



OEFER

Puglia



Trimestrale dell'Osservatorio Epidemiologico Regionale

SUPPLEMENTO AL NUMERO 2 ANNO XI - GIUGNO 2009

Progetto "Aurora"

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

sommario

- | | | | |
|---|---|----|--|
| 7 | Premessa | 13 | Il Progetto "Aurora" |
| 8 | Generalità sui miceti | 17 | Risultati |
| 9 | Principali micosi di interesse medico | | <ul style="list-style-type: none">• Le micosi profonde da lieviti• Le micosi profonde da funghi filamentosi |
| | <ul style="list-style-type: none">• Candidosi• Criptococcosi• Aspergillosi• Scedosporiosi• Fusariosi• Zigomicosi | 23 | Le micosi profonde in Terapia Intensiva |
| | | 29 | Le micosi profonde in Terapia Intensiva Neonatale |
| | | 32 | Le micosi profonde in onco-ematologia pediatrica |
| | | 38 | Le micosi profonde nel paziente onco-ematologico adulto |
| | | 41 | Conclusioni |





**Non possediamo
la perfezione,
ma continuiamo
a cercarla.**



Pfizer è da anni fortemente impegnata nella ricerca e sviluppo di molecole innovative contro le malattie infettive, come gli attuali presidi antifettivi salvavita:

- **Zyvoxid**® (linezolid)
- **VFend**® (voriconazolo)
- **Ecalta**® (anidulafungina)



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ECALTA 100 mg polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di anidulafungina.

La soluzione ricostituita contiene 3,33 mg/ml di anidulafungina e la soluzione diluita contiene 0,36 mg/ml di anidulafungina.

Eccipienti: Fruttosio 102,5 mg per flaconcino

Etanolo 6 g per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere: Liofilizzato solido di colore bianco-biancastro.

Solvente: Soluzione limpida incolora.

La soluzione ricostituita ha un pH da 4,0 a 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle candidiasi invasive in pazienti adulti non neutropenici.

ECALTA è stato studiato principalmente in pazienti con candidemia e solo in un numero limitato di pazienti con infezioni da *Candida* profonde dei tessuti o associate alla formazione di ascessi (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ECALTA deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento delle infezioni micotiche invasive. Prima dell'avvio della terapia devono essere prelevati i campioni delle colture micotiche. La terapia può essere iniziata prima che siano noti i risultati dei test colturali e può essere adattata di conseguenza quando questi risultati saranno disponibili.

Il 1° giorno di trattamento deve essere somministrata una singola dose da carico da 200 mg, successivamente seguita da 100 mg al giorno. La durata del trattamento si deve basare sulla risposta clinica del paziente. In generale, la terapia con gli antimicotici deve proseguire per almeno 14 giorni dopo l'ultima coltura positiva.

ECALTA deve essere ricostituito con il solvente alla concentrazione di 3,33 mg/ml e successivamente diluito ad una concentrazione di 0,36 mg/ml prima dell'uso, in accordo alle istruzioni riportate al paragrafo 6.6.

Si raccomanda di somministrare ECALTA ad una velocità di infusione che non superi 1,1 mg/min (equivalente a 3,0 ml/min). Le reazioni associate all'infusione non sono frequenti quando la velocità di infusione di anidulafungina non supera 1,1 mg/min.

ECALTA non deve essere somministrato in bolo.

Compromissione renale ed epatica

Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave. Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con insufficienza renale di qualsiasi grado, inclusi i pazienti sottoposti a dialisi. ECALTA può essere somministrato indipendentemente da quando viene effettuata la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Durata del trattamento

I dati disponibili non sono sufficienti per supportare l'impiego della dose da 100 mg per un periodo di trattamento superiore a 35 giorni.

Altre popolazioni particolari di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti della posologia in pazienti adulti in relazione a sesso di appartenenza, peso, etnia, positività per l'HIV o nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Bambini ed adolescenti

L'uso di ECALTA non è raccomandato al di sotto di 18 anni perché i dati di sicurezza e di efficacia non sono sufficienti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipersensibilità ad altri medicinali della classe delle echinocandine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non è stata stabilita l'efficacia di ECALTA in pazienti neutropenici con candidemia e in pazienti con infezioni profonde dei tessuti causate da *Candida* o con ascessi intraddominali e peritonite. L'efficacia clinica è stata valutata principalmente in pazienti non neutropenici con infezioni da *C. albicans* ed in un gruppo più piccolo di pazienti con infezioni non-*albicans*, principalmente *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. I pazienti con endocardite, osteomielite o meningite causate da *Candida*, o quelli con infezioni da *C. krusei*, non sono stati studiati.

Effetti epatici

Un aumento dei livelli degli enzimi epatici è stato osservato in soggetti sani ed in pazienti trattati con anidulafungina. In alcuni pazienti con gravi condizioni cliniche di base in trattamento con diversi medicinali concomitanti insieme ad anidulafungina, si sono verificate alterazioni epatiche clinicamente significative. Episodi isolati di significativa disfunzione epatica, epatite o peggioramento dell'insufficienza epatica sono stati segnalati. I pazienti con aumento degli enzimi epatici in corso di trattamento con anidulafungina devono essere monitorati per rilevare un possibile peggioramento della funzionalità epatica e valutare il rapporto rischio-beneficio derivante dal proseguimento della terapia con anidulafungina.

Reazioni correlate all'infusione

Nel corso di uno studio non clinico (nel ratto) è stato osservato un peggioramento delle reazioni correlate all'infusione a seguito della somministrazione concomitante di anestetici (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce la rilevanza clinica di questo effetto. Tuttavia è necessario fare attenzione quando anidulafungina viene somministrata insieme ad agenti anestetici.

Contenuto di alcol

Questo medicinale contiene 24 vol % di etanolo (alcol); ciò equivale a 6 g di etanolo nella dose di mantenimento da 100 mg (somministrata nell'arco di 1,5 ore) e a 12 g di etanolo nella dose da carico di 200 mg (somministrata nell'arco di 3 ore). L'etanolo può essere dannoso per gli alcolisti. Ciò deve essere tenuto in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da malattie epatiche o epilessia.

La quantità di alcol presente in questo medicinale può alterare gli effetti di altri medicinali.

La quantità di alcol presente in questo medicinale può compromettere la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Contenuto di fruttosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Anidulafungina non è un substrato, induttore o inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). È importante sottolineare che gli studi *in vitro* non escludono completamente la possibilità di interazioni *in vivo*.

Sono stati effettuati studi di interazione con anidulafungina ed altri medicinali per i quali è probabile una co-somministrazione. Non si raccomanda un aggiustamento della posologia di questi medicinali o di anidulafungina quando quest'ultima viene somministrata con ciclosporina, voriconazolo o tacrolimus e non si raccomanda un aggiustamento della dose di anidulafungina quando somministrata insieme ad anfotericina-B o rifampicina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati adeguati provenienti dall'uso di anidulafungina in donne in gravidanza. Sono stati osservati effetti lievi sullo sviluppo nei conigli trattati con anidulafungina durante la gravidanza, in presenza di tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, l'uso di anidulafungina in gravidanza non è raccomandato.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato che anidulafungina viene escreta nel latte materno. Non è noto se anidulafungina venga escreta nel latte materno umano. La decisione se proseguire/interrompere l'allattamento o la terapia con anidulafungina deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio del trattamento con anidulafungina per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. La quantità di alcol in questo medicinale può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Novemcentotrentuno (929) soggetti sono stati trattati con dosi singole o multiple di anidulafungina per via endovenosa nell'ambito degli studi clinici: 672 pazienti in studi clinici di Fase 2/3 (287 pazienti con candidemia/candidiasi invasiva, 355 pazienti con candidiasi orale/esofagea, 30 pazienti con aspergilliosi invasiva) e 257 pazienti in studi di Fase 1.

Tre studi (uno di confronto *versus* fluconazolo, due non comparativi) hanno valutato l'efficacia di anidulafungina in pazienti con candidemia ed un numero limitato di pazienti con infezioni profonde dei tessuti causate da *Candida*. Un totale di 204 pazienti è stato trattato con la dose giornaliera raccomandata di 100 mg; la durata media del trattamento per via endovenosa in questi pazienti è stata di 13,5 giorni (range da 1 a 38 giorni). Centodiciannove pazienti sono stati trattati con anidulafungina per ≥ 14 giorni. Le reazioni avverse sono state generalmente lievi-moderate e talvolta hanno comportato l'interruzione del trattamento.

In corso di trattamento con anidulafungina sono state segnalate reazioni avverse correlate all'infusione; nel principale studio sulle candidiasi e candidemie invasive (ICC) queste reazioni avverse hanno incluso: arrossamenti/vampate di calore (2,3%), prurito (2,3%), rash (1,5%) e orticaria (0,8%). Altre reazioni avverse correlate al trattamento che si sono verificate in $\geq 1\%$ dei pazienti nello studio clinico principale hanno incluso ipopotassiemia (3,1%), diarrea (3,1%), aumento di ALT (2,3%), aumento degli enzimi epatici (1,5%), aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (1,5%) ed aumento della bilirubinemia (1,5%).

Nel database ICC con l'impiego di 100 mg (N=204), le reazioni avverse farmaco-correlate (MeDRA) elencate di seguito sono state segnalate con frequenza Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$) o Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $<1/100$). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: Coagulopatia

Patologie del sistema nervoso

Comune: Convulsioni, cefalea

Patologie gastrointestinali

Comune: Diarrea, vomito, nausea

Non comune: Dolore addominale superiore

Patologie renali e urinarie

Comune: Aumento della creatinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Rash, prurito

Non comune: Orticaria

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Ipotassiemia

Non comune: Iperglicemia

Patologie vascolari

Comune: Arrossamento

Non comune: Iperensione, vampate di calore

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore nel sito di infusione

Patologie epatobiliari

Comune: Aumento di alanina aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento di aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubinemia, aumento di gamma-glutamilttransferasi

Non comune: Colestasi

4.9 Sovradosaggio

Come con qualsiasi sovradosaggio, devono essere utilizzate le necessarie misure di supporto generali. In caso di sovradosaggio, possono verificarsi le reazioni avverse riportate nel paragrafo 4.8. Nell'ambito degli studi clinici, una singola dose da 400 mg di anidulafungina è stata inavvertitamente somministrata come dose da carico. Non sono state segnalate reazioni avverse. Non è stata osservata una tossicità dose-limitante nel corso di uno studio condotto su 10 volontari sani ai quali è stata somministrata una dose da carico da 260 mg, seguita da 130 mg al giorno; 3 dei 10 soggetti hanno riportato un aumento transitorio ed asintomatico delle transaminasi ($\approx 3 \times$ Limite Normale Superiore (ULN)).

ECALTA non è dializzabile

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà generali

Categoria farmacoterapeutica: Antimicotici per uso sistemico, altri antimicotici, codice ATC: JO2AX06

Anidulafungina è un echinocandina semi-sintetica, un lipopeptide sintetizzato da un prodotto di fermentazione dell'*Aspergillus nidulans*.

Anidulafungina inibisce in modo selettivo la beta (1,3)-D-glucano-sintasi, un enzima presente nelle cellule dei funghi, ma non dei mammiferi. Questo comporta un'inibizione della formazione di beta (1,3)-D-glucano, un componente essenziale della parete delle cellule fungine. Anidulafungina ha dimostrato un'attività fungicida nei confronti di *Candida* spp. ed un'attività nei confronti delle aree di crescita cellulare attiva delle ife di *Aspergillus fumigatus*.

Attività in vitro

Anidulafungina ha evidenziato un'attività *in vitro* nei confronti di *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. I breakpoint di sensibilità per gli inibitori della beta (1,3)-D-glucano-sintasi non sono stati stabiliti. Per l'importanza clinica di questi dati vedere di seguito la sezione sugli studi clinici.

Le determinazioni delle Concentrazioni Minime Inibenti (MIC) sono state effettuate in base alle metodiche M27 e M38 del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. I ceppi di *Candida* con sensibilità ridotta ad anidulafungina non sono stati isolati dai pazienti trattati. Tra un numero di ceppi con MIC elevate alle echinocandine isolati da pazienti trattati con echinocandine, solo due ceppi di *Candida* sono stati segnalati come aventi anche MIC elevate all'anidulafungina e questo suggerisce la mancanza di una resistenza crociata completa tra le echinocandine.

Attività in vivo

Anidulafungina somministrata per via parenterale è stata efficace nei confronti di *Candida* spp. in modelli immunocompetenti e immunocompromessi di topo e coniglio. Il trattamento con anidulafungina ha prolungato la percentuale di sopravvivenza ed ha anche ridotto la carica di *Candida* spp. nell'organo interessato, quando determinata ad intervalli tra 24 e 96 ore dall'ultimo trattamento. Le infezioni studiate negli animali di laboratorio hanno incluso l'infezione disseminata da *C. albicans* in conigli neutropenici, l'infezione esofagea/orofaringea in conigli neutropenici con *C. albicans* resistente al fluconazolo e l'infezione disseminata in topi neutropenici con infezioni da *C. glabrata* resistente al fluconazolo.

Informazioni sugli studi clinici

Candidemia e altre forme di Candidiasi Invasiva

La sicurezza e l'efficacia di anidulafungina sono state valutate in uno studio clinico registrativo di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, condotto in diversi paesi in pazienti principalmente non neutropenici, con candidemia e in un numero limitato di pazienti con infezioni profonde da *Candida* localizzate ai tessuti o associate alla formazione di ascessi. I pazienti con endocardite, osteomielite o meningite da *Candida*, o quelli con infezioni da *C. krusei*, sono stati appositamente esclusi dallo studio]. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere anidulafungina (200 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 100 mg al giorno per via endovenosa) o fluconazolo (800 mg come dose da carico per via endovenosa seguiti da 400 mg al giorno) e sono stati stratificati con la scala APACHE II (≤ 20 e > 20) ed in base alla presenza o assenza di neutropenia. Il trattamento è stato somministrato per almeno 14 giorni e per non oltre 42 giorni. Ai pazienti di entrambi i bracci di trattamento è stato consentito di passare a fluconazolo per via orale dopo almeno 10 giorni di terapia endovenosa, a condizione che fossero in grado di tollerare il trattamento per via orale e che fossero afebrili per almeno 24 ore e che le emocolture più recenti fossero negative per *Candida* spp.

I pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di farmaco in studio e che presentavano una coltura positiva per *Candida* spp. da un sito normalmente sterile prima dell'arruolamento nello studio sono stati inclusi nella popolazione Intent-to-treat modificata (MITT). Nell'analisi di efficacia primaria (risposta globale alla fine della terapia endovenosa nelle popolazioni MITT) anidulafungina è stata confrontata a fluconazolo in un confronto statistico pre-definito a due fasi (non inferiorità seguita da superiorità). Una risposta globale positiva richiedeva il miglioramento clinico e l'eradicazione microbiologica. I pazienti sono stati seguiti per sei settimane oltre il completamento di tutta la terapia.

Duecentocinquantesi pazienti, di età compresa tra 16 e 91 anni, sono stati randomizzati al trattamento ed hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio. Le specie più frequentemente isolate alla visita basale sono state *C. albicans* (63,8% anidulafungina, 59,3% fluconazolo), seguita da *C. glabrata* (15,7%, 25,4%), *C. parapsilosis* (10,2%, 13,6%) e *C. tropicalis* (11,8%, 9,3%) – con rispettivamente 20, 13 e 15 ceppi delle ultime 3 specie nel gruppo anidulafungina. La maggior parte dei pazienti ha riportato un punteggio ≤ 20 della scala APACHE II e un numero molto esiguo di pazienti era neutropenico.

I dati di efficacia, sia globali sia relativi ad i vari sottogruppi, sono riportati di seguito nella Tabella 1.

Tabella 1. Percentuale di successo globale nella popolazione MITT: endpoint primari e secondari

	Anidulafungina	Fluconazolo	Differenza tra i gruppi ^a (95% IC)
Fine terapia endovenosa (endpoint primario)	96/127 (75,6%)	71/118 (60,2%)	15,42 (3,9; 27,0)
Solo candidemia	88/116 (75,9%)	63/103 (61,2%)	14,7 (2,5; 26,9)
Altri siti sterili ^b	8/11 (72,7%)	8/15 (53,3%)	-
Liquido peritoneale/ascesso IA ^c	6/8	5/8	
Altro	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> ^d	60/74 (81,1%)	38/61 (62,3%)	-
Specie non- <i>albicans</i> ^d	32/45 (71,1%)	27/45 (60,0%)	-
Scala Apache II ≤ 20	82/101 (81,2%)	60/98 (61,2%)	-
Scala Apache II > 20	14/26 (53,8%)	11/20 (55,0%)	-
Non neutropenici (Conta Totale dei Neutrofili, cellule/mm ³ > 500)	94/124 (75,8%)	69/114 (60,5%)	-
Neutropenici (Conta Totale dei Neutrofili, cellule/mm ³ ≤ 500)	2/3	2/4	-
Endpoint secondari			
Fine di tutta la terapia	94/127 (74,0%)	67/118 (56,8%)	17,24 (2,9; 31,6) ^e
Follow-up alla 2 ^a settimana	82/127 (64,6%)	58/118 (49,2%)	15,41 (0,4; 30,4) ^e
Follow-up alla 6 ^a settimana	71/127 (55,9%)	52/118 (44,1%)	11,84 (-3,4; 27,0) ^e

^a Calcolata come anidulafungina meno fluconazolo

^b Con o senza candidemia concomitante

^c Intra-addominale

^d Dati presentati per i pazienti con un singolo patogeno al basale

^e Intervalli di confidenza del 98,3%, per confronti multipli effettuati in tempi successivi tramite analisi post-hoc

I tassi di mortalità in entrambi i bracci di trattamento con anidulafungina e fluconazolo sono riportati di seguito nella Tabella 2:

Tabella 2. Mortalità

	Anidulafungina	Fluconazolo
Mortalità globale nello studio	29/127 (22,8%)	37/118 (31,4%)
Mortalità durante la terapia in studio	10/127 (7,9%)	17/118 (14,4%)
Mortalità attribuita all'infezione da <i>Candida</i>	2/127 (1,6%)	5/118 (4,2%)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali di farmacocinetica

La farmacocinetica di anidulafungina è stata caratterizzata in volontari sani, in popolazioni particolari e nei pazienti. È stata osservata una bassa variabilità intersoggetto nell'esposizione sistemica (coefficiente di variazione ~25%). Lo *steady-state* è stato raggiunto il primo giorno dopo una dose da carico (due volte la dose di mantenimento).

Distribuzione

La farmacocinetica di anidulafungina è caratterizzata da un'emivita di distribuzione rapida (0,5-1 ora) e da un volume di distribuzione di 30-50 l, che è simile al volume del liquido corporeo totale. Anidulafungina è ampiamente legata (> 99%) alle proteine plasmatiche. Non sono stati effettuati nell'uomo studi specifici sulla distribuzione di anidulafungina nei tessuti. Pertanto, non sono disponibili informazioni sulla penetrazione di anidulafungina nel liquido cerebrospinale (CSF) e/o attraverso la barriera emato-encefalica.

Biotrasformazione

Non è stato osservato il metabolismo epatico di anidulafungina. Anidulafungina non è un substrato, un induttore o un inibitore clinicamente rilevante degli isoenzimi del citocromo P450. È improbabile che anidulafungina possa avere effetti clinicamente rilevanti sul metabolismo dei farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450.

Anidulafungina viene trasformata attraverso una lenta degradazione chimica a temperature e pH fisiologici ad un peptide ad anello aperto privo di attività antimicotica. L'emivita di degradazione *in vitro* di anidulafungina in condizioni fisiologiche è di circa 24 ore. Il prodotto ad anello aperto *in vivo* viene successivamente convertito in degradanti peptidici ed eliminato principalmente attraverso escrezione biliare.

Eliminazione

La clearance di anidulafungina è di circa 1 l/h. Anidulafungina ha un'emivita di eliminazione predominante di circa 24 ore che caratterizza la maggior parte del profilo di concentrazione plasmatica-tempo ed un'emivita terminale di 40-50 ore che caratterizza la fase di eliminazione terminale del profilo.

In uno studio clinico con dose singola, anidulafungina (~88 mg) radiomarcata (^{14}C) è stata somministrata a volontari sani. Circa il 30% della dose radioattiva somministrata è stato eliminato nelle feci nell'arco di 9 giorni e meno del 10% della dose è stata rilevata sotto forma di farmaco immutato. Meno dell'1% della dose radioattiva somministrata è stato escreto nelle urine e questo indica una clearance renale trascurabile. Le concentrazioni di anidulafungina sono scese al di sotto dei limiti inferiori della quantificazione 6 giorni dopo la somministrazione. Quantità trascurabili di radioattività farmaco-derivata sono state rilevate nel sangue, urine e feci 8 settimane dopo la somministrazione.

Linearità

Anidulafungina presenta una farmacocinetica lineare attraverso un'ampia gamma di singole dosi giornaliere (15-130 mg).

Popolazioni particolari di pazienti

Pazienti con infezioni micotiche

La farmacocinetica di anidulafungina in pazienti con infezioni micotiche è simile a quella osservata in soggetti sani sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione. Con il regime posologico di 200/100 mg al giorno ad una velocità di infusione di 1,1 mg/min, la C_{max} allo *steady-state* e le concentrazioni minime (C_{min}) hanno raggiunto rispettivamente 7 e 3 mg/l, con una AUC media allo *steady-state* di circa 110 mg h/l.

Peso

Sebbene il peso sia stato identificato come fonte di variabilità nella clearance dell'analisi di farmacocinetica di popolazione, il peso ha un'importanza clinica minima sulla farmacocinetica di anidulafungina.

Sesso di appartenenza

Le concentrazioni plasmatiche di anidulafungina in volontari uomini e donne è stata simile. Negli studi effettuati in pazienti con dosi multiple, la clearance del farmaco è stata leggermente più veloce (circa 22%) negli uomini.

Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance mediana differiva leggermente tra il gruppo di soggetti anziani (età \geq 65 anni, CL mediana = 1,07 l/h) ed il gruppo di soggetti non anziani (età < 65 anni, CL mediana = 1,22 l/h); tuttavia il range della clearance era simile.

Razza

La farmacocinetica di anidulafungina è risultata simile in soggetti caucasici, neri, asiatici e ispanici.

Positività HIV

Aggiustamenti della posologia non sono necessari in pazienti HIV-positivi, indipendentemente dalla terapia antiretrovirale concomitante.

Insufficienza epatica

Anidulafungina non viene metabolizzata a livello epatico. La farmacocinetica di anidulafungina è stata esaminata in soggetti con insufficienza epatica di grado Child-Pugh A, B o C. Le concentrazioni di anidulafungina non sono aumentate in soggetti con qualsiasi grado di insufficienza epatica. Sebbene sia stata osservata una lieve riduzione della AUC in pazienti con insufficienza epatica di grado Child-Pugh C, la riduzione è stata nel range delle stime di popolazione osservate per i soggetti sani.

Insufficienza renale

Anidulafungina presenta una clearance renale trascurabile (< 1%). In uno studio clinico condotto in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata, grave o in fase terminale (dialisi-dipendenti), la farmacocinetica di anidulafungina è risultata simile a quella osservata in soggetti con funzionalità renale normale. Anidulafungina non è dializzabile e può essere somministrata indipendentemente da quando viene effettuata la dialisi.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica di anidulafungina dopo almeno 5 dosi giornaliere è stata esaminata in 24 soggetti immunocompromessi con neutropenia pediatrici (età 2-11 anni) e adolescenti (12-17 anni). Lo *steady-state* è stato raggiunto il primo giorno dopo una dose da carico (due volte la dose di mantenimento) e la C_{max} e la AUC₀₋₂₄ allo *steady-state* sono aumentate in maniera proporzionale alla dose. L'esposizione sistemica dopo somministrazione della dose di mantenimento da 0,75 mg e 1,5 mg/kg/die in questa popolazione è stata paragonabile a quella osservata negli adulti rispettivamente dopo somministrazione di 50 e 100 mg/die. Entrambi i regimi posologici sono stati ben tollerati da questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi della durata di 3 mesi, sono state osservate evidenze di tossicità epatica, inclusi un aumento degli enzimi e alterazioni morfologiche in entrambi i ratti e le scimmie trattati con dosi 4-6 volte superiori l'esposizione clinica terapeutica anticipata. Gli studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con anidulafungina non hanno fornito evidenze di un potenziale genotossico. Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di anidulafungina.

La somministrazione di anidulafungina nei ratti non ha evidenziato effetti sulla riproduzione, inclusa la fertilità nei maschi e nelle femmine.

Anidulafungina ha attraversato la barriera placentare nei ratti ed è stata rilevata nel plasma del feto.

Gli studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati effettuati con dosi tra 0,2 e 2 volte (ratti) e tra 1 e 4 volte (conigli) la dose di mantenimento terapeutica proposta di 100 mg/die. Anidulafungina non ha prodotto alcun tipo di tossicità farmaco-correlata a carico dello sviluppo nei ratti testati alla dose massima. Gli effetti sullo sviluppo osservati nei conigli (pesi corporei leggermente ridotti) si sono verificati solo alla dose massima testata, una dose che ha prodotto anche tossicità materna.

Il passaggio di anidulafungina attraverso la barriera emato-encefalica è stato limitato nei ratti sani; tuttavia, nei conigli con candidiasi disseminata è stato osservato che anidulafungina ha attraversato la barriera emato-encefalica ed ha ridotto la carica fungina nel cervello.

