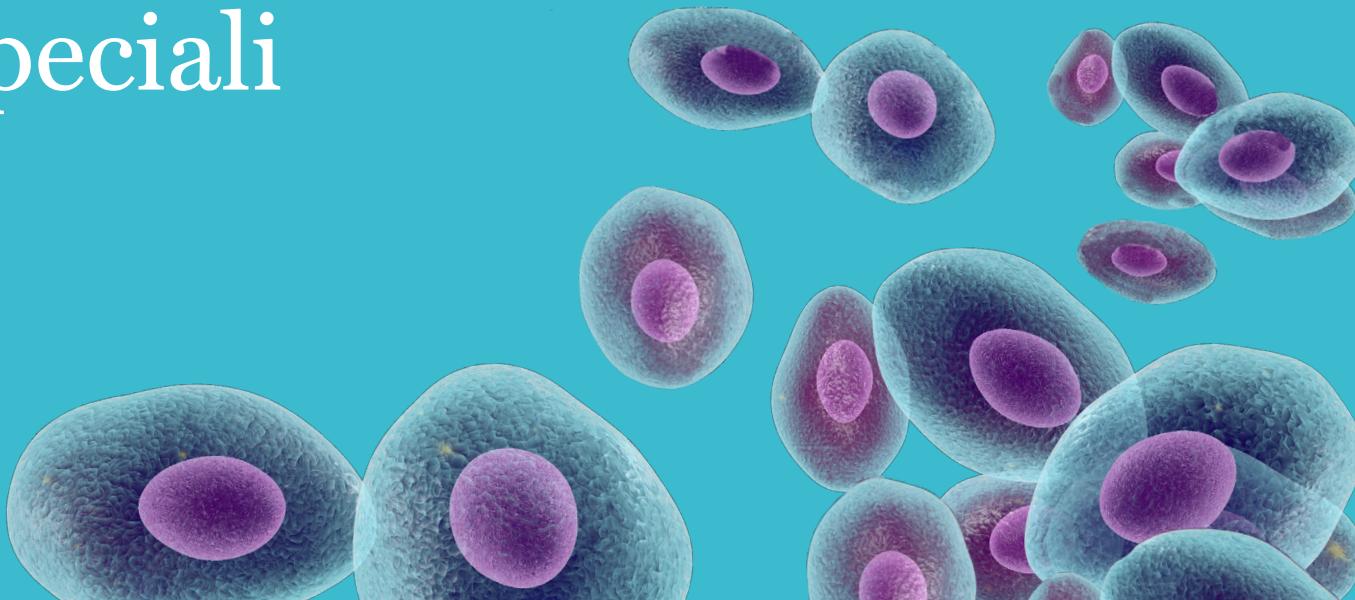


Infezioni fungine invasive

in popolazioni
speciali



Pierluigi Viale



Pierluigi Viale

Infezioni fungine invasive in popolazioni speciali

Pierluigi Viale è professore ordinario di Malattie Infettive presso l'Alma Mater Studiorum,
Università di Bologna

© copyright 2019 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma
Reg. Trib. Roma 2196/78

Progetto grafico: Ulderico Iorillo

Finito di stampare nel mese di luglio 2019 da EuroLit, Roma

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.

Indice

- ⑤ Infezioni fungine invasive: le dimensioni del problema
- ⑩ Candidiasi invasiva
- ⑳ Aspergillosi invasiva
- ⑳ Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*
- ⑳ Mucormicosi
- ⑳ Principi di trattamento
- ⑳ L'armamentario farmacologico
- ⑳ Conclusioni
- ⑳ Riferimenti bibliografici

Infezioni fungine invasive: le dimensioni del problema

Solo recentemente le infezioni fungine invasive sono state prese in considerazione nella loro globalità come un reale problema di sanità pubblica, in particolare quando il Global Action Fund for Fungal Infections ha ipotizzato, in una previsione relativa al prossimo decennio, un numero di decessi non inferiore a quello della tubercolosi [1].

Asserire se tale previsione sia azzardata o meno è difficile, in quanto la valenza epidemiologica delle infezioni fungine è differente da paese a paese, in rapporto sia a variabili ambientali, demografiche e sociali, sia alla qualità dell'assistenza sanitaria.

In effetti, in alcune aree del mondo, peculiari infezioni fungine, quali le micosi da funghi dimorfi, hanno valenza endemica e si configurano come patologie community-acquired di significativa rilevanza epidemiologica; nelle zone dove il controllo dell'infezione da HIV è meno efficace, alcune infezioni fungine strettamente correlate a tale condizione, quali criptococcosi e polmonite da *Pneumocystis jirovecii*, mantengono elevati tassi di incidenza; dove invece sono garantiti livelli assistenziali di massima qualità, altri agenti fungini, in particolare *Candida* spp e *Aspergillus* spp si configurano come uno degli archetipi del rischio infettivo da opportunismo microbico.

Esaustivo è il caso della candidiasi invasiva: il miglioramento della gestione clinica e l'aumentata sopravvivenza dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, la crescente complessità e aggressività della chirurgia addominale, l'uso sempre più esteso del cateterismo venoso centrale in area medica, nei pazienti dializzati e nei soggetti con necessità nutrizionistiche, l'avvento di nuove terapie immunomodulanti, sono solo alcuni dei fattori che hanno contribuito, nel corso degli ultimi decenni, a spostare *Candida* spp dalla nicchia dei patogeni rari, appannaggio di specifiche popolazioni di pazienti, al gruppo

dei microrganismi di massima rilevanza clinica ed epidemiologica in numerosi contesti del rischio infettivo correlato alle organizzazioni sanitarie [2].

Con riferimento all'aspergillosi – tradizionalmente considerata malattia invasiva circoscritta alle popolazioni di pazienti gravemente immunodepressi, prevalentemente ematologici e trapiantati – il suo impatto epidemiologico cambia drasticamente se si prendono in considerazione i soggetti con esposizione cronica a steroidi e, altresì, se si fa riferimento all'intero fenotipo clinico correlato all'infezione aspergillare, comprendente anche l'aspergillosi cronica, l'aspergillosi broncopolmonare allergica e l'asma grave secondaria a sensibilizzazione ad antigeni aspergillari [3].

La stessa pneumocistosi polmonare, a fronte di una considerevole diminuzione di casi AIDS-correlati nei paesi in cui i pazienti hanno accesso alle terapie antiretrovirali, ha raggiunto tassi di incidenza tali da rendere necessarie terapie profilattiche in numerose altre categorie di soggetti con immunodepressione iatrogena [4].

Diversi autori hanno proposto modelli finalizzati a calcolare le dimensioni del rischio infettivo da patologie fungine invasive su scala nazionale.

In Francia, sono disponibili stime assai precise, grazie alla presenza di un sistema di sorveglianza attiva; le incidenze riportate sono pari a:

- 1,8 casi/100.000 abitanti per anno di aspergillosi invasiva;
- 5,4 casi/100.000 di aspergillosi polmonare cronica (APC);
- 3,6 casi/100.000 di candidemia (circa 2.000 casi per anno);
- 0,72 casi stimati/100.000 di candidiasi addominale [5].

In Israele, viene riportata un'incidenza di candidemia più elevata: 5,5 casi/100.000 abitanti per anno, che sale a 11/100.000 se si fa riferimento, come denominatore, ai soggetti ospedalizzati piuttosto che alla popolazione generale [6].

Un dato analogo viene dalla Grecia, dove si registra un'incidenza annua di candidemia di 5 casi/100.000 [7].

Anche in Italia è stata fatta una stima delle dimensioni del problema, ipotizzando oltre 12.000 casi per anno di candidemia, 4.000 di candidiasi addominale, 9.000 di aspergilloso invasiva e poco più di 600 di pneumocistosi.

È evidente la notevole variabilità delle stime, espressione di sistemi di sorveglianza, definizioni di malattia e potenzialità di diagnosi *in vivo* diversi da nazione a nazione; tuttavia, la consistenza di tali dati rimarca che definire *tout court* le infezioni fungine invasive come malattie rare rappresenta una pericolosa sottostima del problema.

La difformità di incidenze stimate per candidiasi invasiva non sorprende e, di fatto, è un dato coerente con quanto riportato in letteratura, dove le stesse variano da 2 a 12 casi/100.000 persone negli studi population-based [8]. Tali differenze hanno molteplici spiegazioni: l'ampliamento delle categorie a rischio, la progressiva presa di coscienza del problema "candidiasi" all'interno di contesti assistenziali nei quali in passato era poco considerata, il miglioramento delle tecniche di diagnosi e la maggiore attitudine del mondo medico a servirsene sono alcune delle variabili che incidono nell'aumentare i tassi di incidenza; al contrario, il ricorso sempre più ampio a terapia profilattica/pre-emptive/empirica nei soggetti variamente considerati ad alto rischio e l'aumento di attenzione alla corretta gestione del cateterismo vascolare concorrono a contenerne l'evenienza. Pertanto, un diverso case mix, la differente attenzione al problema e un variabile utilizzo delle risorse diagnostiche contribuiscono a generare le predette differenze.

Discorso in parte analogo vale per l'aspergilloso invasiva, tradizionalmente considerata un problema di grande rilevanza nel mondo ematologico, dove livello di mielotossicità della chemioterapia, tipo di trapianto midollare e contestuale regime di condizionamento, profilassi farmacologica e predisposizione geneticamente correlata definiscono l'entità del rischio di malattia.

In realtà, tuttavia, accanto a tale fenotipo di aspergillosi invasiva, a patogenesi angio-invasiva e andamento acuto, nei soggetti con minore livello di immunodepressione, ma comunque con rilevante disregolazione della risposta immune, si manifesta una malattia con andamento variabile, acuto o subacuto, prevalentemente granulomatosa, spesso diagnosticata con notevole ritardo o in sede autoptica [9]. I pazienti in terapia steroidea cronica per bronchite cronica ostruttiva o malattie infiammatorie croniche, alcuni pazienti reumatologici trattati con specifici DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs), i soggetti diabetici, i pazienti cirrotici con malattia avanzata, hanno un rischio consistente di aspergillosi invasiva, spesso sottovalutato [10].

Accanto a tali entità, deve poi essere considerata l'aspergillosi polmonare cronica, complesso patologico di recente riclassificato, erroneamente considerato espressione di malattia non invasiva, che si manifesta in soggetti non profondamente immunodepressi ma portatori di una vasta gamma di patologie polmonari predisponenti, quali tubercolosi pregressa con esiti cavitari, infezioni da micobatteri non tubercolari, fibrosi cistica, pneumoconiosi, enfisema bolloso, sarcoidosi, grave BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva), pregressa chirurgia toracica; condizioni accomunate tutte dalla presenza di un'alterazione morfologica e/o funzionale del polmone.

Rimangono invece ancora confinate all'ambito delle malattie rare le mucormicosi. L'utilizzo del plurale è doveroso, in quanto il termine "mucormicosi" identifica infezioni causate da un ampio numero di agenti micotici, compresi nel phylum *Zygomycota* e classificabili in due ordini: *Mucorales* ed *Entomophthorales*. Tra i primi, i generi maggiormente associati a patologie umane sono *Rhizopus* (che determina oltre il 70% dei casi di malattia), *Mucor*, *Absidia* e *Cunninghamella*. Tra gli *Entomophthorales*, i generi *Conidiobolus* e *Basidiobolus* sono quelli considerati patogeni per l'uomo [11-12].

Le mucormicosi sono considerate l'archetipo dell'opportunismo microbico, in quanto di norma coinvolgono pazienti gravemente immunodepressi. Tuttavia, la reale incidenza

della malattia è sconosciuta e certamente assai sottostimata, in rapporto alla difficoltà di diagnosi, sia microbiologica che istologica.

In sintesi, appare evidente come il capitolo relativo all'epidemiologia delle micosi invasive necessiti una revisione, in quanto il reale peso clinico di tali malattie – al di fuori delle tradizionali e note categorie di pazienti a massimo rischio – rimane spesso sottostimato. È ben noto che l'escalation tecnologica e culturale della medicina moderna e la costante evoluzione della qualità e dell'aggressività delle terapie abbiano spesso, come “effetto collaterale”, la creazione di nuove e più ampie popolazioni di pazienti particolarmente proni al rischio infettivo da opportunismo microbico.

In tale contesto, le infezioni fungine invasive rappresentano l'ambito tradizionalmente meno conosciuto e per questo potenzialmente più pericoloso. Tuttavia, nel corso degli ultimi vent'anni, i progressi compiuti in ambito di micologia di base, di definizione dei meccanismi patogenetici e di qualità della diagnostica micologica hanno ampliato considerevolmente conoscenze, cultura e attenzione rispetto alle micosi invasive, viepiù in considerazione dei notevoli investimenti compiuti in ambito terapeutico. Per tali motivi, oggi un update clinico ed epidemiologico appare quanto mai necessario.

