzione di nuove strategie di profilassi della GvHD;
- e, soprattutto, l'introduzione di nuovi farmaci antivirali per la profilassi dell'infezione da CMV.

Management dell'infezione da Citomegalovirus nel paziente allo-trapiantato con CSE

La recente introduzione del Letermovir per la profilassi dell'infezione da CMV nel paziente ad alto rischio, sottoposto ad allo-SCT, ha rimesso in discussione alcuni dei paradigmi che fino ad oggi hanno guidato il monitoraggio della CMV DNA-emia nei pazienti allo-trapiantati, l'impiego della terapia pre-emptive verso il CMV e la gestione clinica stessa del paziente trattato con farmaci antivirali.

Il punto fermo della “vecchia” strategia pre-emptive di detection e trattamento dell’infezione da CMV e della “nuova” strategia di profilassi dell’infezione da CMV, rimane l’identificazione del paziente ad alto rischio. Viene riconosciuto ad alto rischio per l’infezione e la malattia da CMV quel paziente che (6) *Figura 5*:

- è CMV positivo (R+), indipendentemente dallo stato di sierologia del donatore (D+/-);
- ha sviluppato una GvHD acuta o cronica;
- è stato sottoposto ad un allo-SCT da donatore volontario (MUD) o mismatched (HLA compatibilità <10/10), o da cordone ombelicale o da donatore familiare aploidentico (compatibilità 50%), in quanto trattati con regimi di condizionamento e soprattutto di profilassi della GvHD molto più intensivi e immunosoppressivi;
- ha una età progressivamente più avanzata.

Il paziente ad alto rischio per riattivazione del CMV, quindi, deve essere sottoposto ad un attento monitoraggio della CMV DNA-emia, almeno 1 volta alla settimana, nella fase pre-atteccimento e 2/3 volte alla settimana, nel post-atteccimento (dal +15/+20 al +100).

Il monitoraggio della CMV DNA-emia può essere eseguito su plasma (PL) o su sangue intero (WB). Da un punto di vista metodologico e concettuale la differenza principale fra le due sorgenti è legata al fatto che, nella determinazione del CMV DNA da WB, viene detectato sia il DNA- CMV intracellulare, sia quello libero nel plasma, mentre utilizzando il PL viene detectato solo il DNA libero nel plasma. Sul piano dell’interpretazione dei dati, le due metodiche hanno dimostrato una buona correlazione lineare, con una quantità media di DNA virale di circa 1 logaritmo maggiore nel WB rispetto al PL.

Nel corso degli ultimi anni è maturato il progressivo orientamento verso il monitoraggio della CMV DNA-emia su sangue intero (WB) e questa è anche la raccomandazione che viene dal GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) (7, 8).








Fattore di rischio	Riattivazione CMV	Malattia da CMV
D IgG neg/R IgG pos		
GVHD		
MUD/Mismatch		
Età avanzata		

Figura 5 - Fattori di rischio per riattivazione del CMV e malattia da CMV nel paziente trapiantato. (Da Styczynsky et al., 2017) (6).

Il cut-off considerato per l'inizio della terapia pre-emptive è fissato generalmente a 1.000 copie/ml su PL e 10.000 copie/ml su WB. Tuttavia, l'inizio della terapia pre-emptive deve essere valutato anche in relazione al livello dell'immunosoppressione dell'ospite, secondo l'assunto che più alta è l'immunosoppressione, più rapida è la replicazione del CMV e più bassa deve essere la soglia di criticità per iniziare la somministrazione di farmaci anti CMV. Un vantaggio dell'utilizzo del WB sembra essere una più precisa quantificazione della DNA-emia durante la terapia pre-emptive: la clearance del CMV DNA da WB risulta più rapida rispetto alla clearance da PL, permettendo un risparmio medio di circa 7 giorni di terapia antivirale, e un conseguente risparmio di tossicità (7).

La determinazione della CMV DNA-emia e il suo monitoraggio costituiscono ancora oggi una problematica aperta. I dati riportati da Lazzarotto et al. devono essere confermati in un contesto *Real Life*, e soprattutto saranno i risultati che emergeranno dalla pratica clinica che potranno confermare la migliore performance e attendibilità della determinazione della CMV DNA-emia eseguita su WB rispetto al PL. Va sottolineato che non vi è una standardizzazione precisa ed unanimemente accettata per quanto riguarda la metodica di laboratorio da impiegare. Esistono, infatti, diverse metodiche impiegate in diversi laboratori e soprattutto, solo in un numero limitato di questi è possibile utilizzare tests come lo "Shell Vials" o il test alla DNAsi per poter accertare se ci troviamo di fronte ad una vera e propria viremia infettante o se si tratta di una DNA-emia non infettante. Quindi, sulla modalità di detection e monitoraggio del CMV DNA, vi è certamente ancora molto da lavorare.

