

Terapia e profilassi delle infezioni batteriche del paziente onco-ematologico

Epidemiologia delle infezioni batteriche del paziente onco-ematologico

Le infezioni batteriche rappresentano una complicanza temibile e potenzialmente mortale nel paziente onco-ematologico con neutropenia. Uno studio multicentrico americano eseguito su oltre 40.000 pazienti oncologici ricoverati per neutropenia febbrile ha evidenziato come la mortalità intraospedaliera fosse del 14.3% nei pazienti con leucemie, del 15% nei pazienti con infezione e più del 34% nei pazienti con batteriemia da Gram negativi¹. Il paziente affetto da neoplasie ematologiche è esposto ad un elevato rischio di complicanze infettive per la coesistenza di diversi fattori favorevoli legati all'ospite (comorbidità, grave neutropenia, riduzione dei linfociti CD4+, presenza di CVC, di mucositi/lesioni cutanee e di diarrea), legati alla chemioterapia o legati all'ambiente (promiscuità, tipo di prevenzione delle infezioni, consumo di alimenti crudi o mal conservati²).

In generale, solo nel 44% dei casi viene fatta una diagnosi eziologica dell'infezione. I batteri Gram-positivi (*S. aureus*, *S. viridans*, *S. CoN*, pneumococchi, Enterococchi) sono la principale causa di infezioni acute, mentre tra i gram-negativi predominano *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Klebsiella* spp. (figura 1)³.

La gestione terapeutica dei pazienti con neutropenia febbrile rappresenta un punto critico poiché la terapia antimicrobica deve essere precoce

ed inizialmente empirica, anche perché in circa il 40% dei casi non è possibile identificare l'etiologia dell'infezione³.

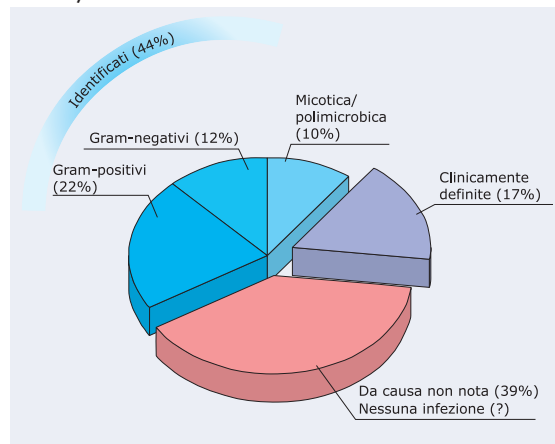
Strategie terapeutiche delle infezioni batteriche del paziente onco-ematologico

Per impostare una corretta e tempestiva strategia terapeutica, è indispensabile identificare i pazienti a basso rischio di complicanze e di mortalità, che possono avere una pronta guarigione senza gravi complicanze e possono essere trattati in maniera meno aggressiva ambulatorialmente o in *day hospital*, dai pazienti ad alto rischio, in cui è necessario somministrare un trattamento aggressivo ed il ricovero in ambiente protetto^{4,5}.

Klasterky *et al.* hanno sviluppato il Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index score (MASCC score), per identificare i pazienti oncoematologici neutropenici (affetti soprattutto da mieloma o da linfoma) a basso e ad alto rischio (tabella 1)⁴.

Il MASCC score attribuisce un punteggio a fattori di rischio noti per infezione, quali le caratteri-

Figura 1. Principali cause di infezione nei pazienti con neutropenia febbrile. (Modificata da Sobel 2006³).



Petrosillo N. *Therapy and prophylaxis of bacterial infections of the onco-haematological patient.* Trends Med 2011; 11(4):179-184.

©2011 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

✉ **Nicola Petrosillo**

U.O.C. Infezioni Sistemiche e dell'Immunodepresso
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani"
Roma

Tabella 1. Stratificazione del rischio di infezione nel paziente con neutropenia febbrile: sono considerati a basso rischio i pazienti con score ≥ 21 . (Da Klastersky 2000⁴).