I ratti sono stati trattati con anidulafungina con tre dosi ed anestetizzati entro un'ora utilizzando una combinazione di ketamina e xylazina. I ratti nel gruppo trattato con la dose più elevata hanno riportato reazioni correlate all'infusione che sono state aggravate dall'anestesia. Alcuni ratti nel gruppo trattato con la dose intermedia hanno riportato reazioni simili, ma solo dopo somministrazione dell'anestesia. Non sono state segnalate reazioni avverse negli animali trattati con la dose più bassa in presenza o in assenza di anestesia e nel gruppo trattato con la dose intermedia, in assenza di anestesia, non si sono verificate reazioni correlate all'infusione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Fruttosio
Mannitolo
Polisorbato 80
Acido Tartarico
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

Solvente:

Etanolo anidro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Polvere e solvente: 3 anni.

Soluzione ricostituita:

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita entro un'ora. La stabilità chimico-fisica della soluzione ricostituita durante l'uso è stata dimostrata per 3 ore a 25°C e per 2 ore a 5°C.

Soluzione per infusione:

La stabilità chimico-fisica della soluzione per infusione durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere e solvente:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere:

Flaconcino di vetro di Tipo I da 30 ml con tappo in materiale elastomerico e sigillo in alluminio con chiusura a strappo.

Solvente:

30 ml di etanolo anidro al 20% (w/w) in acqua per preparazioni iniettabili in flaconcino di vetro di Tipo I con tappo in materiale elastomerico e sigillo in alluminio con chiusura a strappo.

ECALTA è disponibile in confezione contenente 1 flaconcino di polvere da 100 mg ed 1 flaconcino di solvente da 30 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ECALTA deve essere ricostituito con il solvente (etanolo anidro al 20% (w/w) in acqua per preparazioni iniettabili) e successivamente diluito SOLO con cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%). Non è stata stabilita la compatibilità di ECALTA ricostituito con sostanze per uso endovenoso, additivi o medicinali diversi da cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%).

Ricostituzione

Ogni flaconcino deve essere ricostituito in condizioni asettiche con il solvente (etanolo anidro al 20% (w/w) in acqua per preparazioni iniettabili) per ottenere una concentrazione di 3,33 mg/ml. Il tempo della ricostituzione può durare fino a 5 minuti. La soluzione ricostituita deve essere trasparente e non deve contenere materiale particellare visibile. Dopo una successiva diluizione, la soluzione deve essere eliminata se viene identificata la presenza di particelle o alterazione di colore.

La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita entro un'ora e somministrata entro 24 ore.

Diluizione e infusione

Il contenuto del flaconcino ricostituito deve essere trasferito in condizioni asettiche in una sacca (o flacone) per uso endovenoso contenente cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%) in modo da ottenere una concentrazione di anidulafungina pari a 0,36 mg/ml. Nella tabella sottostante sono riportati i volumi necessari per ogni dose.

Dose	Numero di confezioni	Volume totale ricostituito	Volume di infusione ^A	Volume totale di infusione	Concentrazione della soluzione per infusione	Velocità di infusione
100 mg	1	30 ml (1 confezione)	250 ml	280 ml	0,36 mg/ml	3,0 ml/min
200 mg	2	60 ml (2 confezioni)	500 ml	560 ml	0,36 mg/ml	3,0 ml/min

^A Cloruro di sodio per infusione 9 mg/ml (0,9%) o glucosio per infusione 50 mg/ml (5%)

Requisiti di diluizione per la somministrazione di ECALTA

Ogni volta che la soluzione ed il contenitore lo consentono, i medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per individuare l'eventuale presenza di particelle o alterazioni di colore. Se viene identificata la presenza di particelle o un'alterazione di colore, la soluzione deve essere eliminata.

Solo per impiego monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/416/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20/09/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20/09/2007

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>



Progetto Aurora

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

A cura di:

Maria Teresa Montagna

Giuseppina Caggiano, Osvalda De Giglio, Grazia Lovero

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana – Sezione di Igiene
Università degli Studi di Bari

Database e GIS a cura di:

Fabrizio Fasano

**Direttore Scientifico**

Salvatore Barbuti

Direttore Responsabile

Antonio Lo Izzo

Segretario Scientifico

Michele Quarto

Comitato Scientifico

Luigi Ambrosi
 Giorgio Assennato
 Maria Rosaria Carratù
 Francesco Carrozzini
 Domenico De Mattia
 Domenico Lagravinese
 Ilio Palmari
 Giuseppe Pastore
 Francesco Schittulli
 Gabriella Serio

Comitato di Redazione

Maria Teresa Montagna
 Cinzia Germinario
 Rosa Prato
 Giovanni Caputi
 Paolo Trerotoli
 Pier Luigi Lopalco

Indirizzo web: <http://www.oerpuglia.org>**Progetto grafico e stampa:** MoviMedia Srl**Impaginazione:** Emanuele Mazzei**Editore:** MoviMedia

Garanzia di riservatezza. L'editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione scrivendo a: Movimedia Srl, via L. Carluccio 3, 73100 Lecce. Le informazioni custodite nell'archivio elettronico di Movimedia Srl verranno utilizzate al solo scopo di inviare vantaggiose proposte commerciali (legge 675/96).

NORME PER GLI AUTORI

OER Puglia pubblica lavori originali su temi di epidemiologia e sanità pubblica, preferibilmente di interesse regionale. Le rassegne monografiche sono pubblicate solo su invito della Direzione Scientifica, eventualmente su specifiche tematiche suggerite dai lettori alla redazione.

I lavori sono accolti a patto che siano inediti e che non saranno successivamente pubblicati altrove.

La proprietà letteraria degli articoli pubblicati è ceduta alla rivista e ne è vietata la riproduzione, anche parziale, senza citare la fonte.

L'accettazione dei lavori per la pubblicazione è subordinata al giudizio della Segreteria Scientifica.

La responsabilità del contenuto scientifico degli articoli pubblicati è esclusivamente degli Autori.

Le spese di pubblicazione sono a carico dell'Editore e comprendono anche l'invio gratuito all'Autore di 50 estratti; le spese per un maggior numero di estratti saranno a carico dell'Autore.

Il lavoro originale non dovrà superare le 5 pagine a stampa (circa 3500 parole) e dovranno essere redatti secondo il seguente schema:

Introduzione, Materiali e Metodi, Risultati, Conclusioni, Bibliografia. La prima pagina del manoscritto dovrà contenere Nomi degli Autori ed Istituzioni di appartenenza, Titolo (in lingua italiana ed inglese), Titolo breve (in lingua italiana ed inglese), 3-5 parole chiave (in lingua italiana ed inglese), Riassunto e Summary di circa 200 parole. Infine dovrà essere indicato il nominativo per esteso corredato da indirizzo completo, numero telefonico ed indirizzo e-mail dell'Autore a cui la redazione farà riferimento per qualunque comunicazione attinente la pubblicazione.

Il testo dell'articolo dovrà essere fornito sia su supporto cartaceo che magnetico utilizzando un qualunque word processor (es. Word) in ambiente Windows o Macintosh. Grafici e tabelle saranno redatti su fogli separati e forniti a parte in un file realizzato utilizzando un foglio elettronico (es. Excel). Tabelle e figure non devono di norma superare il numero di 5. Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo, numerandole tra parentesi, e vanno indicate in bibliografia in ordine alfabetico. Le voci bibliografiche devono essere redatte nel Vancouver Style (es. Br Med J 1997; 345: 1234-45); se gli Autori dell'articolo citato superano il numero di 6, citare i primi 3 ed aggiungere "et al."

Tutta la corrispondenza inerente la pubblicazione sulla rivista deve essere inviata a:

Prof. Cinzia Germinario, Prof. Rosa Prato
 Redazione "OER Puglia", Istituto di Igiene - Università degli Studi di Bari
 Policlinico, Piazza Giulio Cesare - 70124 Bari.
 Tel 080/5478481 - Fax 080/5478472
 email: c.germinario@igiene.uniba.it
 r.prato@unifg.it

In Puglia, come in Italia, manca un sistema centralizzato di sorveglianza delle infezioni fungine gravi (IFD, *Invasive Fungal Disease*), per cui l'epidemiologia delle micosi risulta strettamente legata alle realtà territoriali e fa riferimento per lo più a studi condotti su singoli ospedali o su una sola tipologia di paziente. In realtà, per contenere la diffusione di queste patologie ancora oggi di difficile risoluzione e del tutto sottostimate, è importante conoscere la reale incidenza ed i fattori di rischio ad esse correlate, soprattutto se si considera che interessano una popolazione sempre più ampia di pazienti. Infatti, nonostante sia stato documentato un significativo miglioramento prognostico delle patologie di base, il largo impiego di sistemi diagnostici e terapeutici sempre più invasivi (es. cateteri intravascolari, nutrizione parenterale, chemioterapie, trapianto d'organo), pur permettendo di intervenire su patologie di difficile gestione, ha favorito uno stato di immunocompromissione nel paziente e, quindi, l'invasione di tessuti ed organi da parte di microrganismi che, come i miceti, sono generalmente inoffensivi.

Per quanto sia noto che la maggior parte delle infezioni fungine è causata da lieviti appartenenti al genere *Candida* e da funghi filamentosi del genere *Aspergillus*, negli ultimi anni altri patogeni sono stati riscontrati con frequenza sempre maggiore, tra cui *Acremonium*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Scedosporium*, *Trichosporon* e Zigomiceti. La diagnosi di micosi profonda risulta particolarmente problematica per la diffusione ambientale degli agenti causali, la fisiologica colonizzazione delle prime vie aeree (*Aspergillus* spp.) e delle mucose (*Candida albicans*), la difficoltà di ottenere campioni clinici idonei, la relativa mancanza di marker efficaci, la complessità di una diagnosi differenziale. Così, spesso la diagnosi viene eseguita tardivamente o *post-mortem*,

basandosi solo sul sospetto clinico o sul fallimento della terapia antibiotica.

Il Progetto "Aurora" è nato con lo scopo di verificare l'andamento epidemiologico delle IFD in Puglia e le eventuali strategie di intervento da adottare per contenere la diffusione di queste patologie, soprattutto nel paziente immunocompromesso. In particolare, si è voluto:

- attivare una rete di sorveglianza delle IFD nei pazienti a più alto rischio;
- valutare l'etiologia per un corretto approccio terapeutico;
- identificare i relativi fattori di rischio;
- verificare l'incidenza in ciascuna realtà nosocomiale
- promuovere misure comportamentali per la prevenzione.

Generalità sui miceti

Maria Teresa Montagna^{^*}, Giuseppina Caggiano*

[^] Osservatorio Epidemiologico Regionale

* Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana – Sezione di Igiene, Università degli Studi di Bari

OER

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

I miceti sono organismi ubiquitari la cui crescita è favorita dall'umidità e da un ambiente acido. Vivono come saprofiti nel suolo e nel materiale organico in decomposizione o come commensali nell'uomo e negli animali. Caratterizzati da un'organizzazione cellulare di tipo eucariotico, da un punto di vista morfologico si distinguono in lieviti (unicellulari) e muffe (pluricellulari).

I lieviti non presentano alcuna distinzione tra corpo vegetativo e riproduttivo, in quanto l'unica cellula che li costituisce svolge entrambe le funzioni. Le muffe, invece, sono formate da un sistema di tubuli ramificati (*ife*) che, nell'insieme, formano il micelio. Si distingue un *micelio aereo* che svolge funzioni riproduttive e un *micelio vegetativo* che, aderendo al substrato, ha funzioni nutritive. Sebbene la gran parte dei miceti si ritrovi nell'una o nell'altra organizzazione morfologica, alcune specie endemiche in America, Africa e Asia si ritrovano come lieviti o come muffe a seconda della temperatura e del substrato su cui si sviluppano (funghi dimorfi). Ne sono un esempio *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e *Coccidioides immitis*.

Delle oltre 100.000 specie fino ad oggi identificate, la maggior parte dei miceti risulta innocua per l'uomo, alcuni persino utili nella pratica quotidiana: per es. nell'industria farmaceutica per la produzione di antibiotici (da *Penicillium* si ricava la penicillina) oppure nell'industria alimentare per i processi di panificazione e fermentazione alcolica, composizione di alcuni derivati del latte, stagionatura di salumi. Al contrario, alcuni ceppi di funghi filamentosi appartenenti ai generi *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium* sono in grado di produrre sostanze tossiche negli alimenti (micotossine) che, nel tempo, possono determinare effetti cancerogeni.

Sulla base della patogenicità, i miceti si distinguono in:

- patogeni primari (funghi dimorfi), responsabili di patologie anche in assenza di fattori predisponenti;
- patogeni opportunisti, capaci di arrecare danno nell'ospite compromesso. Pertanto, risultano esposti a rischio di infezione:
 - a) i soggetti con un importante deficit primario del sistema immunitario (per es. trapiantati di midollo osseo o affetti da AIDS);
 - b) i soggetti con alterazioni del sistema immunitario acquisite in seguito a procedure terapeutiche di tipo farmacologico o strumentale.

I miceti possono determinare micosi superficiali, cutanee, subcutanee e profonde, queste ultime spesso ad esito infausto.

Le micosi si distinguono in:

INVASIVE: infezioni fungine profonde con preponderante invasione tessutale in assenza di disseminazione ematica.

DISSEMINATE: infezioni fungine profonde che coinvolgono più organi o apparati non contigui tra loro, raggiunti per via ematica o linfatica.

SISTEMICHE: infezioni fungine profonde circoscritte ad un singolo organo o sistema raggiunti per via ematica.

Nonostante le recenti scoperte sulla biologia dei miceti e sulle tecniche di laboratorio sempre più proiettate verso una diagnosi precoce, questa risulta ancora problematica per il frequente impiego di terapie empiriche che condizionano l'esame colturale, per la mancanza di marker efficaci e per l'esiguo numero di laboratori specializzati in grado di effettuare un'accurata diagnosi differenziale. Inoltre, non sempre vi è omogeneità nel definire il tipo di infezione per cui l'European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC-MSG) ha fornito i criteri per ritenere una micosi profonda certa, probabile o possibile (4).

Una micosi si definisce:

CERTA quando, indipendentemente dallo stato immunitario del paziente, l'esame colturale o l'esame istologico/citologico/microscopico diretto, eseguito su un campione ottenuto da agoaspirato o biopsia provenienti da siti sterili, rileva la presenza di funghi filamentosi o di cellule lieviformi;

PROBABILE quando fattori dell'ospite predisponenti (l'IFD (neutropenia $<500/\text{mm}^3$ per $>10\text{gg}$, terapia corticosteroidica prolungata, terapia immunosoppressiva) sono associati a criteri clinici (indagini strumentali, osservazione del fundus oculare, ulcera nasale con escara nera) e a indagini micologiche (esame colturale, microscopico, ricerca dell'antigene);

POSSIBILE quando fattori dell'ospite predisponenti (l'IFD) sono associati solo a criteri clinici e in assenza di indagini micologiche.

PRINCIPALI MICOSI DI INTERESSE MEDICO

Negli ultimi decenni, l'epidemiologia delle infezioni fungine ha subito importanti cambiamenti. Sebbene, come si è detto, la gran parte delle micosi sia provocata da lieviti appartenenti al genere *Candida*, si diffondono sempre più frequentemente le micosi determinate da funghi filamentosi come *Aspergillus*, *Mucorales*, *Fusarium* e *Scedosporium*. Ancora oggi queste infezioni risultano di difficile diagnosi, spesso effettuate *post-mortem*, per cui il tasso di letalità resta elevato nonostante l'impiego di farmaci di nuova generazione. Inoltre, anche tra i miceti inizia a comparire il fenomeno della resistenza nei confronti dei comuni antifungini, compresa l'amfotericina B finora riconosciuta come il *golden-standard* della terapia antimicotica.

Candidosi

Le candidosi sono complicanze fungine ad elevata diffusione in ambito nosocomiale, a causa di numerosi fattori di rischio che ne favoriscono l'insorgenza: grave patologia di base, cateteri intravascolari, trapianto di midollo/organo solido, neutropenia, terapia corticosteroidica/antibiotica prolungata, AIDS, nutrizione parenterale, chirurgia addominale.

L'infezione può essere di tipo endogeno o esogeno: nel primo caso è sostenuta da lieviti commensali localizzati a livello delle prime vie respiratorie, cute e mucose che, in presenza di fattori predisponenti (immunologici, endocrini, iatrogeni, alterazioni della mucosa in seguito a terapie citotossiche), possono invadere il tessuto e provocare un danno all'ospite; nelle forme esogene l'agente etiologico è rappresentato da microrganismi provenienti dall'esterno. In questo caso, la perdita di integrità cutanea, associata ad uno stato di immunodeficienza, può favorire l'invasione microbica. Ne sono un esempio i casi di candidemia determinati da contaminazione dei cateteri intravascolari durante le manovre di assistenza. La letalità, nonostante l'avvento di nuovi presidi farmacologici, resta ancora elevata (20-40% fino all'80% nei pazienti neutropenici).

In natura esistono oltre 200 specie di *Candida*. Tra queste, *C.albicans* è quella più spesso implicata in episodi di fungemia e di infezioni disseminate, seguita da *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.glabrata*. La distribuzione delle specie varia in funzione delle aree geo-

grafiche: *C.albicans* è responsabile del 44% delle sepsi micotiche in America Latina e del 62% in Europa (8). Tra le specie non-*albicans*, *C. parapsilosis* è la più diffusa in Europa (17), mentre *C.glabrata* è responsabile del 20% delle sepsi in USA, del 15% in Europa, del 10% in Asia, del 5% in America Latina. In particolare, *C. parapsilosis*, essendo un comune commensale della cute, può essere veicolata dalle mani degli operatori; inoltre, per le sue elevate capacità adesive nei confronti del materiale sintetico, può favorire la formazione di biofilm sui cateteri intravascolari, spesso causa del fallimento terapeutico.

Criptococcosi

Le criptococcosi sono infezioni sostenute da lieviti appartenenti al genere *Cryptococcus*, microrganismi capsulati, caratterizzati da una complessa ecologia comprendente piante e animali, soprattutto di zone a clima tropicale e temperato. Pipistrelli, piccioni e altri volatili costituiscono una riserva naturale, per cui l'esposizione da parte dell'uomo si può verificare ovunque (presso vecchie costruzioni, piazze, giardini zoologici, granai). L'infezione insorge per inalazione delle cellule lievitiformenti, pertanto la prima localizzazione è a livello polmonare per poi diffondersi per via ematica e raggiungere il SNC.

Il genere *Cryptococcus* comprende diverse specie ma quelle più spesso implicate nelle infezioni umane sono *C.neoformans* (CN) e *C.gattii* (CG).

Negli ultimi anni, CN (responsabile di meningiti nei soggetti immunocompromessi) è stato suddiviso in var. *grubii* sierotipo A e var. *neoformans* sierotipo D e AD. Viene isolato per lo più da volatili (rappresentati soprattutto dai comuni piccioni, *Columba livia*) e occasionalmente anche da alberi, ma non vi è conferma di una diretta associazione con le piante soprattutto se si tiene conto del fatto che gli uccelli sono abituali frequentatori degli alberi, pertanto potrebbero contaminarli con gli escrementi. Anche il suolo viene identificato come sito ecologico di CN, ma gran parte dei lavori che descrivono il suo isolamento dal terreno esaminano campioni prelevati da zone a contatto con granai, voliere o comunque provenienti da aree potenzialmente contaminate da escrementi di volatili.

Negli anni 1999-2000 in Puglia è stata condotta un'indagine negli ipogei di interesse speleologico e paleontologico, frequentati da animali diversi. CN è stato isolato sia

da feci di colombi e pipistrelli che da campioni di terreno (13). Sono stati ritrovati anche ceppi molto rari (12). Per quanto riguarda *Cryptococcus gattii*, il suo habitat è rappresentato per lo più dall'ambiente e può infettare anche il soggetto immunocompetente. Si conoscono due sierotipi (B e C): stipiti ambientali di CG sono stati sempre identificati come sierotipo B, mentre il sierotipo C non è stato mai isolato dall'ambiente.

Nel 1990 Ellis e Pfeiffer (9) isolarono questo lievito in Australia da detriti di piante (legno, corteccia, foglie, fiori) accumulati sotto le grandi estensioni di *Eucalyptus camaldulensis*, tipiche di questo Paese. L'associazione tra CG e alberi di *Eucalyptus* fu successivamente riscontrata in California e confermata in Australia da campioni provenienti da *Eucalyptus tereticornis* (18), il che poteva giustificare l'alta incidenza di criptococcosi nelle regioni australiane. Al contrario di CN, CG non è stato ritrovato negli escrementi di uccelli o nel suolo contaminato da guano di uccelli. In verità, CG presenta livelli di termotolleranza più bassi rispetto a CN per cui gli animali che hanno una temperatura corporea >35-37° costituiscono un vettore meno probabile rispetto ad altri che presentano temperature più basse. Le infezioni da CG in Europa sono, quindi, malattie di importazione o comunque correlate a provenienze tropicali, sebbene nel 1996 in Puglia sia stato riscontrato un caso autoctono di meningite criptococcica da CG in paziente AIDS. La donna non si era mai recata all'estero, ma risiedeva in prossimità di un parco faunistico che ospitava animali esotici e in cui vi erano numerosi alberi di *Eucalyptus camaldulensis* (14, 15).

Aspergillosi

Le aspergillosi sono infezioni sostenute da funghi filamentosi appartenenti al genere *Aspergillus*, saprofiti ambientali ampiamente diffusi in natura ma capaci di determinare micosi invasive soprattutto nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo o affetti da neoplasie ematologiche, con prolungata e severa neutropenia.

Grazie alla particolare resistenza delle spore, *Aspergillus* è in grado di adattarsi a diversi substrati (detriti organici, suolo, acqua, escrementi di uccelli, polveri prodotte da lavori edilizi) e a temperature comprese tra 25° e 54°C. Le specie più frequenti sono *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* e *A. nidulans*.

L'infezione insorge per inalazione dei conidi, elementi riproduttivi sufficientemente piccoli per raggiungere e localizzarsi nel parenchima polmonare. In particolare, *A. fumigatus* è imputato in circa il 90% delle complicanze respiratorie (AP).

La diffusione della malattia varia nelle diverse tipologie di pazienti, in quanto strettamente collegata al grado di compromissione immunitaria dell'ospite. Nei pazienti trapiantati si registra un tasso di incidenza compreso tra 0,7% e 8,4% secondo il tipo di trapianto: il più alto è stimato nei trapianti di polmone e midollo osseo, mentre valori più bassi sono riportati per trapianto di pancreas e reni (11). Nei pazienti con leucemia acuta, malattia granulomata cronica e AIDS si stima un'incidenza rispettivamente del 5-24%, 25-40% e 0-12%. I segni clinici generalmente non sono patognomonici e, considerando che la diagnosi spesso giunge tardivamente o *post-mortem*, la letalità è ancora alta, compresa tra il 50 e il 90% in funzione della tipologia di paziente. Ne consegue che la prognosi della malattia dipende dalla tempestività della diagnosi e dall'inizio precoce di una terapia mirata.

L'ambiente gioca un ruolo importante nella diffusione di tali infezioni, soprattutto in ambito ospedaliero dove l'elevato numero di pazienti immunocompromessi ne facilita la diffusione. E' stato dimostrato che i lavori di ristrutturazione in ospedale favoriscono i casi di aspergillosi. Allo scopo di prevenirli, CDC, IDSA e ASBMT hanno fornito specifiche Linee Guida che raccomandano l'applicazione di adeguate misure di prevenzione (1, 2).

Oltre all'aria, anche l'acqua può essere responsabile della diffusione di spore aspergillari. La presenza nell'acqua di microrganismi potenzialmente patogeni è stata descritta da ormai 40 anni e da allora numerose indagini hanno dimostrato come questa possa costituire un'importante sorgente di infezione sia per la formazione di biofilm che per la corrosione delle linee di distribuzione. I funghi che spesso colonizzano la rete idrica sono *Acremonium*, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Paecilomyces*. Tuttavia, malgrado i puntuali trattamenti di bonifica, molti studi hanno dimostrato la presenza soprattutto di *Aspergillus* spp nelle acque sanitarie, a causa della formazione di biofilm sia nei circuiti idrici che nei sistemi di lavaggio delle apparecchiature mediche. La trasmissione dell'infezione può avvenire per via diretta, tramite ingestione della stessa acqua (determinando in tal

caso aspergilloso gastriche e intestinali, specie nei pazienti ematologici già compromessi da frequenti mucositi), per impianti accidentali (tramite ferite, ustioni), per inalazione di conidi dispersi nell'aria da acqua nebulizzata oppure attraverso il contatto con apparecchiature mediche ripulite con acqua di rubinetto.

A tuttoggi non esistono Linee Guida specifiche per prevenire la diffusione di spore fungine nella rete idrica sanitaria. Nel DPR del 24 maggio 1988 n. 236 (7), tra i parametri microbiologici previsti per le acque destinate al consumo umano, non viene citata la ricerca di miceti; la si considera, però, tra i parametri accessori rimandando eventuali decisioni al giudizio delle Autorità Sanitarie competenti; in ogni caso, non viene specificato il volume di riferimento né sono previsti valori guida o concentrazioni massime ammissibili. Nel DLgs 2 febbraio 2002, quale integrazione al DLgs 2 febbraio 2001 (5, 6), la ricerca dei miceti (indicati genericamente come "funghi") è considerata tra i parametri accessori, specificando un volume di riferimento (assenza in 100 ml). Solo nel 2005 le Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia, facendo riferimento ai controlli microbiologici previsti per le acque di dialisi, introducono la ricerca di miceti con rigorosa distinzione tra lieviti e muffe e indicano precisi valori di riferimento e frequenza dei controlli (10). Pertanto, la mancanza di più adeguate indicazioni sui controlli micologici nelle acque sanitarie e sul valore limite da adottare oltre il quale si è a rischio di infezione fungina, rende difficile la possibilità di fornire adeguati percorsi da seguire per una prevenzione mirata.

