Giuseppe Amadori (*)

STUDIO META-ANALITICO SULLA PROFILASSI ANTIFUNGINA IN PAZIENTI SERIAMENTE GRANULOCITOPENICI PER CHEMIOTERAPIA

Abstract - Amadori G., 2005 - Antifungal prophylaxis in severely granulocytopenic, chemotherapy recipient patients. A meta-analytic study.

Atti Acc. Rov. Agiati, a. 255, 2005, ser. VIII, vol. V, B: 131-172.

The aim of this review is to assist in evidence-based clinical decisions on the use of antifungal prophylaxis in neutropenic patients. It is quickly apparent that infectious complications caused by the myelosuppressive toxicities and the associated malignant processes were major impediments to successful treatment of patients with hematologic malignancies. The risk and severity of infection shown to be related to the degree and duration of granulocytopenia, and recovery from granulocytopenia was a critical factor in a successful outcome. Several factors (including more severe mucositis due to very aggressive chemotherapeutic regimens and longer duration of neutropenia, and right-atrial catheters) have been proposed as contributors to this change in the pattern of causative agents. Fungal infections are now a common cause of morbidity and mortality in patients with leukaemia, and up to 40% of patients with haematological malignant disease have evidence of invasive fungal infections at autopsy.

Establishing a definite diagnosis of invasive fungal infection in febrile neutropenic patients is particularly challenging and time-consuming, but a delay of antifungal treatment leads to higher mortality. This situation has lead to the strategy of initiation «empirical» antifungal therapy prior to the detection of fungi. Meanwhile, improvements in diagnostic procedures are achieved, especially with imaging techniques and non-culture based methods which include antigen-based assays, metabolite detection and molecular detection of fungal DNA from body fluid samples using conserved or specific genome sequences.

We have used meta-analytical techniques to systematically pool the results of clinical trials, thereby increasing the statistical power of analyses examining the efficacy of therapeutic interventions.There seems to be no survival benefit of antifungal agents given prophylactically or empirically to patients with cancer complicated by neutropenia. These agents should be restricted to patients with proved infection or with very prolonged granulocytopenia. The rising incidence of invasive fungal infections

(*) Professore Associato in Ematologia dell'Università di Padova.

and the currently problematic early diagnosis call for the intensive exploration of new drugs and further developments in diagnosis and treatment of invasive fungal infection.

KEY WORDS - Systemic mycosis, Granulocytopenia, Antifungine prophylaxis, Evidence-based medicine, Meta-analysis.

RIASSUNTO - AMADORI G., 2005 - Studio meta-analitico sulla profilassi antifungina in pazienti seriamente granulocitopenici per chemioterpia.

Scopo di questo articolo è proporre un aiuto basato sull'evidenza alla decisione clinica di attuare una profilassi antifungina nei pazienti neutropenici. È noto che le complicanze infettive causate da terapie mielosoppressive sono uno dei principali ostacoli al successo del trattamento delle neoplasie ematologiche. Il rischio e la gravità delle infezioni sono correlati al grado e alla dutata della neutropenia e la ripresa dei neutrofili è un elemento di importanza critica per il recupero dei pazienti. Si ritiene che alcuni fattori (come la mucosite grave derivata da chemioterapie aggressive ed il protrarsi della granulocitopenia, oltre alla presenza di cateteri con estremità in atrio destro) contribuiscono alla gravità del quadro clinico. Le infezioni fungine in queste situazioni leucemiche sono attualmente causa di morbidità e di mortalità, ed infatti l'autopsia di soggetti con neoplasie ematologiche dimostra presenza di micosi invasive in oltre il 40% dei casi. Stabilire una precisa diagnosi di micosi invasiva in pazienti neutropenici febbrili è particolarmente difficile ed impegnativo, mentre il ritardo dell'inizio della terapia antifungina aumenta la mortalità. Questa situazione ha portato all'applicazione di terapie antifungine «empiriche» con inizio prima della dimostrazione dell'agente eziologico. Ma si sono verificate nel frattempo miglioramenti delle procedure diagnostiche, particolarmente della diagnostica per immagini e di metodiche non basate su culture fungine, quali ricerche di antigeni e di metaboliti e la dimostrazione di DNA fungino nei liquidi organici.

Sono state usate tecniche meta-analitiche per valutare sistematicamente i risultati di studi clinici aumentando così l'evidenza statistica di analisi che prendono in considerazione l'efficacia di interventi terapeutici. Sembra non vi sia vantaggio sulla sopravvivenza con la somministrazione preventiva di farmaci antifungini in pazienti neoplastici con neutropenia. Questi farmaci devono essere riservati a pazienti con infezioni provate o con granulocitopenia molto prolungata. L'aumento della frequenza di infezioni fungine invasive e la diagnosi precoce attualmente problematica richiede lo sviluppo di nuovi farmaci e di nuove tecniche diagnostiche.

PAROLE CHIAVE - Micosi sistemiche, Granulocitopenia, Profilassi antifungina, Medicina basata sull'evidenza, Meta-analisi.

INTRODUZIONE

Le infezioni nei pazienti immunocompromessi rappresentano un importante problema, anche se recentemente sono divenuti più chiari i fattori di rischio e si sono resi disponibili migliori mezzi diagnostici ed opzioni terapeutiche. La condizione di immunocompromissione si instaura ogniqualvolta uno o più componenti dei sistemi di difesa vanno incontro ad un difetto quantitativo o funzionale favorendo la comparsa

di infezioni, o per malattie ematologiche primitive, o per terapie mielotossiche condotte in pazienti neoplastici, che causano riduzione anche gravissima delle cellule preposte alle difese antinfettive, principalmente dei granulociti neutrofili [1].

LA NEUTROPENIA COME CAUSA PRINCIPALE DI IMMUNOSOPPRESSIONE

Il ruolo della neutropenia come difetto principale nelle difese antinfettive è stato definito con precisione da Bodey già nel 1966 [2] quando dimostrò che allorché la conta assoluta dei neutrofili scendeva sotto i $500/\lambda^3$ aumentava l'incidenza di infezioni gravi e il numero di giorni trascorsi sotto terapia antibiotica con febbre. L'incidenza di infezioni era del 14% con neutrofili tra 1.000 e $500/\lambda^3$ e del 24-60% se i neutrofili scendevano a $<100/\lambda^3$. Quanto più prolungato e rapido è il calo dei neutrofili, tanto maggiore appare l'incidenza di infezioni, che raggiungeva virtualmente il 100% dei casi se si protraeva per oltre 5 settimane.

Mentre la neutropenia resta di importanza critica nello stabilire il rischio infettivo, essa è pur sempre uno dei fattori di rischio. È evidente che questi pazienti rappresentano una popolazione eterogenea con rischio infettivo varabile anche in base a lesioni mucose, presenza di cateteri venosi, anomalie metaboliche.

NEUTROPENIA, FEBBRE I INFEZIONE

In corso di neutropenia la prima manifestazione di infezione batterica o fungina potenzialmente letale è la comparsa di febbre elevata, che nei pazienti portatori di neoplasie ematologiche mai recede spontaneamente. Un simile evento impone rapido ricovero ospedaliero e pronto inizio di terapia antibiotica empirica endovenosa con preparati a largo spettro. Va notato che in oltre il 50% di questi pazienti non si riesce a dimostrare l'agente infettivo [3].

In pazienti neoplastici si riscontra immunodepressione con aumentato rischio infettivo anche per attivazione di macrofagi e secrezione di citochine, come mostrato nella Fig. 1.

Con la proposta di nuove associazione chemioterapiche, come quelle contenenti gli analoghi purinici Fludarabina, Cladribina e Pentostatina, si sono presentati rischi di infezioni particolari, ad esempio da Listeria monocytogenes, Pneumocystis carinii ed altri, in rapporto con il crollo delle difese mediate da T linfociti.

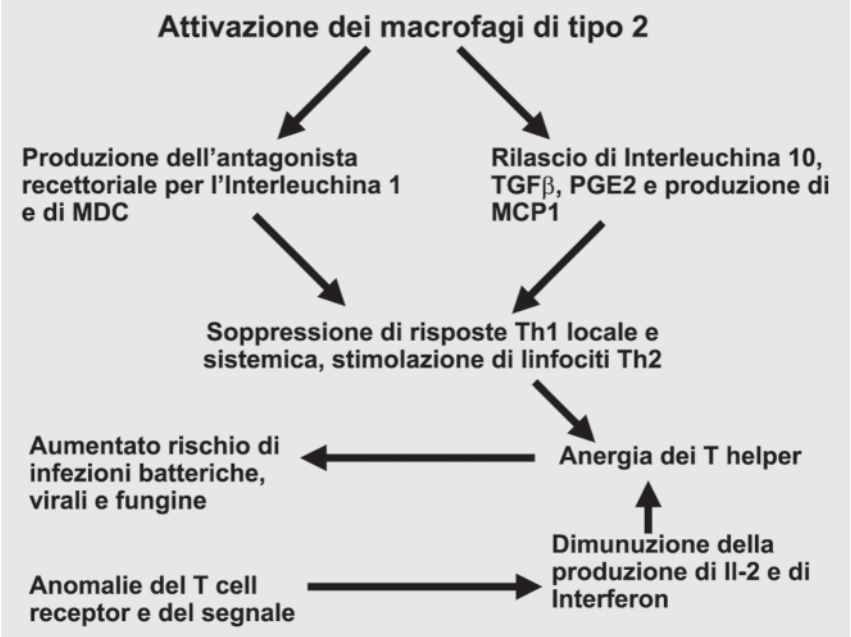

Fig. 1. Diagramma dimostrante l'attivazione dei macrofagi di tipo 2 e l'imunodepressione che ne deriva in pazienti neoplastici. MDC = citochine derivate da macrofagi; MCP1 = proteina monocitaria chemottrattiva 1.

Il rischio infettivo derivante dal danno mucoso

Il trattamento chemio- e radioterapico delle neoplasie è spesso complicato da danno della mucosa orale e gastrointestinale talvolta con serio pericolo per la vita. Il primo si presenta nel 60-100% dei pazienti che hanno subito terapia mieloablativa in vista di trapianto di midollo ed è caratterizzato da dolore, difficoltà nella deglutizione, edema, ulcerazioni, formazione di pseudomembrane, xerostomia. Limita o rende impossibile la nutrizione e l'assunzione di liquidi. A questo si sopperisce con l'alimentazione parenterale totale. La mucosite gastrica e intestinale dopo chemioterapia aggressiva è più difficile da valutare ma è estremamente frequente, praticamente sempre nei riceventi il trapianto midollare, caratterizzata da nausea, vomito, diarrea e dolori addominali, spesso mascherati dalla terapia analgesica somministrata per la mucosite orale. Se i sintomi compaiono nei riceventi trapianto allogenico sono generalmente attribiuti a reazione trapianto-verso-ospite acuta, ma non sempre questa assunzione è corretta, essendosi dimostrato

con biopsie intestinali che il rigetto è responsabile solo della metà dei casi.

Si è sempre ritenuto che la mucosite sia conseguenza diretta della terapia citotossica sul DNA di cellule con elevato indice mitotico, come quelle della mucosa gastrointestinale, assieme ad infezioni locali favorite dalla grave neutropenia, particolarmente nel grosso intestino, normalmente colonizzato da abbondante flora batterica patogena. Questo concetto non spiega il diverso danno della mucosa intestinale e orale in pazienti che hanno ricevuto trattamenti chemioterapici uguali. È stato pertanto proposto un nuovo modello patogenetico che tiene conto di variabili individuali, quali la produzione di citochine della flogosi, e comprende quattro fasi – l'infiammatoria, l'epiteliale, l'ulcerativa e la guarigione (Fig. 2).

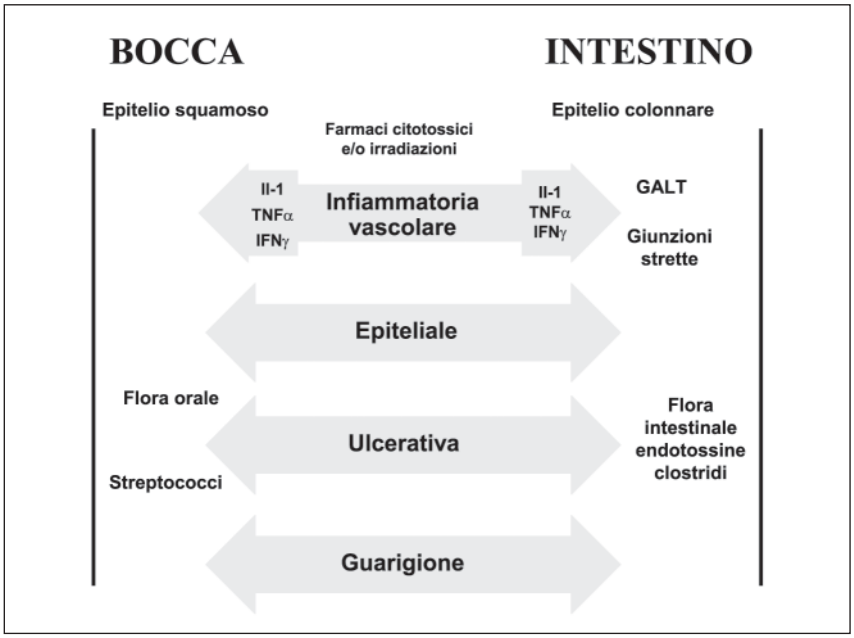

Fig. 2. Danno della barriera mucosa intestinale e fasi della mucosite.