Candidiasi invasiva

La candidiasi invasiva è l'infezione fungina sistemica prevalente in Europa e Stati Uniti, dove coinvolge oltre 250.000 pazienti per anno con circa 50.000 decessi [2, 8]. Il termine “candidiasi invasiva” comprende sia la candidemia sia tutte le condizioni di malattia caratterizzate dalla presenza di *Candida* spp in siti profondi, normalmente sterili, con o senza concomitante candidemia [13]. Essa riconosce un duplice meccanismo patogenetico, endogeno, correlato alla traslocazione di *Candida* spp dal reservoir intestinale ed esogeno, correlato a un danno iatrogeno che genera l'inoculazione del microrganismo nel circolo ematico o in un sito profondo.

Nonostante la sempre maggiore confidenza del mondo medico con la terapia antifungina, con conseguente aumento di utilizzo degli specifici farmaci sia in regimi di profilassi che di terapia empirica e mirata, l'incidenza di candidiasi invasiva è generalmente segnalata in aumento, tranne rare eccezioni.

L'ambito intensivistico è quello in cui la malattia è maggiormente incidente e meglio descritta, con tassi da 5 a 10 volte superiori rispetto alle aree mediche e chirurgiche, prevalenza di specie non *albicans* vicina al 50% e mortalità ancora superiore al 40%, sostanzialmente peggiore rispetto a quella delle setticemie a eziologia batterica [14-17].

In un ampio studio multicentrico francese, coinvolgente le terapie intensive di 24 ospedali dal 2002 al 2010, la mortalità è progressivamente aumentata sia a 7 sia a 30 giorni; comparando il primo e l'ultimo anno di sorveglianza, essa è passata rispettivamente dal 29% al 38,8% a 7 giorni e dal 41,5% al 56,9% a 30 giorni ($p < 0.001$) [18].

Tutto ciò rende teoricamente molto razionale ricorrere tempestivamente alla terapia empirica in ogni paziente ricoverato in terapia intensiva con condizione di sepsi o shock settico. Già alcuni anni orsono, nel 2009, fu proposto da un gruppo spagnolo il Candida

score che basava la predittività di malattia sulla presenza di 4 variabili: shock settico, pregressa chirurgia, nutrizione parenterale e colonizzazione in più siti corporei considerando un valore >3 altamente evocativo per malattia e quindi idoneo a giustificare l'inizio di una terapia empirica [19].

Nonostante la discussione sui limiti di specificità di tale score, il valore della terapia empirica è stato suffragato da più studi osservazionali, che hanno supportato la posizione favorevole a tale approccio riportata dalle linee guida della Società Americana di Malattie Infettive [20].

Eppure, quando dalla fase osservazionale si è passati agli studi di intervento, il valore della terapia empirica basata sostanzialmente sulle variabili indicate dal Candida score non è stato confermato. Il recente studio Empiricus, che ha arruolato oltre 250 pazienti non neutropenici né trapiantati ricoverati in terapia intensiva, con sepsi, colonizzazione multisede ed esposizione ad antibiotici, randomizzati a ricevere placebo o terapia empirica, ha generato un risultato neutro, senza alcuna evidenza di vantaggio in termini di outcome e sopravvivenza nei pazienti trattati [21].

È verosimile che tale disparità di esiti tra studi osservazionali e di intervento sia correlata a errori di selezione dei pazienti, errori dovuti al fatto che i fattori di rischio per candidiasi invasiva riportati in letteratura (tabella 1), cui si fa normalmente riferimento, appaiono forse troppo generici e, soprattutto, non sufficientemente “pesati” in termini di significatività, per rappresentare reali riferimenti operativi su cui mediare le decisioni terapeutiche o costruire score di rischio attendibili.

Ancora meno definita è la caratterizzazione epidemiologica della candidiasi invasiva fuori dal setting intensivistico. È indiscutibile che la candidiasi invasiva, e la candidemia in particolare, sia una patologia presente anche nei soggetti non critici e non gravemente immunocompromessi. Spostandoci nel contesto della medicina interna, ove peraltro ricorre mediamente oltre un terzo dei casi totali di candidemia, si coglie in letteratura

Tabella 1. Fattori di rischio per candidiasi invasiva

Condizioni di criticità clinica, ricovero prolungato in terapia intensiva
Chirurgia addominale con particolare riferimento a condizioni in cui sia necessaria re-laparatomia
Pancreatite acuta necrotizzante
Emopatie maligne
Trapianto di organo solido
Tumore solido e relativa chemioterapia
Uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro
Presenza di catetere venoso centrale (CVC)
Nutrizione parenterale totale
Emodialisi
Colonizzazione da <i>Candida</i> spp multistazionaria (indice di colonizzazione >0,4)
Ospedalizzazione nei precedenti 3 mesi

un'evidente e amplissima variabilità di dati di prevalenza/incidenza. Esaustiva è una recente esperienza italiana dove una sorveglianza, condotta negli ospedali di un'intera regione, ha rilevato tassi di incidenza compresi tra 0,7 e 3,3 casi per 1.000 ricoveri, con un trend di correlazione con le dimensioni delle diverse organizzazioni sanitarie [22].

Un primo problema alla base di tale variabilità è la bassa sensibilità delle emocolture, strumento diagnostico di riferimento. Essa è ritenuta globalmente inferiore al 40%, per cui le difformità di utilizzo e di esecuzione della fase preanalitica delle stesse (quantità di sangue prelevato, timing di esecuzione, modalità di preparazione del paziente ecc.) potrebbero facilmente divenire determinanti nel generare differenze di sensibilità e specificità [13].

L'utilizzo di biomarker, quali beta-D-glucano (BDG), anticorpi anti-germ tube e complesso antigene/anticorpo mannano/antimannano, non ha migliorato al momento in modo significativo la qualità degli studi, verosimilmente in rapporto al fatto che essi sono stati testati e validati solo in ambito intensivistico.

È verosimile che tali criticità siano destinate a divenire sempre meno rilevanti nel prossimo futuro, in rapporto allo sviluppo delle tecnologie di microbiologia non culturale che, analogamente a quanto sta accadendo per le infezioni batteriche, sono destinate a rivoluzionare l'approccio diagnostico alle infezioni da *Candida* spp.

Esaustiva di tali progressi è una metodica di recente implementazione, che sfrutta la tecnologia della risonanza magnetica per identificare la variazione dei campi magnetici indotti nel campione biologico (in questo caso, sangue intero) dal legame tra target biologico (DNA di *Candida* spp) e particelle super-paramagnetiche ricoperte dello specifico probe (T2 *Candida*). Tale metodica ha un tempo medio di turnaround di 4 ore e un livello di sensibilità elevatissimo, che permette di tracciare anche concentrazioni plasmatiche minime, pari a 1 CFU/ml [23, 24].

Altri limiti della letteratura epidemiologica sulla candidemia in area medica sono le piccole dimensioni degli studi, la differenza di setting studiati e di denominatori utilizzati: alcuni studi sono population-based (quindi calcolano l'incidenza per casi/100.000 persone) altri sono hospital-based (con calcolo casi/10.000 giorni-paziente, ovvero per 1.000 ricoveri annui).

Infine, nel determinare le attuali incertezze, giocano un ruolo fondamentale fattori quali la diversità del *case mix* di pazienti afferenti, le differenze di ricorso alle emocolture, la diversa attitudine alla terapia empirica antifungina, la variabilità di esposizione ad antibiotici, le difformità di utilizzo del cateterismo venoso centrale.

Pertanto, se con riferimento alla terapia intensiva non è esagerato situare *Candida* spp tra le prime 5 cause di infezioni del torrente circolatorio, in una visione hospital-wide appare più ragionevole collocarla tra i primi 10 agenti eziologici.

Ancor più che in terapia intensiva, i fattori di rischio per candidiasi invasiva in medicina interna sono del tutto generici, mediati dalle conoscenze acquisite in ambito intensivistico, nonché supportati dal parere di esperti e non da studi numericamente e metodologicamente inappuntabili [25].

È dunque possibile che esistano categorie di pazienti nei quali il ruolo della malattia non sia ancora stato compiutamente definito, con un elevato rischio di sottostima.

Un esempio è rappresentato dalla cirrosi epatica, dove *Candida* spp è responsabile di circa il 10% delle infezioni del torrente circolatorio e di una quota simile di peritoniti batteriche spontanee, con tassi di mortalità estremamente elevati [26, 27].

Un'ulteriore categoria di pazienti a peculiare rischio di candidemia è rappresentata dai grandi ustionati, nei quali l'aumentato tempo di sopravvivenza, l'elevata esposizione ad antibiotici ad ampio spettro e l'utilizzo routinario di cateterismo vascolare centrale condizionano un reale rischio di candidemia. Non deve poi essere dimenticato che tali pazienti presentano un considerevole livello di immunosoppressione con specifici deficit a carico della funzione T cellulare e della fagocitosi. Inoltre, uno studio relativamente recente ha dimostrato che l'insulto termico, quando associato a una condizione di sepsi, contribuisce a una sostanziale deplezione di linfociti T helper a livello intestinale, determinando un significativo grado di immunosoppressione [28].

In una casistica retrospettiva spagnola riferita al periodo 1996-2012, l'incidenza di malattia ha avuto un andamento variabile con picchi massimali di 6,09 casi/1.000 giorni-paziente e minimali di 0,26, con mortalità globale vicina al 50% e mortalità correlata pari al 30%. Inoltre, nel 67% dei casi è stata stabilita una sorgente esogena di infezione (catetere vascolare o cute ustionata), ma in circa il 30% dei casi è stata ipotizzata un'infezione endogena, in prima istanza riconducibile al danno termico della mucosa intestinale [29].

Uno studio austriaco su una coorte di 174 pazienti con ustioni maggiori ha evidenziato un tasso di candidemia pari all'11%, occorrente dopo un tempo mediano di ricovero di circa 2 settimane, con un tasso di mortalità pari al 30%, tre volte superiore al dato di mortalità riferito all'intera coorte. Di interesse è il fatto che un'età più giovane, la presenza di tromboembolismi e l'addivenire di complicanze gastroenteriche maggiori (tali da rendere necessario un intervento chirurgico) fossero le variabili maggiormente associate a candidemia [30]. Verosimilmente l'età giovanile è risultata un fattore di rischio in quanto questi pazienti sono più a lungo sopravvissuti rispetto agli anziani e, per tale motivo, più facilmente raggiungono la fascia temporale in cui è più frequente l'occorrenza della malattia. Infatti, trattandosi di pazienti sottoposti di routine a elevata pressione antibiotica, è verosimile che questa favorisca lo sviluppo di condizioni ecologiche idonee all'estrinsecarsi di malattia da *Candida* nel tempo, come dimostrato dal timing mediano di evenienza. Non è sorprendente che la presenza di complicanze chirurgiche intestinali, assai frequenti nei grandi ustionati, rappresentino un fattore di rischio, in rapporto all'*overgrowth* intestinale di *Candida* indotto dagli antibiotici. Il ruolo delle complicanze tromboemboliche è di interpretazione meno immediata, sebbene sia noto che anche nel soggetto non ustionato sottoposto a cateterismo vascolare l'evenienza di fenomeni tromboembolici sia altamente frequente in corso di candidemia e spesso ne condiziona la persistenza.

Di fatto, entrambi gli studi dimostrano una frequenza di candidiasi invasiva tutt'altro che irrilevante e in grado di inficiare gravemente la prognosi *quoad vitam* dei pazien-

ti, identificando peculiari variabili di rischio, la cui presenza dovrebbe guidare ogni valutazione del ruolo della profilassi sistemica e/o di una terapia empirica precoce.

In uno studio successivo, gli stessi autori austriaci dimostrano un preciso ruolo della colonizzazione del CVC nell'indurre un rischio maggiore di candidemia, postulando per tali pazienti la necessità di frequenti cambi del catetere, utilizzo di cateteri medicati, meno proni alla contaminazione e colonizzazione, e ribadendo il razionale di una terapia empirica precoce [31]. Tutto ciò ricordando che l'elevatissimo utilizzo di medicazioni con garze sterili condiziona in tali pazienti un'inaccettabile frequenza di false positività a beta-D-glucano già a fronte di ustioni estese oltre il 20% della superficie corporea (77% di positività dopo la prima medicazione), rendendo di fatto tale marker pressoché inutile nello specifico contesto [32].

