

Progetto di Monitoraggio e Valutazione dell'Accuratezza della Terapia Antifungina

F. Sechi^(1,2), S. Ferrari⁽³⁾, E. Omodeo Salé⁽²⁾, B. Re⁽¹⁾, P. Marone⁽⁴⁾, V. Bascapè⁽³⁾

(1) S.C. Farmacia – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Milano)

(2) Servizio Farmacia – Istituto Europeo di Oncologia (Milano)

(3) S.C. Farmacia – Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo” (Pavia)

(4) Area Infettivologica – Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo” (Pavia)

Background. Le infezioni fungine hanno assunto rilevanza sempre maggiore, rappresentando, nei pazienti oncologici, una rilevante causa di morbilità e mortalità. Il sensibile aumento è principalmente dovuto al grave stato immunodepressivo in tali pazienti.

Metodi. Lo studio osservazionale multicentrico ha permesso di valutare e monitorare l'appropriatezza della terapia antifungina nei reparti con maggiore presenza di pazienti oncologici e trapiantati. I criteri su cui basare l'analisi sono stati: inquadramento dei consumi, profilo clinico dei soggetti, monitoraggio dell'uso appropriato dei farmaci antifungini (nella profilassi, nella terapia empirica, nei casi conclamati di infezioni).

Si sono presi in considerazione: fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, caspofungin e due formulazioni di amfotericina B (lipidica, liposomiale).

Il monitoraggio è stato effettuato attraverso l'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti, considerando i ricoveri nel periodo 01/07/2006 – 30/06/2007.

Risultati. L'utilizzo degli antimicotici nel caso di infezioni accertate o per profilassi è stato appropriato; l'uso empirico più problematico e diversificato. Molto eterogeneo è anche il ricorso al laboratorio di analisi, in particolare la ricerca dell'antigene galattomannano, spesso non giustificata. Pochi sono stati i casi di infezione invasiva e severa; si è trattato per lo più di colonizzazioni o contaminazioni, causate soprattutto da *Candida spp.* ed *Aspergillus spp.*. Non tutti i centri fanno ricorso alle richieste motivate e spesso se ne fa un uso errato.

Conclusioni. È auspicabile che, all'interno delle commissioni del PTO e del CIO si scelgano esperti appartenenti alle strutture ospedaliere, per stendere linee guida intra-ospedaliere sull'uso corretto dei farmaci antifungini.

Key Words: antifungini ■ immunodepressione ■ *Candida spp.* ■ *Aspergillus spp.*

Background

Le infezioni fungine: cenni storici ed epidemiologia

Le infezioni fungine hanno assunto rilevanza sempre maggiore, nell'ultimo ventennio, e rappresentano un'importante causa di morbilità e mortalità nei soggetti gravemente immunocompromessi. Questi ultimi costituiscono il 70-80% di tutti i casi di micosi sistemiche opportunistiche che, a loro volta, sono una delle più serie complicanze riscontrabili nella pratica clinica⁽¹⁾.

Le più recenti linee guida sull'uso dei farmaci antimicotici indicano che, nei soggetti oncologici neutropenici (con un numero di neutrofili < 500 PMN/mmc) con persistente stato febbrile, in presenza di fattori di rischio e di sintomatologia aspecifica (febbre resistente alla terapia antibiotica per più di 72 ore) è necessario instaurare una terapia antifungina^(2,3). Infatti, è noto che circa 1/3 di tali pazienti non rispondenti ad una settimana di terapia antibiotica è predisposto ad un'Infezione Fungina Invasiva (IFI), generalmente indotta da *Candida spp.* o da *Aspergillus spp.*, ed è, di conseguenza, candidato ad una terapia antifungina⁽⁴⁾. Inoltre, tali organismi rappresentano una frequente

complicazione nei pazienti che hanno subito trapianto di organo solido ed una causa comune di infezioni del sangue nella popolazione ospedalizzata.