Nel corso della prima si osserva induzione di citochine proinfiammatorie quali Il-1, TNFα e IFNγ da parte di farmaci citotossici e/o irradiazione, mentre l'epitelio rimane anatomicamente intatto. Nella seconda le cellule epiteliali cessano di dividersi e vanno in *apoptosi*. Questo momento coincide con il Nadir della neutropenia. Nel terzo momento si verificano *necrosi* ed ulcerazioni e la flora batterica resi-

dente e le sue tossine possono entrare in circolo. La fase finale è quella della guarigione, nella quale intervengono fattori di crescita per l'epitelio (EGF) e per le cellule del connettivo (TGF). Questi eventi sono probabilmente più complessi nell'intestino che nella cavità orale per la maggiore ricchezza della microflora e per la presenza del tessuto linfatico associato ad esso (GALT).

Le micosi sistemiche in corso di neutropenia

Le forme micotiche più diffuse sono la candidasi superficiale o profonda e l'aspergillosi invasiva. Stanno inoltre diffondendosi infezioni da speci poco note fino a qualche anno fa quali il Fusarium, il Trichosporon Beigelii, lo Scedosporium e funghi Dematiacei. I principali fattori di rischio di micosi invasive in pazienti con neoplasie ematologiche sono riportati nella Tabella 1.

Da un punto di vista classificativo i funghi patogeni possono essere divisi in due categorie principali, i lieviti e le muffe. I lieviti sono tipicamente rotondi e si riproducono per gemmazione. Le muffe sono formate da strutture composte o tubulari, chiamate ife, che crescono dividendosi ed estendendosi longitudinalmente. Ma non tutti i funghi possono essere ordinatamente divisi in lieviti o muffe in base al loro aspetto nei tessuti. Il Coccidioides immitis, il Rhinosporidium Seeberi ed il Pneumocystis Carinii nei tessuti appaiono rotondi ma non gemmanti. Invece il citoplasma si divide per formare numerose spore interne che al momento della rottura della cellula madre sono liberate e formano nuove strutture rotondeggianti.

Alcune varietà di funghi possono crescere sia come lieviti che come muffe. Nella candidasi e nell'infezione da Tinea versicolor infatti si notano talvolta funghi sia di aspetto tubulare che rotondo. I cosiddetti funghi dimorfici crescono nell'ospite con aspetti di lieviti ma in vitro a temperatura ambiente crescono come muffe. Tra questi sono da ricordare gli agenti dell'istoplasmosi, della blastomicosi, della sporotricosi, coccidiomicosi, paracoccidiomicosi e cromoblastomicosi (Tab. 1).

Le cellule fungine patogene per l'uomo non sono autonomamente mobili ed hanno una parete cellulare rigida contenente chitina e polisaccaridi. All'interno esiste la membrana citoplasmatica contenente steroli, la struttura sensibile all'azione di farmaci (azoli, alchilamine, al macrolide polienico amfotericcin B e alla nistatina). Alcuni funghi producono in vitro esotossine, quali l'aflatossina, ma non in vivo. Spesso i funghi possono essere identificati rapidamente nei tessuti, ma la dia-

Fattore di rischio	Infezione	Popolazione
	Precedente colonizzazione o infezione	
Mucosa intestinale	Candidasi invasiva	LMA, trapianto midollare, neoplasie ematologiche
Mucosa respiratoria	Aspergillosi	Neoplasie ematologiche
Pelle	Fusariosi	Neoplasie ematologiche
	Stato di chiara immunodepressione	
Età avanzata	Infezioni da lieviti o muffe	Trapianto midollare
Neoplasie refrattarie	Infezioni da lieviti o muffe	Leucemie acute
Chemioterapia mieloablativa	Infezioni da lieviti o muffe	Trapianto midollare
Neutropenia profonda e prolungata	Aspergillosi, candidasi invasiva, fusariosi	LMA

Tab. 1. Fattori di rischio di micosi invasive in pazienti con neoplasie ematologiche. LMA= Leucemia Mieloide acuta; LLA=Leucemia linfatica acuta.

gnosi su culture è più precisa. Certamente la biopsia può fornire la prova della reale invasione fungina dei tessuti. La dimostrazione di DNA fungino con la PCR non si è dimostrata utile nell'identificazione di tutti i funghi nei tessuti, mentre campioni di DNA marcato con fluocromi, capace di ibridizzarsi con RNA, sono ora disponibili in commercio e validi per l'identificazione di colonie di Istoplasma capsulato, Coccidioides immitis, Blastomices dermatitidis e Criptococcus neoformans [4].

Le infezioni opportunistiche ospedaliere da muffe nel paziente immunocompromesso sono pericolose per la vita, particolarmente nei pazienti ematologici. Si ritiene che le muffe colonizzino i sistemi di condizionamento diffondendosi ampiamente nell'ambiente. La prevenzione di queste infezioni è di importanza cruciale ed ha favorito lo sviluppo di sistemi di filtrazione dell'aria, quali i filtri per particelle ad alta efficienza (HEPA) ed i flussi laminari (LAF). Ma nonostante l'applicazione di questi sistemi l'incidenza delle infezioni da muffe è in continua ascesa, come se esistessero altre modalità di diffusione. In effetti con la dimostrazione della presenza di Fusarium e di muffe diverse nella rete idrica di ospedali si è compreso come sia possibile la diffusione di spore per aerosol e quindi la colonizzazione di pazienti (Tab. 2).

In particolare un recente studio ha dimostrato ampia diffusione di muffe patogene (compreso l'Aspergillo) su tutte le superfici umide di un

FUNGHI LIEVITIFORMI	DIMENSIONI E ASPETTO
Histoplasma capsulatum	2-3 x 3-4 μ, cellula ovale budding uninucleata, spesso intracellulare. Presente in flogosi granulomatose e necrosi caseosa.
Pneumocystis Carinii	Cisti di 3,5 x 7 μ che ricordano l'Histoplasma capsulatum. Negli alveoli si possono osservare clusters di cisti circondati da materiale amorfo eosinofilo.
Candida glabrata	2,5-3 x 4-5 μ, cellula ovale budding; necrosi piogena.
Candida albicans	Cellula ovale budding di 3 x 5 μ abitualmente nell'ambito di strutture tubulari (pseudoife).
Criptococcus neoformans	Cellula di 4-6 μ uninucleata con grossa capsula; piccolo poro tra cellula madre e figlia.
Sporothrix Schenkii	Cellula a forma di sigaro di 1-3 x 3-10 μ o cellula rotonda budding di 2-10 μ; flogosi granulomatosa o purulenta.
Blastomyces dermatitidis	Cellula multinucleata rotonda di 8-15 μ con grosso poro tra cellula madre e figlia; flogosi granulomatosa o piogenica.
Paracoccidioides brasiliensis	Cellule rotonde multiple budding di 2-30 μ con piccolo poro tra cellula madre e figlia.
Blastoscizomyces spp.	Ife settate di e arthroconidia rettangolari o ovali di 3-6 μ; flogosi purulenta o granulomatosa.
Ciccidioides immitis	Cellule rotonde non budding di 5-60 μ con parete sottile che possono contenere endospore.
AGENTI DELLA CROMOBLASTOMICOSI	Cellule rotonde od ovali di 4-12 μ brune, con capsula spessa, spesso in clumps. In croste superficiali si possono notare ife.
MUFFE	
Aspergillus spp.	Ife lunghe 2-5 μ frequentemente settate ramificate ad Y; invasione vascolare e necrosi.
Agenti della mucormicosi	Ife di 4-5 μ raramente settate di diametro diverso spesso ramificate con ampia angolatura; invasione vascolare e necrosi.

Tab. 2. Aspetti tessutali dei funghi patogeni.

Ospedale americano, provenienti dalla rete idrica, nonostante l'opportuna clorazione. È stata anche notata corrispondenza tra specie di muffe presenti nell'acqua e nell'aria interna dell'ospedale, mentre non si sono apprezzate variazioni stagionali, caratteristiche dell'aria esterna [5].

Le micosi profonde nelle fasi di grave neutropenia in corso di terapia delle leucemie acute rappresentano un problema molto grave e dif-

ficile. A titolo esemplificativo riportiamo in sintesi due casi con diverso esito, particolarmente significativi anche per gli aspetti iconografici.

CASI CLINICI

L.A. di anni 18. Dopo 3 anni di remissione completa da leucemia linfatica acuta a precursori B presentò nuova forma di leucemia linfatica acuta, a cellule T. Successivamente ad un ciclo di polichemioterapia si ebbe l'attesa fase di aplasia con neutropenia profonda (<500 per 17 giorni). Al 7° giorno manifestò tosse con escreato, febbre superiore ai 39° La radiografia del torace evidenziava grosso focolaio infiltrativo destro e addensamenti più piccoli sparsi (Fig. 3).

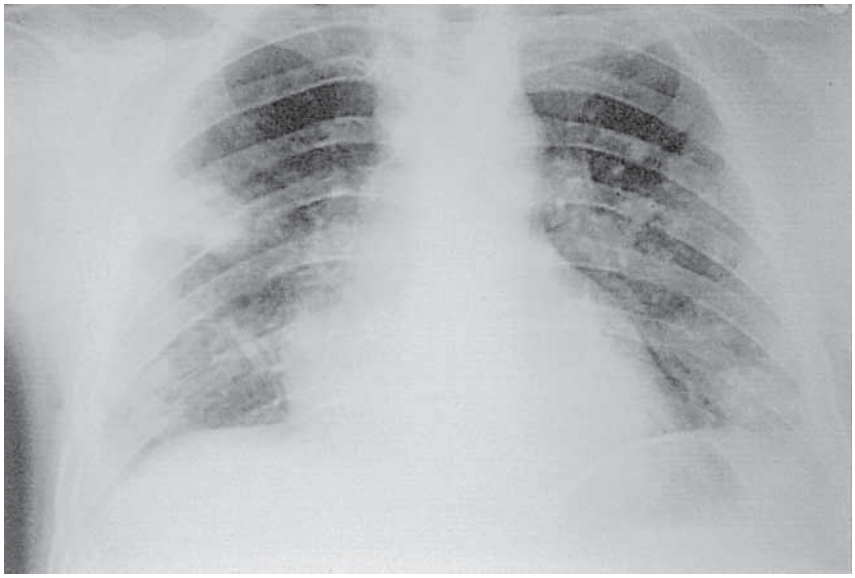

Fig. 3. La radiografia del torace mostra vari focolai infiltrativi, i più estesi a destra.

Fu immediatamente iniziata terapia con Amfotericin B deossicolato 0,5 mg/kg/die iv per tre giorni, ma dovette essere sospesa per intolleranza grave (rash, ipotensione, dispnea). Nel frattempo si erano manifestati ascessi sottocutanei multipli, soprattutto al torace e cosce, che drenati davano fuoriuscita a liquido purulento con moltissime ife, dimostrabili sia al microscopio che in cultura, di Aspergillus fumigatus. Tre emoculture risultarono positive per lo stesso fungo. Dopo altri tre giorni si manifestò crisi epilettica jacksoniana a partenza dalla mano

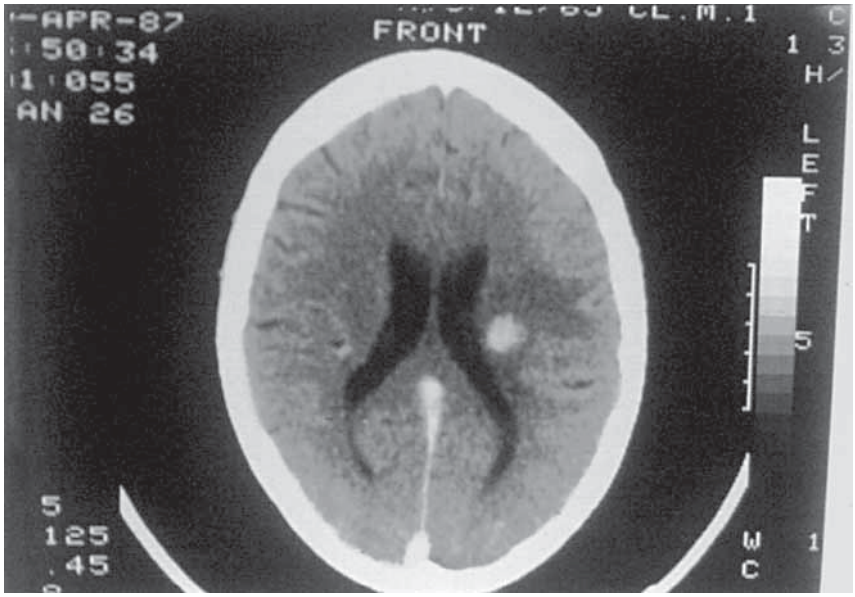

Fig. 4. La TAC cerebrale mostra cavità asessuale sinistra con edema perilesionale.