L'introduzione del Letermovir in profilassi ha reso ulteriormente cogente questa problematica e, più ancora in generale, le modalità di detection e monitoraggio della CMV DNA-emia.

Di sicuro, l'introduzione del Letermovir ha ridotto drasticamente la frequenza della riattivazione del CMV, l'incidenza della malattia da CMV e la mortalità complessiva. I risultati dello studio registrativo indicano che l'incidenza di infezione da CMV clinicamente significativa (per la quale, cioè, si rende necessaria una terapia pre-emptive) è significativamente più alta nel gruppo di pazienti trattati con placebo, rispetto a quelli trattati con Letermovir (41,8% vs 17,5%; $p < 0,001$), sia nei pazienti ad alto che nei pazienti a basso rischio (9). La conseguenza di questo studio è stata la registrazione del Letermovir in Europa ed in Italia e, di fatto, oggi, il Letermovir è l'unico farmaco utilizzabile in profilassi (9) *Figura 6*.

Soprattutto per il profilo di sicurezza, il Letermovir rappresenta un vantaggio indiscutibile rispetto a ganciclovir, un farmaco certamente efficace in profilassi per ridurre l'incidenza di infezione e malattia da CMV, ma troppo "tossico" per essere utilizzato in modo estensivo.

End Point	Letemovir Group (N = 325) number of patients (percent)	Placebo Group (N = 170) number of patients (percent)	Difference (95% CI) percentage points	P Value
Primary end point at wk 24 after transplantation	122 (37.5)	103 (60.6)	-23.5 (-32.5 to -14.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	57 (17.5)	71 (41.8)		
Initiation of preemptive therapy	52 (16.0)	68 (40.0)		
CMV disease [†]	5 (1.5)	3 (1.8)		
Discontinued trial before wk 24	56 (17.2)	27 (15.9)		
Owing to adverse event	6 (1.8)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	28 (8.6)	12 (7.1)		
Owing to other reason [‡]	22 (6.8)	14 (8.2)		
Missing outcome in wk 24 visit window	9 (2.8)	5 (2.9)		
Key secondary end point at wk 14 after transplantation	62 (19.1)	85 (50.0)	-31.3 (-39.9 to -22.6)	<0.001
Clinically significant CMV infection	25 (7.7) [§]	67 (39.4)		
Initiation of preemptive therapy	24 (7.4)	65 (38.2)		
CMV disease [†]	1 (0.3)	2 (1.2)		
Discontinued trial before wk 14	33 (10.2)	16 (9.4)		
Owing to adverse event	5 (1.5)	1 (0.6)		
Owing to death without CMV	14 (4.3)	6 (3.5)		
Owing to other reason [‡]	14 (4.3)	9 (5.3)		
Missing outcome in wk 14 visit window	4 (1.2)	2 (1.2)		

Figura 6 - Risultati dello studio registrativo. (Da Marty F et al., NEJM 2017) (9).

Il Letemovir agisce inibendo la terminasi, un enzima virale che serve per tagliare il lunghissimo nastro di DNA virale che si genera quando il CMV infetta una cellula. Questo taglio serve per permettere l'assemblaggio del DNA virale all'interno del capsid e rendere il virus capace di infettare altre cellule. Senza questo enzima, la cellula infettata muore "intossicata" dal DNA virale, che viene, quindi, liberato in circolo *Figura 7*.