Dal punto di vista terapeutico la ricerca farmacologica ha portato allo sviluppo di nuovi agenti antifungini con un migliore profilo di tollerabilità e/o specificità d'azione⁽⁵⁾. In particolare sono state sviluppate due formulazioni di amfotericina B, quali forma lipidica (Abelcet®) e forma liposomiale (Ambisome®) ed altri farmaci come voriconazolo e caspofungin, a fianco dei farmaci di impiego storico quali amfotericina desossicolato e fluconazolo. Tuttavia, la disponibilità di farmaci antifungini sempre più specifici e selettivi, di per sé non costituisce una condizione sufficiente a risolvere il problema. Ad oggi, infatti, la morbilità e la mortalità delle infezioni fungine sistemiche in pazienti immunocompromessi continua ad aumentare ed i tassi di fallimento terapeutico rimangono inaccettabilmente alti; di contro, è notevolmente aumentata la spesa farmaceutica ospedaliera per tali farmaci⁽⁶⁾.

Nonostante gli sforzi fatti per creare nuove molecole sempre più efficaci e specifiche, l'elevata mortalità è in parte conseguenza delle difficoltà nello stabilire una

diagnosi rapida e sicura. Spesso risulta molto difficile confermare il sospetto clinico di infezione fungina invasiva per la difficoltà di diagnosi, talvolta confermata solo dopo la morte del paziente. Dati autoptici hanno infatti evidenziato un'alta frequenza di IFI, istologicamente documentate, nei pazienti oncologici, con valori che arrivano fino al 25% in soggetti con leucemie o sottoposti a trapianto di midollo osseo ⁽⁷⁾.

Date queste premesse, nel progetto in esame consistente in uno studio osservazionale multicentrico atto a monitorare e valutare l'appropriatezza della terapia antifungina, si è deciso di porre particolare attenzione alle realtà dei reparti ospedalieri con maggiore presenza di pazienti oncologici e trapiantati (reparti di Oncoematologia e Terapia Intensiva).

Fattori di rischio in accordo alla classificazione EORTC/MSG

I fattori di rischio per le infezioni fungine invasive (IFI) sono molteplici e possono essere legati alle caratteristiche biologiche dell'ospite e della malattia, oppure alla terapia instaurata ⁽⁸⁾.

Le Unità di Terapia Intensiva rappresentano i reparti critici per eccellenza; le candidosi invasive sono un problema di crescente rilevanza, basti pensare che solo il 15% dei pazienti ivi ricoverati sono colonizzati all'ingresso (*infezione di comunità*), mentre il restante 50-80% lo diventa durante la degenza (*infezione nosocomiale*).

Ciò può essere dovuto non solo al tipo di intervento subito, conseguente ad un trauma o ad una patologia, che di per sé necessita di un lungo periodo di degenza, ma soprattutto all'utilizzo di numerosi dispositivi medici, quali CVC, CVP, cateteri vescicali, drenaggi...

Segni clinici delle IFI

Le micosi invasive sono un'importante causa di morbilità e mortalità nel paziente critico ematologico, oncologico, trapiantato ed in rianimazione, e la loro incidenza è in crescita. La maggior parte delle forme è causata da *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*, responsabili di oltre il 90% di tutte le infezioni fungine nosocomiali.

I segni clinici delle infezioni fungine invasive sono noti da decenni e non sono cambiati; tuttavia, dal momento che è fondamentale diagnosticare i primi sintomi nel più breve tempo possibile, risulta necessario conoscere quali siano i reali segni precoci di IFI allo scopo di iniziare il più rapidamente possibile il trattamento specifico.

La necessità di ottenere una chiara identificazione dei funghi è importante alla luce del fatto che la proporzione delle fungemie dovute a specie diverse di *Candida spp.* è ormai in aumento dagli anni '90, rivestendo la maggior causa di IFI. Globalmente, *C. albicans* risulta il patogeno più frequentemente implicato, causando il 50-70% di tutti i casi di candidemia; invece le due specie meno

suscettibili agli azoli (*C. glabrata* e *C. krusei*), rappresentano il 10-20% dei casi in Italia ⁽⁹⁾.