Scedosporiosi

Le scedosporiosi sono infezioni sostenute da funghi filamentosi appartenenti al genere *Scedosporium* di cui la specie principale è *S.apiospermum* (SA). E' una muffa saprofitica, ambientale, diffusa soprattutto in aree a clima temperato e in grado, in particolari circostanze, di arrecare un danno anche nell'ospite immunocompetente. Il suo habitat naturale non è ancora completamente noto. Si ritrova nel suolo, nelle acque di scarico e in aree contaminate che risentono fortemente dell'impatto antropico. Sebbene in passato sia stata responsabile di infezioni per lo più sottocutanee, negli ultimi anni è emersa come un importante agente di micosi invasive. Le infezioni da SA sono associate ad un tasso di letalità

pari all'1% nei pazienti trapiantati ed allo 0,4% nei pazienti oncoematologici (20, 22), anche se questi dati risultano sottostimati per le difficoltà di eseguire un'accurata diagnosi differenziale. Caratteristiche sono le complicanze a carico del SNC con formazione di ascessi cerebrali soprattutto in soggetti, anche immunocompetenti, che hanno eseguito pericolose immersioni subacquee, tali da richiedere assistenza medica. La manifestazione clinica è particolarmente complessa da gestire e necessita di opzioni farmacologiche quasi sempre associate a rimozione chirurgica, spesso documentate da fallimento terapeutico. A tal proposito, i triazoli di nuova generazione, come Voriconazolo e Ravuconazolo, sembrano essere efficaci, mentre vecchie molecole come Amfotericina, Itraconazolo, Fluconazolo e le più recenti echinocandine sembrano avere scarsa attività sia *in vitro* che *in vivo*.

Fusariosi

Le fusariosi sono infezioni sostenute da miceti appartenenti al genere *Fusarium* che comprende funghi filamentosi cosmopoliti riscontrabili nell'aria, nel suolo e nell'acqua, capaci di parassitare numerose piante, quali cereali e frutta. Inoltre, alcune specie possono produrre tossine in alimenti contaminati, responsabili di gravi forme di micotossicosi.

Tra le specie imputate nelle patologie umane, quelle più frequenti sono *Fusarium solani*, *F.verticilloides* e *F.oxysporum*. Le manifestazioni cliniche sono generalmente cheratiti, secondarie ad un traumatismo della cornea, affezioni cutanee e forme disseminate. Queste ultime colpiscono per lo più soggetti immunodepressi, neutropenici o affetti da malattie debilitanti e presentano una letalità molto elevata (>50%).

Zigomicosi

Le zigomicosi sono infezioni sostenute da funghi filamentosi, suddivisi in due grossi ordini: *Entomophthorales*, responsabili per lo più di micosi cutanee e mucocutanee, e *Mucorales* che comprende generi implicati nelle patologie invasive, quali *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Cunninghamella* (3).

Sono organismi ampiamente diffusi in natura, le cui spore possono facilmente raggiungere soggetti recettivi rappresentati da pazienti diabetici con chetoacidosi,

ustionati e immunodepressi per trapianto d'organo o emopatie. Inoltre, è dimostrata l'insorgenza della malattia tramite impianto traumatico delle spore, ad esempio in seguito ad inserzione del catetere intravascolare.

Per quanto il processo inizi a livello respiratorio, in circa la metà dei casi si manifesta in forma rinocerebrale con interessamento dei seni paranasali (39% dei casi), polmonare (24%), in forma disseminata (23%), presentando un tasso di letalità pari al 96% (3, 21, 23, 24).

Negli anni 1992-93 in USA la malattia ha fatto registrare un'incidenza/anno pari a circa 1,7 per milione di abitanti (19). In Italia, uno studio multicentrico coordinato da Pagano et al. sull'epidemiologia delle micosi invasive nei pazienti onco-ematologici riporta che la maggior parte delle IFD è determinata da funghi filamentosi, con una mortalità attribuibile associata a zigomicosi nel 64% dei casi, seguita da fusariosi (53%), aspergillosi (42%) e candidemia (33%) (16).

Bibliografia

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1-79
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 2000; 49: 1-128
- Chayakulkeeree M, Ghannoum M, Perfect J. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 215-229
- De Paw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Diseases from the European Organization for Research and Treatment of Cancer /Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21
- DLgs. 2 febbraio 2001, n. 31. Attuazione della direttiva 98/83/CE relativa alla qualità delle acque destinate al consumo umano. GURI n. 52 del 3 marzo 2001.
- DLgs. 2 febbraio 2002, n. 27. Modifiche e integrazioni al decreto legislativo 2 febbraio 2001, n.31 recante attuazione della direttiva 98/83/CE relativa alla qualità delle acque destinate al consumo umano. GURI n. 52 del 3 marzo 2001.
- DPR 24 maggio 1988, n. 236. Attuazione della direttiva 80/778/CEE concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano, ai sensi dell'art. 15 della legge 16 aprile 1987, n. 183 del 24 maggio 1988. GURI n. 152 del 30 giugno 1988 (Suppl Ord n. 60).
- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003; 3: 685-702.
- Ellis DH, Pfeiffer TJ. Ecology, life cycle and infectious propagule of *Cryptococcus neoformans*. Lancet 1990; 336: 923-5.
- Linee Guida S.I.N. Acque e soluzioni per dialisi. Giorn Ital Nefr 2005; 22/3: 246-73.
- Mehead B, Pacicco G, Martinez FJ et al. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. Chest 2001; 119:169-75.
- Montagna MT. A note on the isolation of *Cryptococcus neoformans* serotype A MATa strain from the Italian environment. Medical Mycology 2002; 40: 593-5.
- Montagna MT, Santacroce MP, Caggiano G et al. Cavernicolous habitats harboring *Cryptococcus neoformans*. Results of a speleological survey in Apulia, Italy during 1999-2000. Medical Mycology 2003; 41: 451-55.
- Montagna MT, Tortorano AM, Fiore L et al. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* en Italie. Note I. Premier cas autochtone de méningite à sérotype B chez un sujet VIH positif. J. Mycol. Médicale 1997; 7: 90-2.
- Montagna MT, Viviani MA, Pulito A et al. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Italy. Note II. Environmental investigation related to an autochthonous clinical case in Apulia. J Mycol Méd 1997; 7: 93-6.
- Pagano L, Caira M, Candoni A et al. The epidemiology of fungal infections in patients with in haematologic malignancies: the SEIFEM-2004 Study. Haematologica 2006; 91: 1068-75.
- Pfaller M, Rinaldi M, Diekema D. Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: a 6.5-year analysis of the worldwide susceptibility of yeasts to fluconazole and voriconazole using standardized disk diffusion testing. J Clin Microbiol 2005; 43: 5848-5849.
- Pfeiffer TJ, Ellis DH. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* from *Eucalyptus tereticornis*. J Med Vet Mycol 1992; 30: 407-8.
- Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. Clin Infect Dis 1998; 27: 1138-47.
- Richardson M, Lass-Flörl. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect Rev 2008; 14 (suppl 4): 5-24.
- Roden M, Zaoutis T, Buchanan W et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005; 41: 634-53.
- Sahi H, Avery RK, Minai OA et al. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) infection in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 350-56.
- Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 556-69.
- Torres-Narbona M, Guinea J, Martínez-Alarcón J et al. Impact of zygomycosis on microbiology workload: a survey study in Spain. J Clin Microbiol 2007; 45: 2051-2053.

Il progetto “Aurora”

Maria Teresa Montagna, Grazia Lovero, Osvalda De Giglio, Giuseppina Caggiano

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana – Sezione di Igiene, Università degli Studi di Bari

13

SPECIALE

OER

Il Progetto “AURORA” è uno studio di sorveglianza attiva sulle infezioni fungine gravi (IFD) in Puglia, promosso dall'Osservatorio Epidemiologico Regionale e dall'AReS Puglia e coordinato dal Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Igiene dell'Università degli Studi di Bari (CC).

Sono stati arruolati tutti i casi di IFD verificatisi nei pazienti ricoverati presso i reparti di Rianimazione (n=19), Onco-Ematologia per adulti (n=9), Terapia Intensiva Neonatale (UTIN, n=9) e Onco-Ematologia pediatrica (n=4) afferenti a 18 ospedali, ciascuno affiancato dal proprio Laboratorio di Microbiologia. Inoltre, sono stati arruolati anche i casi di IFD diagnosticati in pazienti ricoverati presso altre Unità Operative degli stessi ospedali o di ospedali diversi. Complessivamente, quindi, hanno partecipato allo studio 21 centri ospedalieri.

In ogni ospedale e per ogni reparto coinvolto sono stati individuati un referente clinico ed un microbiologo (referenti locali di progetto). Per ogni caso di IFD, è stata compilata una scheda elettronica comprendente i dati del paziente che, successivamente, veniva inviata al CC, dove tutte le informazioni raccolte venivano inserite in

un data-base allestito per lo studio.

Gli obiettivi del Progetto sono stati presentati ufficialmente il 19 febbraio 2007 nell'ambito di un Convegno regionale, quindi dal 20 al 24 febbraio 2007 si è svolto un Corso di formazione riservato ai soli microbiologi arruolati, al fine di uniformare i criteri e le tecniche diagnostiche di micologia.

La sorveglianza ha avuto la durata di 18 mesi (febbraio 2007 – agosto 2008).

Criteri di inclusione. Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti ricoverati nelle U.O. di Rianimazione, UTIN, Onco-ematologia adulta e pediatrica degli ospedali partecipanti al Progetto che presentavano infezione fungina profonda (invasiva, disseminata, sistemica) sostenuta da lieviti o da funghi filamentosi. I pazienti che, al momento della diagnosi di IFD, risultavano ricoverati presso un reparto/ospedale non arruolato nel progetto venivano inseriti nello studio, previo contatto con il Coordinatore.

Criteri di esclusione. Venivano esclusi dallo studio tutti i pazienti che presentavano infezioni fungine solo a livello superficiale.

REPARTI E LABORATORI DI MICROBIOLOGIA CHE HANNO PARTECIPATO ALLO STUDIO

- **Acquaviva delle Fonti (BA) – Ospedale “Miulli”**
Onco-ematologia adulti: Polimeno Giuseppe
Rianimazione: Lamanna Antonio, Caracciolo Adalgisa
UTIN: Esposito Luigi, Latorre Giuseppe
Microbiologia: Tauro Lucio
- **Altamura (BA) – Ospedale “Umberto I”**
Rianimazione: Pulito Giuseppe, Ciampo Giuseppe, Milella Domenico
Microbiologia: Dirienzo Giovanni, Di Benedetto Irene
- **Andria (BA) – Ospedale “Bonomo”**
Rianimazione: Lacerenza Salvatore, Pirroni Angela
Microbiologia: Cicchelli Maria, Del Gaudio Tito
...e inoltre....
Medicina: Casucci Nunzio, Mennea Giuseppe
Neurologia: Serlenga Luigi, Carmicella Francesco
- **Bari – “Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico”**
Onco-ematologia adulti: Specchia Giorgina, Pastore Domenico, Delia Mario
Onco-ematologia pediatrica: Santoro Nicola, Arcamone Giampaolo
Rianimazione: Bruno Francesco, Puntillo Filomena, Giglio Maria Teresa

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

UTIN: Laforgia Nicola, Montagna Osvaldo

Microbiologia: Battista Michela, Caggiano Giuseppina, Ceci Giovanna, De Giglio Osvalda, Lovero Grazia, Montagna Maria Teresa
...e inoltre.....

Cardiologia Universitaria: Favale Stefano, Lepera Mario Erminio

Cardiologia Ospedaliera: de Luca Italo, Antonelli Gianfranco, Ciriello Nicola, Traversa Davide

Cardiochirurgia: de Luca Tupputi Schinosa Luigi, Scrascia Giuseppe

Chirurgia Generale "Bonomo": Palasciano Nicola, Pannarale Oronzo Carlo

Chirurgia Generale "Rubino": Memeo Vincenzo, Capuano Palma

Chirurgia Pediatrica: Rizzo Antonino, Catucci Vincenzo

Chirurgia Plastica Universitaria (Centro Grandi Ustionati): Pascone Michele, Maggi Giulio

Gastroenterologia Universitaria: Di Leo Alfredo, Pisani Antonio

Malattie Infettive: Pastore Giuseppe, Carbonara Sergio, Monno Laura

Medicina Interna "C. Frugoni": Antonaci Salvatore, Tortorella Cosimo, Carletta Floriana

Nefrologia I: Coratelli Pasquale, Baldassarre Giuseppe, Covella Patrizia

Neurochirurgia: Ciappetta Pasqualino, Fanelli Vincenzo

Neurologia Universitaria "L. Amaducci": Livrea Paolo, de Tommaso Marina, Sardaro Michele

Pneumologia "De Ceglie": Moretti Annamaria,

Losito Grazia, Pierucci Giuseppe

• **Bari – Ospedale "Di Venere"**

Rianimazione: Capobianco Saverio, Difonzo Marcello

UTIN: Natale Beniamino, Corso Giovanna

Microbiologia: Barberio Elisabetta, Gagliardi Giuseppe

• **Bari – Ospedale "S. Paolo"**

Rianimazione: Oreste Nicola, De Bellis Beatrice, Del Vecchio Concetta

Microbiologia: De Santis Antonio, Simone Anna Rosa

...e inoltre.....

Pneumologia: Pizza Antonietta

• **Bisceglie (BA)– Ospedale " Vittorio Emanuele II"**

Malattie Infettive: Fontana Tommaso, Giannelli Anna

Medicina Generale e Lungodegenza: Ambrosini Sergio, Pinto Angela

Microbiologia: Doronzo Annarosa, Venitucci Consiglia, De Candia Giovanna

• **Brindisi – Ospedale " Perrino"**

Onco-ematologia adulti: Quarta Giovanni, Solfrizzi Maria Pia

Rianimazione: Caretto Vincenzo, Cervellera Antonio

UTIN: Latini Giuseppe, Del Vecchio Antonio

Microbiologia: Zorzetto Maria Teresa

...e inoltre.....

Centro Neurolesi: Navarro Solano Jeorge

Medicina Generale: Sarli Alfredo

• **Canosa (BA) - Presidio Ospedaliero**

Medicina: Cannone Michele

Microbiologia: Cicchelli Maria, Del Gaudio Tito (Laboratorio Ospedale "Bonomo" di Andria, BA)

• **Casarano (LE) – Ospedale "Francesco Ferrari"**

Rianimazione: Moticchio Francesco, Negro Giancarlo

Microbiologia: Raheli Isabella

- **Castellana (BA) – Ospedale “IRCCS De Bellis”**
Rianimazione: Gabriele Francesco
Microbiologia: Lippolis Antonio
....e inoltre.....
Chirurgia: Demma Ignazio
Gastroenterologia I: Leandro Gioacchino
- **Lecce – Ospedale “Vito Fazzi”**
Onco-ematologia adulti: Di Renzo Nicola, De Paolis Maria Rosaria
Onco-ematologia pediatrica: Tornesello Titti, Vasta Isabella
Rianimazione: Caione Raffaele, Puscio Daniela
UTIN: Longo Raffaele, Giannuzzo Silvia
Microbiologia: Pizzolante Maria, Faneschi Maria Letizia
....e inoltre.....
Malattie Infettive: Carraturo Immacolata
Neurochirurgia: Montinaro Antonio, Cantisani Piero, Rolli Marilena
- **Monopoli (BA) – Ospedale “S. Giacomo”**
Rianimazione: Pagliarulo Riccardo, Galizia Maximiliano
Microbiologia: Vaira Antonio, Orlando Alessandro
- **Foggia – Ospedale “OORR”**
Onco-ematologia adulti: Capalbo Silvana, Ferrandina Celestino
Rianimazione: Palumbo Alessandro, Lepore Anna
UTIN: Rinaldi Giuseppe, Taurino Lucia
Microbiologia: Antonetti Raffaele, Di Taranto Anna, De Nittis Rosella
....e inoltre.....
Chirurgia Universitaria: Neri Vincenzo
Gastrologia Universitaria: Panella Carmine
Medicina Ospedaliera 1^: Panettieri Immacolata
Terapia Intensiva Respiratoria: Vincenzi Umberto
- **San Giovanni Rotondo (FG) – Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza”**
Onco-ematologia adulti: Cascavilla Nicola, Melillo Lorella
Onco-ematologia pediatrica: Ladogana Saverio, De Santis Raffaella
Rianimazione 1: Melchionda Giuseppe, Giuliano Livio
Rianimazione 2: De Vivo Paolo, Melchionda Giuseppe, Borrelli Felice
UTIN: Gatta Alberto
Microbiologia: Li Bergoli Michele, Labonia Maria
- **San Severo (FG) – Ospedale “Teresa Masselli- Mascia”**
Rianimazione: Altieri Giuseppe, Tamburrano Antonio
Microbiologia: Cera Gennaro, Totaro Celestina
....e inoltre.....
Medicina Interna: Campese Matteo
- **Taranto – Ospedale “S. G. Moscati”**
Onco-ematologia adulti: Mazza Patrizio, Pisapia Giovanni
Rianimazione: Quaranta Paolo, Angelini Angelo
Microbiologia: Fracchiolla Stefania

• Taranto – Ospedale “SS. Annunziata”

Rianimazione: Semeraro Donato, Di Mito Camilla, Vena Antonio

UTIN: Vitacco Vincenzo, Saracco Giorgio

Microbiologia: Panetta Pietro, Morelli Elisabetta

• Trani (BA) – Ospedale “S. Nicola Pellegrino”

Onco-ematologia adulti: Riezzo Antonio, Iacobazzi Angela

Rianimazione: Faconda Giuseppe, Paccione Maria Antonietta

Microbiologia: Doronzo Annarosa, Venitucci Consiglia, De Candia Giovanna (Laboratorio Ospedale “Vittorio Emanuele II” di Bisceglie - BA)

...e inoltre.....

Gastroenterologia: Guglielmi William Francesco, Mazzuoli Silvia

• Tricase (LE) – Ospedale “Panico”

Onco-ematologia adulti: Pavone Vincenzo, Rana Antonio

Onco-ematologia pediatrica: Presta Giuseppe, Civino Adele

Rianimazione: Colonna Salvatore Silvio, Iosa Gaetano

UTIN: Presta Giuseppe, Greco Fernando

Microbiologia: Lobreglio Giambattista, Leo Luca

...e inoltre.....

Chirurgia Generale: Pirulli Gianluca

Pediatria: Presta Giuseppe

Urologia: Lattarulo Pietro

• Triggiano (BA) – Ospedale “Fallacara”

Malattie dell'Apparato Respiratorio: Giorgio Vincenza, Vinciguerra Piero

Malattie Infettive: Fico Cecilia

Microbiologia: Lorusso Vito, Lopatriello Annunziata, Mastria Antonella

Nel periodo febbraio 2007-agosto 2008 sono stati arruolati 217 casi di IFD, di cui 201 (92,6%) da lieviti e 16 (7,4%) da funghi filamentosi (Tab 1).

La manifestazione clinica più frequente è stata la sepsi (90,8%) seguita da affezioni a carico dell'apparato respiratorio (6,4%), del SNC (2,3%) e a livello retrosternale (0,5%) (Tab.2), con una letalità pari al 32,2%.

Il 42,4% dei casi ha interessato pazienti ricoverati in Rianimazione, il 9,2% in Onco-Ematologia per adulti, l'8,3% in UTIN, l'1,4% in Onco-ematologia pediatrica. Il restante 38,7% dei casi è stato diagnosticato in altri reparti (Figg 1-2).

Le micosi profonde da lieviti.

La Tab. 3 riporta le caratteristiche generali dei 201 pazienti con infezioni da lieviti. Il 59,7% è rappresentato da maschi, il 40,3% da femmine; età media 52,7±26,3 anni (range 0-98). Il 45,7% degli episodi ha interessato soggetti di età > 60 anni, il 26,4% di età compresa tra 41 e 60 anni, il 12,4% tra 21 e 40 anni, il 5,5% di età 1-20 anni, il 10% soggetti di età <1 anno. Tra i principali fattori di rischio (Tab.4), il catetere venoso centrale è risultato quello più frequente in tutte le classi di età (86,6%), seguito dalla terapia antibiotica prolungata (59,7%), nutrizione

parenterale (55,7%) e ventilazione meccanica (44,8%). Per quanto riguarda l'eziologia (Tab.5), da 195 pazienti sono stati isolati lieviti appartenenti al genere *Candida* (97%): *C.albicans* è risultata responsabile del 39,5% degli episodi mentre il 60,5% è stato sostenuto da specie non-*albicans*. Tra queste, *C.parapsilosis* (32,8%), *C.tropicalis* (8,2%), *C.glabrata* (7,7%), *C.krusei* (2,5%), *C.guilliermondii* (2,5%), *C.lusitaniae* (1,5%), seguite da *C.norvegensis*, *C.dublinsiensis*, *C.intermedia*, *C.kefyr* e *C.pelliculosa* responsabili ciascuna dello 0,5% dei casi. In 5 casi è stata documentata una sepsi polimicrobica (in 3 casi *C.albicans* e *C.parapsilosis*, in 1 caso *C.albicans* e *C.glabrata*, in 1 caso *C.albicans* e *C.norvegensis*). I restanti 6 casi sono stati sostenuti da *C.neoformans* (2,5%: 4 meningiti e 1 sepsi) e da *Geotrichum capitatum* (0,5%: 1 sepsi). La Fig 3 riporta la distribuzione per reparto di *C.albicans* e *C.non-albicans*.

Considerando le diverse classi di età (Tab. 6), nei neonati (< 1 anno) è risultata più frequente *C.parapsilosis* (65% contro 30 % di *C.albicans*); con l'aumentare dell'età, si osserva una riduzione in percentuale di *C.parapsilosis* (da 65 a 19,6%) ed un aumento di *C.glabrata*, isolata soprattutto nei pazienti di età ≥ 41 anni.

La letalità complessiva è stata pari al 31,3% dei casi.

Provincia	N° ospedali	N° casi		Totale	%
		lieviti	muffe		
Bari	12	112	12	124	57,1
Foggia	3	37	0	37	17,1
Taranto	2	26	0	26	12
Lecce	3	18	4	22	10,1
Brindisi	1	8	0	8	3,7
TOTALE	21	201	16	217	100%

Tabella 1 - Casi di IFD provocati da lieviti e funghi filamentosi, distribuiti per provincia (febbraio 2007 - agosto 2008)

Tabella 2 - Distribuzione dei 217 casi di IFD per sito biologico e tipologia di infezione

Sito biologico	N° casi	%	Tipologia di infezione		N°	%
Sangue	197	90,8	Sepsi	<i>Candida spp</i>	195*	99
				<i>Geotrichum capitatum</i>	1	0,5
				<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	0,5
BVR	14	6,4	Aspergilloma		5	35,7
			Aspergillosi		8	57,1
			Fusariosi		1	7,1
SNC	5	2,3	Meningite criptococcica		4	80
			Scedosporiosi		1	20
Retrosternale	1	0,5	Zigomicosi		1	100

* 5 casi polimicrobici: 3 positivi per *C.albicans* e *C.parapsilosis*, 1 per *C.albicans* e *C.glabrata*, 1 per *C.albicans* e *C.norvegensis*

BVR= Basse Vie Respiratorie

SNC = Sistema Nervoso Centrale

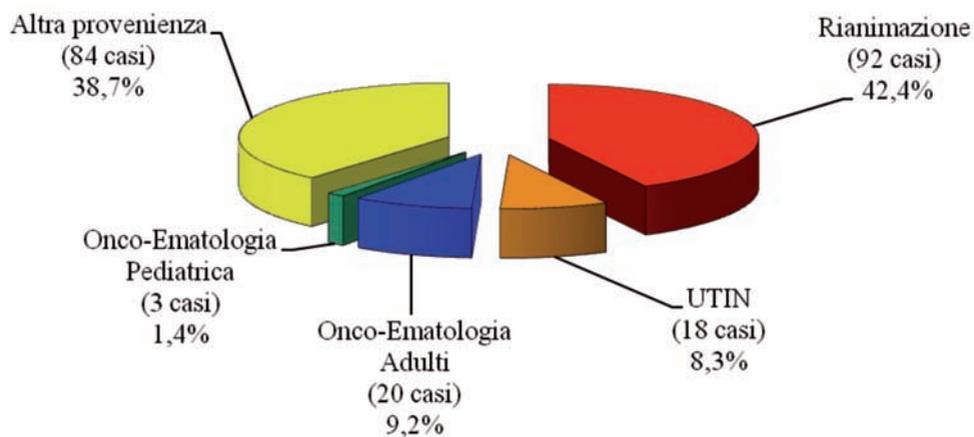
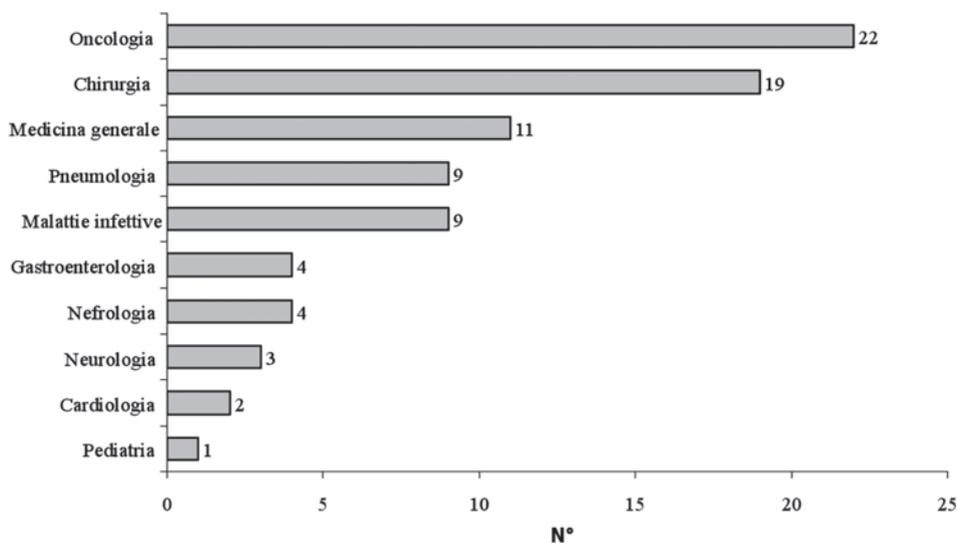
**Figura 1** - Distribuzione per reparto dei 217 casi di IFD**Figura 2** - Casi di IFD diagnosticati in altri reparti