Caratteristiche	Punteggio
Età <60 anni	2
Paziente ambulatoriale all'esordio febbrile	3
Quadro clinico all'esordio della febbre	
Sintomi assenti o di grado lieve	5
Sintomi di grado moderato	3
No ipertensione	5
No disidratazione	3
Anamnesi patologica	
No pneumopatia cronica ostruttiva	4
Neoplasia solida o ematologica senza precedenti infezioni fungine invasive	4

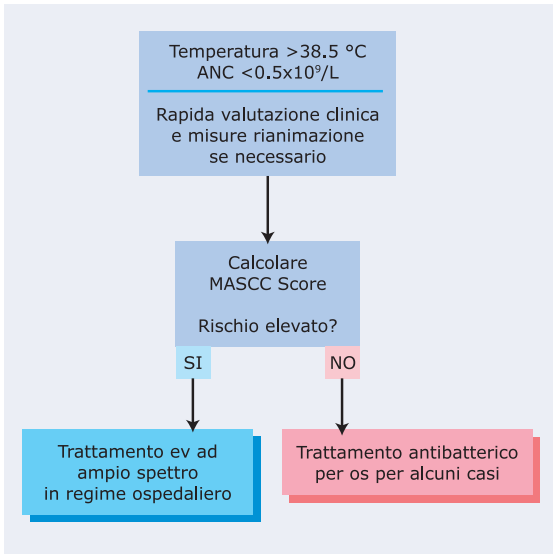
stiche del paziente, il quadro clinico all'esordio della febbre e l'anamnesi patologica. Se il punteggio complessivo è uguale o superiore a 21, il paziente può essere considerato a basso rischio di complicanze e di mortalità⁴.

Le recenti Linee Guida dell'ESMO (European Society of Medical Oncology) hanno proposto un algoritmo diagnostico terapeutico dei pazienti neutropenici febbrili basato sul MASCC score (figura 2). In caso di basso rischio, vengono raccomandati i fluorochinoloni in associazione o in monoterapia (nei soggetti non preventivamente sottoposti a profilassi con chinoloni), mentre nei soggetti ad alto rischio un'associazione di un beta-

lattamico con un aminoglicoside (soprattutto nelle batteriemie o in caso di neutropenia prolungata) o una monoterapia con un beta-lattamico⁶.

Le raccomandazioni terapeutiche del gruppo FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) del 2006 consigliano di ospedalizzare il paziente ad alto rischio e di somministrare un trattamento per via endovenosa in monoterapia (beta-lattamico ad ampio spettro come ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem o piperacilina tazobactam) o in associazione (beta-lattamico più aminoglicoside +/- un glicopeptide in caso di probabile presenza di ceppi Gram-positivi meticillino resistenti)². Nei pazienti a basso rischio è possibile utilizzare un fluorochinolone orale associato ad amoxicillina/acido clavulanico (sempre nei soggetti non sottoposti a profilassi con fluorochinoloni)².

Rimangono alcune questioni aperte che riguardano l'utilità della terapia di associazione e la necessità di includere da subito un glicopeptide con attività sui batteri gram positivi multi-resistenti. Per quanto riguarda il primo aspetto, una meta-analisi condotta nel 2003 su 47 studi randomizzati con complessivamente 7642 pazienti neoplastici affetti da neutropenia febbrile ha evidenziato l'equivalenza tra la monoterapia con beta-lattamici e l'associazione beta-lattamici più aminoglicosidi⁷. Per quanto riguarda il secondo aspetto, un'altra meta-analisi ha mostrato che il glicopeptide non dovrebbe essere inserito di routine nella terapia empirica iniziale, ma solo in alcuni sottogruppi di pazienti "a rischio" (storia di infezione da gram-positivi, infezione CVC-correlata, infezione da gram-positivi resistenti alla terapia empirica iniziale, uso di profilassi senza copertura anti-gram+, pazienti colonizzati con MRSA)⁸.

Figura 2. Algoritmo diagnostico/terapeutico per la classificazione ed il trattamento del paziente neutropenico. (Adattata da de Naurois 2010⁶).

Ruolo dei glicopeptidi nella terapia del paziente neutropenico

Come raccomandato dai principali Linee Guida internazionali e nazionali^{2,6}, un glicopeptide deve essere somministrato in terapia empirica solo nei pazienti ad alto rischio ricoverati in centri con elevata endemia per cocchi Gram-positivi antibiotico-resistenti, con sospetto clinico di infezione catetere correlata (batteriemia, cellulite), con colonizzazione nota da MRSA o da pneumococchi penicillino e/o cefalosporino resistenti, con emocolture positive per cocchi Gram-positivi e con instabilità emodinamica².

I due glicopeptidi disponibili (teicoplanina e vancomicina) hanno la medesima efficacia clinica e microbiologica nella terapia empirica di pazienti neutropenici febbrili, come dimostrato da due studi eseguiti sui due glicopeptidi associati a due farmaci con attività anti-Gram negativi, di cui uno in oltre 500 pazienti con neoplasie ematologiche (figura 3)^{9,10}.