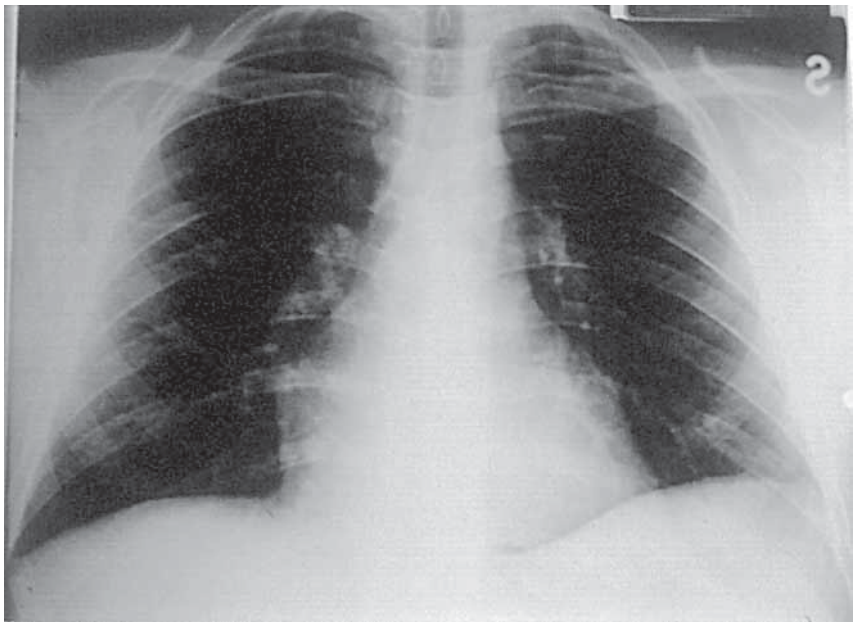

Fig. 5. La radiografia del torace eseguita dopo 10 giorni di terapia è pressoché normale.

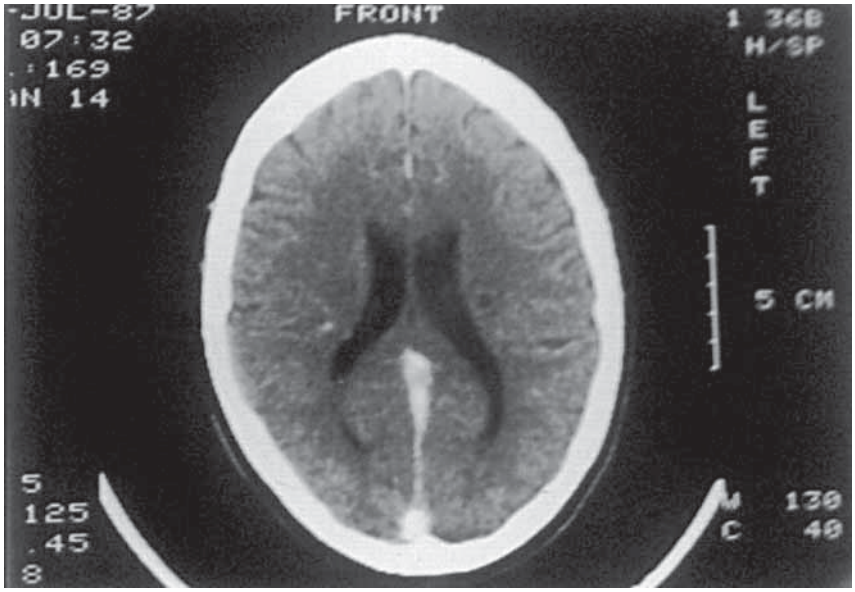

Fig. 6. La TAC cerebrale controllata dopo 25 giorni non mostra più l'ascesso.

destra. Una TAC cerebrale eseguita d'urgenza mostrò focolaio ascessuale in prossimità del ventricolo laterale sinistro con ampio edema perilesionale (Fig. 4). Si ricorse allora ad un farmaco ancora in sperimentazione, l'Itraconazolo capsule, nel dosaggio di 200 mg x 2/die. Il risultato fu eccellente nel senso che gli infiltrati polmonari iniziarono a migliorare già dopo 5 giorni per scomparire dopo 10 (Fig. 5), la febbre regrediva in una settimana, mentre la sintomatologia neurologica migliorava più lentamente. Ad una TAC cerebrale di 25 giorni dopo l'ascesso non era più evidente (Fig. 6). Nel frattempo vi era stato un buon recupero dei neutrofili, accompaganato però da ripresa del processo leucemico. La terapia antiblastica ripresa dopo 35 giorni non valse a riportare il paziente in remissione.

C.V. di anni 40. Si ricovera in data 11/1/2003 per leucemia mieloide acuta M5. Il 15/1 inizia polichemioterapia secondo lo schema Barts. Il 28/1 per puntata febbrile in corso di neutropenia severa inizia terapia antibiotica con ceftriaxone, amikacina, teicoplanina. Il 4/2 per il persistere dell'iperpiressia si aggiunge Fluconazolo 150 mg per os. Il 25/2 si sostituisce il Fluconazolo con Itraconazolo sospensione. La risposta ematologica non è soddisfacente per cui il 21/2 si opta per l'associazione polichemioterapica intensiva HAM. Dopo 9 giorni (14/3) di

aplasia con neutrofili inferiori a 100 compare febbre a 39,6°. Il 18/3 controlla la radiografia del torace con reperto di affastellamento delle strutture alla base destra. Il 25/3 esegue biopsia osteomidollare che mostra percentuale di blasti del 2%. Il 5/4 le viene iniziato il secondo ciclo chemioterapico ad alto dosaggio (HAM). L'emocromo dà valore di leucociti di 2.850, emoglobina 146, piastrine 302000. Segue aplasia per 33 giorni. In 13° giornata compare iperpiressia a 39,6° in corso di terapia antibiotica, con dolore all'emitorace sinistro. Il 26/4 alla terapia antibiotica si aggiunge Fluconazolo 400 mg iv. Il 3/5 due emoculture risultano positive per Blastoschizomyces capitatum, in corso di terapia con Amfotericin B liposomiale 3 mg/kg da una settimana. Il 5/5 esegue controllo della biopsia osteomidollare: ancora aplastico. Il 6/5 la TAC total body descrive addensamento disomogeneo delle strutture polmonari al lobo superiore sinistro con vasta cavitazione (Fig. 7). Il 7/5 il Fluconazolo è sostituito da Voriconazolo 200 mg x 2 iv. Il 9/5 si aggiunge Caspofungin 70 mg iv. Rimane febbrile. Il 30/5 alla biopsia osteomidollare vi è discreta cellularirà con blasti dello 0,7%. Alla TAC total body del 9/6 si apprezza iniziale miglioramento del quadro. Prosegue con Voriconazolo + Caspofungin con iniziale progressivo miglioramento. Ripetuti agoaspirati midollari e brushing bronchiali non danno crescita di microrganismi. Il 24/6 è dimessa con febbricola e terapia con Voriconazolo per os. Il 4/7 è operata di resezione polmonare e costale dove era presente micosi. Il parenchima polmonare presenta formazione cavernosa in parte riepitelizzata contornata da infiltrato flogistico polimorfo esteso ai tessuti contigui, con prevalenti aspetti granulomatosi epiteliodei-giganticellulari con associata componente granulocitaria eosinofila e con aree di necrosi (Fig. 8).

Il 22/10 viene eseguito espianto di midollo, reinfuso senza problemi il 13/12. Vi è buon attecchimento e da allora si mantiene in buone condizioni generali.

Come trattare le micosi. Terapia empirica

Le micosi profonde in pazienti leucemici granulocitopenici rappresentano complicanza assai grave sia per l'elevata mortalità, che supera ampiamente il 50%, sia per le difficoltà di porre tempestivamente la diagnosi, considerando che, pur essendo la localizzazione principale quella polmonare, l'esame dell'escreato è negativo in oltre il 90% dei casi. Si presenta quindi l'indicazione al comportamento prammatico, anche se non del tutto corretto dal punto di vista microbiologico.

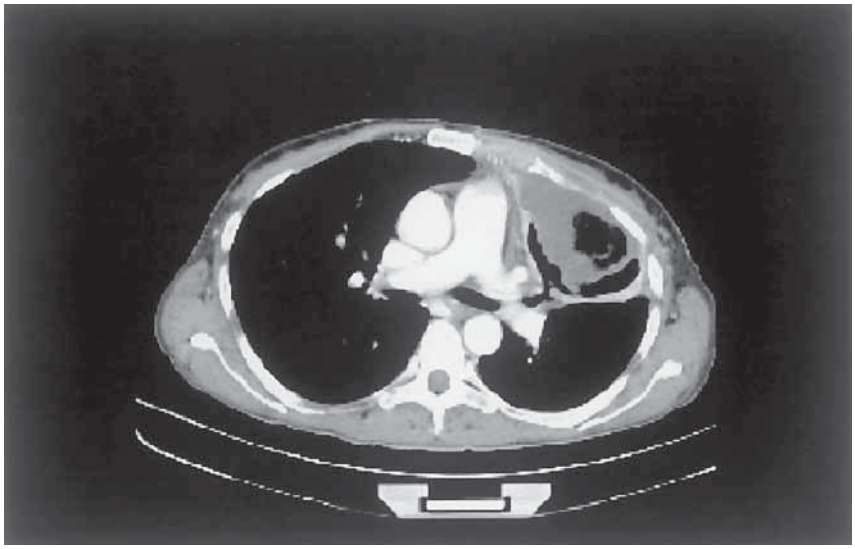

Fig. 7. Ampio focolaio infiltrativo capitato al lobo superiore sinistro del polmone con coinvolgimento costale.

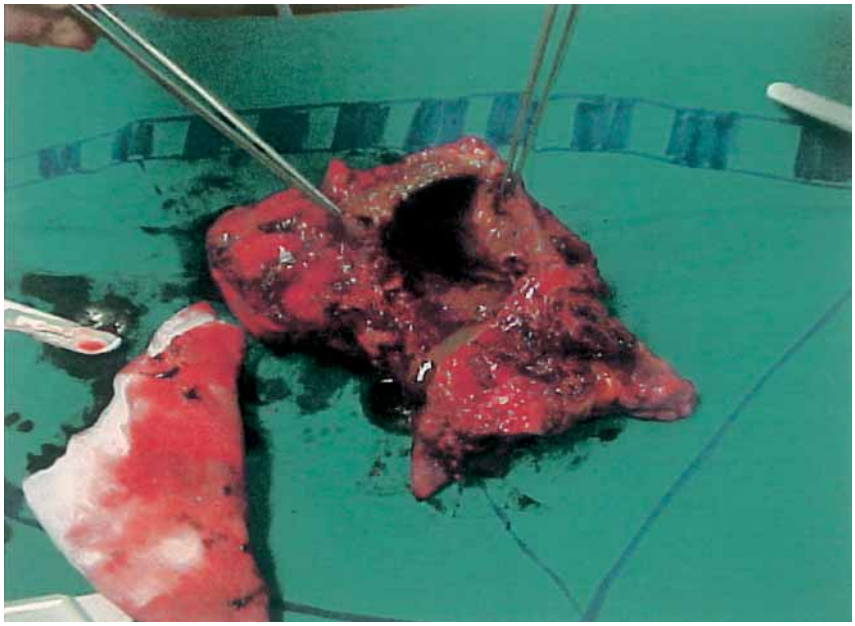

Fig. 8. Il lobo superiore del polmone sinistro, ampiamente cavitato, asportato alla paziente CV.

Il numero dei farmaci antifungini a disposizione, che per molti anni comprendeva i soli polieni, si è recentemente arricchito di nuove molecole molto attive che consentono di ovviare a resistenze insorte nei confronti di alcuni classici farmaci antifungini, come illustrato nella tab. 3.

Il trattamento antifungino empirico dei pazienti granulocitopenici febbrili nei quali la febbre persista nonostante la terapia con antibatterici ad ampio spettro è una pratica oggi generalmente accettata. Questo approccio si basa su alcuni studi statistici che dimostrano una riduzione dei decessi per micosi sistemiche in coloro che hanno avuto terapia empirica con Amfotericin B. È da sottolineare che la terapia antimicotica per i casi documentati deve essere protratta anche per mesi, spesso compromettendo il proseguimento dell'efficace terapia antineoplastica.

La sensibilità dei principali agenti patogeni fungini agli antimicotici attualmente in uso è la seguente (Fig. 9):

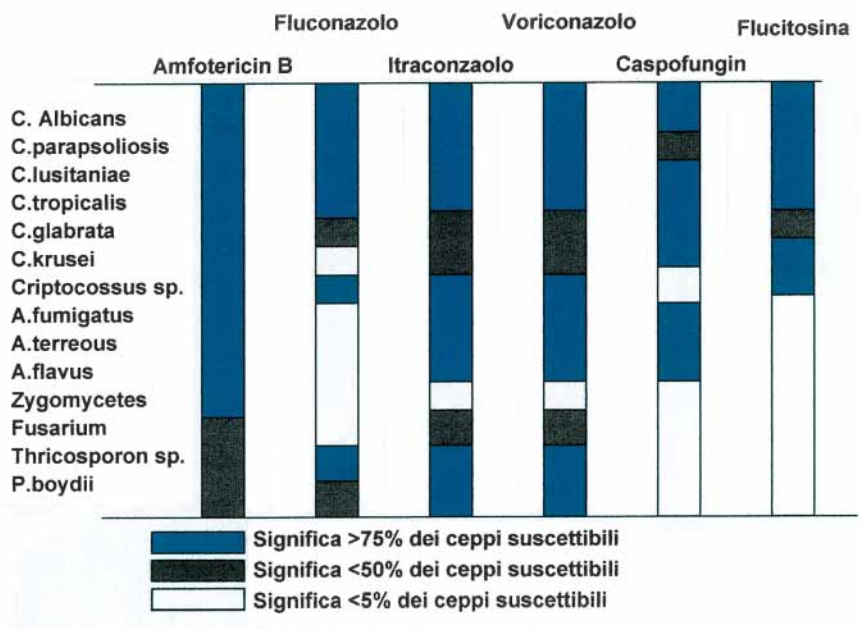

Fig. 9. Sensibilità di alcuni funghi ai principali farmaci antimicotici.