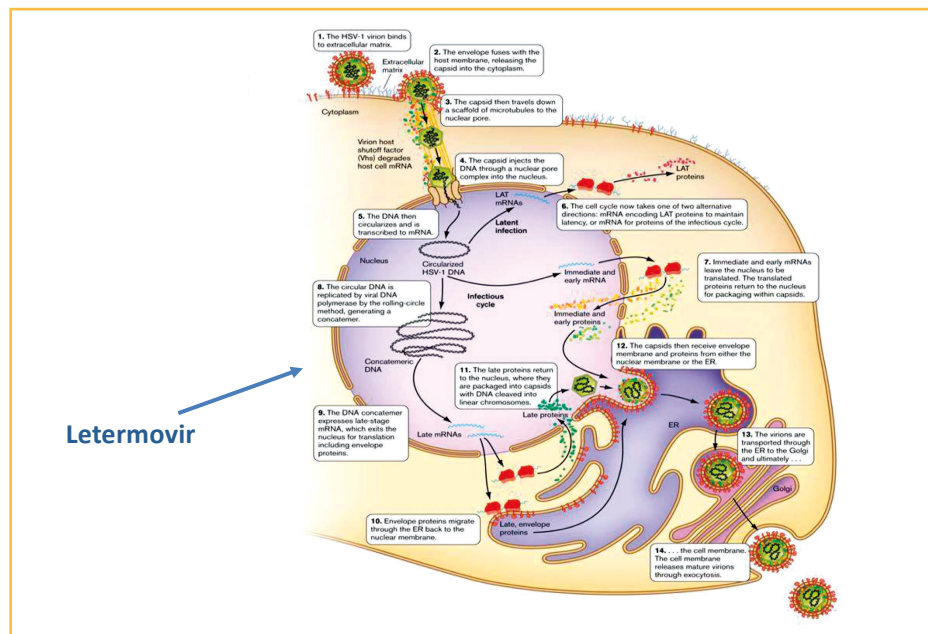


Figura 7 - Meccanismo di azione del Letemovir. (Per cortesia del Prof. Fausto Baldanti).

Quindi, il Lettermovir, somministrato precocemente, evita la diffusione del CMV secondo quel meccanismo di adesione e “rolling” a livello endoteliale sopra descritto.

Non vi è una indicazione sul giorno preciso di utilizzo del Letermovir in profilassi. Lo studio registrativo indica un periodo piuttosto esteso (28 giorni) in cui inserire il farmaco. Essendo un farmaco nato per la profilassi, il principio di utilizzarlo il più presto possibile è da noi condiviso e consi-

Tabella 1 - Esperienza clinica sull'utilizzo di Letermovir dal giorno 0 al giorno +100, in 26 pazienti ad alto rischio per riattivazione CMV, sottoposti ad allotrapianto di CSE, presso l'Unità di Trapianto di Midollo Osseo dell'ASST-Spedali Civili di Brescia.

Paziente	CMV IgG D/R	Riattivazione CMV	Terapia pre-emptive (+ giorno)	Follow up (+ giorno)
SJ	-/+	SI	NO	+100 stop (+351)
IG	+/+	NO	NO	+100 stop (Deceduto)
CE	+/+	SI	SI (+12)	+100 stop (Deceduto)
SM	+/+	NO	NO	+100 stop (+300)
LR	+/+	NO	NO	+100 stop (+290)
CP	-/+	SI	SI (+13)	+100 stop (Deceduto)
ML	-/+	SI	SI (+133)	+100 stop (+240)
OS	+/+	SI	NO	+100 stop (Deceduto)
GM	-/+	SI	NO	+100 stop (+200)
AG	+/+	NO	NO	+100 stop (+199)
FC	+/+	NO	NO	+18 stop (Deceduto)
GR	+/+	NO	NO	+68 stop (Deceduto)
VA	+/+	NO	NO	+100 stop (+164)
FA	+/+	NO	NO	+100 stop (+149)
PP	-/+	NO	NO	+100 stop (+140)
SB	+/+	NO	NO	+100 stop (+135)
BM	-/+	NO	NO	+100 stop (+127)
FR	+/+	NO	NO	+91
TM	+/+	NO	NO	+71
BA	+/+	NO	NO	+50
AN	+/+	SI	NO	+49
MM	+/+	NO	NO	+43
RI	+/-	NO	NO	+36
VL	+/-	NO	NO	+21
FM	+/+	NO	NO	+13
MC	+/+	NO	NO	+1

gliato. Riteniamo che sia molto importante che il farmaco agisca prima che avvenga l'attecchimento e, quindi, prima che i neutrofilo e i monociti, quantunque non ancora detectabili all'emocromo, si adoperino per la diffusione del virus.