L'attenzione gestionale al cateterismo venoso centrale, sia nella fase di posizionamento che di manutenzione, rappresenta ovviamente un obbligo anche al di fuori di un setting di rischio infettivo massimale quale il grande ustionato, sebbene i rischi di infezione in generale e di candidemia in particolare siano minori. Tuttavia, l'utilizzo esteso del cateterismo vascolare è una delle variabili più importanti alla base dell'incremento dell'incidenza di candidemia, in rapporto alla peculiare capacità di *Candida* spp di produrre biofilm, a sua volta capace di comportarsi come fattore sia di resistenza sia di virulenza, sostenendo infezioni di difficile eradicazione, spesso ricorrenti e gravate da elevata mortalità [33-36].

Esaustivo, in tal senso, è il caso dei pazienti emodializzati mediante catetere vascolare centrale, che tuttora rappresentano la popolazione dializzata predominante (poco meno del 70% a inizio dialisi in Europa) [37]. In tale contesto, la candidemia è sempre un evento di peculiare gravità clinica, in rapporto a un'incidenza di localizzazioni secondarie particolarmente elevata, a sua volta associata a elevata mortalità.

Un recente modello retrospettivo condotto a Taiwan su una casistica di candidemia in soggetti non neutropenici, finalizzato a definire mortalità e variabili a essa associate, da

un lato ha confermato la drammaticità di tale malattia, con percentuale di decessi >50%, e dall'altro ha evidenziato la correlazione mortalità-emosdialisi, risultata uno dei fattori di rischio per mortalità più forti, con un odd ratio all'analisi multivariata pari a 4,554 (IC 95%, 1,464-14,164) [38]. Questo dato conferma il ruolo dell'immunodepressione correlata all'insufficienza renale cronica e quello dell'elevato burden microbico, tipico di tale popolazione, nel generare un rischio di complicanze e mortalità superiore alla media. In più va considerato che la difficile rimovibilità dei cateteri da dialisi potrebbe avere un ruolo nell'elevata mortalità, in rapporto all'elevata prevalenza di atteggiamenti conservativi basati sulla dilazione della rimozione del catetere. Giova ribadire che, anche secondo più linee guida qualificate, nel sospetto di candidemia correlata a catetere vascolare, la rimozione di quest'ultimo rappresenta invece un intervento irrinunciabile per il controllo dell'infezione [20, 25].

Tuttavia, è corretto precisare che, nel più recente update delle predette linee guida, la posizione rispetto alla rimozione del catetere in caso di candidemia è meno assolutista: "Central venous catheters (CVCs) should be removed as early as possible in the course of candidemia when the source is presumed to be the CVC and the catheter can be removed safely; this decision should be individualized for each patient" [20].

Va infine rimarcato che *Candida* spp è uno dei patogeni che più ha risentito positivamente dell'implementazione delle norme di asepsi e dei corretti comportamenti gestionali del cateterismo vascolare fortemente sostenuti da tutte le società scientifiche e organizzazioni sanitarie; per tale motivo l'incidenza di questa grave complicanza nei soggetti dializzati non tende a crescere ma anzi, parimenti ad altri contesti, quali quelli neonatale e pediatrico, sembra mostrare un trend in decremento [39-43].

La conferma del valore dell'applicazione rigida delle norme gestionali del catetere vascolare, in atto da oltre un decennio in ambito nefrologico, viene indirettamente dal più recente report dei Dialysis Event Surveillance Module all'interno del National Healthcare Safety

Network statunitense: su 2.656 setticemie censite, di cui il 67% correlato a catetere vascolare centrale, i casi di candidemia sono intorno all'1%, nettamente in riduzione rispetto ai dati precedenti [44]. In sintesi, si potrebbe definire la candidemia nel paziente dializzato un evento sporadico ma di massima gravità clinica e gravato da inaccettabile mortalità.

Tra i fattori di rischio per candidiasi invasiva viene normalmente riportata la presenza di tumore solido. Tuttavia, mentre l'epidemiologia della malattia in ambito ematologico è stata oggetto di numerosi studi, la letteratura relativa ai tumori solidi è assai meno cospicua.

L'esperienza più corposa è uno studio di sorveglianza prospettico population-based, condotto in 29 ospedali spagnoli tra il 2010 e il 2011, che ha raccolto 752 episodi di candidemia occorsi in 729 pazienti, di cui 238 (32,6%) in pazienti con neoplasia. Tra questi, 195 casi (82%) erano stati diagnosticati in soggetti con tumore solido e 43 (18%) in pazienti con emopatie. Rispetto ai pazienti ematologici, i portatori di neoplasia solida avevano età più avanzata e maggiore incidenza di chirurgia, specie addominale, precedente l'evento candidemia. Erano invece meno rappresentati altri fattori di rischio, quali cateterismo vascolare long-term (da oltre 3 mesi), uso di steroidi, neutropenia importante (<500 cell/mmc), mucosite grave, esposizione ad antibiotici ad ampio spettro. Con riferimento alla sorgente di infezione, in un terzo dei casi è stata identificata nel catetere vascolare centrale, senza differenze significative di prevalenza tra le due popolazioni. Infine, non è stata riportata nessuna differenza in termini di Pitt score e di evenienza di shock settico; dal punto di vista microbiologico, vi era predominanza di specie *Candida* non *albicans* in entrambi i gruppi, con *C. tropicalis* come specie più rappresentata. La mortalità cumulativa è stata del 12,2% al giorno 7 e del 31,5% al giorno 30, senza differenze significative in rapporto alla tipologia di malattia neoplastica, mentre la combinazione di rimozione del catetere vascolare e terapia antifungina è risultata l'unica variabile protettiva indipendentemente associata all'outcome [45].

Una casistica taiwanese, riferita al periodo 2009-2012, fornisce ulteriori dettagli sull'universo candidemia nei pazienti con tumore solido. Durante i 4 anni di studio sono stati intercettati 242 episodi: oltre la metà dei pazienti aveva più di 65 anni e praticamente tutti i casi risultavano acquisiti in ospedale; un terzo dei pazienti è andato incontro a shock settico e la mortalità globale è stata pari al 50,8%. I tumori di testa e collo rappresentavano la comorbidità neoplastica più frequente, seguita dai tumori del tratto gastrointestinale, rendendo conto insieme di oltre il 56% dei casi [46]. Tale dato non è del tutto sorprendente se si considera l'elevatissima incidenza di candidiasi oro-esofagea nei pazienti con tumore di testa e collo sottoposti a terapia radiante, e il fatto che l'intestino è il reservoir naturale di *Candida* spp. Ciò porterebbe a ipotizzare un significativo rischio di infezione a patogenesi endogena e rinforzerebbe l'indicazione a profilassi, con farmaci topici nei tumori di testa e collo e con farmaci sistemici anche in quelli intestinali, specie in considerazione del fatto che nel 93% dei casi la candidemia è occorsa in concomitanza con esposizione ad antibiotici ad ampio spettro. Si potrebbe quindi ipotizzare il paradigma che nei soggetti con tali tumori, se trattati con antibiotici per tempi medio-lunghi, vi sia una forte indicazione alla profilassi antifungina. Non può, tuttavia, essere ignorato il fatto che praticamente l'intera popolazione era portatrice di catetere vascolare, fatto che impone anche nel contesto oncologico l'assoluta necessità di garantire una gestione impeccabile di tale presidio, al fine di prevenire il rischio infettivo esogeno, ivi compresa la candidemia.

Aspergillosi invasiva

Il numero di nuovi casi per anno di aspergillosi invasiva nel mondo è stimato intorno a 200.000. Di questi, circa il 50% occorre in pazienti ematologici con leucemia acuta durante la fase di induzione, ovvero in corso di trapianto di midollo, specie allogenico, in rapporto a prolungata neutropenia o uso massivo di corticosteroidi per la gestione della GVHD (Graft versus Host Disease). L'uso estensivo di profilassi antifungina, specie con posaconazolo e voriconazolo, ne ha ridotto significativamente l'incidenza e la mortalità, rispetto alla quale mantengono un ruolo fondamentale anche l'utilizzo di biomarker (GM, galattomannano *in primis*) per la diagnosi precoce e la disponibilità di farmaci antifungini efficaci, somministrati in regimi di monoterapia o di combinazione [47]. Nonostante ciò, l'aspergillosi invasiva rimane uno dei principali challenge infettivologici per il mondo ematologico. Anche nell'ambito del trapianto di organo solido, specie di organi toracici, l'aspergillosi invasiva mantiene un ruolo non secondario, in rapporto a specifici fattori di rischio, in parte differenti da quelli dei pazienti ematologici [48].

I pazienti ricoverati in terapia intensiva rappresentano la seconda maggiore popolazione a rischio, con tassi di incidenza variabili, ma globalmente elevati, da 6,1 a 57/1.000 ricoveri [49, 50].

In tale setting, le comorbidità prevalenti sono la bronchite cronica ostruttiva trattata con steroidi, ogni altra condizione di malattia cronica necessitante terapia steroidea e la cirrosi epatica, mentre sono più rari i casi di malattia neoplastica e/o oncoematologica [51, 52].

Il ruolo del cortisone come fattore di rischio principale per aspergillosi invasiva in pazienti non neutropenici emerge anche da un recente studio brasiliano inerente l'incidenza di infezioni fungine invasive in una popolazione di 852 pazienti pediatriche con

lupus eritematoso sistemico, dove l'aspergillosi invasiva acuta era la forma predominante, rendendo conto di tassi di mortalità superiori al 50% [53].

La mortalità dell'aspergillosi invasiva nel paziente ricoverato in terapia intensiva è estremamente elevata, spesso superiore a quella registrata nei pazienti oncoematologici, raggiungendo valori superiori al 50% dei casi, verosimilmente anche in rapporto a un ritardo di sospetto clinico e di diagnosi [54, 55].

Infatti, nonostante la potenziale gravità della malattia, non è affatto semplice raggiungere un livello elevato di certezza diagnostica, in quanto nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, e vieppiù in quelli con BPCO, il riscontro di positività colturale per *Aspergillus* spp dalle secrezioni polmonari profonde è un evento relativamente frequente. È quindi sempre necessario distinguere tra una condizione di colonizzazione e una di reale malattia.

Recentemente un gruppo multicentrico europeo, coordinato dall'Università di Gent, ha proposto e validato un interessante quanto semplice algoritmo diagnostico, risultato molto efficace nell'escludere una malattia invasiva a fronte di una coltura del broncolavaggio (BAL) positiva. Esso introduce, accanto alle consolidate definizioni di malattia della European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) che distingue le forme provate, probabili, possibili, la cosiddetta "Putative Invasive Pulmonary Aspergillosis" (PIPA), definita dalla presenza contemporanea di criteri clinici, radiologici, di specifici fattori di rischio (*in primis* l'esposizione a steroidi) e microbiologici (coltura semiquantitativa di broncolavaggio positiva per *Aspergillus* spp con evidenza di ife all'esame microscopico) (tabella 2). La mancanza di uno o più di tali criteri, definisce lo stato di semplice colonizzazione.

L'algoritmo è stato validato su una coorte di 115 pazienti con coltura di secrezioni polmonari positiva cui si associava positività del reperto istopatologico, considerato lo standard diagnostico di riferimento. In 86 pazienti aventi criteri per diagnosi di PIPA

Tabella 2 Putative Invasive Pulmonary Aspergillosis (PIPA): definizione

0. Coltura delle secrezioni polmonari positiva per *Aspergillus* spp (criterio di entrata)

1. Segni clinici (uno dei seguenti):

- febbre persistente dopo 3 giorni di terapia antibiotica appropriata
- recrudescenza di febbre dopo almeno 48 di defervescenza in pazienti in terapia antibiotica senza altre cause apparenti
- toracodinia
- segni obiettivi di pleurite
- dispnea
- emottisi
- insufficienza respiratoria in peggioramento

2. Imaging polmonare patologica (CT scan)

3. Fattori di rischio ospite-correlati (uno dei seguenti):

- neutropenia <500 cell/mm³ al momento dell'ammissione in terapia intensiva
- comorbidità neoplastica trattata con chemioterapia
- terapia con steroidi (dose equivalente a prednisone 20 mg/die)
- infezione da HIV
- immunodeficienza congenita

4. Colture semiquantitative del BAL in assenza di crescita batterica associata a esame diretto positivo per ife fungine

Tutti e 4 i criteri = aspergillosi invasiva / 1 o più criteri assenti = colonizzazione da *Aspergillus* spp

la percentuale di falsi positivi (pazienti con istologia negativa) è stata del 16%, mentre tra i 29 pazienti definiti colonizzati la percentuale di falsi negativi (pazienti con istologia positiva) è arrivata al 24%. La successiva validazione prospettica su una coorte di oltre

500 pazienti con coltura di secrezioni polmonari positiva ha portato a definire globalmente un valore predittivo positivo del 61% e uno negativo del 92%. Nel sottogruppo dei pazienti con BPCO esposti ad alte dosi di steroidi il valore predittivo negativo raggiungeva il 100% per ogni prevalenza stimata di malattia tra i pazienti con coltura positiva, a partire dal 20 fino al 50% [56].