Mentre, in precedenza, l'aggiunta degli antifungini in casi di febbre elevata, refrattaria agli antibiotici, era presa in considerazione almeno 5 giorni dopo, ora alcuni centri iniziano la terapia antimicotica già dopo tre giorni, anche senza nessuna dimostrazione definitiva che questa con-

Farmaco	Somministrazione	Biodisponibilità	Sicurezza	Interazioni	Costo	Dosaggi
Polieni						
D-AmB	iv	NT	Scarsa	Buone	+	≤1
LAMB	iv	NT	Buona	Buone	++++	≤1
ABCD	iv	NT	Favorevole	Buone	+++	≤1
ABLC	iv	NT	Favorevole	Buone	+++	≤1
Triazoli						
Fluconazolo	p. os, iv	Ottimo	Ottimo	Buono	+	1
Itraconazolo	p. os, iv	Favorevole/buono	Buono	Favorevole	++ p. os ++ iv	1-2
Voriconazolo	p. os, iv	Buono/eccellente	Buono	Favorevole	++ p. os	2
Flucitosina	p. os, iv	Eccellente	Favorevole	Buono	+ p. os	4
Caspofungin	iv	NT	Buono	Buono	++++	1

Abbreviazioni: D-AmB, Amfotericin B deossicolato; LAMB, Amfotericin B liposomiale; ABCD, Amfotericin B dispersione colloidale; ABLC, Amfotericin B complesso lipidico; NT, non testato

Tab. 3. Principali farmaci antifungini in uso.

dotta sia vantaggiosa. In effetti l'inizio troppo precoce può portare ad overtreatment e a tossicità non necessarie perché è ovvio che non tutti gli episodi febbrili refrattari agli antibiotici rappresentano infezioni fungine occulte. Inoltre alcuni agenti patogeni possono non essere sensibili alla copertura apportata dall'Amfotercin B per via venosa.

Considerato il suo ampio spettro di azione, l'Amfotercin B per via venosa resta comunque il farmaco di elezione per la terapia empirica. Le formulazioni con lipidi devono essere riservate a pazienti che non tollerano il classico Deossicolato e con Fluconazolo per casi con basso rischio di infezioni profonde da muffe. Mentre la percentuale di risposte in pazienti con febbre persistente è attorno all'80% se la neutropenia si risolve, il successo terapeutico di infezioni profonde documentate in neutropenie protratte può non superare il 20% anche con terapia ottimale, percentuale che può variare in base alla malattia di base e al numero dei neutrofili [6].

Terapie mirate

L'efficacia del Fluconazolo nella candidasi orofarningea nei pazienti neoplastici è stata ben documentata. Per la candidiasi invasiva e per la meningite da criptococco la terapia standard è rappresentata dall'associazione di Amfotericin B con Fluocitosina in quanto ad essa rispondono tra il 50 ed il 70%. La candida Lusitaniae e la candida Gulliermondii nel corso della terapia possono però divenire resistenti all'Amfotericin B. Essendo la Fluocitosina potenzialmente tossica per il midollo emopoietico, deve essere usata con cautela nei pazienti granulocitopenici. Quelli che hanno infezioni invasive da ceppi di Candida albicans sensibili possono trarre beneficio dal Fluconazolo da solo se somministrato in corso di neutropenia. Considerata la suscettibilità variabile delle specie di candida al Fluconazoolo nella terapia primaria della candidasi ematogena si usa un dosaggio di 800 mg/die. Se si nota risposta clinica e se sono disponibili risultati probanti di culture la dose può essere ridotta a 400 mg e somministrata per os [7].

È noto che in pazienti critici, per i quali sono necessarie infusioni di notevoli quantità di liquidi e farmaci, è indicato il posizionamento di catetere transcutaneo con punta in una grossa vena toracica. Questo ausilio non raramente può trattenere sulla punta agenti patogeni sia batterici che fungini, per cui in casi dubbi si procede alla rimozione e sostituzione in altra sede. Ad esempio è giustificata la rimozione del catetere venoso centrale se un paziente con candidemia che non ri-

sponde alla terapia antifungina entro 96 ore o se la candidemia persiste per più di 48 ore [8].

Il trattamento di pazienti leucemici con candidiasi epatosplenica che non siano più neutropenici può prevedere il cambiamento dell'Amfotericin B con Fluconazolo soprattutto nei pazienti esterni.

TERAPIA ANTIMICOTICA NEI NEUTROPENICI

Nei pazienti granulocitopenici il trattamento convenzionale per la maggior parte delle micosi rimane l'Amfotericin B per via venosa. La dose ideale fino dal primo giorno dovrebbe essere tra 1 e 1,25 mg/kg/die iv per i primi 15 giorni. In alternativa si può ricorrere a formulazioni con lipidi, meglio tollerate.

Fasi critiche nel trattamento delle micosi nei neutropenici sono la loro identificazione precoce e la terapia aggressiva con approccio multimodale (ad esempio aumentando l'immunocompetenza, utilizzando fattori di crescita, controllando patogeni virali che esercitano un ruolo permissivo, somministrando anche antibiotici antibatterici). Al riguardo esistono alcune importanti novità, quali i tests di sensibilità dei funghi, strategie diagnostiche nuove e sensibili, nuovi farmaci sperimentali.

Importante è stabilire chi è a rischio e quando il rischio sia grave. Tenendo presente questo concetto esistono tre principi da considerare nell'approccio alle micosi sistemiche. Il primo riguarda l'esposizione al patogeno, ovvero la consapevolezza che la colonizzazione precede la malattia. La colonizzazione da candida è comune e non richiede intervento terapeutico in quanto questo fungo fa parte della normale flora intestinale o vaginale. La colonizzazione da Aspergillo è estremamente preoccupante nel paziente neutropenico e richiede sempre un intervento.

Il secondo principio riguarda la suscettibilità dell'ospite, cioè la conoscenza della reale immunodepressione. Nel trapianto di midollo allogenico hanno importanti ripercussioni sulla funzione immunitaria la durata della neutropenia, lo sviluppo ed il tipo di trattamento della reazione trapianto-verso ospite, la somministrazione di fattori di crescita e la presenza di virus che incidono sull'assetto immunitario, quali Cytomegalovirus ed HHV-6. Le osservazioni sulla prevenzione ottimale hanno spostato il periodo di maggiore rischio dalla fase di neutropenia ai mesi successivi, in concomitanza alla reazione trapianto-verso-ospite.

Una terza strategia per la prevenzione delle micosi sistemiche in pazienti ad alto rischio è quella dell'intervento precoce, dopo avere

messo in opera una serie di ricerche atte alla dimostrazione, certa o molto probabile, di infezione fungina. Così sono state proposte radiografie del torace o TAC seriate allo scopo di scoprire infezioni polmonari prima della comparsa dei sintomi. Un approccio più promettente per guidare la terapia precoce è lo sviluppo di marcatori molecolari quali il galattomannano (GM) o la glicano-sintasi per l'aspergillo, la ricerca del suo DNA con la PCR, usando sia primer panfungini che specie-specificici. Valutando la presenza di GM come marcatore dell'aspergillosi invasiva in pazienti a rischio sì è dimostrata una buona correlazione tra presenza e positività microbiologica. In pazienti ad elevato rischio questa metodica si è mostrata in grado di documentare presenza di aspergillo due giorni prima dei sintomi clinici e nove giorni prima della diagnosi clinica.

Oltre all'Amfotericin B nella terapia dell'aspergillosi invasive trova buon uso l'Itraconazolo, che ha dato risposta nel 41% in un grosso studio multicentrico di forme provate o sospette, ed ha mostrato elevata efficacia nel primo dei nostri pazienti. Nel sovracitato studio tutti i casi furono trattati con un dosaggio iniziale di 600 mg per 4 giorni e successivamente con 400 mg.

Molti pazienti seriamente imunocompromessi necessitano di una più lunga durata della terapia rispetto al puro periodo dell'ospedalizzazione. In questi casi l'Itraconazolo per via orale dopo un periodo di terapia con Amfotericin B offre la possibilità di trattare pazienti esterni, purché si sia raggiunto un tasso plasmatico del farmaco sufficientemente elevato.

Le moderne preparazioni dell'Amfotericin B (liposomiale, ABCD e la dispersione colloidale) sono molto meglio tollerate del classico deossicolato, essendo possibile infondere dosi di 5 mg/kg/die senza complicanze di rilievo. Questi alti dosaggi sono stati usati con successo in pazienti con fusariosi e mucormicosi.

Le formulazioni con lipidi sono molto più costose del preparato di base e non necessariamente senza problemi. Il rischio di effetti sgradevoli da infusione e di nefrotossicità è decrescente dall'Amphotericin B deossicolato, all'ABCD, all'ABLC e al LAMB (Tab. 3 e 4).

Quale è il migliore antifungino? Non è facile stabilire quale sia il migliore farmaco antifungino per la terapia. Per tentare di rispondere a questa domanda a partire dal 1990 sono partiti alcuni trials clinici molto ampi e con diversi «end-points», quali la defervescenza, la sopravvivenza, o l'accertata prevenzione delle infezioni. Ora, dopo che alcuni di essi sono stati condotti a termine, abbiano appreso ad esempio che la

	AmB	L-AmB	ABLC	ABCD
Nome commerciale	Fungizone	AmBisome	Abelcet	Amphotec
Componente lipidica	Deossicolato	HPC/CHOL /DSPG	DMPC /DMPG	Colesteril-solfato
Mol % AmB	34%	10%	35 %	50%
Dose standard	0.5 – 1.5 mg/kg	3-5 mg/kg	3-5 mg/kg	3-5 mg/kg
Nefrotossicità relativa	++++	+	++	++
Tossicità collegata all'infusione	+++	+	++	++

Abbreviazioni: HPC, fosfatidilcolina idrogenata; CHOL, colesterolo; DMPC, dimiristoil fosfatidilcolina; DMPG, dimiristoil fosfatidilglicerolo

Tab. 4. Amfotericin B e derivati coniugati con lipidi.

febbre in corso di neutropenia può essere trattata con successo con più di un agente antifungino. All'elenco dei farmaci già noti vanno aggiunti quanto meno Caspofungin e Voriconazolo, molto attivi e ben tollerati, anche se costosi (il costo giornaliero della terapia antimicotica varia da 8 a 400 euro).

Gli azoli presentano importanti interazioni con altri farmaci, soprattutto antiepilettici, Rifabutina e Rifampicina, che non vanno pertanto somministrati assieme (Tab. 5).

La chirurgia demolitiva trova un ruolo in pazienti con lesioni polmonari prossime all'ilo che siano a rischio di invasione e rottura di grossi vasi, oppure in casi in cui persistono opacità radiologiche polmonari limitate in pazienti che necessitano di chemioterapia aggressiva o di trapianto midollare.

PROFILASSI DELLE MICOSI SECONDO I CRITERI DELLA MEDICINA BASATA SULLA EVIDENZA

Se è vero che il numero degli immunodepressi per terapia antiblastica o per trapianto cresce costantemente, e con esso aumenta il numero delle micosi invasive con prognosi infausta nella maggioranza dei casi, si pone il problema dell'indicazione, efficacia e dei costi di una profilassi antifungina nei pazienti esposti, iniziata quando non vi è evidenza di infezione (Tab. 6).

Effetto di altri farmaci sugli azoli	Azolo usato	Effetto sull'azolo	Regolazione del dosaggio degli azoli ed altre raccomandazioni	Necessita di monitoraggio della concentrazione plasmatica degli azoli
Rifabutina, rifampicina (antabiotici)	Itraconazolo	↓↓AUC	Evita l'uso di rifampicina/rifabutina in pazienti che assumono azoli	Monitora il livello degli azoli
id	Voriconazolo	↓↓↓AUC	id	id
id	Fluconazolo	↓AUC	id	id
Fenitoina (antiepilettico)	Itraconazolo	↓↓↓↓AUC	Evita l'uso concomitante	id
id	Voriconazolo	↓AUC	Raddoppia la dose di voriconazolo	id
H2-bloccanti (antiulcerosi)	Itraconazolo	↓AUC 30-50%	Usa con cola, aumenta la dose	
Inibitori della pompa protonica (antiulcerosi)	Itraconazolo	↓AUC 64%	Aumenta il dosaggio in base alla concentrazione plasmatica	Monitora il livello di azoli
Didanosina (anti HIV)	Itraconazolo	↓AUC	Regola il dosaggio degli azoli in base al tasso plasmatico	Monitora il livello degli azoli
Nevirapina (anti HIV)	Voriconazolo	↓? AUC	id	id
Delavirdina (anti HIV)	Intraconazolo	↑? AUC	Evita l'uso concomitante	id
Fenobarbital (antiepilettico)	Itraconazolo	↓↓↓↓AUC	Evita l'uso contemporaneo	Monitora il livello di azoli
Carbamazepina (antiepilettico)	Itraconazolo	↓↓↓AUC	id	id
	Voriconazolo	↓↓↓AUC	id	id
Isoniazide (antitubercolare)	Itraconazolo	Non effetto		

AUC = area sottesa alla curva

Tab. 5. Interazioni farmacologiche importanti sugli azoli da parte di altri farmaci.

Malattia	Incidenza	Aspergillo Dopo i triazioli		Candida Prima dei triazoli
Allo trapianto, infusione di cellule staminali	15-25%	10-20%	<5%	15-25%
LMA	10-15%	10%	<5%	15-20%
LLA	5-10%	5%	<5%	10%
Autotrapianto	2-6%	<2%	<5%	105

Tab. 6. Incidenza di micosi in pazienti con neoplasie ematologiche dopo l'introduzione della profilassi con triazoli.

Al riguardo le opinioni sono discordanti, per cui da più parti si è richiesto di affrontare il problema in base alla «Medicina basata sulle Evidenze».