Tabella 3 - Caratteristiche dei 201 pazienti con IFD da lieviti

Caratteristiche		Pazienti	
		N°	%
Sesso	Maschi	120	59,7
	Femmine	81	40,3
Età (anni) media 52,7±26,3[range 0-98]	<1	20	10
	1-20	11	5,5
	21-40	25	12,4
	41-60	53	26,4
	>60	92	45,7

Tabella 4 - Fattori di rischio rilevati nei 201 pazienti con IFD da lieviti, distinti per classe di età

Fattori di rischio*	Età (anni)					Totale	
	<1	1-20	21-40	41-60	>60	N°	%
Catetere venoso centrale	20	11	23	46	74	174	86,6
Terapia antibiotica	9	9	13	35	54	120	59,7
Nutrizione parenterale	6	6	11	34	55	112	55,7
Ventilazione meccanica	11	5	9	26	39	90	44,8
Intervento chirurgico	1	–	5	14	20	40	19,9
Chemioterapia	–	4	5	13	7	29	14,4
Diabete	–	–	–	2	19	21	10,4
Nato pretermine	13	–	–	–	–	13	6,5
Neutropenia	–	2	1	4	3	10	5
Terapia corticosteroidica	–	2	1	2	4	9	4,5
Basso peso alla nascita (<1500 g)	6	–	–	–	–	6	3
Terapia immunosoppressiva	–	–	–	1	4	5	2,5
Trapianto di midollo	–	1	–	3	1	5	2,5
AIDS	–	–	2	2	–	4	2
Emodialisi	–	–	–	–	2	2	1
Ustioni	–	–	1	1	–	2	1

(*) 16 pz presentano 1 solo fattore di rischio: CVC (6), prolungata terapia antibiotica (6), AIDS (4)

OER

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

Tabella 5 - Specie di lieviti isolati dal sangue e dal liquor di 201 pazienti con IFD, distinti per provincia

Specie	N°	Provincia									
		Bari		Foggia		Taranto		Lecce		Brindisi	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Sangue											
<i>Candida albicans</i>	77	46	41,1	19	51,4	3	11,6	6	33,3	3	37,5
<i>C.parapsilosis</i>	64	31	27,7	8	21,6	18	69,2	6	33,3	1	12,5
<i>C.tropicalis</i>	16	8	7,1	3	8,1	1	3,8	1	5,6	3	37,5
<i>C.glabrata</i>	15	9	8	1	2,7	2	7,7	2	11	1	12,5
<i>C.guilliermondii</i>	5	3	2,7	1	2,7	-		1	5,6	-	
<i>C.krusei</i>	5	5	4,5	-		-		-		-	
<i>C.lusitaniae</i>	3	3	2,7	-		-		-		-	
<i>C.norvegensis</i>	1	1	0,9	-		-		-		-	
<i>C.dublinsiensis</i>	1	-		1	2,7	-		-		-	
<i>C.intermedia</i>	1	-		-		1	3,8	-		-	
<i>C.kefyr</i>	1	-		1	2,7	-		-		-	
<i>C.pelliculosa</i>	1	-		1	2,7	-		-		-	
2 specie*	5	2	1,8	1	2,7	1	3,8	1	5,6	-	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	-		1	2,7	-		-		-	
<i>Geotrichum capitatum</i>	1	1	0,9	-		-		-		-	
Liquor											
<i>C.neoformans</i>	4	3	2,6	-		-		1	5,6	-	
TOTALE	201	112		37		26		18		8	

* 5 casi polimicrobici

Tabella 6 - Distribuzione delle specie di lieviti in 201 pazienti con IFD per classe di età

Stipiti isolati	N°	Età (anni)									
		<1		1-20		21-40		41-60		>60	
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<i>Candida albicans</i>	77	6	30	5	45,4	5	20	20	37,7	41	44,6
<i>C.parapsilosis</i>	64	13	65	4	36,4	11	44	18	34	18	19,6
<i>C.tropicalis</i>	16	-		1	9,1	2	8	4	7,5	9	9,8
<i>C.glabrata</i>	15	1	5	-		-		6	11,3	8	8,7
<i>C.krusei</i>	5	-		1	9,1	-		2	3,8	2	2,2
<i>C.guilliermondii</i>	5	-		-		-		-		5	5,4
<i>C.lusitaniae</i>	3	-		-		3	12	-		-	
<i>C.norvegensis</i>	1	-		-		1	4	-		-	
<i>C.dublinsiensis</i>	1	-		-		1	4	-		-	
<i>C.intermedia</i>	1	-		-		-		-		1	1,1
<i>C.kefyr</i>	1	-		-		-		-		1	1,1
<i>C.pelliculosa</i>	1	-		-		-		-		1	1,1
2 specie*	5	-		-		-		1	1,9	4	4,2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	5	-		-		2	8	2	3,8	1	1,1
<i>Geotrichum capitatum</i>	1	-		-		-		-		1	1,1
TOTALE	201	20		11		25		53		92	

* 5 casi polimicrobici

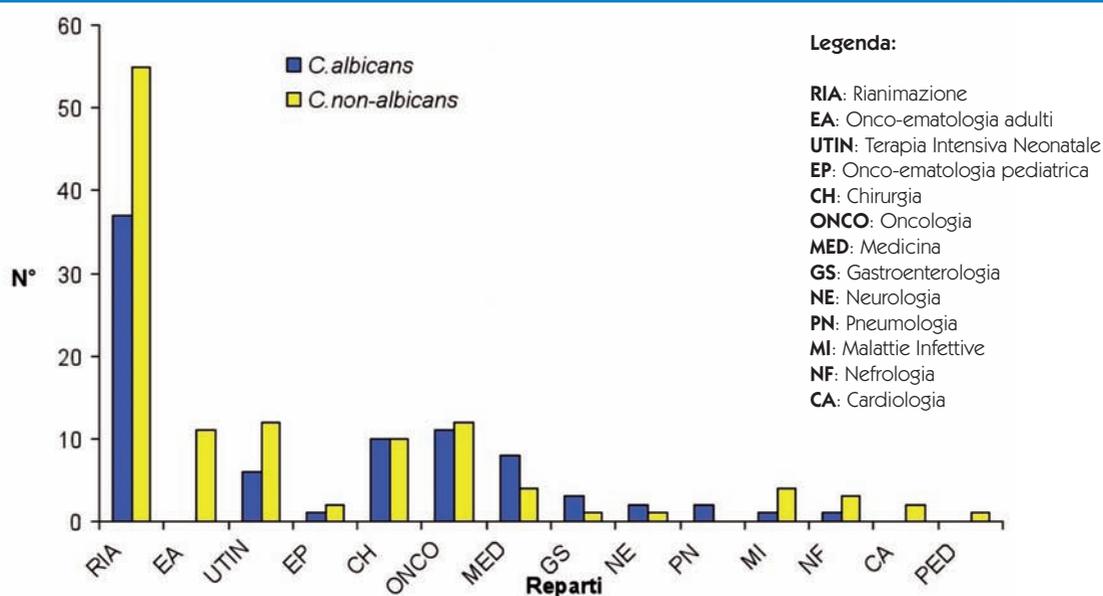


Figura 3 - Distribuzione per reparto dei ceppi di *Candida albicans* e *Candida non albicans*

Le micosi profonde da funghi filamentosi.

Nel periodo di sorveglianza sono stati diagnosticati 16 casi di IFD da funghi filamentosi, di cui 12 a Bari e 4 a Lecce; la letalità è risultata pari al 43,8%.

I pazienti coinvolti erano soggetti di età media $65,4 \pm 9,6$ anni (56,3% maschi e 43,7% femmine), affetti per lo più da malattie oncoematologiche (43,7%) e dell'apparato respiratorio (25%) (Tab.7).

I principali fattori di rischio sono risultati la terapia corticosteroidica (43,8%) e la neutropenia (37,5%) seguiti da lesioni cavitare polmonari (25%), chemioterapia (18,8%), ventilazione meccanica (6,3%) e trapianto di midollo associato a CVC (6,3%).

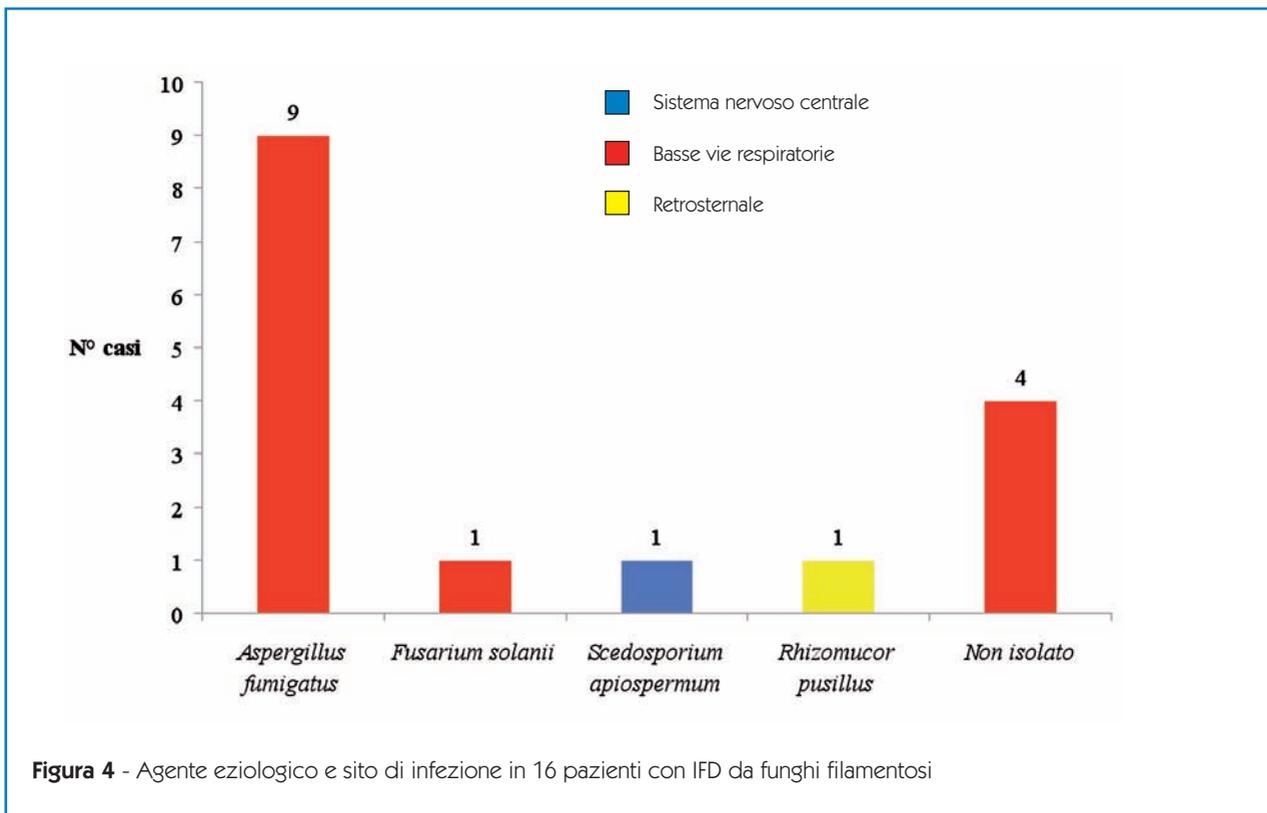
La Fig 4 riporta gli agenti etiologici e i siti di infezione: *Aspergillus fumigatus* è risultato il più frequente (56,2%),

seguito da *Fusarium solanii*, *Scedosporium apiospermum*, *Rhizomucor pusillus* (responsabili ciascuno del 6,2% dei casi). In 4 pazienti (25%) con IFD a livello polmonare, l'agente etiologico non è stato isolato: la diagnosi è stata effettuata tramite indagini strumentali (Rx toracico e TAC) e ricerca di galattomannano nel siero. Complessivamente 14 pazienti (87,5%) presentavano IFD a livello respiratorio (9 forme invasive e 5 localizzate in lesioni cavitare polmonari), 1 a carico del SNC (6,2%) e 1 a livello retrosternale (6,2%).

La Tab.8 riporta la distribuzione dei casi per reparto e per provincia. Le patologie da funghi filamentosi sono state riscontrate con maggior frequenza nei reparti di Pneumologia (43,7%) e Onco-Ematologia adulti (43,7%), seguite da Rianimazione e Chirurgia (rispettivamente 6,2%).

Caratteristiche	Paziente	
	N°	%
Sesso		
Maschio	9	56,3
Femmina	7	43,7
Età (media $65,4 \pm 9,6$ [range 45-83 anni])		
45-55	2	12,5
56-65	6	37,5
65-75	5	31,3
≥ 76	3	18,7
Patologia di base		
Malattie onco-ematologiche	7	43,7
Malattie apparato respiratorio	4	25
Diabete/Carcinoma	3	18,7
Diabete/Malattie apparato respiratorio	2	12,5

Tabella 7 - Caratteristiche dei 16 pazienti con IFD da funghi filamentosi



Provincia (N° casi)	Tipo di infezione	Reparti				Totale
		Pneumo	Onco-Emat adulti	Rianim	Chirurgia	
Bari (12)	Aspergilloma	5	–	–	–	5
	Aspergillosi	1	3	1	–	5
	Fusariosi	1	–	–	–	1
	Zigomicosi	–	1	–	–	1
Lecce (4)	Aspergillosi	–	3	–	–	3
	Scedosporiosi	–	–	–	1	1
TOTALE		7	7	1	1	16

Tabella 8 - Distribuzione dei 16 casi di IFD da funghi filamentosi per tipologia di infezione, provincia e reparto

Le micosi profonde in terapia intensiva

23

SPECIALE

Filomena Puntillo[^], Mariateresa Giglio[°], Francesco Bruno[^] & Gruppo Aurora Rianimazione *

[^] Dipartimento delle Emergenze e dei Trapianti d'Organo, Sez. di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Bari

[°] Unità di Anestesia e Rianimazione, Ospedale "San Paolo", Bari

* Hanno collaborato: Lamanna Antonio, Caracciolo Adalgisa, Tauro Lucio (Osp. "Miulli" - Acquaviva delle Fonti, BA); Pulito Giuseppe, Ciampo Giuseppe, Milella Domenico, Di Benedetto Irene, Dirienzo Giovanni (Osp. "Umberto I" - Altamura, BA); Lacerenza Salvatore, Pirroni Angela, Del Gaudio Tito, Cicchelli Maria (Osp. "Bonomo" - Andria, BA); Battista Michela, Ceci Giovanna, Cuna Teresa, De Giglio Osvalda, Iatta Roberta, Lovero Grazia, Marsico Teresa, Rella Antonella (Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico - Bari); Capobianco Saverio, Difonzo Marcello, Gagliardi Giuseppe, Barberio Elisabetta (Osp. "Di Venere" - Bari); Oreste Nicola, De Bellis Beatrice, Del Vecchio Concetta, Simone Anna Rosa, De Santis Antonio (Osp. "S. Paolo" - Bari); Caretto Vincenzo, Cervellera Antonio, Zorzetto Maria Teresa (Osp. "Perrino" - Brindisi); Mosticchio Francesco, Negro Giancarlo, Raheli Isabella (Osp. "F.ESCO Ferrari" - Casarano, LE); Gabriele Francesco, Lippolis Antonio (Osp. "IRCCS De Bellis" - Castellana, BA); Caione Raffaele, Puscio Daniela, Faneschi Maria Letizia, Pizzolante Maria (Osp. "V.Fazzi" - Lecce); Pagliarulo Riccardo, Galizia Maximiliano, Orlando Alessandro, Vaira Antonio (Osp. "S. Giacomo" - Monopoli, BA); Palumbo Alessandro, Lepore Anna, Di Taranto Anna, De Nittis Rosella, Antonetti Raffaele (Osp. "OORR" - Foggia); Melchionda Giuseppe, De Vivo Paolo, Giuliano Livio, Borrelli Felice, Labonia Maria, Li Bergoli Michele (Osp. "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo, FG); Altieri Giuseppe, Tamburrano Antonio, Totaro Celestina, Cera Gennaro (Osp. "Teresa Masselli- Mascia" - San Severo, FG); Quaranta Paolo, Angelini Angelo, Fracchiolla Stefania (Osp. "S.G. Moscati" - Taranto); Semeraro Donato, Di Mito Camilla, Vena Antonio, Morelli Elisabetta, Panetta Pietro (Osp. "SS. Annunziata" - Taranto); Faconda Giuseppe, Paccione Maria Antonietta (Osp. "S. Nicola Pellegrino" - Trani, BA) e Venitucci Consiglia, De Candia Giovanna, Doronzo Annarosa (Laboratorio Osp. "Vittorio Emanuele II" - Bisceglie, BA); Colonna Salvatore Silvio, Iosa Gaetano, Leo Luca, Lobreglio Giambattista (Osp. "Panico" - Tricase, LE)

Premessa

Le infezioni fungine profonde rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva (UTI). *Candida* spp, in particolar modo, determina una varietà di sindromi cliniche, dall'infezione mucocutanea alle forme sistemiche e invasive, che non sempre risultano di facile gestione. Attualmente le candidemie rappresentano la quarta causa di infezioni sistemiche nosocomiali negli USA (dopo Stafilococchi coagulasi-negativi, *Staphylococcus aureus* ed Enterococchi) e la seconda per mortalità nei pazienti con infezioni monomicrobiche.

A partire dagli anni '80, l'incidenza delle complicanze fungine da *Candida* spp è progressivamente aumentata, per mantenersi costante nell'ultima decade. La colonizzazione è considerata un prerequisito per lo sviluppo di infezione grave, soprattutto in virtù del fatto che *Candida* spp fa parte della normale flora endogena gastrointestinale. In particolari circostanze, dalla cavità addominale i lieviti possono invadere altri siti determinando candidosi disseminata e/o sistemica. Il 5-15% dei pazienti ospedalizzati risulta già colonizzato al momento del ricovero; questo dato tende ad aumentare fino al 50-86% con il protrarsi della degenza (in particolare aumenta a partire dal settimo giorno e raggiunge un picco al ventunesimo giorno) e con l'esposizione a fattori di rischio quali presenza di catetere venoso centrale, terapia antibiotica ad ampio spettro, diabete, nutrizione parenterale totale,

procedure di emodiafiltrazione, chirurgia addominale, ventilazione meccanica, etc. Nei pazienti critici spesso diventa difficile distinguere una colonizzazione da un'infezione, data la mancanza di specifici segni clinici. Poiché la mortalità è stata correlata ad un ritardo diagnostico-terapeutico, sono stati indicati alcuni "precoci" criteri di trattamento, come:

- terapia empirica: terapia impostata in pazienti con segni clinici di infezione prima dell'acquisizione di dati sulla sede e/o sul patogeno responsabile dell'infezione;
- terapia pre-emptive: trattamento antifungino precoce iniziato in pazienti con evidenza di colonizzazione in presenza di molteplici fattori di rischio per infezione fungina;
- profilassi: trattamento antifungino iniziato in pazienti selezionati ad alto rischio di infezione fungina quali trapiantati, immunocompromessi, neutropenici, chirurgici, settici.

Queste strategie terapeutiche, tuttavia, sono ancora in fase di studio, per valutarne l'efficacia sia in termini di riduzione di candidemie che di letalità, ma anche per verificare l'impatto clinico ed il rischio di selezione di ceppi resistenti.

Un discorso a parte meritano, invece, le aspergillosi invasive in UTI, la cui incidenza è in netto aumento anche tra i pazienti che apparentemente non presentano fattori di rischio (per es. immunodeficienza). La diagnosi di

OER

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

aspergillosi risulta complicata: *Aspergillus* spp spesso colonizza a livello delle prime vie aeree, i segni radiologici specifici di infezione sono poco evidenti e le indagini di laboratorio non sempre adeguate; il sospetto clinico, quindi, unito all'identificazione dei fattori di rischio, è spesso l'unico strumento utile per impostare una terapia.

Con il Progetto "Aurora" si è voluto valutare l'incidenza delle infezioni fungine, la distribuzione delle diverse specie e gli approcci terapeutici utilizzati nelle UTI della Regione Puglia, in modo da fornire una "fotografia" aggiornata che possa essere di ausilio per comprendere l'iter diagnostico-terapeutico di questo tipo di pazienti.

Risultati

Sono stati arruolati 19 Centri di Rianimazione, distribuiti in 18 Ospedali della Regione Puglia. Sono tutti Centri di Rianimazione polivalente con un numero medio di ricoveri/anno pari a 290 pazienti (range 82-530).

Dal nostro studio sono emersi 92 casi di IFD, di cui 91 candidemie e 1 aspergillosi polmonare, con una incidenza media di 3,2 casi/1000 pazienti ricoverati/anno. L'età media dei pazienti è stata di $57,1 \pm 19,9$ [range 11-91 anni], con un rapporto maschi/femmine di 57/35 (Tab 1). Tra le candidemie, in 3 pazienti è stato possibile fare diagnosi di candidosi disseminata, in 1 di endocardite. Nella maggior parte dei casi si è trattato di candidemie insorte tardivamente dopo il ricovero in UTI: l'intervallo di tempo intercorso tra ricovero e giorno del sospetto clinico è stato in media di 34,7 giorni.

I fattori di rischio più frequenti sono stati: presenza di CVC (98,9%), nutrizione parenterale (89,1%), ventilazione meccanica (84,8%), terapia antibiotica (80,4%), ricovero >7 giorni (76,1%). Il 21,7% dei pazienti era stato sottoposto a chirurgia addominale, mentre l'8,7% aveva una storia anamnestica positiva per diabete mellito (Tab 2).

Tra i lieviti, la specie più frequente è risultata *C. albicans* (39,1%), seguita da *C. parapsilosis* (35,9%), *C. glabrata* e *C. tropicalis* (ciascuna 9,8%); dal paziente risultato positivo per funghi filamentosi è stato isolato *A. fumigatus* (Tab 3).

Se si considerano, oltre al sangue, le altre sedi corporee esaminate in routine (aspirato tracheale e urine), si può evidenziare che nel 40% dei casi nessuna di queste era colonizzata da *Candida* spp, nel 19% era positivo un

sito per la stessa specie di *Candida*; nell'11% dei casi entrambi i siti sono risultati positivi per la stessa specie di *Candida* isolata dal sangue. Il restante 30% dei pazienti con candidemia non è stato sottoposto a monitoraggio micologico in sedi diverse.

Tra i 92 pazienti positivi per IFD, solo 8 (8,7%) avevano ricevuto terapia antimicotica profilattica, durata media di $20,6 \pm 15,4$ giorni. Si è trattato per lo più di pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia addominale (n=5), pazienti da lungo tempo allettati portatori di CVC (n=2) o pazienti in dialisi (n=1). I farmaci utilizzati per la profilassi sono stati Fluconazolo (75%) e Itraconazolo (25%). Successivamente solo un paziente ha sviluppato funge-mia da *C. albicans*, mentre i restanti 7 hanno presentato sepsi da *Candida non-albicans* (3 *C. parapsilosis*, 2 *C. tropicalis*, 1 *C. glabrata*, 1 *C. intermedia*); 6 pazienti sono sopravvissuti.

Una terapia empirica è stata effettuata in 10 pazienti (10,8%), iniziando in media 3 ± 2 giorni prima della conferma diagnostica: 3 presentavano peritonite secondaria, 2 erano pazienti politraumatizzati, 1 era un paziente neoplastico in trattamento chemioterapico. Nei restanti 4 pazienti era presente una grave sepsi non responsiva alla terapia antibiotica. In 7 casi è stato impiegato Fluconazolo, in 2 Caspofungina, in 1 caso Voriconazolo. In tutti i pazienti è stato sostituito il CVC, contestualmente all'inizio della terapia empirica, cinque (50%) sono sopravvissuti.

In 74 pazienti (80,4%) la terapia antimicotica è stata effettuata in maniera mirata, dopo conferma microbiologica, in media $5,9 \pm 4,2$ giorni dal momento del sospetto clinico (giorno in cui è stata eseguita l'emocoltura). La Fig. 1 riporta i farmaci utilizzati. In 3 pazienti è stato necessario sostituire il Fluconazolo con Caspofungina (2 pz) o con Voriconazolo (1 pz) sulla base della sensibilità *in vitro*.

La Fig. 2 illustra la gestione dei CVC nelle diverse UTI. L'81% dei cateteri sottoposti ad indagine microbiologica è risultato positivo per la stessa specie di *Candida* isolata dal sangue. La loro rimozione è stata effettuata in 33 pazienti, dopo conferma diagnostica (in media dopo $2,5 \pm 2,3$ giorni).