Un successivo studio caso-controllo francese che ha comparato 50 pazienti con BPCO ricoverati in terapia intensiva con diagnosi di PIPA con 150 controlli (pazienti ricoverati in terapia intensiva con BPCO senza diagnosi di PIPA), ha confermato la validità dell'algoritmo, rilevando come la diagnosi di PIPA rappresentasse una forte variabile indipendente associata a mortalità intra-terapia intensiva con odds ratio pari a 7,44, IC 95% 2,93-18,93 ($p < 0,001$). Lo stesso studio ha riconfermato l'esposizione prolungata a una dose di prednisone >20 mg/kg/die e il trattamento antibiotico ad ampio spettro precedente il ricovero in terapia intensiva come puntuali fattori di rischio per PIPA [57].

Vale la pena rimarcare che il dato epidemiologico più aggiornato in tal senso, riferito a una coorte europea di 563 pazienti con coltura respiratoria positiva, di cui 266 (47%) colonizzati, 203 (36%) con diagnosi PIPA e 94 (17%) con infezione invasiva provata, ha evidenziato nelle tre predette categorie tassi di mortalità rispettivamente pari a 38%, 67% e 79%, riconfermando quindi l'altissima mortalità per aspergillosi invasiva in terapia intensiva [58].

Tali dati dimostrano inequivocabilmente quanto sia importante in ogni paziente ricoverato in terapia intensiva con anamnesi di esposizione prolungata a steroidi e antibiotici sospettare e quindi escludere o confermare l'ipotesi di aspergillosi polmonare invasiva, applicando un preciso work-out diagnostico a fronte di ogni coltura di secrezioni polmonari positiva.

Un ulteriore fattore di rischio degno di menzione e di specifico work-out diagnostico, sebbene ancora non quantificato con precisione, è la concomitanza di influenza grave, ogget-

to di un significativo numero di recenti report, per un totale di oltre 50 casi [59]. La patogenesi di tale evento sarebbe correlabile sia a un danno della mucosa tracheobronchiale indotto dal virus con alterazione grave della clearance mucociliare, sia a un'alterazione dei meccanismi di fagocitosi locoregionale, sia a un'alterazione della risposta immune T mediata [60, 61].

Accanto all'algoritmo prima descritto, il percorso diagnostico si giova anche della determinazione di biomarker, quali galattomannano e beta-D-glucano, su sangue e BAL. È stato ribadito, in sede introduttiva, il valore diagnostico della determinazione seriata del galattomannano, componente eteropolisaccaridico del cell wall di *Aspergillus* spp, su sangue nel paziente neutropenico, ove l'aspergillosi polmonare ha patogenesi angioinvasiva. In tutti gli altri casi, non avendo la malattia un andamento altrettanto angioinvasivo, la sensibilità di GM su sangue è modesta, ma la determinazione di GM sul BAL mantiene un reale significato diagnostico, con sensibilità vicina al 70%. Se l'isolamento di *Aspergillus* spp dalle secrezioni polmonari, anche profonde, non discerne tra colonizzazione e malattia invasiva, la positività delle stesse per GM si propone invece come parametro altamente predittivo di malattia, specie per valori di densità ottica elevati [62].

Determinazioni singole o ripetute di beta-D-glucano su sangue potrebbero avere valore diagnostico, specie in soggetti non neutropenici dove GM su sangue è normalmente negativo. Va precisato però che beta-D-glucano, costituente del cell wall fungino, è un antigene panfungino, presente anche in corso di candidiasi invasiva e pneumocistosi (mai di criptococcosi), quindi poco specifico, in virtù anche della non irrilevante frequenza di falsi positivi. Di fatto, negli studi comparativi tra metodiche diagnostiche di aspergillosi invasiva, BDG risulta inferiore in termini sia di potere predittivo positivo che negativo rispetto a GM [63]. Tuttavia, uno studio pilota condotto su 49 pazienti ricoverati in terapia intensiva, con diagnosi istologica di aspergillosi invasiva, ha dimostrato che la combinazione dei due biomarker – GM su BAL e BDG su sangue – aumenta la sensibilità e la specificità diagnostica, valorizzandone pertanto l'utilizzo in parallelo [64].

Le emocolture, invece, sono pressoché inutili per la diagnosi di aspergillosi polmonare invasiva e ogni risultato positivo va valutato attentamente nel contesto clinico, perché potenziale espressione di contaminazione [65].

Nel prossimo futuro saranno verosimilmente sempre più standardizzate e accreditate metodiche di biologia molecolare applicabili al BAL che, utilizzate da sole, o in combinazione con GM e BDG, saranno in grado non solo di accelerare e aumentare la sensibilità della diagnosi microbiologica di aspergillosi polmonare, ma altresì di identificare la presenza di determinanti genetici di resistenza agli azoli [66, 67].

In effetti, il problema della resistenza di *A. fumigatus* a voriconazolo, mediata da una mutazione nella regione TR₃₄/L98H del gene *cyp51A* che governa la sintesi dell'ergosterolo di membrana, descritta in Olanda nell'ultima decade, si è rapidamente diffusa nel mondo, ponendo un potenziale problema terapeutico di grande rilevanza [68]. Ovviamente, la correlazione tra aspergillosi invasiva e BPCO o altra grave alterazione morfostrutturale del polmone e tra aspergillosi ed esposizione prolungata a steroidi permane anche al di fuori dell'ambito intensivistico. Non pare esagerato asserire che l'aspergillosi invasiva deve essere sempre presa in considerazione in ogni paziente con BPCO e/o in terapia steroidea prolungata, sia a fronte di un focolaio broncopneumonico in rapido peggioramento nonostante la terapia antimicrobica, sia nel contesto di una polmonite a lenta evoluzione peggiorativa in corso di terapia antibiotica [69, 70].

Tale affermazione sposa entrambe le connotazioni cliniche della malattia invasiva polmonare da *Aspergillus* spp, la forma polmonare invasiva acuta e la forma polmonare cronica, sindrome di massima complessità gestionale, ma spesso sottostimata per prevalenza e gravità clinica.

L'aspergillosi polmonare cronica (APC) è un complesso sindromico comprendente differenti pattern clinici e radiologici, dall'aspergilloma alle ben più gravi ed evolutive forme di aspergillosi cavitaria cronica e di aspergillosi cronica necrotizzante [71]. L'APC

coinvolge oltre 200.000 pazienti in Europa e oltre 1.500.000 nel mondo e rappresenta una grave complicanza di numerose malattie polmonari croniche, quali tubercolosi, sarcoidosi, BPCO, bronchiectasie, esiti chirurgici e aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA), quest'ultima malattia correlata ad *Aspergillus* spp, ma correlata non all'invasività del micete bensì sostenuta da una patogenesi allergica, IgE mediata [1, 16, 72, 73].

La forma di APC meno grave e più conosciuta (ma non più incidente) è rappresentata dall'aspergilloma, lesione cavitata polmonare singola, contenente un ammasso di ife fungine (fungus ball) con caratteristiche radiologiche tipiche e positività alla ricerca di precipitine anti *Aspergillus*, senza evidenza di progressione radiologica nel follow-up a breve termine (3 mesi) [74].

Altrettanto indolente è l'andamento dell'aspergilloso cronica nodulare; i “noduli aspergillari” sono normalmente multipli e si presentano come lesioni non escavate, con sintomatologia del tutto aspecifica, quali febbre, astenia, calo ponderale, emottisi, con lenta progressione nel tempo [75].

La forma più comune di APC è l'aspergilloso cavitaria polmonare cronica, che colpisce soggetti normoergici o moderatamente immunodepressi, con andamento indolente, caratterizzata da tosse cronica, dispnea ed episodi di emottisi. Essa si contraddistingue radiologicamente per la presenza di multiple lesioni cavitarie confluenti, con tendenza a evolvere in senso peggiorativo nel follow-up radiologico a 3 mesi. La diagnosi è sierologica (presenza di anticorpi IgG e/o di precipitine anti *Aspergillus*, diretta positività di GM/PCR) e istologica. Se non trattata adeguatamente, negli anni evolve inesorabilmente verso la condizione di aspergilloso cronica fibrosante, caratterizzata da severa fibrosi coinvolgente uno o più lobi polmonari, con consolidazioni e cavitazioni combinate [74].

Un'altra entità clinica, più rara ma decisamente più critica, è l'aspergilloso invasiva polmonare subacuta (in passato definita “necrotizzante”). È una patologia di estrema gravità, di solito rapidamente progressiva in meno di 3-4 mesi, riscontrata in pazienti

moderatamente immunodepressi, quali anziani, alcolisti, diabetici, cirrotici, soggetti in condizioni di malnutrizione, soggetti sottoposti a prolungate terapie con steroidi, portatori di patologie immunomediate, esposti a terapia radiante, affetti da micobatteriosi non tubercolari, tumori solidi, HIV [74].

L'aspergillosi polmonare subacuta è dunque una malattia grave. Non ha l'andamento rapido della forma invasiva acuta, ma nel tempo è invariabilmente mortale se non trattata, motivo per cui necessita di essere gestita secondo gli stessi principi diagnostici e con la stessa aggressività terapeutica della forma invasiva acuta [74, 76].



Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

In un recente studio epidemiologico francese, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) è risultata, dopo la candidiasi invasiva, la seconda infezione fungina invasiva per frequenza con un tasso di 1,5 casi/100.000 e un mortalità correlata di circa il 10% [77]. Analoghi dati vengono dalle osservazioni in Italia, dove l'incidenza annua è stimata in 1,05 casi/100.000.

Affermatasi nel recente passato come la principale patologia indice di AIDS, grazie all'uso della terapia antiretrovirale e alla profilassi estesa con cotrimossazolo, oggi l'infezione da HIV non è più il fattore di rischio maggiore per la pneumocistosi. In realtà, anche nei paesi dove l'accesso alle terapie antiretrovirali è ampio, essa è ancora diagnosticata con frequenze non irrilevanti nella popolazione dei pazienti HIV positivi, ma pressoché esclusivamente nei soggetti late presenter, ossia coloro che ignorano la condizione di infezione che viene diagnosticata solo al momento della prima manifestazione di AIDS, rappresentata, per l'appunto, spesso da PJP. Tuttavia, attualmente prevalgono altri gruppi a rischio, rappresentati dai pazienti con immunocompromissione iatrogena per trapianto, malattie oncoematologiche, malattie reumatologiche. Ad esempio, in uno studio monocentrico riferito a un centro oncologico di riferimento, nel 2009 su una coorte di 448 pazienti HIV negativi con neoplasia solida, 39 (8,7%) ebbero una PJP [78]. Forse questa casistica si riferisce a un evento epidemico non identificato, ma certamente si tratta di un tasso di attacco significativo.

Nei pazienti non HIV la malattia ha paradossalmente tassi di mortalità più elevati rispetto a quelli dei soggetti HIV positivi, con punte segnalate fino al 30-40%, espressione probabilmente di vari fattori inferenti, quali maggiore prevalenza di comorbidità polmonari e un'età media più avanzata, ma altresì di ritardo diagnostico correlato a minore skill culturale dei medici di riferimento [79].

Esaustivo delle attuali connotazioni cliniche ed epidemiologiche di PJP è quanto si è evidenziato utilizzando in modo estensivo i farmaci della classe degli inibitori del pathway della fosfatidilinositolo-3-chinasi, ibrutinib e idelalisib, che, usati singolarmente o in combinazione con anticorpi monoclonali anti-CD20, si configurano come una straordinaria opzione terapeutica per più malattie linfoproliferative, quali la leucemia linfatica cronica e il linfoma non Hodgkin a cellule B [80]. Nei trial registrativi relativi a tali farmaci, e poi nell'uso corrente, è emersa un'inattesa maggiore incidenza di PJP associata a una mortalità intorno al 20%. Anche nell'ultimo trial registrativo, relativo alla combinazione idelalisib più ofatumumab, la PJP grave si è manifestata nel 5% dei casi trattati con tale combinazione [81, 82].

Pertanto, anche per tali pazienti si è evidenziata la necessità di dare corso a profilassi anti PJP con cotrimossazolo in corrispondenza di tali trattamenti, in aggiunta a quanto già definito per altre categorie a rischio (leucemia linfatica acuta, trapianto allogenico, trattamento con alemtuzumab o con combinazioni di fludarabina/ciclofosfamide/rituximab, terapia superiore a 4 settimane con steroidi ad alte dosi, immunodeficienze primarie), individuate dalle recenti linee guida per la profilassi, emanate dall' European Conference on Infections in Leukaemia [83].