Il termine moderno di «Medicina basata sull'Evidenza» (EBM) significa «lo sforzo di coniugare la pratica clinica quotidiana e più in generale la politica sanitaria corrente con l'evidenza di miglioramenti

Fig. 10. Esempio di come la Medicina basata sull'Evidenza possa influire sulla decisione clinica.

ottenuti con interventi, prevalentemente terapeutici, in trials di vario tipo ma comunque validi sul piano scientifico. L'evidenza rappresenta un fatto o un insieme di fatti su cui si basa un giudizio» [9]. Si tratta quindi di concetto scientificamente e statisticamente imperfetto, utile però nell'adottare decisioni pratiche anche nell'economia della gestione della salute.

Per qualificarsi come fondamento delle scelte mediche, l'evidenza dovrebbe possedere due caratteristiche, insieme necessarie e sufficienti: essere basata su osservazioni validate da esperti del campo e conferire all'ipotesi un tale grado di probabilità da guidare il comportamento pratico in base ad essa.

Sebbene un trial clinico controllato randomizzato in cieco multiplo possa teoricamente fornire la migliore evidenza causa-effetto (trattamento-miglioramento, trattamento-guarigione), questo tipo di studio può essere tuttavia contrario all'etica, inadatto o inattuabile, nel qual caso vanno preferiti altri tipi di valutazione.

L'EBM, per l'enfasi attribuita all'evidenza, è l'opposto delle medicine non ufficiali, alternative o complementari, raggruppate [10] nella categoria della «medicina basata sulle pretese». Un logico corollario dell'EBM è la «Sanità basata sulle evidenze», cioè una disciplina centrata su decisioni politiche fondata sulla dimostrazione dell'effetto di un intervento su singoli pazienti, gruppi di pazienti o popolazioni, che possono avere la conseguenza di stabilire programmi di spesa o di gestione appunto basati sulle evidenze.

Applicazione dell'EBM

L'attuale interesse per l'EBM prende origine dalla crisi della salute pubblica sorta alla fine degli anni '80 e divenuta in seguito ancor più chiara. I costi salenti dell'assistenza e la dimostrazione di criteri soggettivamente variabili nella pratica clinica hanno posto il quesito sull'efficacia e sull'appropriatezza di molti esami e trattamenti. La materia ha stimolato l'attenzione di politici e compagnie assicurative e ha offerto lo spunto a nuove iniziative di ricerca, maggiore attenzione all'evidenza da parte di assicuratori, ed un nuovo campo di studio che prende in considerazione riviste sistematiche e meta-analisi (ovvero giornali di Medicina basata sull'Evidenza e sezioni di giornali riservate a questo tema).

LA REVISIONE SISTEMATICA

L'evidenza proveniente da vari studi originali è raramente omogenea per il fatto che diversi possono essere i criteri di arruolamento, discordanti gli elementi che hanno portato alla diagnosi, e gli end-point possono non corrispondere. Pertanto in letteratura possono essere presentati risultati apparentemente contradditori riguardanti lo stesso problema. La seconda fonte dell'evidenza è allora necessariamente uno «studio degli studi», cioè una meta-analisi. La medicina ha adottato, adattato e ulteriormente sviluppato questa ricerca dell'evidenza.

Come già accennato, elementi cardine dell'EBM sono rappresentati da:

1) la revisione dell'evidenza e
2) lo sviluppo di politiche sanitarie basate su queste revisioni.

Comune a quasi tutti i lavori di EBM è quindi lo sforzo di raccogliere e valutare l'evidenza rilevante della letteratura pubblicata. Questo riassunto generale e la valutazione critica, chiamata revisione sistematica, caratterizza la qualità dell'evidenza. Linee guida pratiche basate su questi elementi ed altri sistemi per migliorare la sua qualità sono la base per il successivo passo, quello di stabilire delle politiche per la salute pubblica basate su revisioni sistematiche

Il primo compito su cui si basa la revisione sistematica è quello di raccogliere tutte gli studi importanti riguardo ad un certo argomento. L'accertamento dell'evidenza che non assicura una ricerca completa della letteratura rende il lavoro imperfetto, soggetto a distorsioni rispetto a quanto si potrebbe avere in base alla raccolta esaustiva degli studi.

Le revisioni sistematiche devono indicare chiaramente le esplicite regole di ricerca che definiscono i criteri di inclusione e di esclusione per l'evidenza ammissibile, quali parole chiave sono state usate nella ricerca bibliografica, su quali database è stata eseguita, ed il numero degli articoli incluso o escluso.

Il disegno ed i risultati degli studi sono spesso catalogati in database su computer. In alcune riviste sistematiche sia la determinazione di studi rilevanti che l'enucleazione dei dati sono eseguiti da due revisori al fine di ridurre gli errori. Le ricerche con il computer raramente consentono di disporre di tutti gli studi importanti. Le revisioni più sistematiche comprendono quindi anche metodi manuali per identificare pubblicazioni che erano sfuggite, come la valutazione delle bibliografie degli articoli rivisti, la ricerca su giornali importanti, la consultazione di esperti.

A causa del fenomeno della «prevenzione tendenziosa» delle pubblicazioni, per la quale sono più facilmente sottoposti ed accettati dai

giornali studi con risultati positivi, alcune revisioni sistematiche non comprendono evidenze non pubblicate. Il loro recupero può essere indaginoso, richiedere la revisione di abstracts di conferenze e di database, ricerche in dipartimenti accademici, in giornali meno diffusi, e presso l'industria farmaceutica.

Valutazione delle revisioni sistematiche

Quando gli studi importanti sono stati raccolti e catalogati, essi sono classificati in base al grado di qualità. La maggior parte delle revisioni sistematiche che valutano l'efficacia di tests e di trattamenti applicano un sistema di «score» che dà la più alta valutazione a trials randomizzati controllati, seguita da quella attribuita a studi non sperimentali. Un esempio della gerarchia di valutazioni può essere il presente:

1) Trias randomizzati con pochi falsi positivi e pochi falsi negativi;
2) Trails randomizzati con alti falsi positivi ed alti falsi negativi;
3) Studi di coorti non randomizzati;
4) Studi non randomizzati storici su coorti;
5) Serie di casi.

Un comune errore concettuale è quello di ritenere che l'EBM non dia credito a studi non randomizzati e non controllati. In realtà le raccomandazioni basate sull'evidenza derivano dalla migliore evidenza disponibile, che spesso si basa su studi non randomizzati e non controllati. Altrimenti si dovrebbero escludere la maggior parte degli studi pubblicati in medicina e si ignorerebbero le potenziali difficoltà metodologiche, etiche e finanziarie nel condurre gli studi randomizzati controllati.

Le promesse della meta-analisi

La meta-analsisi è una procedura molto seguita da Medici e Statistici. La tecnica è stata sviluppata come un mezzo per riassumere i risultati di più studi di ricerca su diversi problemi correlati. Può essere applicata anche se gli studi sono piccoli e se esistono sostanziali variazioni nei specifici problemi studiati, nei metodi di ricerca applicati, nell'origine e nella natura dei soggetti studiati, ed altri fattori che possono avere importante influenza sui risultati.

Da qualche tempo sono state avanzate delle riserve derivate dal fatto che i risultati di grossi studi randomizzati controllati possono divergere

dalle meta-analisi riguardanti gli stessi problemi [11] Se la divergenza è importante, le conseguenze sono altrettanto importanti, e richiedono sistemi appropriati per il perfezionamento dell'indagine [12, 13].

PROBLEMI NEL FARE UNA META-ANALISI

La meta-analisi consiste fondamentalmente nell'identificazione e nell'astrazione di informazioni critiche dalle pubblicazioni di ricerca considerate. Fare correttamente una meta-analisi richiede esperienza sia riguardo al metodo che alla sostanza e pertanto quasi sempre è richiesta collaborazione tra medici e statistici. I problemi devono essere accuratamente definiti per dare la massima rilevanza alle pubblicazioni e per ridurre le incertezze di ogni procedura. Le pubblicazioni raccolte sono vagliate mantenendone poche (spesso meno del 10%) che presentino i requisiti necessari. I lavori devono essere attentamente esaminati per identificare problemi e convalidare i reperti di interesse. Questi devono essere espressi in una scala comune (spesso come «odds ratio»), ed alcuni devono essere eliminati per mancanza di informazioni. Ciascuno dei singoli dati da quantificare deve essere esaminato per possibili incoerenze e questo può richiedere il lavoro di più specialisti. Quando l'analisi è completata e proposta per la pubblicazione, l'editore ed i revisori devono assicurare la sua qualità. Una rivista tecnica rigorosa di una meta-analisi richiede che il revisore identifichi ed interpreti un sufficiente campione di ogni lavoro originale. Pochi editori e revisori lo fanno e questa è una delle ragioni per cui in letteratura compare uno scarso numero di meta-analisi.

META-ANALSI E STIME COMPLESSIVE

Sebbene alcune meta-analisi finiscano con la presentazione e la discussione dei risultati degli studi individuali, molte altre procedono ulteriormente e combinano i risultati in una stima complessiva, generalmente con limiti statistici di confidenza, e ciò significa riassumere quello che è conosciuto di un certo problema clinico. Questa ultima fase – cioè la preparazione e la presentazione di una singola stima come quello che deriva da tutto ciò che è noto – è l'aspetto che ha sollevato più critiche. Questo perché spesso esitono ragioni biologiche, dimostrazioni statistiche, o entrambe, che dimostrano come gli studi compresi nella meta-analisi hanno di fatto misurato dei dati non del tutto

omogenei, così che si possono proporre conclusioni dubbie. Ad esempio si può verificare che gli effetti riportati in un certo studio possono essere interpretati come un campione at random dell'effetto che sarebbe stato notato in tutti i possibili studi che possano avere soddisfatto i criteri dell'autore. Sfortunatamente esiste scarsa evidenza per sostenere una simile assunzione.

EBM ed infezioni in immunodepressi

La Medicina basata sull'evidenza ha dunque assunto crescente importanza anche nel trattamento dei pazienti neoplastici. Per quanto riguarda le infezioni complicanti la chemioterapia, in particolare le micosi invasive, sono state eseguite alcune meta analisi ma non sempre sono state considerate le differenze tra diversi tipi di neoplasia, tra le popolazioni neoplastiche ed i diversi gruppi di rischio [14]. I pazienti neoplastici sono diversi riguardo alla suscettibilità alle infezioni fungine, come si evidenzia valutando dei precisi fattori di rischio [15]. Come già accennato, oltre alla grave e protratta neutropenia, particolarmente se perdurante per oltre 10 giorni, sono da ricordare le reazioni trapianto-verso-ospite dopo trapianto di midollo allogenico, per le quali è richiesta terapia immunosoppressiva; la terapia cortisonica con >2 mg/kg (in termine di prednisone) per oltre 7 giorni; la somministrazione di anticorpi anti linfociti T; la persistenza di infezione da Cytomegalovirus con <1.000 neutrofili. Inoltre importanti sono al riguardo la presenza di cateteri venosi centrali, l'esposizione a polveri, le lesioni mucose, il diabete, la pregressa somministrazione di nuovi analoghi delle purine, di terapia antibiotica ad ampio spettro, la scarsa alimentazione. Per quanto riguarda le neoplasie ematologiche andrebbero poi definite con precisione le singole entità (non è sufficiente la diagnosi generica di «leucemia acuta» o di «linfoma maligno»), gli schemi terapeutici addottati, il regime di protezione ed il trattamento dell'aria, l'età dei pazienti, la presenza di condizioni morbose concomitanti. È chiaro che l'incidenza di infezioni fungine sistemiche può dipendere da queste variabili e da altre, e che pertanto la meta-analisi che vuole sommare criteri statistici non omogenei presenta dei limiti.

LA NOSTRA REVISIONE DELL'EVIDENZA DEGLI STUDI SULLA PROFILASSI ANTIFUNGINA IN NEUTROPENICI GRAVI

Nella Tabella 7 è rappresentato il livello di evidenza, espresso secondo il sistema di classificazione della Società Americana per le Malattie Infettive [16], per la profilassi farmacologica delle micosi sistemiche dopo chemioterapia tradizionale e dopo trapianto midollare allogenico, con vari farmaci in diversi dosaggi.

Successivamente sono presentate (Tabelle 9, 10, 11) le nostre meta-analisi, sempre riguardo la prevenzione delle micosi profonde, in leucopenici, rispettivamente con Fluconazolo, Itraconazolo e Amphotericin B, contro placebo, o dosaggi diversi dello stesso farmaco, o farmaci diversi. I lavori da valutare sono stati ricercati in Medline di Internet usando le parole chiave «antifungal prophylaxis» e «neutropenia». È stata anche eseguita ricerca manuale sugli Abstracts degli ultimi 5 anni dei Congressi dell'American Society of Hematology. Di ogni studio sono state valutate le «odds ratio» rispetto a due end poits (infezione sistemica sicura e morte per micosi). Da notare che i valori di odds ratio sono a favore del trattamento in studio se inferiori a 1, mentre denotano vantaggio per il trattamento di controllo se superiori a 1. Non è stato calcolato il valore medio globale.

Categoria/Grado	Definizone
Forza della raccomandazione	
A	Buon grado di evidenza per sostenere una raccomandazione
B	Grado medio di evidenza per sostenere una raccomandazione
C	Scarsa evidenza per sostenere una raccomandazione
D	Evidenza media per raccomandare l'astensione
E	Buona evidenza per raccomandare l'astensione
Qualità dell'evidenza	
I	Evidenza derivante da ≥ 1 trial controllati randomizzati
II	Evidenza derivante da ≥ 1 trial ben organizzati, non randomizzati; da coorti o da studi caso-controllo analitici (preferibilmente da > 1 centri); da serie di periodi diversi; o da esperimenti non controllati con risultati drammatici
III	Evidenze derivanti da opinioni autorevoli, basate su esperienza clinica, da studi descrittivi, o da reports di comitati si esperti

Tab. 7. Sistema di classificazione per importanza di raccomandazioni ed evidenze (Società Americana per le Malattie Infettive).