In 54 casi (58,7%) si è ottenuta una risposta microbiologica positiva (intesa come negativizzazione di almeno 2 emocolture successive), con una risposta clinica valutata

Tabella 1 - Caratteristiche dei 92 pazienti ricoverati in UTI

Caratteristiche	Paziente	
	N°	%
Sesso		
Maschio	57	62
Femmina	35	38
Età (media 57,1±19,9[range 11-91 anni])		
11-31	15	16,3
32-52	15	16,3
53-73	42	45,7
≥ 74	20	21,7
Tipo di ricovero		
Da pronto soccorso	35	38
Da altro reparto dello stesso ospedale	32	34,8
Da altro ospedale	25	27,2
Motivo di ricovero		
Medico*	31	33,7
Chirurgico	31	33,7
Trauma	23	25
Non disponibile	7	7,6

* Medico: insufficienza respiratoria acuta, infarto miocardico, ictus cerebrale

Fattori di rischio	Paziente	
	N°	%
Catetere venoso centrale	91	98,9
Nutrizione parenterale	82	89,1
Ventilazione meccanica	78	84,8
Terapia antibiotica	74	80,4
Ricovero in UTI > 7 gg	70	76,1
Chirurgia addominale	20	21,7
Terapia corticosteroidica	5	5,4
Chemioterapia	2	2,2
Emodialisi	1	1,1
Ustioni	1	1,1
Principali patologie		
Tumore solido	14	15,2
Diabete	8	8,7
Insufficienza renale cronica	4	4,3
Pancreatite	2	2,2

Tabella 2 - Fattori di rischio e principali patologie rilevate nei 92 pazienti con IFD in UTI

OER

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

Tabella 3 - Distribuzione dei 92 casi di IFD per sito biologico e stipte isolato

Specie	N°	%
Sangue		
<i>Candida albicans</i>	36	39,1
<i>C.parapsilosis</i>	33	35,8
<i>C.glabrata</i>	9	9,8
<i>C.tropicalis</i>	9	9,8
<i>C.guilliermondii</i>	1	1,1
<i>C.norvegensis</i>	1	1,1
<i>C.intermedia</i>	1	1,1
2 specie*	1	1,1
Basse Vie Respiratorie		
<i>A.fumigatus</i>	1	1,1
TOTALE	92	

* 1 caso positivo per *C.albicans* e *C.parapsilosis*

in base al miglioramento clinico del paziente, pari al 55%. La mortalità cruda è stata del 36% (Fig 3). Non risulta differenza in termini di mortalità tra le infezioni da *C.albicans* e *C.non-albicans*. Si è osservata, invece, una riduzione, anche se non statisticamente significativa (test del χ^2 - P = 0.11), della mortalità nei pazienti nei quali il CVC è stato rimosso (Fig.4).

Considerazioni.

La nostra *survey* dimostra che l'incidenza delle infezioni invasive fungine nelle UTI della Regione Puglia è in linea con i dati europei (l'incidenza oscilla tra 1,1 e 6,71 casi/1000 ricoveri/anno). Complessivamente, le candidemie in UTI rappresentano un terzo di tutte le candidemie ospedaliere e sono associate con un'elevata mortalità, che varia dal 5 al 71%.

I nostri pazienti hanno presentato gli stessi fattori di rischio riportati in letteratura per infezioni fungine: ai primi posti per importanza ed incidenza ricordiamo il ricovero prolungato in UTI, la presenza di CVC, la nutrizione parenterale totale e l'antibiotico-terapia ad ampio spettro.

Nella maggior parte dei casi, i pazienti hanno sviluppato infezioni tardivamente (in media dopo 35 giorni dall'ammissione), senza presentare segni clinici specifici di sepsi. Se si considera che una diagnosi precoce di infezione da *Candida spp* nei pazienti critici è condizionata da diversi fattori (positività tardiva delle emocolture, esecuzione di prelievi di sangue inadeguati, scarsa specificità di esami sierologici e colturali), si può comprendere come l'impostazione di una terapia antimicotica adeguata a volte è stabilita in ritardo. Inoltre, gli approcci terapeutici precoci emersi dal nostro studio (profilassi o pre-emptive therapy) sembrano fortemente condi-

zionati dal fatto che il monitoraggio della colonizzazione fungina viene difficilmente attuata nella maggior parte degli ospedali, pertanto questi trattamenti sono limitati a determinate categorie di pazienti selezionati, come ad esempio quelli sottoposti a chirurgia addominale.

La specie più frequente è risultata *C.albicans*, tuttavia, in accordo con altri studi europei, si evidenzia un incremento delle infezioni causate da specie di *Candida non-albicans* (*C.parapsilosis* e *C.glabrata*). Questo shift potrebbe essere il risultato di un uso eccessivo di azoli in terapia profilattica o empirica, ma sia i nostri dati che quelli presenti in letteratura non ci permettono di trarre conclusioni chiare.

E' importante sottolineare l'elevato numero di candidemie causate da *C.parapsilosis*. Questo suggerisce uno stretto rapporto esistente tra candidemie in UTI e accessi venosi a lungo termine, imponendo strategie di rimozione precoce dei CVC al fine di ridurre la mortalità. La rimozione e la sostituzione del CVC, laddove clinicamente indicati, si sono dimostrati una misura efficace nel migliorare la risposta al trattamento antifungino anche in altri studi, per cui i nostri risultati sembrano in linea con quelli della letteratura, pur non raggiungendo la significatività statistica. Alla rimozione del CVC dovrebbe sempre seguire l'esame microbiologico della punta: purtroppo questo non si verifica sempre.

Per quanto riguarda i farmaci impiegati in terapia, gli azoli rimangono quelli più utilizzati, seguiti da Caspofungina; nella maggior parte dei casi si è trattato di scelte adeguate. Va purtroppo evidenziato l'uso, seppur limitato, di farmaci non più raccomandati quali 5-Fluorocitosina e di dosaggi degli azoli molto variabili da Centro a Centro.

Figura 1 - Antimicotici impiegati nei pazienti sottoposti a terapia mirata

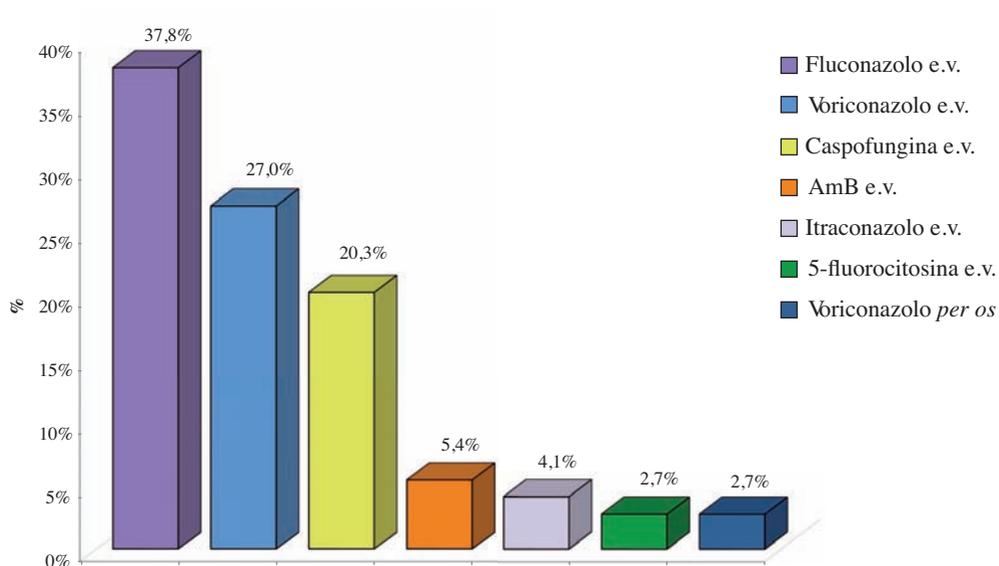


Figura 2 - Gestione dei CVC nei diversi centri di UTI

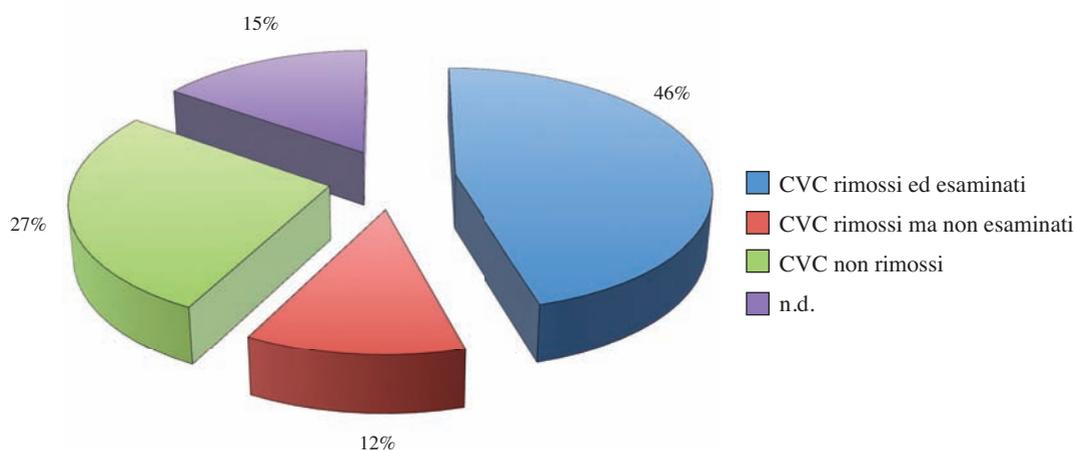


Figura 3 - Outcome dei 92 pz con IFD

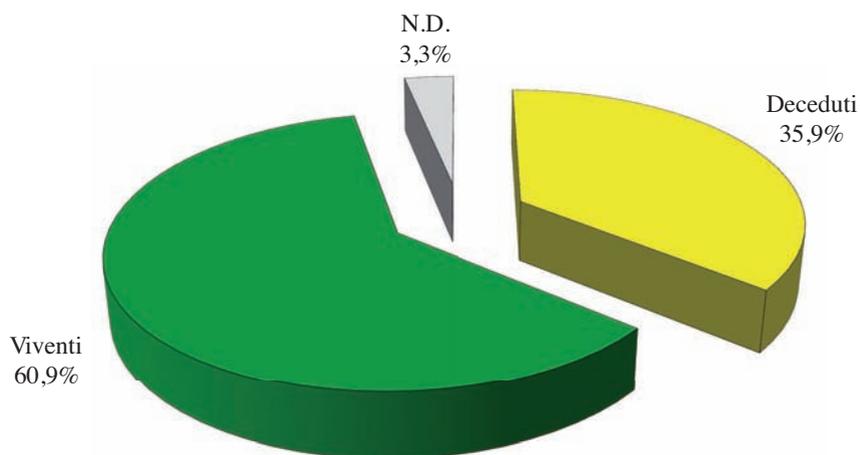
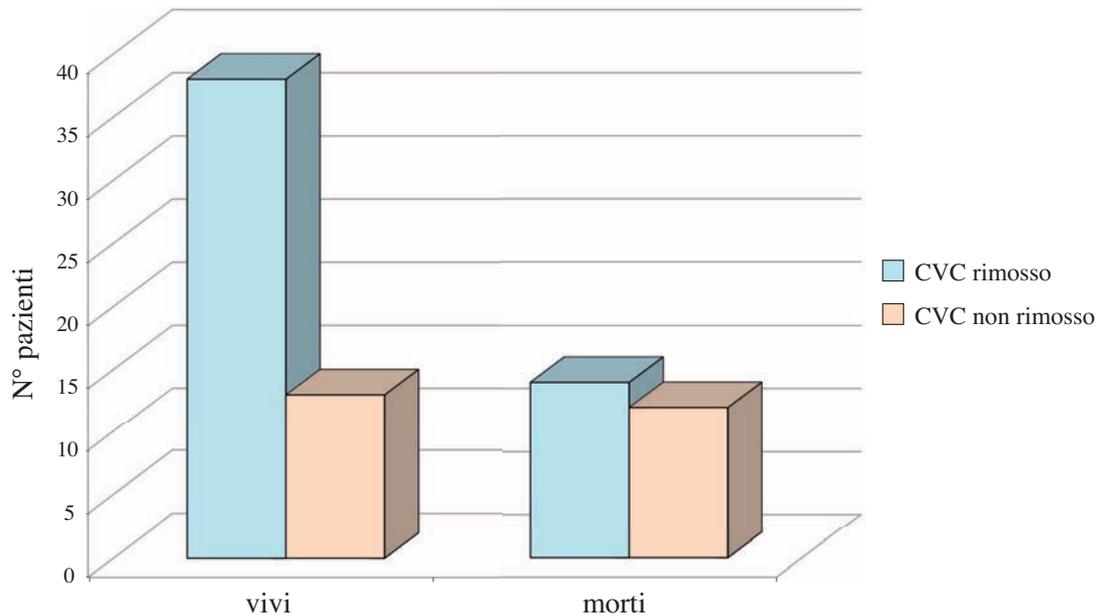


Figura 4 - Gestione dei CVC e letalità (P=0.11)



Bibliografia

- 1 Wisplinghoff H, Bishoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-317.
- 2 Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
- 3 Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Fluit AC, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 19-25.
- 4 Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17: 168-175.
- 5 Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, et al. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004; 57: 8-13.
- 6 Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis and treatment of invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Oct; 23 (10): 739-44.
- 7 Jordà-Marcos R, Alvarez-Lerma F, Jurado M, Palomar M, Nolla-Salas J, León MA, León C; EPCAN Study Group. Risk factors for candidaemia in critically ill patients: a prospective surveillance study. *Mycoses*. 2007 Jul; 50 (4): 302-10.
- 8 Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003 Nov; 3 (11): 685-702.
- 9 Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis*. 2003 Dec; 3 (12): 772-85.
- 10 Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007 Oct; 33 (10): 1694-703.
- 11 Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 15; 45 (2): 205-16.
- 12 Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O; AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009 May; 37 (5): 1612-8.
- 13 Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, Müller E, Putensen C, Rotstein C, Sganga G, Venditti M, Zaragoza Crespo R, Kullberg BJ. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med*. 2009 Jan; 35(1): 55-62.
- 14 Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, Müller E, Putensen C, Rotstein C, Sganga G, Venditti M, Zaragoza Crespo R, Kullberg BJ. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med*. 2009 Feb; 35 (2): 206-14.

Le micosi profonde in terapia intensiva neonatale

Nicola Laforgia^o, Osvaldo Montagna[^] & Gruppo Aurora UTIN*

^oDipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia – Sez. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Università degli Studi di Bari
[^]U.O. Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziata – Policlinico di Bari

* Hanno collaborato: Cuna T, De Giglio O, Iatta R, Lovero G, Marsico T, Rella A (Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziata Policlinico - BA), Natale B, Corso G, Gagliardi G, Barberio E (Osp. "Di Venere" - BA), Esposito L, Latorre G, Tauro L (Osp. "F. Miulli" - Acquaviva delle Fonti, BA), Latini G, Del Vecchio A, Zorzetto MT (Osp. "Perrino" - BR), Longo R, Giannuzzo S, Faneschi ML, Pizzolante M (Osp "V. Fazzi" - LE), Rinaldi G, Taurino L, Di Taranto A, De Nittis R, Antonetti R (OORR - FG), Gatta A, Labonia M, Li Bergoli M (Osp "Casa Sollievo della Sofferenza" - San G. nni Rotondo, FG), Vitacco V, Saracco G, Morelli E, Panetta P (Osp. "S. Annunziata" - TA), Presta G, Greco F, Leo L, Lobreglio G (Osp "Panico" - Tricase, LE)

Premessa

E' ormai noto quanto le infezioni ospedaliere siano gravi nei neonati, soprattutto se affetti da patologie o nati pretermine, e quanto queste influenzino gli interventi terapeutici e la sopravvivenza del paziente.

Le sepsi da *Candida spp* sono la terza causa di infezione late-onset in terapia intensiva neonatale (UTIN) con un'incidenza di circa l'1,5% (1,7). Risultano particolarmente esposti i neonati di peso alla nascita ≤ 1500 grammi (Very Low Birth Weight, VLBW) (7,8) e quelli con peso alla nascita ≤ 1000 grammi (Extremely Low Birth Weight, ELBW), nei quali l'incidenza risulta più elevata: rispettivamente 2,6-3,1% e 5,5-10% (3,7).

C.albicans è l'agente eziologico più implicato negli episodi di fungemia e di infezione disseminata. Tuttavia, numerosi studi hanno evidenziato un incremento di candidosi invasive provocate da *C.parapsilosis*, responsabile di clusters e di outbreaks nosocomiali (4,5).

I fattori che influenzano queste patologie sono molteplici, ma risulta più rilevante l'immunodeficienza dei prematuri (ridotto numero di neutrofilii e linfociti T), la durata dell'ospedalizzazione con relative manovre invasive (catetere venoso centrale, nutrizione parenterale, ventilazione meccanica, colonizzazione fungina), il prolungato uso di antibiotici (6,7). La mortalità è estremamente elevata (25- 60%) e risulta correlata sia alla mancata diagnosi per ridotta sensibilità dei tests diagnostici (esami ematochimici aspecifici, difficoltà tecniche nell'esecuzione di emocolture) sia ai trattamenti terapeutici inadeguati e/o tardivi (3,7).

Risultati

Durante il periodo di sorveglianza, sono stati registrati 18 casi di sepsi, di cui 12 provocati da *C.parapsilosis* (66,7%) e 6 da *C.albicans* (33,3%) (Fig.1).

La Tab.1 riporta i dati dei pazienti arruolati: il sesso risul-

Caratteristiche	Paziente	
	N°	%
Sesso		
Maschio	9	50
Femmina	9	50
Età in gg - media \pm SD	28,2 \pm 28,1 [range 5-120]	
Modalità di ammissione		
Inborn	12	66,7
Outborn	6	33,3
Patologia di base		
Di stress respiratorio (RDS)	10	55,5
Enterocolite necrotizzante (NEC)	2	11,1
Atresie intestinali multiple	1	5,6
Atresia esofagea di III tipo	1	5,6
Displasia ectodermica sindromica	1	5,6
Non disponibile	3	16,6

Tabella 1 - Caratteristiche dei 18 pazienti con IFD in UTIN

Fattori di rischio	N°	%
Catetere venoso centrale	18	100
Ricovero in UTIN > 7 gg	15	83,3
E.G. < 32 settimane	12	66,7
Ventilazione meccanica	11	61,1
Precedente colonizzazione da <i>Candida spp</i>	7	38,9
Terapia antibiotica > 7 gg	7	38,9
Peso alla nascita ≤1500g (VLBW)	6	33,3
Nutrizione parenterale totale	5	27,8
Intervento chirurgico	1	5,6

Tabella 2 - Fattori di rischio in 18 pazienti con IFD in UTIN

Figura 1 - Distribuzione di *Candida spp* nei neonati con candidosi sistemica

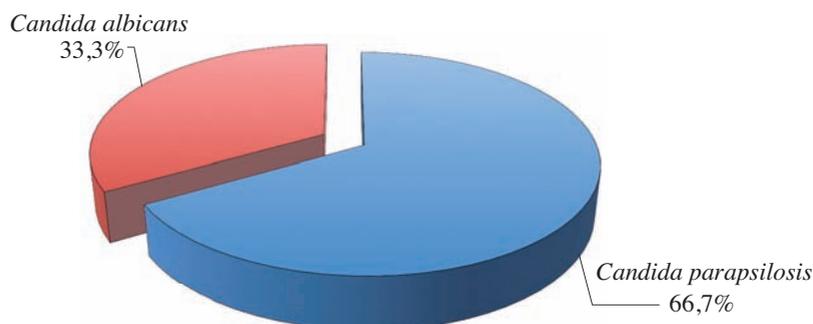
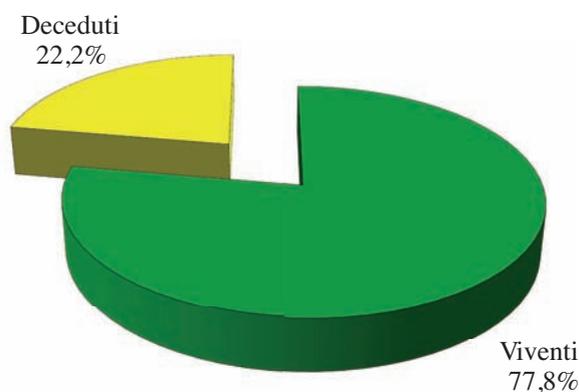


Figura 2 - Sopravvivenza in corso di sepsi micotiche in UTIN



ta equamente distinto tra maschi e femmine (50%), età media $28,2 \pm 28,1$ giorni (range 5-120 gg); la principale patologia di base è risultata la sindrome RDS (di stress respiratorio - 55,5%)

In 8 pazienti (44,4%) lo stato settico è stato diagnosticato nelle prime due settimane di vita, mentre nel restante 55,6% l'infezione è comparsa successivamente:

$41,9 \pm 31,8$ giorni dalla nascita.

Il catetere venoso centrale è risultato il principale fattore di rischio (100%), risultando positivo per la stessa specie isolata dal sangue nel 94,4% dei casi; 12 neonati (66,7%) avevano un'età gestazionale < 32 settimane e 6 neonati (33,3%) un peso alla nascita ≤ 1500 grammi. (Tab.2).

Una terapia empirica con Fluconazolo e.v. 6 mg/kg/die

Terapia antimicotica	N°	%
In monoterapia	17	94,4
AmB e.v. (1 - 5 mg/kg/die)	13	
Fluconazolo e.v. (6 mg/kg/die)	4	
Con 2 antimicotici sequenziali	1	5,6
Fluconazolo e.v. dopo AmB e.v.	1	
TOTALE	18	

Tabella 3 - Modalità di somministrazione dei farmaci usati in 18 pazienti con IFD in UTIN

(FLC) è stata eseguita in 3 pazienti (16,6% dei casi). In seguito a diagnosi (Tab.3), nel 76,5% dei casi è stata effettuata una terapia con Amfotericina B liposomiale (AmB), nel 23,5% con FLC. In un caso, dopo aver somministrato FLC per 4 gg (6mg/Kg/die), è stata somministrata AmB (3mg/Kg/die).

La mortalità è stata del 22,2% (Fig.2) ed ha riguardato neonati VLBW con età gestazionale < 32 settimane, deceduti in media a 11,5±5,7 gg dall'esordio della candidemia.

Considerazioni

Le infezioni nei reparti di terapia intensiva neonatale sono in aumento a causa sia dell'impiego sempre più frequente di tecniche invasive che dell'incremento della popolazione a rischio e della sopravvivenza dei neonati VLBW. Questo fenomeno, tra l'altro, determina un aumento anche dei tempi medi di degenza e dei relativi costi.

Le infezioni da *Candida* spp sono provocate per lo più da *C.albicans* e *C.parapsilosis* e rappresentano il 10% di

tutti i casi di sepsi nei neonati di età post-natale >72 ore; la trasmissione può avvenire sia orizzontalmente che verticalmente, per cui la sorveglianza microbiologica ambientale diventa uno strumento importante per il controllo delle infezioni, così come l'attenzione nelle procedure assistenziali e le terapie precoci e mirate.

Nel corso della nostra sorveglianza *C.parapsilosis* è risultata la specie più frequente (66,7%), così come riportato da altri Autori (4,5). Possiamo ipotizzare che la ridotta mortalità rilevata nel nostro studio possa essere in relazione al più elevato riscontro di *C.parapsilosis*, un lievito notoriamente meno virulento di *C.albicans* (2).

Per quanto riguarda l'uso in profilassi degli antimicotici, gli Autori non sono ancora univocamente concordi; condividono, invece, la necessità di uno stretto monitoraggio del paziente per il controllo delle colonizzazioni fungine e l'importanza di un precoce inizio della terapia per ridurre la mortalità soprattutto nei neonati di più bassa età gestazionale.

Bibliografia

1. Bendel CM. Nosocomial neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 84:831-832
2. Huang YC, Lin RI, Chou YH, et al. Candidaemia in special care nursery: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. *J Infect* 2000; 40:171
3. Karlowicz MG, Rowen JL, Barnes-Eley ML, et al. The role of birth weight and gestational age in distinguishing extremely low birth weight infants at risk of developing candidemia from infants at low risk: a multicenter study. *Pediatr Res* 2002; 51:301A
4. Levy I, Rubin LG, Vasistha S, et al. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1086-8
5. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, et al. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2363-2369
6. Manzoni P, Farina D, Leonessa ML, et al. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006; 118:2359-2364
7. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosid Survey Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:319-24
8. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91

Le micosi profonde in onco-ematologia pediatrica

Nicola Santoro, Giampaolo Arcamone & Gruppo Aurora Onco-Ematologia pediatrica*

U.O. Pediatria "F. Vecchio"- A.O. U. Policlinico Consorziale, Bari

* Hanno collaborato: Cuna T, De Giglio O, Iatta R, Lovero G, Marsico T, Rella A (Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico - BA), Tornesello T, Vasta I, Faneschi MR, Pizzolante M (Lecce, Osp "V. Fazzi), Ladogana S, De Santis R, Labonia M, Li Bergoli M (S. Giovanni Rotondo, FG - Osp "Casa Sollievo della Sofferenza"); Presta G; Civino A, Leo L, Lobreglio G (Tricase, LE - Osp "Panico")

OER

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

Premessa

Negli ultimi 50 anni l'incidenza delle IFD nei pazienti leucemici (che rappresentano classicamente la categoria a maggior rischio) è aumentata dal 3 al 30 %, in funzione delle casistiche considerate. Non solo è stato registrato un incremento dell'incidenza, ma i pazienti si ammalano sempre più precocemente nel corso della malattia ematologica. *Candida* spp e *Aspergillus* spp sono i principali agenti etiologici di quadri clinici spesso gravi e ad elevata letalità, ma altri miceti (*Cryptococcus*, *Zygomycetes*...), un tempo ritenuti semplici contaminanti od al massimo colonizzanti, stanno assumendo un ruolo di elevata importanza non per frequenza ma per gravità dei quadri clinici.