Nel caso della nostra esperienza abbiamo trattato 26 pazienti nel corso dell'ultimo anno, introducendo il Letermovir a partire dal giorno "0" (ovvero il giorno della reinfusione delle CSE) e, oltre a non osservare alcun effetto collaterale legato alla somministrazione del farmaco, né ritardi di attecchimento, né maggiore incidenza di GVHD, abbiamo altresì osservato una riduzione dell'incidenza di riattivazione di CMV. Solo il 27% dei pazienti (7/26) ha mostrato una riattivazione del CMV in corso di Letermovir, rispetto al 60% del periodo precedente e, dato ancora più interessante, solo in 2 dei 7 casi la riattivazione è stata considerata clinicamente significativa (viremia accertata) ed è stata eseguita la terapia pre-emptiva (2/26; 8%) (Tabella 1).

È in corso una attenta analisi dei costi, incluso quelli legati ad una minore necessità di ricovero, alle minori complicanze infettive batteriche e fungine indotte dalla mielotossicità della terapia pre-emptiva e quelli relativi al minor consumo di antibiotici. Dati preliminari, quantunque incompleti, suggeriscono che la profilassi con Letermovir costituisce un vantaggio in termini di costi-benefici (10).

»» Conclusioni

Nell'era dei nuovi farmaci ed in particolare nell'era della profilassi della infezione da CMV che si è aperta con l'introduzione del Letermovir rimangono:

- dei punti fermi: ovvero la necessità di identificare il paziente allo-trapiantato ad alto rischio di infezione e malattia da CMV (6);
- delle problematiche aperte: ovvero la necessità di standardizzare le metodiche di detection e monitoraggio della CMV DNA-emia, di accertamento delle "reali" viremie infettanti, e di definizione dei cut-off in base ai quali decidere quando iniziare la terapia antivirale (7, 8);
- la necessità di confermare nella "real-life" i risultati dello studio registrativo sull'uso del Letermovir in profilassi;
- la necessità di definire e ottimizzare una nuova strategia di profilassi e trattamento dell'infezione da CMV alla luce dell'evoluzione e dei continui progressi delle procedure allo-trapiantologiche;
- la necessità di identificare e misurare, se possibile, lo sviluppo di una risposta T-cellulare anti CMV con metodiche come l'Elispot anti CMV che possano aiutare ad identificare il paziente che ha sviluppato o riacquisito la capacità di controllo immunologico del virus (11, 12).

» Bibliografia

1. Gerna G, Baldanti F, Revello MG. Pathogenesis of human cytomegalovirus infection and cellular targets. *Hum Immunol.* 2004; 65: 381-386.
2. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A. The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* 2018; 102: 900-931.
3. Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, et al. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2016; 3: e119-127.
4. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen 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.
5. Kedia S, Acharya PS, Mohammad F, Nguyen H, Asti D, Mehta S, et al. Infectious complication of hematopoietic stem cell transplantation. *J Stem Cell Res Ther.* 2013, S3.
6. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther.* 2018; 7: 1-16.
7. Lazzarotto T, Chiereghin A, Piralla A, Piccirilli G, Girello A, Campanini G, et al. AMCLI-GlaIT working group. Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus DNA Kinetics in Whole Blood and Plasma of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24: 1699-1706.
8. Girmenia C, Lazzarotto T, Bonifazi F, Patriarca F, Irrera G, Ciceri F, et al. Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: A multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies. *Clin Transplant.* 2019; 33: e13666.
9. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2433-2444.
10. El Haddad L, Ghantaji SS, Park AK, Batista MV, Schelfhout J, Hachem J, et al. Clinical and economic burden of pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection in hospitalized allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *J Med Virol.* 2020; 92: 86-95.
11. Greco R, Ciceri F, Noviello M, Bondanza A, Vago L, Oliveira G, et al. EBMT Cellular Therapy and Immunobiology Working Party (CTIWP). Immune monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a survey from the EBMT-CTIWP. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53: 1201-1205.
12. Noviello M, Forcina A, Veronica V, Crocchiolo R, Stanghellini MT, Carrabba M, et al. Early recovery of CMV immunity after HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation as a surrogate biomarker for a reduced risk of severe infections overall. *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50: 1262-1264.



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



Medicinale soggetto a prescrizione limitativa.
Farmaco ad esclusivo uso ospedaliero OSP Classe H.
L'indicazione terapeutica "Polmonite acquisita in ospedale (HAP), inclusa polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP)" e da considerarsi non rimborsata dal SSN.
Prezzo al pubblico (IVA compresa): Zerbaxa 1 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione: € 1.365,41.

*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*