Rispetto a vancomicina, teicoplanina possiede però i seguenti vantaggi:

- **Valori di MIC più bassi nei confronti dei patogeni Gram-positivi.** I dati preliminari dello studio microbiologico Italiano OASIS hanno mostrato che la maggior parte dei ceppi testati di *S. aureus*, sia MSSA che MRSA, pur restando sensibili a vancomicina, presentano valori di MIC al limite della sensibilità, mentre per teicoplanina la distribuzione dei valori di MIC segue una curva di tipo gaussiano, con apice a 0,5 µg/ml. Il comportamento microbiologico di *Enterococcus faecalis* e *faecium* nei con-

fronti dei glicopeptidi è sovrapponibile a quello osservato per *S. aureus*¹¹.

- **Migliore profilo di tollerabilità.** Entrambi gli studi clinici eseguiti su pazienti neutropenici febbrili hanno evidenziato la tollerabilità significativamente migliore di teicoplanina rispetto a quella di vancomicina^{9,10}. Inoltre, uno studio eseguito su pazienti pediatrici con neutropenia febbrile e batteriemia da patogeni Gram-positivi ha evidenziato che teicoplanina ha indotto un minor numero di reazioni allergiche e di eventi nefrotossici rispetto a vancomicina¹².
- **Possibilità di adottare la terapia antibiotica parenterale nel paziente ambulatoriale (OPAT),** con uno schema di tre somministrazioni la settimana, per facilitare una precoce dimissione dall'ospedale di pazienti che richiedano una terapia antibiotica parenterale a medio-lungo termine grazie alla lunga emivita di eliminazione¹³.

Teicoplanina: quale schema posologico?

Nel paziente critico come quello con problemi oncoematologici sono presenti alterazioni della distribuzione dei liquidi corporei che determinano la necessità di ricorrere a dosi più elevate di antibiotici idrofili come la teicoplanina:

- aumento della quantità di liquidi extracellulari;
- aumento del flusso plasmatico renale (leucemia acuta, sepsi iperdinamica) e della clearance dei farmaci ad eliminazione renale;
- ipoalbuminemia con aumento della frazione libera dei farmaci ad elevato legame alle proteine plasmatiche ed accelerata eliminazione¹⁴.

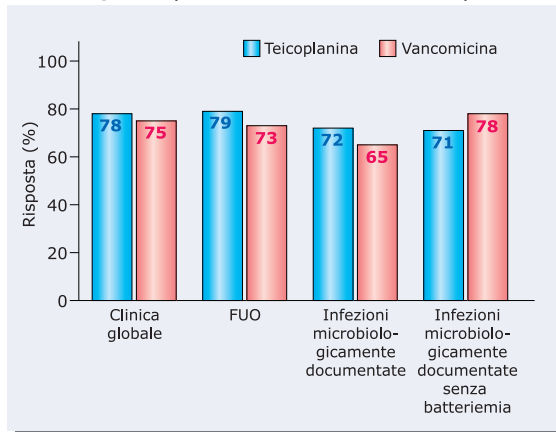
Uno studio clinico ha valutato la somministrazione di due differenti regimi posologici:

- dosi standard: due dosi da carico di teicoplanina (400 mg ogni 12 ore per 3 volte + 400 mg ogni 24 ore in mantenimento);
- dosi elevate: 800 mg + 400 mg dopo 12 ore al giorno 1 e 600 mg + 400 mg dopo 12 ore al giorno 2 + 400 mg ogni 12 ore in mantenimento;

in pazienti neutropenici febbrili con leucemia acuta per identificare la dose da carico di teicoplanina che consenta di raggiungere una concentrazione minima di 20 mg/L considerata terapeuticamente efficace e per determinare la dose di mantenimento necessaria a mantenere nel tempo tale concentrazione nei pazienti con funzione renale normale¹⁵.

In questi pazienti, non solo le concentrazioni pla-

Figura 3. Tassi di risposta di teicoplanina vs vancomicina nella terapia empirica iniziale dei pazienti neutropenici febbrili con neoplasie ematologiche. (Dati da Menichetti 2000¹⁰).



smatiche di teicoplanina erano significativamente superiori nel gruppo trattato con le alte dosi rispetto a quello trattato con dosi standard ($p < 0,001$), ma l'adeguata concentrazione target di 20 mg/dl veniva raggiunta solo dalle alte dosi e già in terza giornata di terapia (figura 4)¹⁵.

Inoltre, in nessun paziente, sia nel gruppo trattato con alte dosi di teicoplanina sia in quello trattato con basse dosi, è stata osservata una significativa riduzione della funzionalità renale durante o dopo il trattamento con il glicopeptide.

Il regime posologico ottimale dovrebbe essere adattato per ciascun paziente sulla base delle comorbidità e delle condizioni fisiopatologiche esistenti. Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche (TDM) può essere utile nel singolo paziente per assicurare adeguate concentrazioni terapeutiche¹⁶.