Il rischio di sviluppare IFD in pazienti con leucemia acuta è correlato al grado ed alla durata della neutropenia che, già presente al momento della diagnosi, diviene ancora più importante dopo trattamento chemioterapico (1). Nel contesto delle leucemie acute, le IFD si riscontrano

più spesso nelle forme mieloidi rispetto alle varietà linfoidi, in relazione all'intensità della terapia di induzione, che nelle forme mieloidi è maggiormente aplastizzante. Inoltre, l'utilizzo in terapia di farmaci di nuova produzione (fludarabina; alemtuzumab; rituximab, talvolta combinati fra loro o somministrati in sequenza) (2) ha contribuito ad ampliare la compromissione delle funzioni linfocitarie che, sommandosi alla concomitante terapia steroidea ed al difetto immunologico proprio della malattia di base, ha favorito l'aumento del rischio nei pazienti in trattamento oncologico.

Analoghe considerazioni possono valere per il trapianto autologo di cellule staminali, nell'ambito del quale, nonostante la drastica riduzione della durata della neutropenia per l'impiego di cellule staminali periferiche e di fattori di crescita leucocitari, il rischio di IFD è in aumento (1, 3). Ove si consideri che le cellule staminali emopoietiche autologhe vengono mobilizzate con alte dosi di ciclofo-

	Candidosi invasiva	Aspergillosi invasiva
Neutropenia prolungata (> 2 settimane)	+	+++
Danno della mucosa intestinale	+++	+/-
Colonizzazione in più di un sito	++	+/-
Non profilassi antimicotica	+/-	-
Non prevenzione ambientale	-	++
Epidemiologia locale	+	+++
Precedente storia di micosi invasiva	+	++
Mancato attecchimento del trapianto	+	++
Uso di steroidi	+	++
GVHD acuta o cronica	-	+++
Trapianto da donatore non correlato o incomp.	-	++
Infezione da CMV	-	+

(Da : Girmenia C : "Le aspergillosi invasive nel paziente oncoematologico, Acc. Naz. Med., 2005)

Tabella 1 - Principali fattori di rischio per infezioni invasive da *Candida* spp e *Aspergillus* spp in pazienti con emopatie maligne sottoposti a chemioterapia o trapianto di cellule staminali emopoietiche

sfamide (in grado di esercitare una marcata T-deplezione *in vivo*) e che la loro reinfusione avviene dopo *purging* allo scopo di ridurre la contaminazione neoplastica, si comprende come la ricostituzione immunitaria post-trapianto risulti compromessa a lungo, rendendo questi soggetti ad alto rischio di IFD, a differenza di quanto osservato in precedenza nei casi di trapianto autologo di cellule staminali midollari non manipolate (ove la ripresa delle funzioni immuni anti-infettive era più rapida) (4).

La neutropenia non è comunque il solo fattore di rischio per le infezioni fungine: nei trapianti non mieloablativi da donatore familiare HLA-identico vengono utilizzati regimi di condizionamento non aplastizzanti e contemporaneamente viene incrementata la potenza biologica dei linfociti del donatore che garantiscono l'eradicazione della malattia residua attraverso una energica reazione trapianto contro-ospite che, a sua volta, rende necessaria una protratta terapia immunosoppressiva (steroidi), con conseguente elevato rischio di IFD (5).

Da quanto affermato emerge lo stretto rapporto tra malattia neoplastica, terapia ed assetto immunologico del paziente (Tab. 1).

EPIDEMIOLOGIA DELLE MICOSI INVASIVE NEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI

Infezioni da lieviti (*Candida spp*)

Candida spp è una delle più frequenti cause di IFD. In

generale, la manifestazione clinica più usuale è la candidemia, legata generalmente a neutropenia, terapia antiblastica o presenza di catetere venoso centrale. Una corretta valutazione dell'incidenza di candidemia nei reparti di Ematologia risulta difficile, in quanto la maggior parte delle casistiche disponibili in letteratura presenta importanti *bias* valutativi (in alcuni casi si tratta di studi autoptici, in altri le casistiche sono troppo piccole per poter essere esemplificative di ampie popolazioni o si limitano ad alcune ristrette categorie di pazienti, come i soggetti affetti da leucemie acute oppure sottoposti a trapianto di cellule staminali).

Nella Tab. 2 sono riportati i principali studi epidemiologici retrospettivi condotti sull'incidenza di candidemia in pazienti ematologici, compresi quelli pediatrici (6-11).

Lo studio SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne), condotto in Italia negli anni 1999 – 2003 su una popolazione di oltre 11.000 pazienti affetti da emopatie maligne, ha dimostrato che nei pazienti ricoverati in reparti di Ematologia l'incidenza delle infezioni sostenute da *Candida spp* è pari all'1,4% (sale al 4,1% se si considerano i soli pazienti affetti da Leucemia Mieloide Acuta, categoria a più alto rischio) (11).

Nella sorveglianza condotta dall'ECMM, la specie *C.albicans* risulta responsabile del 35% dei casi di candidemie verificatisi nei pazienti ematologici, seguita da *C.parapsilosis*, più frequente in soggetti pediatrici, e *C.glabrata*, più frequente in età adulta (12).

Autore / anno	Periodo di studio	Tipo di paziente	Incidenza
Marr 2000	1994 – 1997	Allo - HSCT	4,40%
Martino 2002	1996 – 2000	Allo - HSCT	3%
Jantunen 2004	1990 – 2001	Auto - HSCT	0,30%
Specchia 2004	1996 – 2004	LA	4,90%
Castagnola 2005	1988 – 2000	LA pediatriche	1,80%
Pagano 2006	1999 - 2003	EM	1,40%
Allo – HSCT : trapianto di cellule staminali allogeniche Auto – HSCT trapianto di cellule staminali autologhe			
LA : leucemie acute EM : emopatie maligne			

(modificata da: L. Pagano et al., 11° EHA Meeting, Amsterdam, 06 – 2006)

Tabella 2 - Incidenza di candidemia in diverse casistiche retrospettive di pazienti ematologici

La mortalità delle sepsi sostenute da *Candida* spp è molto elevata, verosimilmente collegata alle condizioni cliniche generalmente scadenti dei pazienti coinvolti. In campo ematologico la mortalità si aggira intorno al 30–35% ed è rimasta sostanzialmente invariata, nonostante i progressi in campo diagnostico e l'introduzione di farmaci alternativi all'Amfotericina B convenzionale (13).

Accanto alle candidemie, negli ultimi vent'anni è stata riconosciuta come entità autonoma la candidosi cronica disseminata, che può complicare il decorso clinico di pazienti immunocompromessi, in particolare quelli affetti da leucemie acute durante la fase di neutropenia post-chemioterapica. Essa rappresenta una forma peculiare di infezione disseminata, con prevalente interessamento di fegato, milza e, occasionalmente, rene ed altri organi. Il *primum movens* sarebbe rappresentato da una gettata settica misconosciuta, interpretata come febbre di origine non identificata (FUO) e non trattata con antifungini. L'embolizzazione settica a carico di vari parenchimi provoca un quadro clinico che si rende manifesto con tecniche di *imaging* solo al momento della risoluzione della neutropenia del paziente. La diagnosi di tale forma è tipicamente presuntiva e la manifestazione clini-

ca più frequente è rappresentata da febbre non responsiva a terapia antibiotica. Le conoscenze epidemiologiche su tale complicanza sono tuttora frammentarie, poiché mancano studi multicentrici che consentano di definirne incidenza e prevalenza. Fattori predisponenti (ma privi di specificità per candidosi cronica disseminata) sarebbero rappresentati da presenza di cateteri venosi, impiego di nutrizione parenterale ed alterazione delle membrane muco cutanee (14).

Infezioni da funghi filamentosi (*Aspergillus* spp)

L'Aspergillosi Invasiva (AI) è una tipica micosi del paziente neutropenico o neutropatico (ossia affetto da leucemia acuta o da malattia granulomatosa cronica o sottoposto a trapianto di cellule staminali allogeniche), per il quale rappresenta la principale causa di morte.

Nella Tab. 3 sono riportati i principali studi epidemiologici condotti su pazienti ematologici, anche pediatrici (15-22). Se l'incidenza di AI oscilla da 6 a 8% nei pazienti adulti con leucemia acuta (15), arriva fino al 12–16% nel trapianto di cellule staminali allogeniche (16-19), restando invece infrequente nel trapianto autologo. I dati di incidenza si riducono notevolmente nelle casistiche pedia-

Autore / anno	Periodo	N° e tipo di pazienti	Aspergillosi	Incidenza
Pagano 2001	1988 – 1997	4448 - LA	292	6,50%
Baddley 2001	1997 – 1998	94 Allo - HSCT	15	16%
Marr 2002	1985 – 1999	5589 Allo - HSCT	375	6,70%
Martino 2002	1996 – 2000	395 Allo - HSCT	32	8,10%
Cornet 2002	1994 – 1998	LAM (*) LLA (*) 3350 HSTC	130 in LAM 63 in LLA 223 in HSCT	8% 6,30% 12,80%
Jantunen 2004	1990 - 2001	1188 Auto - HSCT	8	0,80%
Zaoutis 2006 (casistica totalmente pediatrica)	2000	4692 LAM 26.926 LLA 2219 Allo - HSCT 822 Auto-HSCT	173 in LAM 171 in LLA 101 in Allo HS 3 in Auto HST	3,70% 0,60% 4,50% 0,30%
Pagano 2006	1999 - 2003	3012 LAM 1173 LLA	213 in LAM 44 in LLA	7,10% 3,80%

Allo – HSCT: trapianto di cellule staminali allogeniche Auto – HSCT: trapianto di cellule staminali autologhe
 HSCT: trapianto di cellule staminali ematopoietiche LA: leucemie acute LAM: leucemia mieloide acuta
 LLA: leucemia linfoblastica acuta (*) : dato non riportato

Tabella 3 - Incidenza di Aspergillosi invasiva in diverse casistiche di pazienti ematologici

triche, verosimilmente in relazione al fatto che solo una piccolissima parte di questi pazienti risulta già colonizzata da *Aspergillus* spp al momento dell'insorgenza della malattia ematologica (21).

I dati di un recente aggiornamento dello studio SEIFEM (23) hanno mostrato un significativo aumento dell'incidenza di AI nei pazienti con leucemia acuta (dal 5,8% al 12,6%), legato più ai progressi in ambito diagnostico (PCR, test al galattomannano, tomografia ad alta risoluzione) che ad un incremento reale del problema. In parallelo, è stata registrata una tendenza in discesa della mortalità (dal 24 al 13%) soprattutto dopo il 2003, anno di introduzione in Italia di nuovi antifungini (caspofungina e voriconazolo).

Quanto al trapianto di cellule staminali allogenico ed autologo, la letteratura pediatrica attualmente disponibile è ridotta. Lo studio di Zaoutis, condotto nel 2000 su casistica interamente pediatrica (21), ha riportato un'incidenza di AI pari al 4,5% su 2219 pazienti sottoposti ad allotrapianto, rispetto allo 0,3% rilevato su 822 soggetti sottoposti a trapianto autologo. Ciò conferma quanto osservato in precedenza nell'adulto, con alto rischio di AI ed elevata mortalità ad essa correlata nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali, in confronto ad un rischio sensibilmente inferiore nei soggetti sottoposti ad autotrapianto.

Terapia delle micosi invasive

La terapia delle IFD non ottiene tuttora risultati soddisfacenti: sia nella candidosi che nelle aspergillosi invasive il tasso di mortalità globale a 12 settimane è > 30 % (1).

Terapia della candidosi invasiva: prima di identificare l'agente etiologico a livello di specie, il Fluconazolo potrebbe essere poco appropriato per la frequente esposizione a questo farmaco in profilassi e la possibile emergenza di ceppi resistenti. Più consigliabili sono l'Amfotericina B liposomiale (da utilizzare con cautela in pazienti in corso di trattamento con farmaci nefrotossici), la Caspofungina ed il Voriconazolo (per i quali tuttavia sono necessarie ulteriori conferme di letteratura in ragione dei pochi dati attualmente disponibili).

Per il trattamento delle micosi da *Candida albicans* in pazienti ematologici, sono generalmente consigliate

Amfotericina B liposomiale e Caspofungina. Amfotericina B desossicolata e Voriconazolo costituiscono solo un'opzione terapeutica.

In caso di infezioni da *Candida glabrata* e *C. krusei*, il farmaco di scelta è Caspofungina e, in alternativa, Voriconazolo mentre Amfotericina B è sconsigliata a causa della sua nefrotossicità.

La terapia anti-*Candida* nei pazienti neutropenici dovrebbe essere proseguita fino a 14 giorni dopo l'ultima emocoltura positiva, la risoluzione dei segni e sintomi e della neutropenia. La maggior parte degli esperti è a favore della rimozione del catetere venoso centrale in corso di candidemia, particolarmente se l'agente etiologico risulta *Candida parapsilosis* (24).

Terapia dell'aspergillosi invasiva: Voriconazolo è attualmente ritenuto farmaco di prima linea nella terapia dell'AI, seguito da Amfotericina B liposomiale. Sono controindicate Amfotericina B desossicolata e Amfotericina B in dispersione colloidale.

La terapia di combinazione nell'AI è sconsigliata in prima linea ed è opzionale in seconda linea; farmaci di scelta sono Caspofungina - Voriconazolo e Caspofungina - Amfotericina B lipidica.

Il trattamento dovrebbe essere protratto fino ad ottenere una risposta completa, tale da permettere la risoluzione dell'immunodepressione; non può essere proposta una durata fissa.

La chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione nel caso in cui vi sia una lesione polmonare contigua a un grosso vaso sanguigno e, nel caso di emottisi, da una singola lesione polmonare. Anche le localizzazioni extrapolmonari (incluse quelle del sistema nervoso centrale) possono costituire un'indicazione alla chirurgia (24).

Profilassi antimicotica nel paziente oncologico immunodepresso

I dati relativi all'efficacia di tale profilassi sono scarsi e contraddittori per le difficoltà che si incontrano nel diagnosticare un'infezione micotica (25, 26).

Recenti linee guida europee (27) indicano che il Fluconazolo è chiaramente efficace nel ridurre l'incidenza di micosi invasive dopo il trapianto. L'Itraconazolo sarebbe più efficace del Fluconazolo nei pazienti trapiantati, ma la presenza di effetti collaterali ne riduce

drasticamente l'utilità. I dati post-chemioterapia delle leucemie sono, tuttavia, meno conclusivi per entrambi i composti (25). Non esistono attualmente dati pediatrici riguardanti l'efficacia di una profilassi antimicotica e, data la bassa incidenza di micosi invasive nel bambino, solo studi multicentrici molto ampi potrebbero indicare se essa è realmente necessaria in età pediatrica (24).

Anche per i soggetti da sottoporre a TMO l'efficacia della profilassi antimicotica è sicuramente controversa (28).

Per quanto riguarda i farmaci antimicotici, i dati al momento disponibili dimostrano che (24):

- *Fluconazolo* è in grado di ridurre l'incidenza di infezioni da *Candida* nel post trapianto e la sua somministrazione fino al giorno +75 ha migliorato la sopravvivenza di soggetti sottoposti a TMO allogenico MUD (rischio di selezionare ceppi resistenti per *C.krusei* e *C.glabrata* o acquisite per *C.albicans*); Fluconazolo 5-10 mg/kg (massimo 400 mg) per os oppure e.v.;
- *Itraconazolo* può essere attivo su *Candida* spp resistente al Fluconazolo, è attivo su *Aspergillus* spp, ma non vi è dimostrazione che la sua somministrazione riduca l'incidenza di aspergillosi. Questo farmaco, inoltre, possiede alcuni svantaggi: presenta interazioni farmacologiche e assorbimento non ottimale; è preferibile la somministrazione per os; la somministrazione e.v. non è agevole (e non è di facile reperimento). La dose profilattica utilizzata è stata 5 mg/kg di soluzione orale. Può risultare utile in situazioni particolari quali la profilassi secondaria a micosi nel post trapianto e, probabilmente, nella profilassi di micosi invasive in pazienti ad alto rischio post TMO (allo TMO MUD/MM con grave GvHD e terapia steroidea ad alte dosi).
- *Amfotericina B* a bassa dose (cosiddetta *ampho-light*) è stata utilizzata in alcuni studi come profilassi. Inoltre, l'Amfotericina B soffre di "effetto inoculo" (minor attività in presenza di elevata carica infettante), pertanto, in situazioni di elevato rischio ambientale, potrebbe non essere efficace. Al momento, quindi, non sembra raccomandabile per la prevenzione primaria delle micosi in trapiantati (24).

I preparati *lipo-veicolati*, somministrati con frequenza settimanale dopo "carico", sono stati utilizzati su base empirica in soggetti allo-trapiantati MUD con GvHD

cronica intestinale secondo lo schema: Amfotericina B liposomiale 3 mg/kg per 3 dosi consecutive, quindi 3 mg/kg 1 volta/settimana. Non sono comunque disponibili dati sulla reale efficacia di questo schema.

Progetto "Aurora": risultati dello studio

In Puglia esistono 4 Centri AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica): Bari e S. Giovanni Rotondo (FG) come Centri di Riferimento, Lecce e Tricase (LE) come Unità Satelliti. Il Centro di Bari arruola circa il 70% di tutti i pazienti oncoematologici pediatrici pugliesi.

Nell'arco di 18 mesi di sorveglianza, su 150 nuovi casi di tumori infantili sono stati segnalati 3 episodi di infezioni fungine gravi (candidemie), tutti presso il Centro di Bari, di cui 2 in bambini affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta e 1 da Linfoma non Hodgkin, due maschi (rispettivamente 13 e 3 anni) e una femmina (2 anni).

Al momento dell'infezione, un paziente proveniva dal proprio domicilio mentre gli altri due risultavano già in regime di ricovero presso il Centro oncologico. Tutti erano portatori di catetere venoso centrale (CVC) in corso di profilassi antifungina (2 con Fluconazolo e 1 con Itraconazolo), 2 sottoposti a chemioterapia intensiva con neutropenia severa (PMN <500 mmc), l'altro a chemioterapia intermedia (PMN tra 500-1000 mmc). La sintomatologia appariva complessivamente modesta (un bambino presentava febbre a 38°C, uno episodi diarroici ripetuti per due giorni, uno era asintomatico).

Responsabili della fungemia sono risultate rispettivamente *C.albicans*, *C.parapsilosis* e *C.lusitania*.

Per la terapia antifungina è stato impiegato Fluconazolo in 2 pazienti (di cui uno già in profilassi con Itraconazolo ed uno con Fluconazolo a basso dosaggio); per l'altro paziente (in pregressa profilassi con Fluconazolo) sono stati adoperati Voriconazolo seguito da Caspofungina.

Tutti i pazienti hanno risolto l'infezione da *Candida* dopo 2, 5 e 10 giorni rispettivamente, senza aver rimosso i rispettivi CVC (controllati con ecocardiogramma).

I bambini sono attualmente vivi, in remissione completa dalla malattia di base ed in buone condizioni di salute.

Considerazioni

Nei 18 mesi di osservazione per il Progetto "Aurora", i 4 Centri pugliesi hanno segnalato 150 nuovi casi di tumori

infantili: solo 3 pazienti hanno sviluppato una complicanza micotica. L'incidenza risulta, pertanto, quella attesa (2% complessivo), così come la precocità

nell'identificare gli agenti responsabili e nell'impostare una terapia mirata probabilmente ha favorito la risoluzione degli episodi infettivi registrati.

Bibliografia

- 1 Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR: *Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends*. Clin. Infect. Dis. 2006; 43 (1): S3 – S14.
- 2 Tibes R, Keating MJ, Ferrajoli A et al: *Activity of alemtuzumab in patients with CD52-positive acute leukemia*. Cancer 2006; 106 (12): 2645–51.
- 3 Marr KA, Carter RA, Boeckh M et al: *Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors*. Blood 2002; 100 (13): 4358–66.
- 4 Crippa F, Holmberg L, Carter RA et al: *Infectious complications after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation*. Biol. Blood Marrow Transplant 2002; 8 (5): 281-9.
- 5 Slavin S, Nagler A, Naparstek E et al: *Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic diseases*. Blood 1998; 91 (3): 756 – 63.
- 6 Marr K, Seidel K, Slavin MA et al: *Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial*. Blood 2000; 96: 2055–61.
- 7 Martino R, Subina M, Rovira M et al: *Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients*. Br J Haematol 2002; 116: 475–82.
- 8 Jantunen E, Salonen J, Juvonen E et al: *Invasive fungal infections in autologous stem cell transplant recipients: a nationwide study of 1188 transplanted patients*. Eur J Haematol 2004; 73: 174–8.
- 9 Specchia G, Pastore D, Montagna MT et al: *Fungemia in acute leukemia patients: a single institution's experience*. New Microbiol 2004; 27: 407–10.
- 10 Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, et al: *Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution*. Eur J Cancer. 2005; 41: 1439-45.
- 11 Pagano L, Caira M, Candoni A et al: *The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study*. Haematologica 2006; 91 (8): 1068 – 75.
- 12 Tortorano AM, Prigitano A, Biraghi E et al: *FIMUA-ECMM Candidaemia Study Group. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: in vitro susceptibility of 375 Candida Albicans isolates and biofilm production*. J. Antimicrob. Chemoter. 2005; 56 (4): 777 – 9.
- 13 Viscoli C, Girmenia C, Marinus A et al: *Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. Clin. Infect. Dis. 1999; 28 (5): 1071 – 9.
- 14 Aversa F, Cesaro S, Girmenia C et al: *Profilassi delle infezioni fungine*. Elsevier Masson 2008: 5.
- 15 Pagano L, Girmenia C, Mele L et al: *Infections caused by filamentous fungi in patients with hematological malignancies: a report of 391 cases by GIMEMA infection*. Haematologica 2001; 86: 862–70.
- 16 Baddley JW, Stroud TP, Dalzman D et al: *Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients*. Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 1319-24.
- 17 Marr KA, Carter RA, Boeckh M et al: *Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors*. Blood 2002; 100: 4358-66.
- 18 Martino R, Subira M, Rovira M, et al: *Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients*. Br. J. Haematol. 2002; 116: 475-82.
- 19 Cornet M, Fleury L, Maslo C et al: *Epidemiology of Invasive Aspergillosis in France: a six-years multicentric survey in the Greater Paris area*. J. Hosp. Infect. 2002; 51 (4): 288 – 96.
- 20 Jantunen E, Salonen J, Juvonen E et al: *Invasive fungal infections in autologous stem cell transplant recipients: a nationwide study of 1188 transplanted patients*. Eur. J. Haematol. 2004; 73: 174-8.
- 21 Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH et al: *Epidemiology and outcomes of invasive aspergillosis in children in the United States (2000)*. Pediatrics 2006; 117: e711-e716.
- 22 Pagano L, Caira M, Candoni A et al: *The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study*. Haematologica 2006; 91: 1068–75.
- 23 Pagano L, Caira M, Picardi M et al: *Invasive Aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality – SEIFEM-C Report*. Clin. Infect. Dis. 2005; 41 (5): 634-53.
- 24 *Linee Guida per la gestione dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche – Gruppo di Studio AIEOP per la terapia di supporto*, 2003.
- 25 Castagnola E: *La profilassi delle infezioni nel bambino con malattia emato-oncologica* Hematology Meeting Reports 2007; 1: 95 – 6.
- 26 Viscoli C, Castagnola E: *Farmaci antifungini*. Il Pensiero Scientifico Editore - Roma, 2000.
- 27 Maertens JA, Frère P, Lass-Floer C et al: *Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. Guidelines from the First European Conference on Infections*. Eur J Cancer Suppl 2007; 5: 43–48.
- 28 Castagnola E, Bucci B, Montinaro E et al: *Fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: An approach to a rational management protocol*. Bone Marrow Transplantation 1996, 18 (Supplement 2): 97

Le micosi profonde nel paziente onco-ematologico adulto

Giorgina Specchia, Domenico Pastore[^], Mario Delia[^], Vincenzo Liso & Gruppo Aurora Onco-Ematologia per adulti*

Dipartimento di Anatomia Patologica, Sezione di Ematologia – Università degli Studi di Bari

[^] U.O. Ematologia con Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale – Policlinico di Bari

* Hanno collaborato: Cuna T, De Giglio O, Iatta R, Lovero G, Marsico T, Rella A (Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico - BA); Polimeno G, Tauro L (Osp. "Miulli" – Acquaviva delle Fonti, BA); Quarta G, Solfrizzi MP, Zorzetto MT (Osp. "Perrino" – Brindisi); Di Renzo N, De Paolis MR, Fameschi ML, Pizzolante M (Osp. "Vito Fazzi" – Lecce); Capalbo S, Ferrandina C, De Nittis R, Di Taranto A, Antonetti R (Osp. "OORR" – Foggia); Cascavilla N, Melillo L, Labonia M, Li Bergoli M (Osp. "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo, FG); Mazza P, Pisapia G, Fracchiolla S (Osp. "S.G. Moscati" – Taranto); Riezzo A, Iacobazzi A, De Candia G, Venitucci C, Doronzo A (Osp. "S. Nicola Pellegrino" – Trani, BA); Pavone V, Rana A, Leo L, Lobreglio G (Osp. "Panico" – Tricase, LE)

OER

Le micosi profonde in Puglia negli anni 2007-2008

Premessa

L'utilizzazione di procedure chemioimmunoterapiche intensive nel trattamento delle neoplasie ematologiche e l'uso, spesso prolungato, di farmaci antifungini soprattutto in profilassi (1) e/o in terapia empirica (2) e *preemptiva* (2,3) hanno contribuito a modificare l'epidemiologia dei patogeni coinvolti nelle infezioni micotiche (4,5). Infatti, negli ultimi anni si è osservata una stabilizzazione delle micosi da *Candida* spp e un trend in aumento delle infezioni da *Aspergillus* spp e di miceti meno comuni, quali *Zigomiceti* e *Fusarium*. Nonostante la disponibilità di farmaci antifungini attivi su gran parte degli agenti etiologici, le micosi invasive continuano ad essere la complicanza con più gravi implicazioni cliniche spesso anche fatali. Infatti, le mortalità riportate per *Candida* variano dal 30 al 60% e quelle da *Aspergillus* sono comprese tra il 40 e il 90% (4, 5). Il decorso delle infezioni fungine è legato a diversi fattori quali l'agente responsabile, il sito di infezione, specialmente per le infezioni da *Aspergillus*, la tipologia del paziente, la patologia di base e i trattamenti effettuati (chemioterapia, immunoterapia, procedure trapianto logiche, etc), l'età del paziente e, a volte, fattori ambientali (ristrutturazioni edilizie, sistemi di condizionamento dell'aria, etc). Il management del paziente a rischio (6) è spesso complesso, soprattutto per le difficoltà diagnostiche dovute alla scarsa specificità dei quadri clinici, alle indagini strumentali (Rx, TC, ecografia, etc) e di laboratorio (7) non sempre di facile interpretazione e al comportamento della malattia di base (remissione, recidiva, progressione, etc). E' indiscusso, comunque, che negli ultimi anni le indagini di imaging e quelle microbiologiche standardizzate hanno contribuito significativamente a formulare una

diagnosi precoce spesso *probabile se non proven* (8).