Nonostante il miglioramento dei metodi diagnostici ed in particolare di sistemi non culturali, rimane ancora difficile la diagnosi eziologica precoce di micosi invasiva. La gravità dei pazienti identificati in fase già avanzata di infezione e la prognosi spesso infausta di queste situazioni, pone urgentemente il problema della possibile efficacia di un'approccio profilattico dei pazienti a rischio.

Esiste necessità clinica di una profilassi antifungina?

Prima di iniziare una profilassi antifungina è necessario definire alcuni obbiettivi. Prima di tutto è necessario trattare le infezioni superficiali da Candida perché è stato dimostrato che l'interessamento di due distinti distretti anatomici è un sicuro rischio di infezione profonda in soggetti con neoplasia ematologica (vedi anche Tab. 1). Le candidasi superficiali sono facilmente identificabili all'esame fisico e la maggior parte di esse risponde bene sia al trattamento locale che sistemico. L'incidenza di infezioni da Aspergillo spp. dipende in gran parte dal livello di spore presenti nell'aria respirata, sulla quale si può agire con filtri, variabile in base al luogo e alla stagione. Ma i filtri ospedalieri trattengono le spore dell'aria proveniente dall'esterno, non quelle che originano dall'ambiente interno.

L'incidenza di micosi invasive aumenta con la gravità ed il grado della neutropenia. Esse sono molto rare in pazienti sottoposti a chemioterapie scarsamente mielotossiche, come nel caso di tumori solidi. La profilassi in questi casi non è raccomandata perché non esistono dati basati sull'evidenza ed il beneficio sarebbe limitato (livello CI). Inoltre nei pazienti che ricevono profilassi antifungina è stata descritta più elevata frequenza di batteriemie, basandosi su osservazioni di una coorte di 3.000 persone [17]. Pertanto è presupposto necessario per l'uso di chemioterapia profilattica antifungina il chiaro vantaggio documentato da studi clinici.

Valutazione della profilassi antifungina primaria con i singoli farmaci

I farmaci ed i dosaggi nella profilassi antifungina, ed il livello di evidenza in base ai dati della letteratura degli ultimi 15 anni, tenendo conto dei criteri della Società Americana di malattie Infettive, sono i seguenti (Tab. 8):

Farmaco usato nei pazienti	Dosaggio	Levello di evidenza
Chemioterapia convenzionale		
Fluconazolo	50-400 mg qd p.os	CI
Itraconazolo sospensione orale	5 mg/kg qd p.os	BI
Amfotericin B desossicolato	1.0 mg/kg/48h IV	CII
Amfotericin B desossicolato	20 mg inalazione	CI
Trapianto midollare allogenico		
Fluconazolo	400 mg qd p.os	AI
Fluconazolo	50-200 mg qd p.os	CI
AmfotericinB liposomiale	1.0 mg/kg qd IV	CI

Tab. 8. Tipi di profilassi antifungine raccomandate e loro livello di evidenza

Fluconazolo. Il Fluconazolo è il triazolo più ampiamente studiato, usato in studi comparativi in dosaggi da 50 a 400 mg/die per os. Attualmente esiste chiara evidenza (livello AI) che la profilassi con Fluconazolo è di provata efficacia nella prevenzione primaria a dosaggi orali di 400 mg nei recipienti di trapianto con cellule staminali allogeniche.

Due studi controllati [18, 20] contro placebo su riceventi trapianto allogenico dimostrano l'efficacia profilattica del Fluconazolo a 400 mg/die in termini di prevenzione di infezioni profonde documentate e di mortalità ad esse attribuibile. Uno studio longitudinale su una di queste coorti di riceventi il trapianto allogenico dimostra che il beneficio sulla sopravvivenza si estende oltre i 75 giorni di terapia ed è associato a minore incidenza di reazione trapianto-verso-ospite intestinale.

In una consistente popolazione con varie forme di neoplasia [24] è stata descritta significativa riduzione di infezioni fungine invasive con profilassi a base di Fluconazolo rispetto a placebo, mentre in un gruppo di 255 pazienti con leucemia acuta e in un altro di 151 pazienti con varie malattie ematologiche la somministrazione di 400 mg non si è dimostrata significativamente superiore al placebo [25, 19]. Dosaggi più bassi, compresi tra 50 e 200 mg non hanno presentato vantaggi nella profilassi delle infezioni fungine invasive (livello CI), ma non sono stati condotti studi con bassi dosaggi del farmaci verso placebo [35, 38, 39].

Uno svantaggio della profilassi con Fluconazolo è rappresentata dal fatto che il farmaco non è efficace verso muffe e verso la Candida Crusei, mentre l'attività verso la Candida glabrata è dose dipendente. Non vi è accordo circa la possibilità che la profilassi con Fluconazolo favorisca lo sviluppo di resistenze.

Negli studi citati la profilassi è stata interrotta per intolleranza soggettiva o conseguenze tossiche in percentuali comprese tra lo 0 e l'8%.

Autore	Tipo di studio	Farmaco/confronto Fluconazolo	N.	Tipo di pazienti	Micosi invasive sicure %	O.R.	Mortalità per micosi %	O.R.
Goodman 1992 (18)	Rd, dc	Flu 400 mg Placebo	179 177	Allo e autotrapiantati	3 16	O,15	0,6 5,6	0,09
Winston 1993 (19)	Rd, dc	Flu 400 mg Placebo	123 132	LMA, LLA	4 8	0,51	0 0	0,93
Slavin, Marr 1995 (20) (21)	Rd, dc	Flu 400 Placebp	152 148	LMA, LLA, linfomi	7 18	0,33	13 21	0,57
Chandrasekar 1994 (22, 23)	Rd, dc	Flu 400 Placebo	23 23	LA, linfomi	8,6 4,3	2,09	8,6 4,3	2,09
Rostein 1999 (24)	Rd, dc	Flu 400 Placebo	141 133	LA, linfomi, altre neoplasie	2,8 16,5	0,14	0,7 4,5	0,15
Schaffer 1995 (25)	Rd, dc	Flu 400 Placebo	75 76	LMA, linfomi, autotrapianto CS	8 9,2	0,87	2,6 2,6	1,01
MacMillan 2002 (26)	Rd	Flu 400 Flu 200	124 129	LA, LMC, linfomi, altre neoplasie, trapianto CS	7,3 2,3	3,6	NA	
Marr 2002 (27)	Rd	Flu 400 mg iv/pos Itr 200 mg iv/7,5 mg	148 149	Allotrapianto CS	16,2 12,1	1,40	NA	
Van Burik 2002 (28)	Rd, dc	Flu 400 Mic 50	457 425	LA, LMC, linfomi, autotrapianto CS	26,5 20	1,44	0,4 0,2	1,8
Mattiuzzi 2003 (29)	Rd	Flu 400 + Itr 400 pos L-AmB 3 mg/kg x 3/sett	67 70	LMA	4,5 4,3	1,04	1,5 1,4	1,04
Yamac 1995 (30)	Rd	Flu 400 Non profilassi	41 29	NA	9,8 31	0,24	NA	
Bodey 1994 (31)	Rd	Flu 400 AmB 0',5 mg/kg x 3/sett	41 36	LA	4,8 8,3	0,56	0 2,7	0,43
Kern 1998 (32)	Rd	Flu 400 AmB 240	36 32	LMA	5,6 6,3	0,88	0 0	0,88
Wolff 2000 (33)	Rd	Flu 400 AmB 0,2 mg/kg iv	196 159	Allo e autotrapianto CS	4,1 7,5	0,54	2,6 1,3	2,04
Annaloro 1995 (34)	Rd	Flu 300 + Nist Flu 50 mg + Nist Itr 400 mg cp + Nist	28 30 31	Allo-e autotrapianto CS	3,6 3,3 12,9	0,25 0,23	0 0 0	1,15 1,07
Young 1999 (35)	Rd dc	Flu 200 mg Nist $6x10^6$ UI	86 78	LA, altri	4,7 7,7	0,58	2 4	0,59
Ellis 1994 (69, (36, 37)	Rd	Flu 200 mg Clo 20 mg + Nist $2x10^6$UI	42 48	LA, linfomi, altri	4,8 21	0,19	4,8 18,8	0,3
Menichetti 1994 (38)	Rd	Flu 150 mg AmB p.os 2 gr	420 400	LA	2,6 2,5	1,04	1,2 0,8	1,59

N.A. = non testato; O.R. = odds ratio

Tab. 9. Studi controllati, randomizzati, in cieco o in aperto, per la valutazione del fluconazolo nella profilassi primaria delle infezioni fungine profonde nei neutrpenici.

In complesso il farmaco è sicuro e la compliance dei pazienti buona (Tab. 9).

Itraconazolo. L'Itraconazolo è un farmaco somministrabile per via orale, come capsule o sospensione, e venosa. Il suo spettro di azione comprende la Candida non albicans e le nuffe.

La sospensione orale è stata studiata in un trial contro placebo in doppio cieco, in pazienti con neoplasie ematologiche. Il dosaggio era di 2,5 mg/kg due volte al giorno. I pazienti ricevevano inoltre Nistatina 500.000 UI quattro volte al giorno. Il braccio con Itraconazolo è risultato superiore a quello del placebo in quanto riduceva la percentuale di candidemie fatali (1,96% rispetto a 0%) [40]. Non è stata documentata profilassi efficiente verso le muffe. Una valutazione in aperto di pazienti ad alto rischio suggerisce che la sospensione orale di Itraconazolo nel dosaggio di 100 mg due volte al giorno era vantaggiosa rispetto ai polieni [41]. Randomizzando un gruppo di riceventi il trapianto di midollo in un braccio che riceveva 400 mg di Itraconazolo o 400 mg di Fluconazolo si è preliminarmente dimostrato che la profilassi con Itraconazolo è migliore in termini di incidenza di infezioni fungine invasive [42]. Una recente meta-analisi su 3.597 pazienti neutropenici con neoplasie ematologiche ha concluso che la profilassi con almeno 400 mg/die di soluzione orale di Itraconazolo riduce efficacemente l'incidenza di infezioni fungine invasive ed indica che la sospensione orale abbassa la mortalità da micosi (livello BI) [14].

L'Itraconazolo in capsule è di limitata utilità per la profilassi perché si raggiungono livelli plasmatici sufficienti dopo alcuni giorni o dopo settimane dall'inizio del trattamento. La biodisponibilità della sospensione orale è superiore a quella delle capsule. È necessario controllare l'assunzione da parte dei pazienti a causa del cattivo sapore della sospensione. In effetti la percentuale dei casi che escono dagli studi è elevata (18-22%).

L'Itraconazolo deve essere usato per la profilassi delle infezioni fungine invasive solo se è possibile misurare la concentrazione plasmatica del farmaco almeno due volte in settimana e solo se si raggiunge entro pochi giorni dall'inizio della terapia la concentrazione di 500 ng/ml, fatto che avviene nel 90% dei casi dopo una settimana se i pazienti assumono 400 mg di sospensione, cioè 40 ml ed una capsula da 100 mg.

In Italia non è ancora a disposizione il farmaco per via endovenosa ma esistono solo dati preliminari sulla sua efficacia nella prevenzione. Il suo uso può essere utile nel raggiungere concentrazioni plasmatiche efficaci per la profilassi in casi in cui non è possibile raggiungerla con la via orale. L'esperienza dell'uso della via venosa seguita dalla orale è

Autore	Tipo di studio	Farmaco/confronto Itraconazolo	N.	Tipo di pazienti	Micosi invasive %	O.R.		O.R.
Menichetti 1999 (40)	Rd, dc	Itr 5 mg/kg sol + Nist 2 mil. IU Placebo + Nist 2 mil UI	201 204	LA, linfomi	2,5 4,4	0,55	0,5 2,5	0,19
Morgenstern 1999 (39)	Rd	Itr 5 mg/Kg sol Flu 100	288 293	LA, linfomi	0,3 2	0,16	0 2,4	0,07
Winston 2001 (19)	Rd	Itr 400 mg iv (gg.1-2), 200 mg iv o 400 mg sol dal gg. 3 Flu 400	71 67	Allotrapianto CS	8,5 25,4	0,27	8,5 17,9	0,42
Mattiuzzi 2002 (43)	Rd	Itr 200 mg iv (gg.1-2), 200 mg iv gg.3 CAS 50 mg	56 64	LA	1,8 1,6	1,14	NA	
Marr 2002 (44)	Rd	Itr 200 mg iv/7,5 mg/kg sol Flu 400 mg	149 148	Allotrapianto CS	12,1 16,2	0,70	NA	
Lass-Florl 2003 (45)	Rd	Itr 10 mg/kg sol AmB 3 gr	56 59	LA, altre	1,8 6,8	0,50	0 3,4	0,21
Haorusseau 2000 (46)	Rd, dc	Itr 5 mg/kg sol AmB 2 gr cps	281 276	LA, altre neoplasie	2,8 4,7	0,59	0,4 1,8	0,19
Bogaerts 2001 (41)	Rd	Itr 200 mg sol AmB 1,5 gr + Nist 2 milioni UI	144 133	LMA, trapianto CS	4,9 5,3	1.09	4,2 4,5	0.92
Kaptan 2003 (47)	Rd	Itr 400 mg cps Non profilassi	31 24	LA	6,5 8,3	1.17	0 0	0,76
Vreugdenhil 1993 (48)	Rd, dc	Itr 400 mg cps + AmB 4 gr sol Placebo + AmB 4 gr sol	46 46	LA, altri	10,9 19,6	0,47	15,2 15,2	1
Annaloro 1995 (39)	Rd	Itr 400 mg + Nist Flu 300 mg + Nist Flu 50 mg + Nist	31 28 30	Allo- e autotrapianto CS	12,9 3,6 3,6	 4 4	0 0 0	 0,90 0.96
Nucci 2000 (49)	Rd, dc	Itr 200 mg cps Placebo	104 106	LA, alter	4,8 8,5	0,76	1,9 0,9	2,05
Huijgens 1999 (50)	Rd, dc	Itr 200 mg cps Flu 100 mg	101 101	LA, altre neoplasie	4 4	1	6 3	2,06
Marr 2004 (51)	Rd	Flu 400 mg p.os o iv Itra 2,5 mg/kg x 3 sol. Itra 200 md/die iv	151 153	Trapianto midollare	9 11	0,81		

N.A. = non testato; O.R. = odds ratio

Tab. 10. Studi controllati, randomizzati, in cieco ed in aperto per la valutazione dell'Itraconazolo nella profilassi primaria delle infezioni fungine profonde nei neutropenici.

limitata e non sono possibili raccomandazioni basate sull'evidenza. In una popolazione limitata di Aspergillosi polmonari si è visto che concentrazioni superiori a 250 ng/ml erano raggiunte dopo due giorni di questa terapia. È necessario sottolineare che concentrazioni superiori a 500 ng/ml, raccomandate per la profilassi efficace, in questo studio sono raggiunte dopo 14 giorni [52].