Lo stesso ente ha definito anche le linee guida per la diagnosi di PJP, che si fondano sull'identificazione diretta del micete su broncolavaggio mediante immunofluorescenza o real-time PCR. In tale contesto, trova una precisa indicazione anche la determinazione di beta-D-glucano su sangue che, nonostante i già indicati problemi di specificità, rappresenta un valido ausilio per una diagnosi non invasiva di malattia. Facendo riferimento al rischio di trasmissione inter-pazienti, le stesse linee guida raccomandano l'utilizzo di metodiche di genotipizzazione per lo studio di eventuali outbreak. Non viene invece data indicazione alla ricerca della mutazione della diidropteroato-sintetasi in caso di fallimento terapeutico, perché questa ben nota mutazione del fungo non condiziona la mancata risposta alla corretta terapia [84].

Con riferimento alla terapia, cotrimossazolo a elevato dosaggio (15-20 mg/kg di trimetoprim) rimane il farmaco di scelta con la combinazione clindamicina più primachina come opzione di seconda linea [85].

L'eccellente attività *in vitro* e nel modello animale delle echinocandine nei confronti di PJP le pone come potenziale opzione terapeutica di rescue, specie se in combinazione con cotrimossazolo a basso dosaggio, misura quanto mai utile in caso di mielotossicità [86, 87].

Una nota epidemiologica e patogenetica conclusiva è d'obbligo: si è dibattuto per molto tempo se PJP fosse una malattia da riattivazione endogena o acquisita da altri pazienti con PJP acuta, in grado di trasmettere la malattia per via aerogena. La seconda ipotesi è senza dubbio veritiera, come dimostrano gli oltre 30 eventi epidemici riportati in letteratura, occorrenti più spesso in ambito trapiantologico, con correlazione genotipica tra i ceppi causali dimostrata [88]. Per tale motivo, a fronte di ogni caso di PJP, sarebbe opportuno mettere in atto misure restrittive di controllo epidemiologico, in presenza di altri pazienti con condizione di grave immunodepressione.

È tuttavia altrettanto reale il fatto che la PJP possa comportarsi come colonizzante, specie nella popolazione pediatrica, che fungerebbe quindi da efficiente reservoir naturale e potenziale fonte di infezione. Vi sarebbe, dunque, la concreta possibilità per un paziente immunocompromesso di acquisire la malattia, anche da riattivazione endogena, come dimostra la straordinaria efficacia della profilassi con cotrimossazolo [89]. Non è ancora stato chiarito quale delle due possibilità sia preminente, e questo rimane un argomento di ricerca di grande interesse speculativo e operativo, forse una delle ultime frontiere di ricerca rispetto a tale malattia [90].

Mucormicosi

Gli agenti eziologici delle mucormicosi sono funghi ubiquitari nell'ambiente, variamente distribuiti nelle diverse latitudini. Nonostante ciò, la malattia è un evento relativamente raro, specie in Europa, con una frequenza di diagnosi autoptica di 1-5 casi/10.000 autopsie, da 10 a 50 volte meno rispetto a candidiasi e/o aspergillosi [91, 92].

Le infezioni possono essere acquisite per via inalatoria, ovvero per inoculazione diretta delle spore a partire da soluzioni di continuo della cute [93]; per tale via sono altresì descritti casi ad acquisizione nosocomiale [94-97].

Le mucormicosi sono un complesso di malattie considerate tradizionalmente appannaggio di popolazioni estremamente immunodepresse, quali pazienti oncoematologici e trapiantati di midollo, ma tra i soggetti a massimo rischio devono essere tenuti in considerazione anche i trapiantati di organo solido, i diabetici con scompenso chetoacidotico, i soggetti gravemente traumatizzati e/o ustionati, i pazienti con sovraccarico di ferro sottoposti a terapia chelante con deferoxamina, i soggetti gravemente malnutriti [93].

Una menzione merita il rapporto tra mucormicosi e diabete mellito di tipo 2, il cui ruolo predisponente è significativo sebbene vi siano dati contrastanti sul trend di incidenza. In una review relativa a oltre 900 casi segnalati tra il 1985 e il 2005, il diabete rendeva conto del 36% degli eventi, ma con un trend temporale in decremento, mentre una sorveglianza population-based in Francia registrava un aumento di incidenza annua del 9% [12, 98].

Se dall'Europa ci si sposta verso paesi con minore livello di organizzazione sanitaria, ove il diabete è in forte aumento, i dati sono ancora più in crescita e certamente allarmanti: in uno studio condotto in un ospedale di riferimento indiano, il 74% dei pazienti con

mucormicosi aveva un diabete non controllato e addirittura, nel 43% dei casi, la mucormicosi è stata la manifestazione clinica che ha portato alla diagnosi di diabete [99].

La disparità di dati rilevata è correlabile *in primis* alla sporadicità della malattia e poi all'oggettiva difficoltà di diagnosi eziologica e alla qualità del controllo del diabete. In particolare, alcuni autori postulano che, nei paesi in cui è routinario l'utilizzo delle statine nei soggetti con diabete di tipo 2, l'incidenza di mucormicosi sia minore in rapporto all'attività antifungina intrinseca a tale classe di molecole [93].

In base alla localizzazione anatomica, sono classificate 6 diverse forme di mucormicosi: rinocerebrale, polmonare, cutanea, gastrointestinale, disseminata, presentazioni inconsuete. Indipendentemente dalla localizzazione, le mucormicosi si contraddistinguono per la rapida progressione (correlata all'estrema angioinvasività, con conseguenti trombosi e necrosi) verso lesioni altamente destruenti e per la capacità di mantenere la propria aggressività clinica anche dopo la correzione della condizione predisponente [100].

Di fatto, la mortalità complessiva di tali patologie è altissima, stimata intorno al 50% dei casi, valore medio tra una mortalità prossima al 100% nelle forme disseminate, superiore all'80% in quelle gastroenteriche, intorno al 65% nelle forme polmonari, inferiore al 30% nelle localizzazioni cutanee e rino-cerebrali [93, 100].

La localizzazione polmonare è appannaggio quasi esclusivo dei pazienti oncoematologici gravemente neutropenici e/o sottoposti a trapianto di cellule staminali; la forma rinocerebrale è la patologia preminente nei soggetti diabetici, ma è riportata anche in ambito ematologico e trapiantologico; la forma cutanea, da inoculazione, è riportata sia nei diabetici sia nei soggetti con gravi traumi, ovvero estesamente ustionati.

La localizzazione gastrointestinale, decisamente più rara, è diagnosticata *in vivo* molto raramente ed è appannaggio, oltre che dei pazienti oncoematologici, di soggetti malnu-

triti, specie bambini e pazienti in terapia steroidea cronica. Si suppone sia acquisita con l'ingestione di spore contaminanti gli alimenti fermentati [101].

Infine, la forma disseminata, correlata a spread ematogeno del fungo, oltre che nei pazienti ematologici è stata riportata nei soggetti con sovraccarico di ferro trattati con deferoxamina, in rapporto alla spiccata capacità di tali miceti di sequestrare e utilizzare il ferro presente nell'ospite.

La diagnosi di mucormicosi è tuttora difficile, in quanto fondata sull'esame citologico e/o istologico. I *Mucorales*, a differenza di *Aspergillus* spp, specie verso cui si pone la principale diagnosi differenziale, non contengono galattomannano né beta-D-glucano, per cui tali biomarker sono del tutto inutili. Essi, in realtà, possono avere un ruolo predittivo quando costantemente assenti a fronte di quadri clinici evocativi per infezioni da muffe aspergillari.

La terapia è sempre chirurgico-medica combinata nelle forme rinocerebrali e cutanee, essenzialmente medica nelle forme polmonari.

Principi di trattamento

Prima di analizzare le proprietà e le evidenze relative alle diverse molecole dell'armamentario antifungino, è necessario riaffermare alcuni concetti gestionali di base; con riferimento a *Candida* spp essi sono stati di recente rivisti e codificati all'interno di un documento di consenso, supportato dalla European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases e dalla European Society of Intensive Care Medicine [102].

Sebbene riferiti in prima istanza al paziente critico ricoverato in terapia intensiva, tali principi sono validi ed estendibili in larga misura anche al di fuori di tale setting.

Come già esposto, non esistono modelli predittivi basati su variabili cliniche ed epidemiologiche che siano del tutto esaustive nell'identificare il paziente a massimo rischio; tuttavia, essi meritano considerazione soprattutto per il valore predittivo negativo che conferisce loro una discreta utilità nell'evitare un eccessivo ricorso alla terapia empirica.

Benché non vi siano evidenze supportate da trial prospettici, vi è un generale consenso nell'instaurare una terapia anti-*Candida* in ogni paziente critico con fattori di rischio, anche generici, per tale microrganismo. È necessario, tuttavia, utilizzare gli strumenti di diagnosi microbiologica non colturale (*in primis*, determinazione di BDG o utilizzo di T2 *Candida*), il cui elevato potere predittivo negativo ne conferisce notevole utilità per una sospensione precoce del trattamento empirico stesso.

Non vi sono invece dati di letteratura sufficienti a giustificare una profilassi anti-*Candida*, se non nel paziente onco-ematologico con grave e persistente neutropenia. Analogamente, non sono disponibili dati né strumenti diagnostici per ipotizzare l'utilizzo di strategie di pre-emptive therapy anti-*Candida*.

Per quanto concerne le infezioni invasive da *Aspergillus* spp, il ruolo della diagnostica microbiologica non colturale (biomarker e biologia molecolare) è invece del tutto opposto, nel senso che viene utilizzata in virtù soprattutto del proprio potere predittivo positivo.

La determinazione di galattomannano plasmatico si è imposta da oltre 10 anni come strumento sufficientemente sensibile per porre diagnosi precoce di infezione probabile da *Aspergillus* spp nel malato ematologico con grave neutropenia iatrogena, specie quando il test sia impiegato in modo seriato, fin dall'esordio della neutropenia. Il suo utilizzo estensivo ha comportato infatti una radicale variazione dei comportamenti prescrittivi, con il progressivo abbandono della terapia empirica routinaria a favore di un reale concetto di pre-emptive therapy, risultato efficace e cost-effective.

In contesti diversi da quello ematologico la determinazione dei livelli plasmatici di GM non è risultata altrettanto attendibile, in relazione alla peculiarità della patogenesi dell'aspergillosi invasiva: nel paziente neutropenico il fungo ha azione angio-invasiva e quindi la presenza di antigeni nel sangue è giustificata, mentre nei pazienti non neutropenici, dotati di una residua attività di fagocitosi, la malattia ha le connotazioni di una patologia granulomatosa, per cui la presenza di antigeni nel sangue è più spesso irrilevante. Tuttavia, in assenza di neutropenia, la determinazione di GM su broncolavaggio si è rilevata di grande utilità, in quanto in caso di malattia attiva, se ne rilevano sempre elevate quantità. Quindi, in pazienti trapiantati di organo solido, in quelli oncologici, in soggetti con broncopatia cronica ostruttiva, in malati cronicamente esposti a steroidi, la positività di GM su BAL, associata a negatività su sangue, è considerata patognomonica di un'infezione attiva [103].

In più, l'aspergillosi invasiva polmonare ha spesso caratteristiche radiologiche peculiari alla CT scan, soprattutto nel malato neutropenico, il che aumenta le possibilità di identificare precocemente il paziente meritevole di immediata terapia empirica e/o pre-emptive therapy antifungina [104].

Per le mucormicosi, nonostante più variabili epidemiologiche e alcuni aspetti clinici e radiologici possano concorrere ad aumentarne il livello di probabilità diagnostica, la terapia è fondamentalmente mediata dal riscontro istologico, sempre patognomonico in tali infezioni, associato o meno all'esito della coltura. Sono altresì in fase di progressiva affermazione metodiche diagnostiche alternative; *in primis* la determinazione dei livelli di risposta T-cellulare specifica mediante test IGRA, di grande prospettiva sebbene ancora non incluso nelle linee guida gestionali [105].

Per quanto concerne l'infezione da PJP, nei pazienti a rischio massimale (soggetti HIV positivi, pazienti in terapia con inibitori della tirosin-chinasi, malati oncoematologici) il riscontro di interstiziopatia acuta è di per sé sufficiente a rendere ragione di una terapia empirica con cotrimossazolo, in attesa della conferma diagnostica basata essenzialmente sull'esame diretto del BAL. Tuttavia, come già affermato precedentemente, le più recenti linee guida specifiche valorizzano la quantificazione di BDG plasmatico, sia come strumento diagnostico sia e soprattutto per escludere l'ipotesi di malattia, in considerazione dell'elevatissimo potere predittivo negativo [84].

L'armamentario farmacologico

I farmaci antifungini disponibili possono essere raggruppati in tre classi: echinocandine, triazoli e polieni.