Strumenti e criteri diagnostici

Come già accennato in precedenza, è difficile diagnosticare rapidamente e con certezza un'Infezione Fungina Invasiva (IFI), in quanto essa tende a presentarsi come una sindrome clinica indifferenziata.

Di conseguenza, la diagnosi e la conseguente terapia adeguata dipendono dall'avere un elevato indice di sospetto in quei pazienti che sono ad alto rischio di sviluppare una IFI.

Le infezioni fungine polmonari sono particolarmente difficili da diagnosticare, non solo perché spesso si presentano con sintomi clinici aspecifici, ma anche perché le colture di escreato o di lavaggio broncoalveolare (BAL) non consentono una rapida ed accurata diagnosi. Tradizionalmente, il segnale che induce ad iniziare una terapia antifungina in un paziente oncologico neutropenico od in un paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche è la presenza di neutropenia febbrile non responsiva ad antibiotici ad ampio spettro (*terapia empirica*).

Comunque, la disponibilità di nuovi farmaci antifungini ed il recente sviluppo di nuovi metodi diagnostici che possono individuare l'antigene fungino (come ad esempio il galattomannano ed il β -D-glucano) ^(10, 11) ed acidi nucleici specifici per i funghi (PCR) ⁽¹²⁾ o l'uso della TAC (halo sign o air-crescent sign) ⁽¹³⁾ stanno cambiando le strategie di prevenzione e di trattamento delle IFI.

Per quanto riguarda la diagnosi strumentale, è ormai evidente che gli Rx sono uno strumento non specifico ed insensibile per diagnosticare un'infezione fungina; al contrario, la scansione ad alta risoluzione (o spirale) TAC viene usata di frequente per stabilire una diagnosi.

La diagnosi micologica di tipo tradizionale comprende invece: microscopia (istologica / citologica), coltura, sierologia; in tempi più recenti, si sono aggiunti saggi molecolari (galattomannano, PCR).

Un punto critico per questo tipo di indagini diagnostiche è rappresentato dal prelievo del materiale clinico, in quanto si possono verificare molto facilmente contaminazioni del materiale, più spesso dovute ad un'infestazione ambientale del campione da spore aerogene, a colonizzazione non invasiva oppure a reazioni crociate con altri miceti.

Nel caso in cui si ottenga positività ad un esame colturale, l'identificazione del fungo viene effettuata attraverso l'antimicogramma; metodi molto utilizzati attualmente a tale scopo sono E-test e Vitek, che affiancano le metodiche standard di riferimento CLSI/NCCLS, utile per determinare la Concentrazione Minima Inibente (MIC) e la Concentrazione Minima Efficace (CMF), ed EUCAST.

Per quanto riguarda gli esami sierologici è importante ricordare che il galattomannano è utile per la ricerca degli antigeni fungini, in particolare ha una sensibilità dell'81% ed una specificità dell'89% verso *Aspergillus spp.*, soprattutto in pazienti oncoematologici. Al contrario, la PCR, che consente di ottenere un'amplificazione genica, ha dimostrato di avere una performance variabile. Per questi motivi, gli esami sierologici non sono considerati quali evidenza di infezioni fungine.

Se ne ricava che la diagnosi di IFI è dovuta alla capacità di sintesi di vari esperti, che in modo sinergico collaborano per arrivare ad una diagnosi certa, comparando i risultati di differenti tipi di analisi ed associandoli a segni e sintomi clinici.

Metodi

Il progetto in esame, che consiste in uno studio osservazionale multicentrico nell'ambito della Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo" di Pavia, della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e dell'IRCCS Istituto Europeo di Oncologia di Milano, ha permesso di valutare e monitorare l'appropriatezza della terapia antifungina, ponendo particolare attenzione alle realtà dei reparti ospedalieri con maggiore presenza di pazienti oncologici e trapiantati (reparti di Oncoematologia e Terapia Intensiva). A tal fine sono stati definiti a priori alcuni criteri su cui basare il monitoraggio di un corretto utilizzo della terapia antifungina, tra cui: inquadramento dei consumi, profilo clinico dei soggetti sottoposti a terapia antifungina (a mezzo di un'apposita scheda valutativa), monitoraggio dell'uso appropriato dei farmaci antifungini sia nella profilassi sia nella terapia empirica e nei casi conclamati di infezioni (con particolare attenzione alle infezioni severe).