Quale sia la via di somministrazione l'uso profilattico dell'Itraconazolo richiede cautela nei pazienti con leucemia linfatica acuta per la possibile comparsa di segni di neurotossicità, particolarmente di ileo paralitico estremamente gravi, notati in concomitanza con la terapia a base di alcaloidi della Vinca. Può anche avere azione inotropa negativa. Sono anche note numerose interazioni con altri farmaci (Tab. 6).

Amphotericin B. L'Amfotericin B è l'antifungino con più ampio spettro. È usato largamente anche come sospensione orale (1,5-3 gr./die). L'uso locale come pasticche o come sospensione riduce la colonizzazione ed abbassa l'incidenza di micosi superficiali (livello BI) (53). Non esiste comunque dimostrazione certa che la somministrazione orale possa prevenire l'Aspergillosi polmonare invasiva. Non si raggiungono livelli sistemici efficaci del farmaco.

L'inalazione di Amfotericin B secondo uno studio non controllato a braccio singolo è accompagnato da benefici (livello CIII) [54]. Un trial multicentrico su ampia popolazione non ha però fornito prove di benefici con l'inalazione del farmaco (livello CI). Sono invece presenti effetti collaterali indesiderati come tosse, percezione di sapori cattivi, nausea [55].

La profilassi con Amfotericin B per via venosa nel dosaggio di 0,1 mg/kg/die non ha dimostrato benefici rispetto al placebo (livello CI) [56]. Il farmaco è anche stato valutato prospetticamente, nel dosaggio di 0,2 mg/kg/die, confrontandolo con Fluconazolo 400 mg die per os, per la profilassi antifungina in pazienti sottoposti a trapianto allogenico o autologo con cellule staminali. È stato concluso che la profilassi con basse dosi di Amfotericin B è efficace come quella con Fluconazolo, ma più tossica. Infatti nel 22% dei pazienti trattati con solo 0,5 mg/kg tre volte in settimana di Amfotericin B si è notato incremento della creatinina ad oltre 2 mg/dl (39).

Secondo uno studio caso-controllo recente l'Amfotericin B nel dosaggio di 1 mg/kg a giorni alterni iv si dimostra efficace nel ridurre infezioni fungine probabili e provate, ma come controllo c'è solo un gruppo storico (livello CII). Sebbene la terapia con Amfotericin B sia accompagnata da manifestazioni tossiche in oltre il 90% dei casi, nella maggioranza dei soggetti può essere infusa con sicurezza. La sospen-

Autore	Tipo di studio	Farmaco/confronto Amfotericin B	N.	Tipo di pazienti	Micosi invasive	O.R.	Mortalità per micosi	O.R.
Mattiuzzi 2003 (29)	Rd	L-Amb 3 mg/kg x 3/sett. iv Flu 400 mg + Itr cps 400 mg	70 67	LMA	4,3 4,5	0,95	1,4 1,5	0,95
Bodey 1994 (31)	rd	AmB 0,5 mg/kg/die iv x 3/sett Flu 400 mg	36 41	LA	8,3 4,8	1,77	2,7 0	2,28
Wolff 2000 (33)		Amb o,2 mg/kg/ die iv Flu 400 mg	159 156	Allo- o autotrapianto CS	7,5 4,1	2,17	1,3 2,6	0,49
Riley 1994 (58)		Amb 0,1 mg/kg/iv + LAF 82% Placebo + LAF 44%	17 18	Neoplasie ematologiche, solide, allo-trapianto CS	0 2,8	0,9	0 11	0,24
Perfect 1992 (56)	Rd, cieco	AmB 0,1 mg/kg iv + HEPA Placebo + HEPA	91 91	Neoplasie solide, ematologiche autotrapianto CS	1,1 9,9	0,10	0 2,2	0,50
Kelsey 1999 (59)	Rd, dc	L-AmB 2 mg7kg x3/sett iv	74 87	LA, CML, linfomi, altri	0 2,3	0,29	2,7 2,3	1,18
Tollemar 1993 (60)	Rd, db	L-AmB 1 mg/kg iv Placebo	36 40	LA, neoplasie solide, allotrapianto CS	3 8	0,35	3 8	0,35
Timmers 2000 (61)	Rd	ABCD 2 mg/kg iv Flu 200	12 12	LA, linfomi	0 0	1	0 0	1
Schwartz 1999 (62)	Rd	AmB 20 mg inal. Non profilassi	227 155	LA, linfomi	1,8 0,6	1,37	8 7	1,12
Kohl (63)	Rd	AmB 0,2 mg/kg/die Flu 200 mg/die p.os	86 100	Trapianto CS	12,8 12	0,92	6 7	1,21

N.A. = non testato; O.R. = odds ratio

Tab. 11. Studi controllati, randomizzati, in cieco ed in aperto, per la valutazione dell'Amfotericin B nella profilassi primaria delle infezioni fungine profonde nei neutropenici.

sione del farmaco per sicuri effetti tossici avviene in circa il 4% dei pazienti in trattamento profilattico. Non esistono al momento trails adeguatamente numerosi, controllati contro placebo, che valutino l'efficacia di basse dosi di Amfotericin B (ad esempio 0,5 mg/kg) nella prevenzione antifungina primaria [57].

Poiché sia la tossicità renale che quella legata all'infusione possono essere molto ridotte con l'idratazione, sono necessari altri trial per la profilassi antifungina, con la vertenza di infondere poco prima del farmaco 1000 ml di fisiologica.

L'uso profilattico di Amfotericin B coniugato a lipidi sembra promettente in base alla minore tossicità rispetto alla preparazione tradizionale del farmaco, in cui è coniugato con deossicolato. Ma finora la superiorità è stata dimostrata solo nell'animale [64].

L'Amfotericin B liposomiale è stato somministrato nel dosaggio di 1 mg/kg/die contro placebo in uno studio in doppio cieco. Lo studio

comprendeva una popolazione piuttosto ridotta, prevalentemente di riceventi trapianto midollare allogenico, e non ha dimostrato effetti significativi. Anche un altro trial su neoplastici di vario tipo con Amfotericn B liposomiale nel dosaggio di 2 mg/kg tre volte in settimana contro placebo non ha dimostrato differenze [65].

Oltre all'Amfotericin B liposomiale è proponibile anche l'uso del complesso lipdico (ABLC) e della dispersione colloidale (ABCD). È difficile prevederne un uso esteso a causa dell'elevato costo. L'uso di questi farmaci nella prevenzione al momento non è da raccomandare per la mancanza di studi adeguati al riguardo (livello C1).

CONCLUSIONI

In base ai parametri indicati dalla Socieetà Americana per le Malattie infettive il livello di evidenza del beneficio della profilassi antifungina nei neutropenici, dedotto da tre meta-analisi da noi eseguite, è limitato, risultando chiaro solo per il Fluconazolo nel dosaggio di 400 mg al dì nei riceventi cellule staminali allogeniche. L'Itraconazolo sembra superiore nella prevenzione dell'aspergillosi ma con livelli di evidenza minori.

Nei pazienti neutropenici per cause diverse dal trapianto i dati della letteratura sulla profilassi non dimostrano utilità di somministrazioni prolungate di farmaci [66].

Dati basati su studi storici e su meta-analisi riportate da altri Autori suggeriscono invece convinzioni diverse ed anche per questo nelle neutropenie da terapia della leucemia acuta la profilassi continua ad essere applicata spesso. Così REX e coll. [67], valutando 833 episodi di neutropenia in 322 pazienti storici con leucemia mieloblastica, sottoposti a profilassi sistemica nei 14 anni precedenti, e confrontandoli con un pari numero di casi che non avevano avuto terapia, concludono per una riduzione delle micosi sistemiche nei primi, purché la somministrazione del farmaco fosse iniziata entro 4 giorni dall'esordio dei sintomi febbrili. Ma non si tratta di studio randomizzato controllato, quindi l'evidenza è scarsa. BOW e *coll.* [14] hanno pubblicato un'ampia meta-analisi che considerava 38 studi comprendente 7014 neutropenici gravi per chemioterapia ed hanno concluso, in base all'integrazione delle singole Odds Ratio, che la profilassi antifungina generica riduce la morbilità e la mortalità per micosi. Simili sono le conclusioni della meta-analisi di GLASSMACHER e *coll.* [68] che considerano 13 studi comprendenti 3.597 pazienti neutropenici trattati con Itraconazolo per la profilassi

antifungina. Dallo studio emergerebbe efficace terapia delle infezioni provate e riduzione dei decessi per Aspergillosi. È da notare che gli studi analizzati da Glassmacher sono in buona parte gli stessi da noi considerati per l'evidenza, ma i metodi meta-analitici possono discordare da quelli dell'evidenza.

Pertanto le micosi sistemiche in corso di neutropenia grave nei leucemici acuti e nei linfomatosi rappresentano un difficile problema per molti aspetti. In questi pazienti i livelli dei neutrofili dopo chemioterapia raggiungono regolarmente valori inferiori a 100 e tali si mantengono molto spesso per oltre 10 giorni, rendendo il rischio elevato. Le difficoltà diagnostiche ancora presenti e la gravità della prognosi rendono ragione della pratica diffusa della profilassi sistemica, anche se le evidenze non sono ancora convincenti. Più giustificato sembra il trattamento empirico in caso di febbre resistente agli antibiotici o il trattamento preventivo in casi con rischio particolarmente elevato, quali il protrarsi della neutropenia o condizioni di reazione trapianto verso ospite che richiedono terapia immunosoppressiva pesante. In ogni caso l'uso prolungato degli antifungini può portare allo sviluppo di resitenze [69], a tossicità, ad interazioni con altri farmaci.

Nonostante le meta-analisi non documentino vantaggio per la profilassi antifungina farmacologica nelle leucopenie neoplastiche (ematologiche e non), nei casi ad alto rischio è consigliabile attuare una diagnostica aggressiva, basata sulle nuove metodiche molecolari, su radiografie standard ma anche su TAC seriate, su procedure invasive che rendano possibili rapidi risultati chiari, culturali ed istologici. L'uso dei nuovi farmaci, quali Voriconazolo e Caspofungin, dovrebbe essere riservato a situazioni in cui il rischio è particolarmente elevato o in base a valutazioni molecolari e studi radiologici seriati ravvicinati.

BIBLIOGRAFIA

[1] Bodey GP.: Management of persistent fever in the neutropenic patient. Am J Med. 2000 Mar; 108(4): 343-5.

[2] Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A. and Witebsky F.G.: Empiric therapy and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 72 (1982), pp. 101-111.

[3] Alexander SW., Pizzo PA.: Current considerations in the management of fever and neutropenia. Curr Clin Top Infect Dis. 1999; 19:160-80.

[4] Kwon-Chung KJ., Bennett JE.: Medica mycology. Philadelphia: Lee & Febiger 1992.

[5] ANAISSIE EJ., STRATTON SL., DIGNANI MC., LEE CK., SUMMERBELL RC., REX JH., MONSON TP., WALSH TK.: Pathogenic molds (including Aspergillus species) in hospital water distribution systems: a 3-year prospective study and clinical implications for patients with hematologic malignancies. Blood. 2003 Apr 1;101(7):2542-6.

[6] MARR KA.: Empirical antifungal therapy-new options, new tradeoffs. N Engl J Med. 2002 Jan 24;34 6(4):278-80 .

[7] ANAISSIE EJ., VARTIVARIAN SE., ABI SAID D. *et al.*: Fluconazole versus Amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis. A matched cohort study. Am J Med 1996;101170-176.

[8] ANAISSIE EJ., DAROUICHE RO., ABI SAID D. *et al.*: Management of invasive candidal infection: Results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and a review of the literature. Clin Infect Dis 1996; 23: 964-972.

[9] WOOLF SH., GEORGE JN.: Evidence-based medicine. Interpreting studies and setting policy. Hematol Oncol North Amer 2000; 14: 761-791.