Echinocandine

Le echinocandine agiscono su un target specifico, interferendo con la sintesi del beta-D-glucano, polisaccaride costituente primario del *cell wall* fungino. La classe comprende tre composti, anidulafungina, caspofungina e micafungina, tra loro molto simili per spettro di attività antifungina (contro *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Pneumocystis jirovecii*), ma diversi per comportamento farmacocinetico-dinamico.

Le echinocandine si distinguono per un'eccellente attività anche su ceppi di produttori di biofilm, per un significativo effetto inibente sulla “tempesta citochinica” pro-infiammatoria e per un'estrema maneggevolezza. Tali caratteristiche, evidenziate nei modelli preclinici, si sono confermate anche nei trial registrativi e nelle successive esperienze di fase IV postmarketing, come riportato anche nelle linee guida americane ed europee [106].

A conferma della peculiare maneggevolezza della classe, è rilevante il fatto che non sia mai necessario ridurre le dosi in presenza di insufficienza renale né in corso di terapie sostitutive renali (dialisi, emofiltrazione ecc.) perché non vi è sequestro di quantità significative di farmaco da parte dei circuiti extracorporei utilizzati. In più, sono poco gravate dal problema delle interazioni farmacologiche e presentano un profilo di tossicità assai contenuto.

Un aspetto ancora non perfettamente chiarito riguarda la differenziazione delle diverse molecole all'interno della classe: posto che, dal punto di vista dell'attività microbiolo-

gica, le molecole possono essere considerate sovrapponibili, rimane aperto il dibattito circa il ruolo di alcune differenze intra-classe di comportamento farmacocinetico-dinamico. Certamente, le tre echinocandine seguono vie metaboliche differenti: sebbene siano tutte eliminate primariamente attraverso degradazione non enzimatica a prodotti inattivi, caspofungina e micafungina sono soggette a una fase di degradazione metabolica a livello epatico, che rende probabilmente necessaria una particolare attenzione alla posologia nei pazienti con insufficienza epatica; ad esempio, per caspofungina è documentata e riportata la necessità di riduzione posologica nei pazienti con cirrosi in classe Child-Plough C.

Anidulafungina, invece, non è sottoposta ad alcun metabolismo epatico, proprietà che ne permette la somministrazione a dosi invariate anche nei pazienti con grave insufficienza epatica. Sebbene l'epatotossicità non sia una delle preoccupazioni maggiori nel contesto della gestione della terapia con echinocandine, la loro somministrazione in pazienti con grave scompenso epatico genera comunque qualche preoccupazione, specie nei soggetti pluritrattati. Tuttavia, il presupposto teorico alla base dell'affermazione sulla sicurezza d'uso di anidulafungina nei pazienti con alterata funzione epatica ha recentemente ricevuto una prima conferma in *real life*: uno studio retrospettivo condotto su una popolazione di pazienti con neoplasia e alterazione degli indici di funzione epatica ha dimostrato come lo switch da caspofungina ad anidulafungina, a parità di efficacia clinica, si associasse a un miglioramento dei parametri di funzione epatica [107].

Micafungina, unica echinocandina catecolica, va incontro a una complessa metabolizzazione che comporta la formazione di diversi metaboliti intermedi. Potenzialmente critica è la metossilazione del metabolita M1, che avviene a opera dell'enzima catecol-O-metiltransferasi rappresentato con notevole polimorfismo genetico nella popolazione caucasica, con elevata percentuale di soggetti con ridotta produzione e quindi potenziale variabilità di esposizione.

Triazoli

I triazoli – farmaci che inibiscono la sintesi di ergosterolo, un componente essenziale della parete fungina – pur classificati in un'unica classe, non possono essere immediatamente accomunati tra loro né per attività microbiologica, né per comportamento farmacocinetico-dinamico, in rapporto alle significative differenze in termini sia di spettro antifungino, sia di peso molecolare, solubilità e legame proteico delle singole molecole [106].

I triazoli di ultima generazione, voriconazolo e posaconazolo, sono di gestione complessa in rapporto alla significativa variabilità di esposizione interpaziente e alle potenziali interazioni con altri composti.

Voriconazolo, metabolizzato attraverso il sistema isoenzimatico del citocromo CYP450, risente significativamente del polimorfismo genetico dell'enzima primario CYP2C19, che condiziona la notevole variabilità di metabolizzazione epatica interindividuale [108]. La finestra farmacologica del farmaco è relativamente ristretta: si ritiene che valori di concentrazione plasmatica predose (C_{\min}) >3 o 4 mg/L inducano un elevato rischio di epatotossicità e di neurotossicità, mentre valori di C_{\min} $<1,5$ mg/L condizionino un significativo rischio di fallimento [109, 110]. Inoltre, sebbene voriconazolo non sia eliminato per via renale, la ciclodestrina utilizzata per garantirne un'idrosolubilità idonea a rendere possibile la somministrazione per via venosa, si accumula a livello renale per cui in pazienti con Cr clearance <50 ml/min, evento frequente in corso di cirrosi epatica evoluta, la formulazione EV è controindicata. Nonostante tali problemi, voriconazolo rimane un farmaco fondamentale, sia per il suo ampio spettro di azione (esteso verso *Candida* spp e *Aspergillus* spp) sia per le sue caratteristiche di liposolubilità che lo rendono capace di superare le barriere biologiche, e quindi opzione ideale per gestire infezioni da lieviti e da muffe sensibili in siti extra-ematici "difficili", quali il sistema nervoso centrale, l'occhio, l'osso ecc. Tuttavia, pare ineluttabile introdurre come standard di riferimento per il suo utilizzo il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche (The-

rapeutic Drug Monitoring, TDM), finalizzato a contenere i rischi di sovra o sotto-esposizione, particolarmente rilevanti nei pazienti con cirrosi epatica e/o esposti a inibitori della calcineurina e/o sottoposti a pluritrattamenti farmacologici [110, 111]. Utilizzato correttamente e con monitoraggio dell'esposizione plasmatica, rimane uno dei farmaci di riferimento per la terapia dell'aspergillosi invasiva, sia nel paziente gravemente immunodepresso, sia nei soggetti con minore livello di impairment immunologico.

Fluconazolo, molecola idrosolubile e di basso peso molecolare, a differenza di altri triazoli, non viene metabolizzato a livello epatico, ma è prevalentemente eliminato per via renale. Certamente più maneggevole rispetto a voriconazolo, paga però uno spettro più ristretto, non essendo attivo sulle muffe e altresì gravato da variabili incidenze di resistenza tra diverse specie di *Candida* spp. Inoltre, nell'ambito della ricerca clinica inerente le echinocandine, è emersa una generale minor performance terapeutica di fluconazolo rispetto a tali composti [112, 113].

Posaconazolo, altro triazolico di ultima generazione, ad amplissimo spettro, esteso anche ai *Mucorales*, nella formulazione originale orale è gravato dal problema della mutabilità di esposizione inter-paziente, correlata in tale caso alla variabilità dell'assorbimento intestinale, a sua volta condizionato da numerose variabili, quali riempimento gastrico, uso di inibitori di pompa protonica, numero di somministrazioni giornaliere. La recente messa a punto di una formulazione addizionata di ciclodestrina, in grado di aumentarne la solubilità, ha reso disponibile una formulazione EV e una orale con assorbimento più prevedibile, teoricamente idonee ad aprire spazi di utilizzo anche oltre l'ambito profilattico dove il farmaco è stato prevalentemente sviluppato [114, 115]. Tuttavia, l'utilizzo di tale formulazione, garantendo concentrazioni plasmatiche più elevate e prevedibili, ha in parte confutato il principio della maggiore maneggevolezza d'uso rispetto a voriconazolo, che ha accompagnato il farmaco nelle prime fasi di utilizzo, ribadendo sia la necessità di ricorso sistematico a TDM, sia al contempo il preciso ruolo nell'armamentario terapeutico antifungino [116, 117].

Del tutto recentemente, è stato sviluppato un ulteriore triazolo ad ampio spettro, isavuconazolo, particolarmente interessante per l'elevatissima biodisponibilità orale (98%), la grande capacità di superare le barriere biologiche che ne garantisce un ottimale comportamento farmacodinamico, con concentrazioni tissutali superiori a quelle plasmatiche, praticamente in ogni distretto, inclusi fegato, polmone, reni, osso, sistema nervoso centrale, mucose, occhio [118-120].

Sebbene, come tutti i farmaci della classe, sia soggetto a interazioni farmacocinetiche con altri composti che competono per lo stesso sistema di metabolismo enzimatico, è sicuramente il triazolico con maggiore prevedibilità di esposizione plasmatica. Inoltre, a differenza di voriconazolo e posaconazolo, non è ancora stata del tutto dimostrata una chiara correlazione tra esposizione plasmatica ed efficacia terapeutica. Anche le più recenti osservazioni, condotte su campioni plasmatici di pazienti arruolati nei trial registrativi, confermerebbero che i livelli di esposizione raggiunti con la dose standard di farmaco garantirebbero efficacia clinica in oltre il 90% dei pazienti con infezione invasiva da *Aspergillus* spp con valori di MIC inferiori ai breakpoint EUCAST e CLSI [121].

È quindi possibile affermare che l'esecuzione del Therapeutic Drug Monitoring sia meno critica in corso di trattamento con isavuconazolo rispetto agli altri farmaci ad azione anti-muffe della classe, quali voriconazolo e posaconazolo, dove essa è fortemente raccomandata; al contrario, per i motivi suddetti, a oggi la determinazione delle concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo non viene ritenuta prioritaria dalle più recenti linee guida, sia riferite al paziente con leucemia acuta [104], sia al trapiantato di organo solido [122].

Il peculiare e più prevedibile comportamento PK/PD di isavuconazolo si riflette nelle evidenze di efficacia clinica fin qui acquisite: in un trial clinico controllato, relativo all'aspergillosi invasiva (SECURE trial), isavuconazolo è risultato non inferiore sia per

efficacia clinica e microbiologica sia in termini di mortalità globale a voriconazolo, ma nettamente superiore riguardo alla tollerabilità, proponendosi come opzione terapeutica del tutto convincente, e per questo inserita come prima alternativa a voriconazolo nelle più recenti linee guida [123].

Un ulteriore valore aggiunto di isavuconazolo è l'eccellente attività *in vitro* verso diverse specie di *Mucorales*, evidenza confermata *in vivo* nel contesto di una casistica prospettica non controllata (VITAL study). In tale studio, 38 pazienti con mucormicosi accertata microbiologicamente sono stati trattati con isavuconazolo per una mediana di 84 giorni, con un'evidenza di progressione di malattia in meno del 10% dei casi. Quando tale casistica è stata comparata con uno studio caso-controllo con una popolazione di soggetti trattati con amfotericina B i risultati sono stati del tutto sovrapponibili [124]. Nonostante le piccole dimensioni del campione, correlato alla sporadicità di tale complesso di malattie, lo studio è stato sufficiente a generare un'indicazione di utilizzo condivisa in tale contesto come prima alternativa ad amfotericina B [125].

Polieni

Alla classe dei polieni, anch'essi aventi come target biologico l'ergosterolo, appartiene amfotericina B, farmaco antifungino di riferimento che, a oltre cinquant'anni dalla commercializzazione, mantiene eccellenti livelli di efficacia *in vitro*, con minime evidenze di selezione di resistenze. La formulazione originale, il desossicolato, è però gravata da elevatissima tossicità peri-infusione, renale ed epatica, che ne ha condizionato significativamente l'applicabilità clinica. Questo problema è stato significativamente mitigato grazie allo sviluppo della forma liposomiale, che consente modalità di somministrazione in linea con le caratteristiche farmacocinetiche della molecola, dotata di azione concentrazione-dipendente e di lunga emivita, di elevata capacità di superare le barriere biologiche, nonché di spiccata attività anti-biofilm e sostanziale assenza di interazioni con altri farmaci, dovuta al fatto che non viene metabolizzata dal sistema del citocromo

CYP450 [126]. Utilizzando la forma liposomiale sono quindi possibili infusioni più rapide, utilizzo di dosi da carico e anche posologie refratte. Esaustivo l'esempio della leishmaniosi viscerale, dove una singola dose settimanale di 10 mg/kg è risultata più efficace rispetto a una dose giornaliera standard di 3 mg/kg/die [127].

Tale concetto è stato variamente ripreso per l'utilizzo di amfotericina B liposomiale in ambito profilattico antifungino, dove le esperienze relative alla singola dose settimanale sono ormai consistenti [128, 129]. Mancano invece dati relativi all'utilizzo di tale posologia per la terapia delle micosi invasive, con l'eccezione di un recente studio pilota sulla mucormicosi [130]. Alla dose standard, amfotericina B liposomiale è risultata sempre equivalente ai comparatori nel trattamento della candidemia e della neutropenia febbrile, mentre per quanto concerne l'aspergillosi invasiva, pur non disponendo di risultati da trial clinici controllati verso altre molecole, i dati relativi all'utilizzo in trial di dose-finding e/o in serie non controllate, la collocano in una condizione di sostanziale equivalenza rispetto a voriconazolo. Resta aperto il problema della tossicità che, sebbene contenuta rispetto al desossicolato, non è azzerata e quindi da tenere sempre in debita considerazione nella gestione di pazienti fragili. Un farmaco dunque di grande efficacia, a spettro massimale, ma sempre da utilizzare da parte di professionisti esperti.