Tra i farmaci antifungini disponibili in commercio, si è deciso di prendere in considerazione, accanto a fluconazolo ed itraconazolo, due preparati di più recente acquisizione (voriconazolo e caspofungin) e due formulazioni di amfotericina B con un migliore profilo di tollerabilità e/o specificità d'azione, quali la forma lipidica (Abelcet®) e quella liposomiale (Ambisome®).

Il monitoraggio del corretto utilizzo della terapia antifungina è stato effettuato attraverso l'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti che, durante i ricoveri nei reparti sopraccitati, nel periodo 01/07/2006 – 30/06/2007, hanno assunto farmaci antimicotici od hanno sviluppato un'infezione fungina.

Risultati e discussione

Dall'osservazione dei dati ricavati si è giunti ad importanti conclusioni.

In primo luogo, dall'analisi delle tabelle di terapia si evince che i farmaci antimicotici sono utilizzati in modo sufficientemente appropriato per quanto riguarda la profilassi in pazienti a rischio ed anche nell'ambito delle

infezioni accertate. Fa eccezione la scelta di ricorrere ad associazioni terapeutiche, non giustificate dalle indicazioni relative e dalla documentazione in letteratura, salvo nel caso di determinate infezioni in pazienti notevolmente compromessi, dove si sono rivelate talvolta efficaci (es.: Ambisome® + Cancidas® nelle candidosi od aspergilloso invasive). Più problematico risulta invece l'uso empirico dei farmaci antifungini; le scelte terapeutiche si sono rivelate molto diversificate nei diversi ospedali e spesso confuse.

Risulta inoltre eterogeneo, in particolare tra i due centri oncologici e l'unico ospedale generale oggetto di studio, il ricorso al laboratorio di analisi. Gli esami più frequenti sono di tipo microbiologico, effettuati su colture cellulari di diverso genere; la scelta dell'esecuzione dell'antimicogramma è molto diversificata. In particolare, in uno dei centri coinvolti, l'uso di tale metodica di analisi è molto frequente e poco razionale. In alcuni centri invece l'antimicogramma è solitamente effettuato solo su esplicita richiesta del medico; nel caso si tratti di infezioni profonde e del sangue, secondo le linee guida in vigore, viene comunque eseguito, indipendentemente dalla richiesta del medico. Ciò è dovuto a motivi differenti: esistono pochi farmaci antimicotici, che tra l'altro non instaurano resistenze come gli antibiotici; inoltre la maggior parte delle infezioni è dovuta a *Candida spp.*, che è sensibile a tutti e cinque i principi attivi antifungini oggetto di analisi. Questa può considerarsi la scelta più razionale ed appropriata; sarebbe auspicabile venisse estesa a livello regionale.

Per quanto riguarda gli esami sierologici, bisogna innanzitutto specificare che gli unici utilizzati nei tre istituti ospedalieri riguardano la ricerca del galattomannano, un antigene dell'*Aspergillus spp.* Spesso non risulta giustificato il ricorso a questo test.

Si rende quindi necessario stabilire delle procedure standardizzate, sotto vari punti di vista. In prima analisi, date le problematiche sopra evidenziate, è indispensabile prevedere un uso più razionale delle richieste al laboratorio da analisi, che permetterebbe da un lato un giovamento nella pratica clinica quotidiana, dall'altro una razionalizzazione dei costi. Successivamente bisogna regolarizzare le scelte dei singoli reparti in campo terapeutico, soprattutto per quanto riguarda il ricorso alla terapia empirica. In questo caso, infatti, sarebbe necessario effettuare una raccolta di dati epidemiologici nei diversi reparti coinvolti, sulla quale basare la terapia empirica dei singoli casi clinici. È doveroso ricordare che *Candida albicans* è un agente patogeno che risponde bene a tutti e cinque i principi attivi presi in analisi; di conseguenza la scelta può basarsi anche su fattori di tipo economico, considerando il differente costo terapeutico dei vari farmaci.