[10] JENICEK M.: Epidemilogy, evidence-based medicine, and evidence-based public health. J Epidemiol 1997; 7: 187-197.

[11] LELORIER J., GREGOIRE G., BENHADDAD A., LAPIERRE J., DERDERIAN F.: Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med. 1997 Aug 21; 337(8): 536-42.

[12] COOK DJ., SACKETT DL., SPITZER WO.: Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Postdam consultation on meta-analysis. J Clin Epidemiol 1995; 48: 167-171.

[13] MOHER D., COOK DJ., EASTWOOD S., OLKIN I., RENNIE D., STROUP D.: Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. Lancet 1999; 354: 1686-1900.

[14] BOW EJ., LAVERDIERE M., LUSSIER N., ROTSTEIN C., CHEANG MS., IOANNOU S.: Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer. 2002 Jun 15; 94(12): 3230-46.

[15] BÖHME A., KARTHAUS M., EINSELE H., RUHNKE M., SÜDHOFF T., BUCHHEIDT D., ENZESBERGER R., SZELENY H., GLASMACHER A., JUST-NÜBLING G., GÜMBEL H.: Diagnostik systemischer Pilzinfektionen in der Hematologie. Dtsch. Med. Wschr. 1999; 124: S24-S30.

[16] KISH MA.: Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis. 2001 Mar 15; 32(6): 851-4.

[17] VISCOLI C., PAESMANS M., SANZ M., *et al.*: Association between antifungal prophylaxis and rate of documented bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. Clin Infect Dis. 2001; 32: 1532-1537.

[18] GOODMAN JL., WINSTON DJ., GREENFIELD RA., *et al.*: A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation [see comments]. N Engl J Med. 1992; 326: 845-851.

[19] WINSTON DJ., CHANDRASEKAR PH., LAZARUS HM., *et al.*: Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial Ann Intern Med. 1993;118: 495-503.

[20] SLAVIN MA., OSBORNE B., ADAMS R., *et al.*: Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation-a prospective, randomized, double-blind study. J Infect Dis. 1995;171:1545-1552.

[21] MARR KA., SEIDEL K., SLAVIN MA., *et al.*: Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood. 2000;96:2055-2061.

[22] CHANDRASEKAR PH., GATNY CM.: Effect of fluconazole prophylaxis on fever and use of amphotericin in neutropenic cancer patients. Bone Marrow Transplantation Team. Chemotherapy. 1994;40:136-143.

[23] CHANDRASEKAR PH., GATNY CM.: The effect of fluconazole prophylaxis on fungal colonization in neutropenic cancer patients. Bone Marrow Transplantation Team. J Antimicrob Chemother. 1994;33:309-318.

[24). ROTSTEIN C., BOW EJ., LAVERDIERE M., IOANNOU S., CARR D., MOGHADDAM N.: Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. Clin Infect Dis. 1999;28:331-340.

[25] SCHAFFNER A., SCHAFFNER M.: Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. J Infect Dis. 1995; 172:1035-1041.

[26] MACMILLAN ML., GOODMAN JL., DEFOR TE., WEISDORF DJ.: Fluconazole to prevent yeast infections in bone marrow transplantation patients: a randomized trial of high versus reduced dose, and determination of the value of maintenance therapy. Am J Med. 2002;112:369-379.

[27] MARR KA., CRIPPA F., LEISENRING W., *et al.*: Itraconazole vs. fluconazole for antifungal prophylaxis in allogeneic HSCT recipients: results of a randomized trial [abstract]. Blood. 2002;100:215a.

[28] VAN BURIK J., RATANATHARATHORN V., LIPTON J., MILLER C., BUNIN N., WALSH TJ.: Randomized, double-blind trial of micafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Abstracts, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002.

[29] MATTIUZZI GN., ESTEY E., RAAD I., GILES F., CORTES J., SHEN Y., KONTOYIANNIS D., KOLLER C., MUNSELL M., BERAN M., KANTARJIAN M.: Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fungal infections during induction chemotherapy for patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Cancer. 2003 Jan 15;97(2): 450-6.

[30] YAMAC K., SENOL E., HAZNEDAR R.: Prophylactic use of Fluconazole in neutropenic cancer patients. Postgrad Med J 1995;71:284-286.

[31] BODEY GP., ANAISSIE EJ., ELTING LS., ESTEY E., O'BRIEN S., KANTARJIAN H.: Antifungal prophylaxis during remission induction therapy for acute leukemia fluconazole versus intravenous amphotericin B. Cancer. 1994; 73: 2099-2106.

[32] KERN W., BEHRE G., RUDOLF T., *et al.*: Failure of fluconazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia: results of a prospective randomized phase III study. German AML Cooperative Group. Cancer. 1998; 83: 291-301.

[33] WOLFF SN., FAY J., STEVENS D., *et al.*: Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. Bone Marrow Transplant. 2000; 25: 853-859.

[34] ANNALORO C, ORIANA A, TAGLIAFERRI E., *et al.*: Efficacy of different prophylactic antifungal regimens in bone marrow transplantation. Haematologica. 1995; 80: 512-517.

[35] YOUNG GA., BOSLY A., GIBBS DL., DURRANT S.: A double-blind comparison of fluconazole and nystatin in the prevention of candidiasis in patients with leukaemia. Antifungal Prophylaxis Study Group. Eur J Cancer. 1999; 35: 1208-1213.

[36] ELLIS ME., CLINK H., ERNST P., *et al.*: Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994; 13: 3-11.

[37] ELLIS ME., QADRI SM., SPENCE D., *et al.*: The effect of fluconazole as prophylaxis for neutropenic patients on the isolation of *Candida* spp. from surveillance cultures. J Antimicrob Chemother. 1994; 33: 1223-1228.

[38] MENICHETTI F., DEL FAVERO A., MARTINO P., *et al.*: Preventing fungal infection in neutropenic patients with acute leukemia: fluconazole compared with oral amphotericin B. The GIMEMA Infection Program. Ann Intern Med. 1994; 120: 913-918.

[39] MORGENSTERN GR., PRENTICE AG., PRENTICE HG., ROPNER JE., SCHEY SA., WARNOCK DW.: A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. UK Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. Br J Haematol. 1999; 105: 901-911.

[40] MENICHETTI F., DEL FAVERO A., MARTINO P., *et al.*: Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. Clin Infect Dis. 1999; 28:250-255.

[41] BOOGAERTS M., MAERTENS J., VAN HOOF A., *et al.*: Itraconazole versus amphotericin B plus nystatin in the prophylaxis of fungal infections in neutropenic cancer patients. J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 97-103.

[42] WINSTON DJ., MAZIARZ RT., CHANDRASEKAR PH., *et al.*: Long-term antifungal prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant patients: a multicenter, randomized trial of intravenous/oral itraconazole versus intravenous/oral fluconazole [abstract]. Blood. 2001; 96: 479a.

[43] MATTIUZZI GN., RIEHL T., PIERCE SR., REX JH., CORTES J., GILES F., GARCIA-MANERO G., VERSTOVSEK S., MALEKSHAMRAN K., KANTARJJAN HM., ESTEY EH.: Intravenous Itraconazole (ITRA) versus Caspofungin (CASPO) for prophylax-

is of invasive fungal infection (IFI) in patients with acute myelogenous leucemia and myelodysplastic sindrome undergoing induction chemotherapy. In: 44th annual meeting of the american society of hematology, Philadelphia, p. 1286.

[44] MARR KA., CRIPPA F., LEISENRING W., HOYLE M., BALAJEE A., MUSHER B., BOECKH M., COREY L.: Itraconazole vs. Fluconazole for antifungal prophylaxis in allogeneic HSCT recipients: results of a randomized trial. In: 44th annual meeting of the american society of hematology; Philadelphia p. 806.

[45] LASS-FLÖRL C., GUNSILIUS E., GASTL G., ENGLISCH M., KOCH G., ULMER H., DIERICH MP., PETZER A.: Fungal colonization in neutropenic patients: a randomized study comparing Itraconazole solution and Amphotericin B solution. Ann Hematol 2003; 82: 565-569.

[46] HAROUSSEAU JL., DEKKER AW., STAMATOULLAS-BASTARD A., *et al.*: Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 1887-1893.

[47] KAPTAN K., URAL AU., CETIN T., AVCU F., BEYAN C., YALCIN A.: Itraconazole is not effective for the prophylaxis of fungal infections in patients with neutropenia. J Infect Chemother 2003; 9: 40-45

[48] VREUGDENHIL G., VAN DIJKE BJ., DONNELLY JP., *et al.*: Efficacy of itraconazole in the prevention of fungal infections among neutropenic patients with hematologic malignancies and intensive chemotherapy. A double blind, placebo controlled study. Leuk Lymphoma. 1993; 11: 353-358.

[49] NUCCI M., BIASOLI I., AKITI T., *et al.*: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. Clin Infect Dis. 2000; 30: 300-305.

[50] HUIJGENS PC., SIMOONS-SMIT AM., VAN LOENEN AC., *et al.*: Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. J Clin Pathol. 1999; 52: 376-380.

[51] MARR A., CRIPPA F., LEISENRING W., HOYLE M., BOECKH M., ARUNMOZHI BALAJEE S., GARRETT NICHOLSW., MUSHER B. AND COREY L.: Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants Blood 2004; 103: 1527-1533.

[52] CAILLOT D., BASSARIS H., SEIFERT WF., *et al.*: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous followed by oral itraconazole in patients with invasive aspergillosis. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco: CA; 1999: 1646.

[53] ROZENBERG-ARSKA M., DEKKER AW., BRANGER J., VERHOEF J.: A randomized study to compare oral fluconazole to amphotericin B in the prevention of fungal infections in patients with acute leukaemia. J Antimicrob Chemother. 1991; 27: 369-376.

[54] HERTENSTEIN B., KERN WV., SCHMEISER T., *et al.*: Low incidence of invasive fungal infections after bone marrow transplantation in patients receiving amphotericin B inhalations during neutropenia [see comments]. Ann Hematol. 1994; 68: 21-26.

[55] SCHWARTZ S., BEHRE G., HEINEMANN V., *et al.*: Aerosolized Amphotericin B in-

halation as a prophylaxis of invasive Aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. Blood 1999; 93: 3654-3661.

[56] PERFECT JR., KLOTMAN ME., GILBERT CC., *et al.*: Prophylactic intravenous Amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. J Infect Dis. 1992; 165: 891-897.

[57] GOTZSCHE PC., JOHANSEN HK.: Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. BMJ. 1997; 314: 1238-1244.

[58] RILEY DK., PAVIA AT., BEATTY PG., *et al.*: The prophylactic use of low-dose Amphotericin B in bone marrow transplant patients. Am J Med 1994; 97: 509-514.

[59] KELSEY SM., GOLDMAN JM., MCCANN S., *et al.*: Liposomal Amphotericin (AmBisome) in the prophylaxis of fungal ifections in neutropenic patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Bone marrow Tsplant. 1999; 23: 163-168.

[60] TOLLEMAR J., RINGDEN O., ANDERSSON S., SUNDBERG B., LJUNGMAN P., TYDEN G.: Randomized double-blind study of liposomal amphotericin B (AmBisome) prophylaxis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1993; 12: 577-582.

[61] TIMMERS GJ., ZWEEGMAN S., SIMONS-SMIT AM., VAN LOENEN AC., TOUW D., HUIJGENS PC.: Amphotericin B collidal dispersion (Amphocil) vs. Fluconazole for the prevention of fungal infections in neutropenic patients: da of a prematurely stopped clinical trial. Bone Marrow Transplant 2000; 25: 879-884.

[62] SCHWARTZ S., BEHRE G., HEINEMANN V., *et al.*: Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive *Aspergillus* infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. Blood. 1999; 93: 3654-3661.

[63] KOHL LP., KURUP A., GOH YT., FOOK-CHONG SM., TAN PH.: Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2002 Dec; 71(4): 260-7.

[64] BITMANSOUR A., BROWN JMY.: Prophylactic administration of liposomal amphotericin B is superior to treatment in a murine model of invasive aspergillosis after hematopoietic cell transplantation. J Infect Dis. 2002; 186: 134-137.

[65] TOLLEMAR J., RINDGEN O., ANDERSSON S., *et al.*: Prophylactic use of liposomal Amphotericin B (AmBisome) against fungal infections: a randomized trial in bone marrow transplant recipients. Transplant Proc 1993; 25: 1495-1497.

[66] CORNELY OA., BOHME A., BUCHEIDT D., GLASMACHER A., KAHL C., KARTHAUS M., KERN W., KRUGER W., MASCHMEYER G., RITTER J., SALWENDER HJ., SANDHERR M., SCHIEL X., SCHUTTRUMPF S., SIENIAWSKI M., SILLING G., ULLMANN AI., WOLF HH.: Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors - guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2003 Oct; 82 Suppl. 2: S186-200. Epub 2003 Sep 11.

[67] REX HJ., ANAISSIE EJ., BOUTATI E., ESTEY E., KANTARJIAN H.: Systemic antifun-

gal prophylaxis reduces invasive fungal in acute myelogenous leukemia: a retrospective review of 833 episodes of neutropenia in 322 adults. Leukemia. 2002 Jun; 16(6): 1197-9.

[68] GLASMACHER A., HAHN C., MOLITOR E., MARKLEIN G., SCHMIDT-WOLF I.: Itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients: a meta-analysis of 2181 patients. the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001: J-681.

[69] WARRIS A., WEEMAES CM., VERWEIJ PE., Multidrug resistance in Aspergillus fumigatus. N Engl J Med. 2002; 347: 2173-2174.

Indirizzo dell'autore:
Giuseppe Amadori - Via Monaco Padovano, 12 - I-35128 Padova, Italia