Di interesse sono alcune esperienze di terapia di combinazione tra echinocandine e polieni o azoli che si potrebbero riassumere con un epigramma: "forte razionale teorico, minori evidenze in *real life*". In effetti, a fronte di dati sperimentali molto sostanziali, mancano certezze nella pratica clinica. Anche un recente trial controllato randomizzato tra combinazione di echinocandina e triazolo (anidulafungina + voriconazolo) *vs* monoterapia con triazolo (voriconazolo), in una popolazione di pazienti ematologici con aspergillosi invasiva provata o probabile, ha avuto un impatto sulla mortalità meno marcato del previsto: 19,3% (26 su 135) per la combinazione e 27,5% (39 su 142) per la monoterapia (Delta -8,2% IC 95% -19,0 - 1,5, P = 0,087). In un'analisi post-hoc, limitata ai pazienti con valori elevati di GM, la mortalità a 6 settimane è risultata invece

significativamente inferiore nel gruppo combinazione: 15,7% *vs* 27,3% (Delta -11,5% IC 95% -22,7 – -0,4; P = 0,037) [131].

In sintesi, un dato di indiscutibile rilievo, che tuttavia colloca il concetto di combinazione tra le opzioni di rescue, da riservare a condizioni di peculiare complessità e criticità.

Conclusioni

La candidemia deve sempre essere esclusa in ogni paziente con condizioni di criticità clinica e presenza di fattori di rischio, nonostante la sostanziale genericità degli stessi, aumentando l'attenzione diagnostica anche in categorie di pazienti normalmente non considerati un target primario della malattia.

Nei pazienti con sepsi o shock settico vi è altresì indicazione alla terapia empirica, nonostante le evidenze non siano decisive. L'utilizzo dei biomarcatori e/o delle metodiche di biologia molecolare rappresenta uno strumento potenzialmente molto utile sia per aumentare la sensibilità diagnostica, sia per escludere precocemente la presenza di candidemia, ipotizzando così regimi di sospensione precoce del trattamento empirico.

L'aspergillosi invasiva è un problema clinico rilevante anche al di fuori del setting oncoematologico e va tenuta in debita considerazione in ogni paziente critico nella diagnosi differenziale di ogni patologia polmonare acuta a rapida evoluzione e/o non rispondente a terapia antibatterica. Non deve mai essere dimenticato l'ampio spettro fenotipico dell'aspergillosi polmonare invasiva che, in pazienti con condizioni predisponenti locali, può avere decorso subacuto o cronico ma non per questo meno problematico e grave.

La diagnosi di aspergillosi invasiva necessita di esperienza clinica e disponibilità di tecnologia microbiologica di alto livello per dirimere, specie nei soggetti non gravemente immunocompromessi, tra colonizzazione e infezione.

La polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e le infezioni da muffe appartenenti al phylum *Zygomycota* sono da considerarsi infezioni sporadiche; tuttavia, non sono così rare da rappresentare eventi eccezionali. La PJP non è più solo appannaggio dei pazienti con

infezione avanzata da HIV, ma ha espanso progressivamente il proprio ambito clinico-epidemiologico, interessando numerose categorie di pazienti con emopatie acute e croniche. Le mucormicosi, benché rappresentino l'archetipo dell'opportunità microbico estremo, colpendo più spesso pazienti con gravissima immunodepressione, sono una patologia in aumento che può interessare anche categorie di soggetti normalmente non inquadrati nelle classiche categorie di immunodepressi, quali pazienti con diabete scompensato, grandi ustionati e politraumatizzati.

L'armamentario terapeutico antifungino si è decisamente arricchito negli ultimi tre lustri, ma la complessità della diagnosi e la gravità clinica delle patologie a eziologia micotica, la difficile maneggevolezza di molti composti e gli elevati costi di altri impongono precise e attente politiche di *antifungal stewardship*, attribuendo la responsabilità prescrittiva e gestionale a figure professionali di massima qualificazione.

Riferimenti bibliografici

- [1] Brown GD, Denning DW, Gow NAR *et al.* *Hidden killers: human fungal infections*. *Sci Transl Med* 2012;4:165rv13.
- [2] Kullberg BJ, Arendrup MC. *Invasive candidiasis*. *N Engl J Med* 2015;373:1445-56.
- [3] Borchers AT, Chang C, Eric Gershwin M. *Mold and human health: a reality check*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017 Mar 16.
- [4] Roux A, Canet E, Valade S *et al.* *Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France*. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1490-7.
- [5] Gangneux JP, Bougnoux ME, Hennequin C *et al.* *An estimation of burden of serious fungal infections in France*. *J Mycol Med* 2016;26:385-90.
- [6] Ben R, Denning DW. *Estimating the burden of fungal diseases in Israel*. *Isr Med Assoc J* 2015;17:374-9.
- [7] Gamaletsou MN, Drogari-Apiranthitou M, Denning DW, Sipsas NV. *An estimate of the burden of serious fungal diseases in Greece*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1115-20.
- [8] Arendrup MC. *Epidemiology of invasive candidiasis*. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:445-52.
- [9] Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. *Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of Aspergillus fumigatus infection*. *Br J Haematol* 2010;150:406-17.
- [10] Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ *et al.* *Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients*. *Intensive Care Med* 2007;33:1694-703.
- [11] Kwon-Chung KJ. *Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis*

(*zygomycosis*) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. Clin Infect Dis 2012;54(Suppl 1):S8-S15.

[12] Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL *et al.* Epidemiology and outcome of *zygomycosis*: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41:634-53.

[13] Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. Clin Infect Dis 2013;56:1284-92.

[14] Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag 2014;10:95-105.

[15] Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. Crit Care Med 2011;39(4):665-70.

[16] Schmiedel Y, Zimmerli S. Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and *Pneumocystis pneumonia*. Swiss Med Wkly 2016;146:w14281.

[17] Paiva JA, Pereira JM, Tabah A *et al.* Characteristics and risk factors for 28-day mortality of hospital acquired fungemias in ICUs: data from the EUROACT study. Crit Care 2016 Mar 9;20:53.

[18] Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K *et al.* Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). Intensive Care Med 2014;40:1303-12.

[19] Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedre P *et al.* Usefulness of the “*Candida* score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. Crit Care Med 2009;37:1624-33.

[20] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62:409-17.

- [21] Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C *et al.* *Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, Candida colonization, and multiple organ failure. The EMPIRICUS randomized clinical trial.* JAMA 2016;316:1555-64.
- [22] Tedeschi S, Tumietto F, Giannella M *et al.* *Epidemiology and outcome of candidemia in internal medicine wards: A regional study in Italy.* Eur J Intern Med 2016;34:39-44.
- [23] Pfaller MA, Wolk DM, Lowery TJ. *T2MR and T2 Candida: novel technology for the rapid diagnosis of candidemia and invasive candidiasis.* Future Microbiol 2016;11:103-17.
- [24] Clancy CJ, Nguyen MH. *T2 magnetic resonance for the diagnosis of bloodstream infections: charting a path forward.* J Antimicrob Chemother 2018;73(suppl 4):iv2-iv5.
- [25] Scudeller L, Bassetti M, Concia E *et al.* *MEDical wards Invasive Candidiasis ALgorithms (MEDICAL):Consensus proposal for management.* Eur J Intern Med 2016;34:45-53.
- [26] Bartoletti M, Giannella M, Lewis RE, Viale P. *Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis.* Virulence 2016;7:309-19.
- [27] Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Dourakis SP. *Fungal infections in patients with cirrhosis.* J Hepatol 2015;63:1043-5.
- [28] Fazal N, Al-Ghoul WM. *Thermal injury-plus-sepsis contributes to a substantial deletion of intestinal mesenteric lymph node CD4 T cell via apoptosis.* Int J Biol Sci 2007;3:393-401.
- [29] Renau Escrig AI, Salavert M, Vivó C *et al.* *Candidemia in major burns patients.* Mycoses 2016;59:391-8.
- [30] Fochtmann A, Forstner C, Haggmann M *et al.* *Predisposing factors for candidemia in patients with major burns.* Burns 2015;41:326-32.
- [31] Fochtmann A, Forstner C, Keck M. *Clinical significance of Candida colonization of central vascular catheters in patients with major burns requiring intensive care.* Intensive Care Med 2015;41:1143-4.

- [32] Shupp JW, Petraitiene R, Jaskille AD *et al.* *Early serum (1 fi 3)-b-D-glucan levels in patients with burn injury.* *Mycoses* 2012;55:224-7.
- [33] Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans biofilms and human disease.* *Annu Rev Microbiol* 2015;69:71-92.
- [34] Rajendran R, Sherry L, Nile CJ *et al.* *Biofilm formation is a risk factor for mortality in patients with Candida albicans bloodstream infection – Scotland, 2012-2013.* *Clin Microbiol Infect* 2016;22:87-93.
- [35] Tumbarello M, Fiori B, Treccarichi EM *et al.* *Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital.* *PLoS One* 2012;7:e33705.
- [36] Sardi JC, Scorzoni L, Bernardi T *et al.* *Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options.* *J Med Microbiol* 2013;62:10-24.
- [37] Noordzij M, Jager KJ, van der Veer SN *et al.* *Use of vascular access for haemodialysis in Europe: a report from the ERA-EDTA Registry.* *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1956-64.
- [38] Wang TY, Hung CY, Shie SS *et al.* *The clinical outcomes and predictive factors for in-hospital mortality in non-neutropenic patients with candidemia.* *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3834.
- [39] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W *et al.* *Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team (2014). Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections.* *N Engl J Med* 2014; 370:1198-208.
- [40] Ota KV, McGowan KL. *Declining incidence of candidemia in a tertiary inpatient pediatric population.* *J Clin Microbiol* 2012; 50:1048-50.
- [41] Oeser C, Vergnano S, Naidoo R *et al.* *Neonatal invasive fungal infection in England 2004-2010.* *Clin Microbiol Infect* 2014;20:936-41.
- [42] Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM *et al.* *Declining incidence of candidemia and the*

shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. PLoS One 2015;10:e0120452.

[43] Eggimann P, Que YA, Revelly JP, Pagani JL. *Preventing invasive Candida infections. Where could we do better?* J Hosp Infect 2015;89:302-308.

[44] Patel PR, Shugart A, Mbaeyi C *et al.*; NHSN Outpatient Hemodialysis Center Participants. *Dialysis event surveillance report: national healthcare safety network data summary, January 2007 through April 2011.* Am J Infect Control 2016;44:944-7.

[45] Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M *et al.* *Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain.* Clin Microbiol Infect 2015;21:491.e1-491.e10.

[46] Tang HJ, Liu WL, Lin HL, Lai CC. *Epidemiology and prognostic factors of candidemia in cancer patients.* PLoS One 2014;9:e99103.

[47] Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. *Invasive aspergillosis: current strategies for diagnosis and management.* Infect Dis Clin North Am 2016;30:125-42.

[48] Gregg KS, Kauffman CA. *Invasive aspergillosis: epidemiology, clinical aspects, and treatment.* Semin Respir Crit Care Med 2015;36:662-72.

[49] Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A *et al.* *Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy.* Am J Respir Crit Care Med 2004;170:621-5.

[50] Tortorano AM, Dho G, Prigitano A *et al.* *Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008).* Mycoses 2012;55:73-9.

[51] Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG *et al.* *Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care?* Intensive Care Med 2001;27:59-67.

[52] Gustot T, Maillart E, Bocci M *et al.* *Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis.* J Hepatol 2014;60(2):267-7.