Per quanto concerne le infezioni rilevate è inoltre da sottolineare che pochi sono stati i casi di infezione invasiva e severa; si è trattato per lo più di colonizzazioni

o contaminazioni. Tra le colonizzazioni, i casi più frequenti hanno interessato i miceti della famiglia *Candida spp.*, con localizzazioni differenti, in particolare tamponi vari (orale, faringeo...) e coproculture; *Aspergillus spp.* o funghi filamentosi sono invece stata la causa principale di colonizzazioni e contaminazioni, localizzate per lo più a livello bronchiale (individuate tramite lavaggio bronco-alveolare o broncoaspirazione) o dell'espettorato.

Si segnala inoltre che non tutti i centri ospedalieri analizzati ricorrono alle richieste motivate e che, quando queste vengono utilizzate, spesso se ne fa un uso errato, perché non vi è un adeguato controllo da parte del farmacista. Sarebbe buona norma che tali richieste fossero utilizzate su più larga scala ed in modo ragionevole, al fine da un lato di minimizzare i possibili errori prescrittivi da parte del medico, dall'altro di razionalizzare la spesa farmaceutica in relazione allo specifico caso clinico.

Conclusioni

Dati questi presupposti, sarebbe auspicabile che ogni istituto ospedaliero, all'interno delle commissioni del PTO (Prontuario Terapeutico Ospedaliero) e del CIO (Comitato Infezioni Ospedaliere) selezioni alcuni esperti, con il fine ultimo di stilare linee guida intra-ospedaliere in merito all'uso corretto dei farmaci antifungini. Risulta in quest'ambito indispensabile l'apporto conoscitivo di un farmacista, professionista in grado di affiancare ad un'analisi puramente clinica, una di tipo farmacoeconomico. Dall'elaborazione dei dati raccolti si è infatti evidenziato, in alcuni casi, un uso ingiustificato di taluni farmaci antifungini ad alto costo, come il voriconazolo od il caspofungin, che posseggono in realtà indicazioni terapeutiche molto precise e restrittive. È inoltre da sottolineare che, nel caso di infezioni disseminate, si sono spesso usati elevati livelli di voriconazolo, senza alcuna giustificazione; si sono raggiunti in tali casi dosaggi del farmaco fino a 1200 mg/die, non supportate da fondamento scientifico. In talune situazioni cliniche è piuttosto consigliabile l'utilizzo di fluconazolo, nel rispetto delle sue più ampie indicazioni terapeutiche, anche a dosaggi elevati, di comprovata efficacia.

Bibliografia

1. Maertens J. Antifungal therapy, a challenge in the management of immunocompromised patients. *EJHPP* 2007; 13: 16.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 730-51.
3. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5.
4. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for preventing opportunistic infections among hemopoietic stem cell

- transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 139-44.
5. Walsh TJ, Lyman TA. New antifungal compounds and strategies for treatment of invasive fungal infections in patients with neoplastic disease. *Cancer Treatment and Research: Infectious Complications of cancer. J. Klastersky ed.* 1995; 113-148.
6. De Pauw B. Is there a need for new antifungal agents? *Clinical Microbiology and Infection* 2000; 6: 23-28.
7. Bow EJ, Laverdiér 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; 94: 3230-46.
8. Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and haematopoietic stem cell transplant: an international consensus. EORTC-IFICG & NIAID-MSG. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
9. Arendrup MC. Epidemiology of candidaemia and implications for antifungal treatment. *EJHP Practice* 2008; 14: 57-59.
10. Marr K, Balajee SA, McLaughlin L et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190: 641-9.
11. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.
12. Donnelly P. Comparison of different studies of PCR for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 487-9.
13. Green RE, Scglamm TM, Oestmann JW et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373-9.