Dalle diverse esperienze emerge sempre più che l'ottimizzazione del management del paziente con infezione fungina dipende dalla conoscenza dell'epidemiologia locale e dalla integrazione tra le competenze cliniche e quelle diagnostiche.

Scopo del Progetto "Aurora" è stato quello di effettuare uno studio su scala regionale per valutare la "dimensione" del problema delle infezioni fungine gravi (IFD) in diversi subset di pazienti, per confermare l'utilità e la rilevanza dei parametri di laboratorio e per individuare i punti critici della diagnostica micologica.

Risultati

Nei 18 mesi di studio sono stati documentati 20 casi di micosi profonde: 13 da lieviti e 7 da funghi filamentosi (Tab. 1).

Per quanto riguarda le micosi da lieviti (tasso di mortalità = 8%), sono risultate tutte *proven*, essendo stata fatta diagnosi di IFD mediante emocoltura. Quattro casi sono stati diagnosticati nel setting dei pazienti trapiantati, di cui 3 autotrapiantati e 1 allotrapiantato. Il genere *Candida* è risultato quello più frequente: *C. parapsilosis* è stata la specie più isolata (30,7%), seguita da *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* (ciascuna nel 15,4% dei casi) e da *C. guilliermondii* (7,7%). Un paziente ha presentato emocoltura positiva per *Geotrichum capitatum* ed uno per *Cryptococcus neoformans* (rispettivamente 7,7%). In nessun caso è stata isolata *C. albicans* (Fig.1).

Per quanto riguarda i 7 casi provocati da funghi filamentosi (tasso di mortalità = 70%), quelli sostenuti da *Aspergillus* (n=6, tutti galattomannano positivi, in 3 di questi è stato possibile isolare *A. fumigatus*) erano *pro-*

bable; l'unico caso sostenuto da Zigomiceti (*Rhizomucor pusillus*) era proven. Di questi, 2 pazienti erano allotrapiantati.

Per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti, questi erano affetti da Leucemia Acuta Mieloide (LAM) nel 62% dei casi, portatori di catetere venoso centrale nel 50%, con neutropenia $<0.5 \times 10^9/L$ >3 settimane nel 40%.

La profilassi antimicotica con Fluconazolo è stata effet-

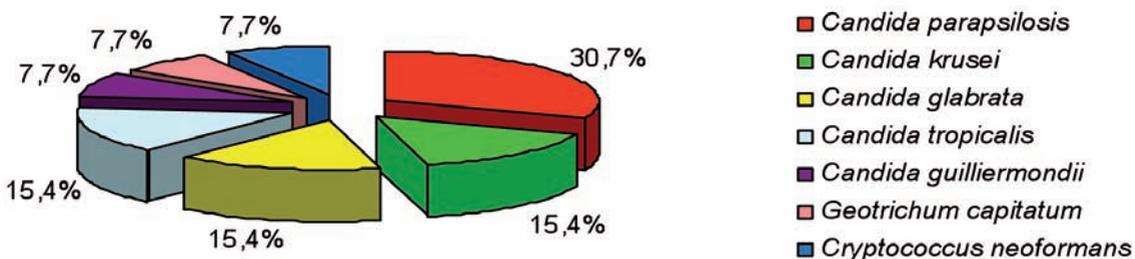
tuata nel 66% e nel 71% dei pazienti con diagnosi di IFD rispettivamente da lieviti e da muffe.

La terapia antimicotica è stata effettuata con Voriconazolo e.v. (4 mg/kgx2/die) nei pazienti con IFD da funghi filamentosi (5 casi) e con Amphotericina-B (3 mg/kg/die, 1 caso); per le infezioni da lieviti, il 33% dei pazienti è stato trattato con Caspofungina (50 mg/die), il 33% con Voriconazolo e.v. (4 mg/kgx2/die), il 33% con Amphotericina-B (3 mg/kg/die).

Tabella 1 - Distribuzione per agente etiologico dei 20 casi di IFD in Onco-ematologia adulti

Agente eziologico	N° casi	%
Lieviti (13)		
<i>Candida spp</i>	11	55
<i>G.capitatum</i>	1	5
<i>C.neoformans</i>	1	5
Funghi filamentosi (7)		
<i>Aspergillus spp</i>	6	30
<i>Zygomycetes spp</i>	1	5
TOTALE	20	100

Figura 1 - Distribuzione dei lieviti isolati dai 13 casi di fungemia in Onco-ematologia adulti



Considerazioni

Un primo dato su cui occorre soffermarsi è la maggiore segnalazione di infezioni micotiche sostenute da lieviti piuttosto che da muffe (65 vs 35%), dato non confermato dalla letteratura che, invece, riporta più segnalazioni di micosi da funghi filamentosi (4,5). Probabilmente è necessario attivare una più stretta collaborazione con il laboratorio di microbiologia per l'impiego di markers che consentano la formulazione di un giudizio diagnostico corretto e tempestivo (7). Significativo, in ogni caso, è apparso il contributo del Laboratorio di microbiologia per l'individuazione del criterio micologico indiretto (galattomannano) indispensabile per la formulazione del giudizio diagnostico di infezione *propable* (8). In molte realtà cliniche, infatti, non è praticabile la strada dell'accertamento colturale da sito sterile o mediante valutazione istocitopatologica.

La seconda osservazione attiene alla maggiore incidenza di *C. non albicans* (dato conforme alla letteratura) (4,5) e, tra queste, *C. parapsilosis*, verosimilmente in

ragione dell'alta percentuale di pazienti con CVC: è nota, infatti, l'associazione tra CVC ed infezione da *C. parapsilosis* catetere-correlata. L'eterogeneità della casistica per patologia di base, fase della malattia, linee di chemioterapia utilizzate, età, pur non consentendo di rilevare i fattori di rischio (6), evidenzia comunque che la maggior parte dei pazienti con diagnosi di IFD erano affetti da LAM, portatori di CVC e presentavano una neutropenia prolungata. Inoltre, pur considerando il breve periodo di osservazione e quindi anche il limitato ed eterogeneo numero di casi riportati, l'atteggiamento terapeutico antimicotico è stato assunto quasi sempre in ottemperanza alle linee guida ECIL 2007 (9) e IDSA 2008 (10).

Gli studi epidemiologici locoregionali e la continua integrazione tra clinici ed esperti di diagnostica microbiologica e strumentale può contribuire sicuramente a ottimizzare il management clinico-terapeutico dei pazienti affetti da emopatie maligne ad elevato rischio di infezioni fungine.

Bibliografia

1. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2007;78:275-283.
2. Cordonnier C, Pautas C, Maury S et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. *CID* 2009; 48:1042-51.
3. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al. Galactomannan and Computed Tomography-Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. *CID* 2005; 41:1242-50.
4. Pagano L, Caira M, Candoni et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91:1068-1075.
5. Pagano L, Caira M, Nosari A et al. Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B-2004 Study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *CID* 2007; 45:1161-70.
6. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000;110:273-84.
7. Marr KA, Balajie SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190:641-9.
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *CID* 2008; 46:1813-21.
9. Cordonnier C, Calandra T, Meunier F. Guidelines from the First European Conference on Infections in leukaemia: ECIL1. *EJC* 2007; Supplements 5:2-59.
10. Walsh TJ, Anaissie E, Denning DW et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2008; 46:327-60.

Desidero innanzi tutto esprimere la mia gratitudine a tutti i colleghi che, con notevole sforzo e ammirevole impegno, hanno permesso la realizzazione di questo Progetto. Grazie a loro ed a tutto il personale afferente ai Centri ospedalieri della nostra regione, è stato possibile creare una rete di sorveglianza attiva che, nonostante le iniziali difficoltà di avvio del progetto, ha delineato in Puglia un quadro epidemiologico delle micosi invasive molto significativo ed ha messo in evidenza le modalità della loro gestione nelle diverse realtà nosocomiali.

La Regione Puglia è sempre stata molto attenta e critica nei confronti delle infezioni nosocomiali, a tal punto che annualmente effettua studi di prevalenza in tutti gli ospedali dislocati sul territorio. Tuttavia, da queste indagini a tutt'oggi non è stato possibile definire la reale diffusione delle infezioni micotiche perché l'analisi delle cartelle cliniche (così come quelle delle SDO) non consente di evincere il tipo di infezione (certa/probabile/possibile) né l'agente etiologico (lieviti o funghi filamentosi) o la specie responsabile.

Il progetto Aurora ha permesso non solo di creare una rete di sorveglianza che ha colmato in parte questo vuoto e che consentirà di approfondire ulteriori aspetti del problema in ciascuna realtà territoriale, ma ha sottolineato che le micosi sono ancora patologie sottostimate e sottovalutate. Questo dato è in accordo con altri studi condotti in Italia ed in Europa, dove la mancanza di un sistema centralizzato di sorveglianza paragonabile a quello americano fa sì che non si conosca la reale incidenza di tali malattie. È noto, infatti, che le informazioni attualmente disponibili provengono da studi riguardanti per lo più una specifica tipologia di paziente oppure singoli ospedali, dove spesso sono impiegati criteri e metodi diagnostici non sempre confrontabili.

Alla luce dei risultati emersi dal Progetto Aurora, possiamo affermare che l'89,8% delle IFD rilevate in Puglia sono sepsi sostenute da lieviti appartenenti al genere *Candida*, in gran parte diagnosticate in pazienti ricoverati nelle ICU (42,4%). I funghi filamentosi sono stati riscontrati nel 7,4% dei casi e sono per lo più riportabili al genere *Aspergillus*. Secondo le definizioni fornite dall'EORTC/MDS, nel nostro studio le infezioni da lieviti possono essere considerate infezioni certe, mentre quelle da funghi filamentosi, fatta eccezione per un caso di scedosporiosi ed uno di zigomicosi, sono considerate probabili nell'87,5% dei casi.

Nell'ambito del Progetto Aurora è stato effettuato anche uno studio sugli antigeni circolanti e sulla titolazione degli anticorpi specifici con eventuale sierconversione. Al momento, questi dati non sono disponibili perché la loro valutazione presenta diverse difficoltà legate al fatto che non sempre è stato possibile rispettare il calendario dei prelievi, il che rende complessa l'interpretazione dei risultati.

Inoltre, deve essere conclusa la valutazione delle sensibilità *in vitro* effettuate sui ceppi isolati nel corso dello studio e che sarà confrontata con il metodo di riferimento standard (CLSI).

In conclusione, considerato che la sorveglianza attiva è senza dubbio la migliore strategia per il controllo delle micosi profonde, ci auguriamo che il progetto Aurora abbia fornito il giusto *input* per promuovere un controllo più accurato nei reparti a rischio e per favorire l'istituzione di una rete sempre più capillare in grado di coinvolgere anche altre realtà territoriali.

Mi fa piacere chiudere con una frase di Libero Ajello, noto micologo e caro amico scomparso qualche anno fa: "*L'epidemiologia delle micosi segue la distribuzione geografica dei micologi*". Facciamo in modo che questa realtà cambi, per cui... THINK FUNGUS!

Maria Teresa Montagna
Coordinatore Regionale del Progetto



MYCAMINE[®]

micafungina

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. Mycamine 50 mg polvere per soluzione per infusione. Mycamine 100 mg polvere per soluzione per infusione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Mycamine 50 mg polvere per soluzione per infusione. Ciascun flaconcino contiene 50 mg di micafungin (come sale sodico). Dopo ricostituzione ogni ml contiene 10 mg di micafungin (come sale sodico). Eccipienti: ogni flaconcino da 50 mg contiene 200 mg di lattosio. Mycamine 100 mg polvere per soluzione per infusione. Ciascun flaconcino contiene 100 mg di micafungin (come sale sodico). Dopo ricostituzione ogni ml contiene 20 mg di micafungin (come sale sodico). Eccipienti: ogni flaconcino da 100 mg contiene 200 mg di lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Polvere per soluzione per infusione. Polvere compatta bianca. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Mycamine è indicata per: adulti, adolescenti ≥ 16 anni di età e anziani - Trattamento della candidosi invasiva. - Trattamento della candidosi esofagea in pazienti per i quali sia appropriata una terapia endovenosa. - Profilassi delle infezioni da *Candida* in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/μl) per 10 o più giorni. Bambini (inclusi neonati) e adolescenti < 16 anni di età - Trattamento della candidosi invasiva. - Profilassi dell'infezione da *Candida* in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/μl) per 10 o più giorni. La decisione di utilizzare Mycamine deve tenere conto del rischio potenziale di sviluppare tumori epatici (vedere paragrafo 4.4). Mycamine deve perciò essere usata solo se l'utilizzo di altri antifungini non è appropriato. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Deve essere prestata attenzione alle linee guida ufficiali/nazionali sull'utilizzo appropriato degli agenti antifungini. Il trattamento con Mycamine deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione delle infezioni fungine. Prima di iniziare la terapia devono essere acquisiti dei campioni per colture fungine e per altri esami di laboratorio pertinenti (inclusa l'istopatologia) allo scopo di isolare e identificare gli organismi che sono causa della patologia. La terapia può essere iniziata prima che siano noti i risultati delle colture e degli altri esami di laboratorio. Tuttavia, una volta che tali risultati si rendano disponibili, la terapia antifungina deve essere aggiustata di conseguenza. La posologia di Mycamine dipende dal peso corporeo del paziente in base alle seguenti tabelle:

Uso in pazienti adulti, adolescenti ≥ 16 anni di età e anziani.

Indicazione	Peso corporeo > 40 kg	Peso corporeo ≤ 40 kg
Trattamento della candidosi invasiva	100 mg/die*	2 mg/kg/die*
Trattamento della candidosi esofagea	150 mg/die	3 mg/kg/die
Profilassi delle infezioni da <i>Candida</i>	50 mg/die	1 mg/kg/die

*Se la risposta del paziente è inadeguata, cioè in mancanza di modificazione degli esami colturali o in assenza di miglioramento delle condizioni cliniche, la dose può essere aumentata a 200 mg/die in pazienti di peso > 40 kg, oppure a 4 mg/kg/die in pazienti di peso ≤ 40 kg.

Durata del trattamento. Candidosi invasiva: la durata del trattamento per le infezioni da *Candida* deve essere di minimo 14 giorni. Il trattamento antifungino deve continuare per almeno una settimana dopo che si sono ottenute 2 conseguenti colture ematiche negative e **dopo** la risoluzione dei segni clinici e dei sintomi di infezione. Candidosi esofagea: per il trattamento della candidosi esofagea, Mycamine deve essere somministrato per almeno una settimana dopo la risoluzione dei segni clinici e dei sintomi. Profilassi delle infezioni da *Candida*: per la profilassi delle infezioni da *Candida*, Mycamine deve essere somministrato per almeno una settimana dopo il ripristino dei valori relativi ai neutrofili.

Uso in bambini (inclusi neonati) e adolescenti < 16 anni di età.

Indicazione	Peso corporeo > 40 kg	Peso corporeo ≤ 40 kg
Trattamento della candidosi invasiva	100 mg/die*	2 mg/kg/die*
Profilassi delle infezioni da <i>Candida</i>	50 mg/die	1 mg/kg/die

* Se la risposta del paziente non è adeguata, cioè in mancanza di modificazione degli esami colturali o in assenza di miglioramento delle condizioni cliniche, la dose può essere aumentata a 200 mg/die in pazienti di peso > 40 kg, oppure a 4 mg/kg/die in pazienti di peso ≤ 40 kg.

Durata del trattamento. Candidosi invasiva: la durata del trattamento per le infezioni da *Candida* deve essere di minimo 14 giorni. Il trattamento antifungino deve continuare per almeno una settimana dopo che si sono ottenute 2 conseguenti colture ematiche negative e **dopo** la risoluzione dei segni clinici e dei sintomi di infezione. Profilassi delle infezioni da *Candida*: per la profilassi delle infezioni da *Candida*, Mycamine deve essere somministrato per almeno una settimana dopo il ripristino dei valori relativi ai neutrofili. L'esperienza sull'uso di Mycamine nei pazienti di età inferiore ai 2 anni è limitata. Genere/Razza. Non sono richiesti aggiustamenti della dose in base al genere o alla razza (vedere paragrafo 5.2). Utilizzo nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Non sono richiesti aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Non sono attualmente disponibili dati sull'uso di Mycamine in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, quindi il suo uso non è consigliato in tali pazienti (vedere paragrafo 4.4). Utilizzo nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Non sono richiesti aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2). Dopo ricostituzione e diluizione, la soluzione deve essere somministrata tramite infusione endovenosa nell'arco di circa 1 ora. Infusioni eseguite in tempo più rapido possono causare frequenti reazioni istamino-mediate. Per le istruzioni di ricostituzione vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

Effetti epatici.

Nei ratti si è osservato lo sviluppo di focolai di epatociti alterati (FAH) e di tumori epatocellulari dopo un periodo di trattamento di 3 mesi o maggiore. Nei ratti la soglia presunta per lo sviluppo di tumori è approssimativamente all'interno dell'intervallo di esposizione clinica. La rilevanza di questo risultato per l'uso terapeutico nei pazienti non può essere esclusa. Le funzionalità epatiche devono essere attentamente monitorate durante il trattamento con micafungin. Per minimizzare il rischio di rigenerazione indotta e la potenziale successiva formazione di tumori epatici, in presenza di persistenti e significativi aumenti di ALT/AST, si consiglia un'interruzione precoce del trattamento. Il trattamento con micafungin deve essere condotto eseguendo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio, in particolare nel caso di pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica o con patologie epatiche croniche note per rappresentare una condizione preneoplastica quali fibrosi epatica avanzata, cirrosi, epatite virale, patologie epatiche neonatali o alterazioni enzimatiche congenite oppure in pazienti che stiano ricevendo terapie concomitanti che includano proprietà epatotossiche e/o genotossiche.

Il trattamento con micafungin è stato associato a una significativa compromissione della funzionalità epatica (aumento di ALT, AST o bilirubina totale > 3 volte l'ULN) sia nei volontari sani che nei pazienti. Per alcuni pazienti sono state riportate disfunzioni epatiche più gravi, epatiti o insufficienza epatica, inclusi casi fatali. I pazienti pediatrici < 1 anno di età possono essere maggiormente soggetti a danni epatici (vedere paragrafo 4.8). Non sono disponibili dati sufficienti relativi alla farmacocinetica di micafungin in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Nel corso della somministrazione con micafungin possono verificarsi reazioni anafilattoidi compreso lo shock anafilattico. Se si verificano tali reazioni, l'infusione di micafungin deve essere sospesa e deve essere somministrato un trattamento adeguato. In pazienti trattati con micafungin sono stati riportati casi rari di emolisi compresa emolisi acuta endovascolare o anemia emolitica. Pazienti che sviluppano evidenze cliniche o analitiche di emolisi in corso di terapia con micafungin devono essere attentamente monitorati per l'eventuale riscontro del peggioramento delle condizioni ed è necessario valutare se continuare la terapia con micafungin in base al rapporto rischio/beneficio. Micafungin può causare problemi renali, insufficienza renale e test di funzionalità renale anomali. I pazienti devono essere attentamente monitorati per evidenziare un eventuale peggioramento della funzionalità renale. L'incidenza di alcune reazioni avverse è stata riscontrata essere più alta nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti adulti (vedere paragrafo 4.8). Questo medicinale per uso endovenoso contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. Micafungin ha un basso potenziale di interazione con medicinali metabolizzati dalle vie mediate attraverso il CYP3A. Sono stati condotti studi di interazione con farmaci in soggetti sani per valutare il potenziale di interazione tra micafungin e micofenolato mofetile, ciclosporina, tacrolimus, prednisolone, sirolimus, nifedipina, fluconazolo, ritonavir, rifampicina, itraconazolo, voriconazolo e amfotericina B. In tali studi non è stata evidenziata alcuna alterazione della farmacocinetica di micafungin. Non sono necessari aggiustamenti della dose di micafungin quando tali farmaci vengono somministrati in concomitanza. L'esposizione (AUC) a itraconazolo, sirolimus e nifedipina è risultata lievemente aumentata in presenza di micafungin (22%, 21% e 18%, rispettivamente). Pazienti in terapia con sirolimus, nifedipina o itraconazolo in associazione a Mycamine devono essere monitorati per la tossicità degli stessi, e il dosaggio di sirolimus, nifedipina o itraconazolo deve essere ridotto, se necessario. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Non vi sono dati riguardanti l'uso di micafungin in donne in gravidanza. In studi condotti su animali micafungin ha attraversato la barriera placentare ed è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Mycamine non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità. Non è noto se micafungin sia escreto nel latte materno umano. Studi sugli animali hanno mostrato che micafungin viene escreto nel latte materno. La decisione di continuare o interrompere l'allattamento o di continuare o interrompere la terapia con Mycamine deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio portato dalla terapia con Mycamine per la madre. Negli studi su animali è stata osservata tossicità a livello testicolare (vedere paragrafo 5.3). Negli esseri umani micafungin può influenzare la fertilità maschile. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque possono verificarsi reazioni avverse che potrebbero influenzare l'abilità di guidare e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). **4.8 Effetti indesiderati.** Il profilo di sicurezza di micafungin si basa su dati derivanti dal trattamento di 3028 pazienti con micafungin durante gli studi clinici: 2002 pazienti affetti da infezioni da *Candida* (comprensive candidemia, candidosi invasiva e candidosi esofagea), 375 pazienti affetti da aspergillosi invasive (principalmente infezioni refrattarie) e 651 pazienti trattati per la profilassi di infezioni sistemiche fungine. I pazienti trattati con micafungin durante gli studi clinici costituiscono una popolazione di pazienti in condizioni critiche con l'esigenza di assumere una molteplicità di medicinali, compresi chemioterapie antitumorali, potenti immunosoppressori sistemici e antibiotici ad ampio spettro. I pazienti trattati presentavano un'ampia gamma di condizioni concomitanti complesse quali tumori ematologici e infezioni da HIV, oppure erano pazienti trapiantati, e/o ricoverati in terapia intensiva. I pazienti trattati con micafungin per profilassi erano pazienti ad alto rischio di infezioni fungine, in procinto di ricevere un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplant – HSCT). Nel complesso il 32,2% dei pazienti ha riscontrato reazioni avverse da farmaco. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state nausea (2,8%), aumento della fosfatasi alcalina nel sangue (2,7%), flebite (2,5%, principalmente in pazienti affetti da HIV con accesso venoso periferico), vomito (2,5%) e aumento dell'aspartato aminotransferasi (2,3%). I dati di tollerabilità non hanno presentato differenze clinicamente significative se analizzati per genere o razza. Nella seguente tabella sono elencate le reazioni avverse in accordo alla classificazione per sistemi e organi ed alla terminologia MedDRA. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia, neutropenia, anemia	Pancitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, ipoalbuminemia	Anemia emolitica, emolisi (vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi del sistema immunitario		Reazione anafilattica/anafilattoide (vedere paragrafo 4.4), ipersensibilità		
Patologie endocrine		Iperidrosi		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipopotassiemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia	Iponatremia, iperpotassiemia, ipofosfatemia, anoressia		
Disturbi psichiatrici		Insonnia, ansietà, confusione		

Classificazione per sistemi ed organi	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Sonnolenza, tremori, capogiro, disgeusia		
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni, bradicardia		
Patologie vascolari	Flebite	Ipotensione, ipertensione, vampate		Shock
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale	Dispepsia, costipazione		
Patologie epatobiliari	Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento della aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, incremento della bilirubina ematica (incluso iperbilirubinemia), alterazioni dei test di funzionalità epatica	Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4), aumento della gammaglutamiltransferasi, ittero, colestasi, epatomegalia, epatite		Danni epatocellulari inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash	Orticaria, prurito, eritema		
Patologie renali e urinarie		Aumento della creatinina ematica, aumento della concentrazione di urea nel sangue, peggioramento dell'insufficienza renale		Compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4), insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, brividi	Trombosi al sito di iniezione, infiammazione al sito di infusione, dolore al sito di iniezione, edema periferico		
Esami diagnostici		Aumento della lattatodeidrogenasi nel sangue		