- [53] Silva MF, Ferriani MP, Terreri MT *et al.* *A multicenter study of invasive fungal infections in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol 2015;42):2296-303.
- [54] Baddley JW, Stephens JM, Ji X *et al.* *Aspergillosis in intensive care unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes.* BMC Infect Dis 2013;13:29.
- [55] Meersseman W, Van Wijngaerden E. *Invasive aspergillosis in the ICU: an emerging disease.* Intensive Care Med 2007;33(10):1679-81.
- [56] Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM *et al.* *A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients.* Am J Respir Crit Care Med 2012;186:56-64.
- [57] Delsuc C, Cottureau A, Frealle E *et al.* *Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study.* Crit Care 2015;19:421.
- [58] Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P *et al.* *Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes.* Crit Care 2015;19:7.
- [59] Crum-Cianflone NF. *Invasive aspergillosis associated with severe influenza infections.* Open Forum Infect Dis 2016 Aug 10;3(3):ofw171.
- [60] Wilson R, Alton E, Rutman A *et al.* *Upper respiratory tract viral infection and mucociliary clearance.* Eur J Respir Dis 1987;70:272-9.
- [61] Lee N, Wong CK, Chan PK *et al.* *Cytokine response patterns in severe pandemic 2009 H1N1 and seasonal influenza among hospitalized adults.* PLoS One 2011;6:e26050.
- [62] He H, Ding L, Sun B *et al.* *Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study.* Crit Care 2012;16(4):R138.
- [63] Gupta P, Ahmad A, Khare V *et al.* *Comparative evaluation of pan-fungal real-time PCR,*

galactomannan and (1-3)- β -D-glucan assay for invasive fungal infection in paediatric cancer patients. Mycoses 2017;60:234-40.

[64] Lahmer T, Neuenhahn M, Held J *et al.* *Comparison of 1,3- β -d-glucan with galactomannan in serum and bronchoalveolar fluid for the detection of Aspergillus species in immunosuppressed mechanical ventilated critically ill patients.* J Crit Care 2016;36:259-64.

[65] Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M *et al.* *ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients.* Bone Marrow Transplant 2012;47:846-54.

[66] Urabe N, Sakamoto S, Sano G *et al.* *Usefulness of two Aspergillus PCR assays and Aspergillus galactomannan and β -D-glucan testing of bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis.* J Clin Microbiol 2017 Mar 22. pii: JCM.02497-16.

[67] Maertens J, Blennow O, Duarte RF, Muñoz P. *The current management landscape: aspergillosis.* J Antimicrob Chemother 2016;71(suppl 2):ii23-ii29.

[68] van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A *et al.* *Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in Aspergillus fumigatus.* Emerg Infect Dis 2015;21:1041-44.

[69] Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, Nseir S. *Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: Rational use of voriconazole.* Intern J COPD 2009;4 279-87.

[70] Barberán J, García-Pérez FJ, Villena V *et al.* *Development of aspergillosis in a cohort of non-neutropenic, non-transplant patients colonised by Aspergillus spp.* BMC Infect Dis 2017;17:34.

[71] Schweer KE, Bangard C, Hekmat K, Cornely OA. *Chronic pulmonary aspergillosis.* Mycoses 2014;57: 257-70.

[72] Kadota J. *Update and recent advances on the management of invasive and chronic pulmonary aspergillosis.* Respir Investig 2016;54:75.

- [73] Agarwal R. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*. Chest 2009;135:805-26.
- [74] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C *et al*. *Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management*. Respir J 2016;47:45-68.
- [75] Muldoon EG, Sharman A, Page I *et al*. *Aspergillus nodules; another presentation of chronic pulmonary aspergillosis*. BMC Pulm Med 2016;16:123.
- [76] Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. *Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review*. Clin Infect Dis 2003;37(Suppl 3):S265-80.
- [77] Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y *et al*. *Population-based analysis of invasive fungal infections. France, 2001-2010*. Emerg Infect Dis 2014;20(7):1149-55.
- [78] Azoulay E, Bergeron A, Chevret S *et al*. *Polymerase chain reaction for diagnosing Pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates*. Chest 2009;135:655-61.
- [79] Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. *A review of Pneumocystis jirovecii pneumonia in the non HIV-infected population*. Ann Pharmacother 2016;50:673-9.
- [80] Cheah CY, Fowler NH. *Idelalisib in the management of lymphoma*. Blood 2016;128:221-336.
- [81] Ahn IE, Jerussi T, Farooqui M *et al*. *Atypical Pneumocystis jirovecii pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib*. Blood 2016;128: 1940-3.
- [82] Jones JA, Robak T, Brown JR *et al*. *Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Haematol 2017;4:e114-e126.
- [83] Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G *et al*. *ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients*. J Antimicrob Chemother 2016;71:2397-404.

- [84] Alanio A, Hauser PM, Lagrou K *et al.* *ECIL guidelines for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients.* J Antimicrob Chemother 2016;71:2386-96.
- [85] Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L *et al.* *ECIL guidelines for treatment of Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients.* J Antimicrob Chemother 2016;71:2405-13.
- [86] Sun P, Tong Z. *Efficacy of caspofungin, a 1,3-β-D-glucan synthase inhibitor, on Pneumocystis carinii pneumonia in rats.* Med Mycol 2014;52:798-803.
- [87] Tu GW, Ju MJ, Xu M *et al.* *Combination of caspofungin and low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole for the treatment of severe Pneumocystis jirovecii pneumonia in renal transplant recipients.* Nephrology (Carlton) 2013;18:736-42.
- [88] Yiannakis EP, Boswell TC. *Systematic review of outbreaks of Pneumocystis jirovecii pneumonia: evidence that P. jirovecii is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control.* J Hosp Infect 2016;93:1-8.
- [89] Morris A, Norris KA. *Colonization by Pneumocystis jirovecii and its role in disease.* Clin Microbiol Rev. 2012;25:297-317.
- [90] Ramana K, Kandi S, Bharatkumar P *et al.* *Invasive fungal infections: a comprehensive review.* Am J Infect Dis Microbiol 2013;1:64-9.
- [91] Tietz HJ, Brehmer D, Janisch W, Martin H. *Incidence of endomycoses in the autopsy material of the Berlin Charité Hospital.* Mycoses 1998; 41(Suppl 2):81-5.
- [92] Yamazaki T, Kume H, Murase S *et al.* *Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan.* J Clin Microbiol 1999;37:1732-8.
- [93] Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O *et al.* *Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis.* Clin Infect Dis 2012;54(S1):S23-34.
- [94] Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Weitzman I. *Hospital-acquired mucormycosis*

(*Rhizopus rhizopodiformis*) of skin and subcutaneous tissue: epidemiology, mycology and treatment. N Engl J Med 1978;299:1115-8.

[95] Jain JK, Markowitz A, Khilani PV, Lauter CB. *Localized mucormycosis following intramuscular corticosteroid: case report and review of the literature*. Am J Med Sci 1978;275:209-16.

[96] Paparello SF, Parry RL, MacGillivray DC *et al*. *Hospital-acquired wound mucormycosis*. Clin Infect Dis 1992;14:350-2.

[97] Antoniadou A. *Outbreaks of mucormycosis in hospitals*. Clin Microbiol Infect 2009;15(Suppl 5):55-9.

[98] Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F *et al*. *Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006*. Emerg Infect Dis 2009;15:1395-401.

[99] Chakrabarti A, Das A, Mandal J *et al*. *The rising trend of invasive mucormycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus*. Med Mycol 2006;44:335-42.

[100] Riley TT, Muzny CA, Swiatlo E, Legendre DP. *Breaking the mold: a review of mucormycosis and current pharmacological treatment options*. Ann Pharmacother 2016;50:747-57.

[101] Ibrahim A, Edwards JE Jr, Filler SG (eds). *Mucormycosis*. Harcourt Brace, Philadelphia 2004.

[102] Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M *et al*. *ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients*. Intensive Care Med 2019 Mar 25.

[103] Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S *et al*. *Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline*. Clin Microbiol Infect 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.

[104] Tissot F, Agrawal S, Pagano L *et al*. *ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients*. Haematologica 2017;102:433-44.

- [105] Potenza L, Vallerini D, Barozzi P *et al.* *Mucorales-specific T cells emerge in the course of invasive mucormycosis and may be used as a surrogate diagnostic marker in high-risk patients.* Blood 2011;118:5416-9.
- [106] Nett JE, Andes DR. *Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications.* Infect Dis Clin North Am 2016;30:51-83.
- [107] Jung DS, Tverdek FP, Jiang Y, Kontoyiannis DP. *Switching to anidulafungin from caspofungin in cancer patients in the setting of liver dysfunction is associated with improvement of liver function tests.* J Antimicrob Chemother 2015;70:3100-6.
- [108] Lamoureux F, Duflot T, Woillard JB. *Impact of CYP2C19 genetic polymorphisms on voriconazole dosing and exposure in adult patients with invasive fungal infections.* Int J Antimicrob Agents 2016;47:124-31.
- [109] Jin H, Wang T, Falcione BA *et al.* *Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis.* J Antimicrob Chemother 2016;71:1772-85.
- [110] Pascual A, Calandra T, Bolay S *et al.* *Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes.* Clin Infect Dis 2008;46:201-11.
- [111] Stott KE, Hope WW. *Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations.* J Antimicrob Chemother 2017;72(Suppl 1):i12-i18.
- [112] Kett DH, Shorr AF, Reboli AC *et al.* *Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis.* Crit Care 2011;15:R253.
- [113] Andes DR, Safdar N, Baddley JW *et al.*; Mycoses Study Group. *Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials.* Clin Infect Dis 2012;54:1110-22.
- [114] Tang P, Ma X, Wu D *et al.* *Posaconazole/hydroxypropyl-β-cyclodextrin host-guest*

system: Improving dissolution while maintaining antifungal activity. Carbohydr Polym 2016;142:16-23.

[115] Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M *et al.* *Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients.* BMC Infect Dis 2015;15:128.

[116] Cornely OA, Duarte RF, Haider S *et al.* *Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease.* J Antimicrob Chemother 2016;71:718-26.

[117] McKeage K. *Posaconazole: a review of the gastro-resistant tablet and intravenous solution in invasive fungal infections.* Drugs 2015;75:397-406.

[118] Rybak JM, Marx KR, Nishimoto AT, Rogers PD. *Isavuconazole: pharmacology, pharmacodynamics, and current clinical experience with a new triazole antifungal agent.* Pharmacotherapy 2015;35:1037-51.

[119] Donnelley MA, Zhu ES, Thompson GR 3rd. *Isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis infections.* Infect Drug Resist 2016;9:79-86.

[120] Jenks JD, Mehta SR, Hoenigl M. *Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: Which drug and when?* Med Mycol 2019;57:S168-S178.

[121] Kaindl T, Andes D, Engelhardt M *et al.* *Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases.* J Antimicrob Chemother 2019;74:761-7.

[122] Husain S, Camargo JF. *Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice.* Am J Transpl 2019 Mar 21:e13544.

[123] Maertens JA, Raad II, Marr KA *et al.* *Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial.* Lancet 2016;387:760-9.

- [124] Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA *et al.* *Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis.* *Lancet Infect Dis* 2016;16:828-37.
- [125] Slavin MA, Thursky KA. *Isavuconazole: a role for the newest broad-spectrum triazole.* *Lancet* 2016;387:726-8.
- [126] Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. *Liposomal amphotericin B (AmBisome®): a review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions.* *Drugs* 2016;76:485-500.
- [127] Sinha PK, Bhattacharya S. *Single-dose liposomal amphotericin B: an effective treatment for visceral leishmaniasis.* *Lancet Glob Health* 2014 ;2:e7-8.
- [128] Cordonnier C, Mohty M, Faucher C *et al.* *Safety of a weekly high dose of liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infection in immunocompromised patients: PROPHYSOME Study.* *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:135-41.
- [129] El-Cheikh J, Faucher C, Fürst S *et al.* *High-dose weekly liposomal amphotericin B antifungal prophylaxis following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation.* *Bone Marrow Transplant* 2007;39:301-6.
- [130] Lanternier F, Poiree S, Elie C *et al.* *Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis.* *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3116-23.
- [131] Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R *et al.* *Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial.* *Ann Intern Med* 2015;162:81-9. Cresemba (isavuconazole)

Cresemba (isavuconazolo)

Confezione	Regime di fornitura	Prezzo
200 mg Polvere per concentrato per soluzione per infusione Uso endovenoso Flaconcino (in vetro) 10 ml 1 flaconcino AIC n. 044528014/E	Classificazione ai fini della rimborsabilità: H Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	Al pubblico (IVA inclusa): € 660,16* Ex-factory (IVA esclusa): € 400,00*
100 mg Capsula rigida Uso orale Blister (ALU/ALU) 14 capsule AIC n. 044528026/E	Classificazione ai fini della rimborsabilità: A Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – infettivologo, ematologo (RNRL)	Al pubblico (IVA inclusa): € 1.155,28* Ex-factory (IVA esclusa): € 700,00*
* Prezzi al lordo delle riduzioni temporanee di legge, di cui alle Determinazioni AIFA 03.07.2006 e 27.09.2006		

Ecalta (anidulafungina)

Confezione	Regime di fornitura	Prezzo al pubblico
100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione Flaconcino di vetro	Medicinale in classe H Medicinale soggetto a prescrizione medica, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	€ 594,15

Per ulteriori informazioni cliniche e sul profilo di sicurezza dei medicinali fare riferimento ai Riassunti delle Caratteristiche di Prodotto allegati.

Scarica RCP qui: <https://www.pfizerpro.it/tools/rcp?token=rcp-portal-all>