Possibili sintomi di tipo allergico. Durante gli studi clinici sono stati riportati sintomi quali rash e brividi. La maggioranza di essi è stata di intensità da lieve a moderata e non ha limitato il trattamento. Reazioni gravi (ad es. reazione anafilattoide 0,2%, 6/3028) non sono state comunemente riportate nel corso di terapia con micafungin e solo in pazienti con gravi condizioni preesistenti (ad es. AIDS avanzato, tumori) che richiedevano molteplici terapie concomitanti. **Reazioni avverse epatiche.** L'incidenza complessiva delle reazioni avverse epatiche riscontrata negli studi clinici in pazienti trattati con micafungin è stata dell'8,6% (260/3028). La maggior parte delle reazioni avverse epatiche sono state di intensità da lieve a moderata. Le reazioni più frequenti sono state l'aumento di AP (2,7%), AST (2,3%), ALT (2,0%), bilirubina ematica (1,6%) e l'alterazione dei test di funzionalità epatica (1,5%). Un basso numero di pazienti (1,1%; 0,4% gravi) hanno interrotto il trattamento a causa di effetti epatici. Si sono verificati rari casi di grave disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4). **Reazioni al sito di iniezione.** Nessuna delle reazioni avverse al sito di iniezione risultava essere tale da limitare il trattamento. **Pazienti pediatrici.** L'incidenza di alcune reazioni avverse (elencate nella tabella più sotto) è risultata maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti. Inoltre, i pazienti pediatrici < 1 anno di età incorrono con una frequenza due volte maggiore in un aumento di ALT, AST e AP rispetto a pazienti pediatrici più grandi (vedere paragrafo 4.4). La ragione più probabile per queste differenze è stata la differenza nelle condizioni di fondo se paragonate agli adulti o ai pazienti pediatrici più grandi tenuti sotto osservazione negli studi clinici. Al momento di ingresso nello studio, la proporzione di pazienti pediatrici sofferenti di neutropenia era diverse volte più alta che nei pazienti adulti (40,2% e 7,3% rispettivamente in bambini e adulti), come pure l'HSCT allogenico (29,4% e 13,4% rispettivamente) e la presenza di tumori ematologici (29,1% e 8,7% rispettivamente). **Patologie del sistema emolinfopoietico: comune:** trombocitopenia. **Patologie cardiache: comune:** tachicardia. **Patologie vascolari: comune:** ipertensione, ipotensione. **Patologie epatobiliari: comune:** iperbilirubinemia, epatomegalia. **Patologie renali e urinarie: comune,** insufficienza renale acuta, aumento della concentrazione di urea nel sangue. **4.9 Sovradosaggio.** Dosi giornaliere ripetute fino a 8 mg/kg (dose massima totale 896 mg) sono state somministrate nel corso degli studi clinici in pazienti adulti senza che fosse segnalata una tossicità che limitasse il dosaggio. Un caso di sovradosaggio pari a 7,8 mg/kg/die per 7 giorni è stato segnalato in un neonato. Non sono state osservate reazioni avverse associate con questa dose elevata. Non vi è esperienza di sovradosaggio di micafungin. In caso di sovradosaggio, devono essere somministrati misure di supporto generali e un trattamento sintomatico. Micafungin è altamente legato alle proteine plasmatiche e non è dializzabile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.** **5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: altri antimicotici per uso sistemico, codice ATC: J02AX05. **Meccanismo d'azione.** Micafungin inibisce in maniera non competitiva la sintesi dell'1,3-β-D-glucano, un componente essenziale della parete cellulare fungina. 1,3-β-D-glucano non è presente nelle cellule di mammifero. Micafungin dimostra attività fungicida nei confronti della maggior parte di specie di *Candida* e inibisce in maniera importante ed efficace la crescita delle ife delle specie di *Aspergillus*. **Relazione PK/PD.** In un modello murino di aspergillosi polmonare (immunosoppressione con idrocortisone, infezione endonasale con *Aspergillus fumigatus*) è stata riscontrata una interazione additiva o sinergica della farmacodinamica di micafungin e amfotericina B. **Meccanismo(i) di resistenza.** Come per tutti gli agenti antimicrobici, sono stati riportati casi di ridotta sensibilità e resistenza e non può essere esclusa resistenza crociata con altre echinocandine. Ridotta sensibilità alle echinocandine è stata associata con mutazioni nel gene Fks1 che codifica per la subunità maggiore della glucano sintasi. **Con-**

centrazione-limite di sensibilità (breakpoint). I test di sensibilità sono stati effettuati, con modifiche, in accordo ai metodi previsti dal Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) M27-A2 (per le specie di *Candida*) e M38-A (per le specie di *Aspergillus*), rispettivamente. Ad oggi, non sono state stabilite tecniche standardizzate per misurare la sensibilità degli inibitori della sintesi dell'1,3-β-D-glucano e i risultati dei test di sensibilità non hanno necessariamente una correlazione con il risultato clinico. Sebbene non siano stati stabiliti valori di breakpoint della MIC per le echinocandine, una MIC ≤ 2 mg/l include > 99% di tutte le specie di *Candida* isolate in clinica senza escluderne alcuna e rappresenta una concentrazione che è facilmente mantenuta nell'intervallo posologico. Infezioni causate da specie di *Candida* che si trovino in questo intervallo di MIC è probabile che rispondano alla terapia. La prevalenza della resistenza può variare geograficamente e col tempo per le specie selezionate e sono auspicabili informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Queste informazioni sono solo una guida riguardo la probabilità che i microrganismi possano essere o meno sensibili a micafungin. Dove è possibile, le informazioni sull'intervallo di resistenza acquisita ai singoli microrganismi in Europa sono indicate fra parentesi.

Specie solitamente sensibili [intervallo di MIC in Europa, mg/l] *Candida albicans* [0,007-0,25]. *Candida glabrata* [0,007-0,12]. *Candida tropicalis* [0,007-0,12]. *Candida krusei* [0,015-0,12]. *Candida kefyr* [0,03-0,06]. *Candida parapsilosis* [0,12-2]. *Candida guilliermondii* [0,5]. *Candida lusitanae* [0,12-0,25]. *Candida* spp. [0,015-0,5] (comprese *C. famata*, *C. dubliniensis*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*, *C. rugosa*, *C. stellatoidea* e *C. zeylanoides*). *Aspergillus fumigatus*. *Aspergillus flavus*. *Aspergillus niger*. *Aspergillus terreus*. *Aspergillus nidulans*. *Aspergillus versicolor*. La forma miceliale di funghi dimorfici (per es. *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*). Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema. Nessuna. Organismi che presentano resistenza intrinseca. *Cryptococcus* spp. *Pseudoallescheria* spp. *Scedosporium* spp. *Fusarium* spp. *Trichosporon* spp. *Zygomycetes* spp.

Informazioni provenienti da studi clinici. *Candidemia e Candidosi invasiva*: micafungin (100 mg/die o 2 mg/kg/die) si è dimostrato meglio tollerato e con la stessa efficacia di amfotericina B liposomiale (3 mg/kg) quale trattamento di prima linea della candidemia e della candidosi invasiva in uno studio di non inferiorità, randomizzato, in doppio cieco, multinazionale. Micafungin e amfotericina B liposomiale sono state somministrate per una durata mediana del trattamento di 15 giorni (intervallo: da 4 a 42 giorni nei pazienti adulti; da 12 a 42 giorni nei bambini). Nei pazienti adulti è stata dimostrata non inferiorità e risultati simili sono stati dimostrati per la sottopopolazione pediatrica (inclusi neonati e neonati prematuri). I risultati di efficacia erano in accordo, e non dipendevano dalla specie di *Candida* all'origine dell'infezione, dal sito primario di infezione e dalla condizione di neutropenia (vedere Tabella). Durante il trattamento, micafungin ha dimostrato, rispetto all'amfotericina B liposomiale, una riduzione inferiore del picco medio nella velocità di filtrazione glomerulare stimata ($p < 0,001$) e una minore incidenza di reazioni correlate all'infusione ($p = 0,001$).

Successo globale di trattamento nel gruppo "per protocollo", studio sulla candidosi invasiva

	Micafungin		Amfotericina B liposomiale		Differenza % [95% IC]
	N	n (%)	N	n (%)	
Pazienti adulti					
Successo globale di trattamento	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9; 6,1] †
<i>Successo globale di trattamento in base alle condizioni di neutropenia</i>					
Neutropenia all'inizio del trattamento	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3; 6,7] ‡
Assenza di neutropenia all'inizio del trattamento	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Pazienti pediatrici					
Successo globale di trattamento	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3; 11,9] §
< 2 anni di età	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Neonati prematuri	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Neonati (da 0 giorni a < 4 settimane)	7	7 (100)	5	4 (80)	
Da 2 a 15 anni di età	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	

Successo globale di trattamento combinato per pazienti adulti e pediatrici per specie di *Candida*

	Micafungin		Amfotericina B liposomiale		Differenza % [95% IC]
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Specie non- <i>albicans</i> [¶] : tutte	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

† Differenza nel successo globale di trattamento tra le percentuali dei gruppi micafungin e amfotericina B liposomiale e relativo intervallo di confidenza al 95% (α a due code con approssimazione alla distribuzione normale standardizzata). ‡ Aggiustato per lo stato di neutropenia: endpoint primario. § Il campione della popolazione pediatrica non aveva una numerosità tale da permettere l'analisi di non inferiorità. ¶ Efficacia clinica è stata anche osservata (< 5 pazienti) nelle seguenti specie di *Candida*: *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* e *C. dubliniensis*.

Candidosi esofagea: in uno studio randomizzato in doppio cieco che ha messo a confronto micafungin con fluconazolo nel trattamento di prima linea della candidosi esofagea, 518 pazienti hanno ricevuto almeno una dose singola del farmaco in studio. La durata mediana del trattamento è risultata essere di 14 giorni, e la mediana della dose media giornaliera è stata di 150 mg per micafungin ($n = 260$) e di 200 mg per fluconazolo ($n = 258$). Un grado endoscopico 0 (diagnosi di guarigione su base endoscopica) alla fine del trattamento è stato osservato nell'87,7% (228/260) e nell'88,0% (227/258) dei pazienti nel gruppo di micafungin e fluconazolo rispettivamente (IC al 95% per la differenza: [-5,9%, 5,3%]). Il limite inferiore di IC al 95% era al di sopra del margine predefinito di non-inferiorità del -10%, cosa che dimostra la non-inferiorità. La natura e l'incidenza degli eventi avversi erano simili fra i due gruppi in trattamento. *Profilassi*: micafungin

si è dimostrato più efficace di fluconazolo per la profilassi di infezioni fungine invasive in pazienti ad alto rischio di sviluppo di infezioni fungine sistemiche (pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche [HCT] in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico). Il successo del trattamento è stato definito quale assenza di una infezione sistemica fungina comprovata, probabile o presunta al termine del trattamento e l'assenza di un'infezione sistemica fungina comprovata o probabile al termine dello studio. La maggior parte dei pazienti (97%, n = 882) manifestavano neutropenia all'inizio del trattamento (< 200 neutrofilii/ μ l). La neutropenia si è mantenuta per una mediana di 13 giorni. Si è utilizzata una dose fissa di 50 mg (1,0 mg/kg) per micafungin e 400 mg (8 mg/kg) per fluconazolo. La durata media del trattamento è stata di 19 giorni per micafungin e 18 giorni per fluconazolo nella popolazione adulta (n = 798) e di 23 giorni per entrambi i gruppi di trattamento nella popolazione pediatrica (n = 84). La percentuale di successo del trattamento è risultata essere più alta in maniera statisticamente significativa per micafungin rispetto a fluconazolo (1,6% contro 2,4% in caso di infezioni intercorrenti). Infezioni intercorrenti da *Aspergillus* sono state osservate in 1 paziente contro 7 e infezioni intercorrenti da *Candida* (*breakthrough infections*) comprovate o probabili sono state osservate in 4 pazienti contro 2, nel gruppo micafungin e nel gruppo fluconazolo rispettivamente. Altre infezioni intercorrenti erano causate da *Fusarium* (1 e 2 pazienti, rispettivamente) e *Zygomycetes* (1 e 0 pazienti, rispettivamente). La natura e l'incidenza delle reazioni avverse erano simili tra i gruppi di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche.

Assorbimento.

Micafungin è un farmaco somministrato per via endovenosa. La farmacocinetica di micafungin è lineare per un intervallo di dosi giornaliere da 12,5 mg a 200 mg e da 3 mg/kg a 8 mg/kg. Non ci sono evidenze di accumulo sistemico dopo somministrazioni ripetute e lo *steady-state* è raggiunto generalmente in 4-5 giorni.

Distribuzione.

In seguito a somministrazione endovenosa le concentrazioni di micafungin declinano in maniera biesponenziale. Il farmaco viene rapidamente distribuito nei tessuti. Nella circolazione sistemica il legame alle proteine plasmatiche di micafungin è esteso (> 99%) soprattutto con l'albumina. Il legame con l'albumina è indipendente dalla concentrazione di micafungin (10-100 μ g/ml). Il volume di distribuzione allo *steady-state* (Vss) è risultato essere approssimativamente di 18-19 litri.

Metabolismo.

Micafungin immodificato è la molecola principale presente nella circolazione sistemica. È stato dimostrato che micafungin viene metabolizzato in diversi composti; di questi, i metaboliti di micafungin M-1 (forma catecolica), M-2 (forma metossilica di M-1) e M-5 (idrossilazione di una catena laterale) sono stati identificati nella circolazione sistemica. L'esposizione a tali metaboliti è bassa e nessuno di essi contribuisce all'efficacia terapeutica complessiva di micafungin. Nonostante micafungin sia un substrato per il CYP3A *in vitro*, l'idrossilazione da parte del CYP3A non rappresenta la principale via metabolica di micafungin *in vivo*.

Eliminazione ed escrezione.

L'emivita media terminale è approssimativamente di 10-17 ore e si mantiene invariata attraverso le dosi fino a 8 mg/kg e dopo somministrazione singola e ripetuta. La clearance totale è risultata essere di 0,15-0,3 ml/min/kg nei soggetti sani e nei pazienti adulti e non dipende dalla dose dopo somministrazione singola e ripetuta. In seguito a singola somministrazione endovenosa di ¹⁴C-micafungin (25 mg) a volontari sani, l'11,6% della radioattività è stato ritrovato nelle urine e il 71,0% nelle feci nell'arco di 28 giorni. Questi dati indicano che l'eliminazione di micafungin è principalmente non renale. Nel plasma, i metaboliti M-1 e M-2 sono stati rilevati solo in tracce, mentre il metabolita M-5, il metabolita presente in quantità maggiore, rappresentava un totale pari al 6,5% della molecola originaria.

Popolazioni speciali.

Pazienti pediatrici:

nei pazienti pediatrici i valori di AUC sono risultati proporzionali alla dose all'interno dell'intervallo di dosi di 0,5-4 mg/kg. La clearance è risultata essere influenzata dall'età, con valori medi di circa 1,3 volte maggiori nei bambini più piccoli (2-11 anni) rispetto a quelli dei bambini più grandi (12-17 anni). I bambini più grandi avevano valori di clearance simili a quelli determinati nei pazienti adulti. La clearance media nei neonati prematuri (età gestazionale di circa 26 settimane) è approssimativamente 5 volte maggiore di quella degli adulti.

Anziani:

quando somministrato come infusione singola di 50 mg in 1 ora, la farmacocinetica di micafungin nell'anziano (età 66-78 anni) era simile a quella nei soggetti giovani (20-24 anni). Non sono necessari aggiustamenti della dose negli anziani.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica:

in uno studio eseguito su pazienti aventi insufficienza epatica moderata (punteggio Child-Pugh di 7-9), (n = 8), la farmacocinetica di micafungin non ha mostrato significative differenze rispetto a quella osservabile nei soggetti sani (n = 8). Perciò, non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. La farmacocinetica di micafungin non è stata studiata in pazienti con grave insufficienza epatica.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

una compromissione renale grave (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] < 30 ml/min) non influisce significativamente sulla farmacocinetica di micafungin. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Genere/razza:

genere e razza (caucasica, nera e orientale) non influenzano in maniera significativa i parametri farmacocinetici di micafungin. Non sono necessari aggiustamenti della dose in rapporto al genere e alla razza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza.

Lo sviluppo di focolai di epatociti alterati (FAH) e tumori epatocellulari nei ratti si è rivelato dipendente sia dalla dose sia dalla durata del trattamento con micafungin. Il numero di FAH osservati dopo un periodo di trattamento di 13 settimane o più lungo è rimasto tale dopo un periodo di sospensione di 13 settimane e gli stessi FAH si sono trasformati in tumori epatocellulari durante il seguente periodo libero da trattamenti che copriva l'intero arco di vita dei ratti. Non sono stati condotti studi standard sulla carcinogenicità ma lo sviluppo di FAH è stato valutato in femmine di ratto fino a 20 e 18 mesi dopo l'interruzione di un trattamento di 3 e 6 mesi rispettivamente. In entrambi gli studi l'aumento dell'incidenza/numero dei tumori epatocellulari è stato osservato dopo i periodi di interruzione del trattamento di 18 e 20 mesi sia nel gruppo che aveva utilizzato le alte dosi di 32 mg/kg/die sia nel gruppo che aveva utilizzato basse dosi (sebbene non statisticamente rilevante). L'esposizione plasmatica alla presunta soglia per lo sviluppo dei tumori nel ratto (cioè la dose alla quale non sono rilevati FAH e tumori epatici) era nello stesso intervallo dell'esposizione clinica. La rilevanza del potenziale epatocancerogeno di micafungin per l'utilizzo terapeutico negli esseri umani non è nota. La tossicologia di micafungin in seguito a somministrazioni ripetute endovenose nel ratto e/o nel cane ha evidenziato effetti avversi su fegato, tratto urinario, eritrociti, e organi riproduttivi maschili. I livelli di esposizione a cui tali effetti avversi non si verificano (NOAEL) si sono rivelati essere nello stesso intervallo dei livelli di esposizione clinica o più bassi. Conseguentemente, può essere previsto il verificarsi di questi effetti avversi nell'uso clinico di micafungin su esseri umani. Durante i test standard di farmacologia tossicologica gli effetti di micafungin sul rilascio di istamina e gli effetti cardiovascolari erano manifesti, e, al di sopra di una determinata soglia, sono risultati essere dipendenti dal tempo di infusione. L'ampliamento del tempo di infusione, riducendo il picco di concentrazione plasmatica, sembra diminuire questo effetto. Durante studi di tossicità per dose ripetuta nel ratto i segni di epatotossicità consistevano in un aumento degli enzimi epatici e in cambiamenti degenerativi degli epatociti, accompagnati da segni di rigenerazione compensatoria. Gli effetti sul fegato nel cane sono rappresentati da aumento del peso e ipertrofia centrolobulare, e non sono stati osservati cambiamenti degenerativi degli epatociti. Nel ratto, la vacuolizzazione dell'epitelio pelvico renale così come la vacuolizzazione e l'ispessimento (iperplasia) dell'epitelio vescicale sono stati osservati in studi a dose ripetuta della durata di 26 settimane. In un secondo studio di 26 settimane l'iperplasia delle cellule transizionali della vescica urinaria si è verificata con una incidenza decisamente inferiore. Questi risultati hanno mostrato reversibilità in un periodo di follow-up di 18 mesi. La durata della somministrazione di micafungin in questi studi nel ratto (6 mesi) supera la durata usuale della somministrazione di micafungin nei pazienti (vedere paragrafo 5.1). Micafungin provoca emolisi nel sangue di coniglio *in vitro*. Nel ratto, sono stati osservati segni di anemia emolitica dopo iniezioni in bolo ripetute di micafungin. In studi su somministrazioni ripetute nel cane, non è stata osservata anemia emolitica. Negli studi di tossicità riproduttiva ed evolutiva è stato osservato un ridotto peso dei cuccioli alla nascita. Nei conigli alla dose di 32 mg/kg/die si è verificato un aborto. Ratti maschi trattati per via endovenosa per 9 settimane hanno sviluppato vacuolizzazione delle cellule epiteliali del dotto epididimale, aumento del peso dell'epididimo e riduzione delle cellule spermatiche (del 15%); tuttavia, in studi della durata di 13 e 26 settimane queste modificazioni non sono avvenute. Nel cane adulto sono stati osservati atrofia dei tubuli seminiferi con vacuolizzazione dell'epitelio seminifero e diminuzione degli spermatozoi nell'epididimo in seguito a trattamento prolungato (39 settimane) ma non dopo 13 settimane di trattamento. Nel cane giovane un trattamento di 39 settimane non ha indotto lesioni, alla fine del trattamento, ai testicoli e all'epididimo in maniera dose-dipendente ma, dopo un periodo libero da trattamenti di 13 settimane, si è osservato un incremento dose-dipendente relativo a queste

lesioni nei gruppi in remissione trattati. In studi di fertilità e di evoluzione embrionale precoce nel ratto non sono state osservate compromissioni della fertilità maschile o femminile. Micafungin non è risultato mutageno o clastogenico quando valutato in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo* incluso uno studio *in vitro* sulla sintesi di DNA non programmata che utilizzava epatociti di ratto. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Lattosio monoidrato. Acido citrico anidro (per aggiustare il pH). Sodio idrossido (per aggiustare il pH). **6.2 Incompatibilità.** Questo medicinale non deve essere miscelato o infuso con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. **6.3 Periodo di validità.** Flaconcino non aperto: 3 anni. Concentrato ricostituito in flaconcino: la stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata fino a 48 ore a 25 °C se ricostituito con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione o con glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per infusione. Soluzione per infusione diluita: la stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'uso è stata dimostrata fino a 96 ore a 25 °C se conservata al riparo dalla luce e se diluita con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per infusione o con glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione per infusione. Mycamine non contiene conservanti. Da un punto di vista microbiologico le soluzioni diluite e ricostituite devono essere utilizzate immediatamente. Se non utilizzate immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a temperature pari a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione abbiano avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Flaconcini non aperti: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito e diluito vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flaconcino di vetro di tipo I da 10 ml con tappo di gomma di isoprene-isobutilene (Teflon-laminato) e capsula rimuovibile. Il flaconcino è avvolto con una pellicola protettiva per gli UV. Fornito in confezioni da 1 flaconcino. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Mycamine non deve essere miscelata o infusa insieme ad altri prodotti ad eccezione di quelli indicati di seguito. Mycamine viene ricostituita e diluita a temperatura ambiente e in asepsi come segue: 1. Rimuovere la capsula di plastica dal flaconcino e disinfettare il tappo con alcool. 2. Iniettare lentamente in ciascun flaconcino, lungo la parete interna e in asepsi, 5 ml di cloruro di sodio soluzione per infusione 9 mg/ml (0,9%) oppure di glucosio soluzione per infusione 50 mg/ml (5%) (prelevati da un flacone/sacca da 100 ml). Anche se il concentrato sviluppa schiuma, è necessario porre la massima attenzione per rendere minima la quantità di schiuma generata. Deve essere ricostituito un numero sufficiente di flaconcini di Mycamine per ottenere la dose richiesta in mg (vedi tabella sottostante). 3. Ruotare il flaconcino con delicatezza. NON AGITARE. La polvere si dissolverà completamente. Il concentrato deve essere utilizzato immediatamente. Il flaconcino è monouso. Si prega quindi di eliminare immediatamente il concentrato ricostituito non utilizzato. 4. Aspirare tutto il concentrato, una volta ricostituito, da ciascun flaconcino e trasferirlo nel flacone/sacca da infusione da cui era stato in origine prelevato. La soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata immediatamente. La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione è stata dimostrata per 96 ore a 25 °C se conservata al riparo dalla luce e se diluita come descritto precedentemente. 5. Capovolgere delicatamente il flacone/la sacca da infusione per favorire la dispersione della soluzione diluita ma NON agitare per evitare il formarsi di schiuma. Se la soluzione si presenta torbida o è precipitata, non utilizzarla. 6. Inserire il flacone/la sacca da infusione contenente la soluzione per infusione diluita in una sacca opaca con possibilità di chiusura per proteggerla dalla luce.

Preparazione della soluzione per infusione

Dose (mg)	Flaconcino di Mycamine da utilizzare (mg/flaconcino)	Volume di sodio cloruro (0,9%) o di glucosio (5%) da aggiungere ad ogni flaconcino	Volume (concentrazione) della polvere ricostituita	Infusione standard (portata a 100 ml) Concentrazione finale
50	1 x 50	5 ml	circa 5 ml (10 mg/ml)	0,5 mg/ml
100	1 x 100	5 ml	circa 5 ml (20 mg/ml)	1,0 mg/ml
150	1 x 100 + 1 x 50	5 ml	circa 10 ml	1,5 mg/ml
200	2 x 100	5 ml	circa 10 ml	2,0 mg/ml

Dopo ricostituzione e diluizione, la soluzione deve essere somministrata tramite infusione endovenosa approssimativamente nell'arco di 1 ora. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Astellas Pharma GmbH. Neumarkter Str. 61D-81673 München. Germania. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** EU/1/08/448/001 - 50 mg polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino (vetro) 10 ml AIC n. 038705012/E. EU/1/08/448/002 - 100 mg polvere per soluzione per infusione 1 flaconcino (vetro) 10 ml AIC n. 038705024/E. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** 25/04/2008. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** 09/2008.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

Changing tomorrow



By believing in a brighter future for patients,
we're already CHANGING TOMORROW.

For a patient undergoing treatment, tomorrow can sometimes seem far away. Today, in certain areas of therapy, key medical needs still go unmet, leaving patients dissatisfied. It is those areas that Astellas has made its priority.

As Astellas takes the lead in its chosen fields, the focus remains on the ever-present needs of patients and the people around them. We assure the highest standards in research and development, innovating with both energy and care as we create a different—and better—tomorrow.

www.astellas-europe.co.uk

© December 2008 Astellas Pharma Europe Ltd. CSC0032

ASTELLAS, LEADING LIGHT FOR LIFE, CHANGING TOMORROW and the Star logo are trade marks of Astellas Pharma, Inc. and its related entities.

TRANSPLANTATION
UROLOGY
DERMATOLOGY
ANTI-INFECTIVES

 **astellas**
Leading Light for Life