Ruolo dei fluorochinoloni nel paziente oncoematologico con neutropenia febbrile

La terapia

Le Linee Guida raccomandano di trattare il paziente neutropenico febbrile onco-ematologico con farmaci orali ad ampio spettro come i fluorochinoloni, come levofloxacina, da soli o in associazione ad amoxicillina/acido clavulanico^{2,6}.

Uno studio ha valutato l'efficacia della terapia domiciliare con antibiotici parenterali (cefepime ± teicoplanina per via endovenosa) seguiti da levofloxacina per via orale in 126 pazienti con neutropenia febbrile e neoplasie ematologiche¹⁷. I risultati hanno mostrato che la terapia iniziale ha permesso di ottenere la guarigione clinica nel 63,5% dei casi. La percentuale di successo di levofloxacina, somministrata alla posologia di 500 mg/die dopo la defervescenza, è stata pari al 99% (figura 5).

La terapia con levofloxacina per via orale ha mostrato di essere efficace dopo 48 ore di terapia empirica nei pazienti febbrili, in buone condi-

Figura 4. Confronto tra la somministrazione di teicoplanina ad alte dosi verso standard in pazienti neutropenici febbrili con leucemia acuta. (Dati da Pea 2004¹⁵).

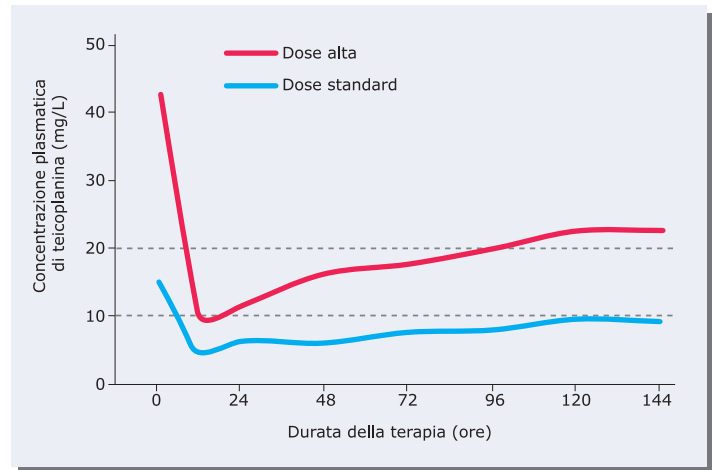
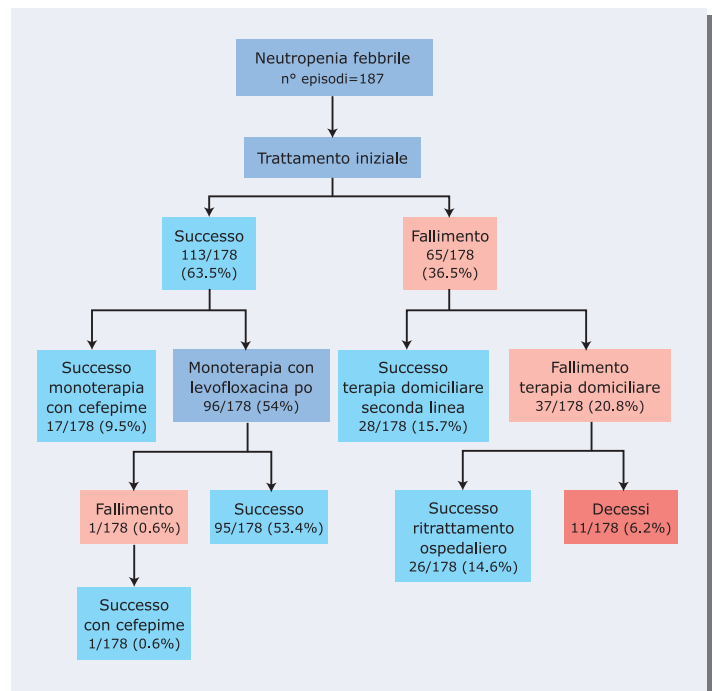


Figura 5. Percentuali di outcome clinico nei pazienti oncoematologici con neutropenia febbrile. (Dati da Bellesso 2010¹⁷).



zioni generali e con conta dei neutrofili superiore o uguale a 500/mm³¹⁷.

La profilassi

I pazienti in trattamento chemioterapico per neoplasie ematologiche hanno un elevato rischio di sviluppare infezioni durante il periodo di immunosoppressione; tali infezioni aumentano in maniera significativa mortalità morbosità e letalità e

Tabella 2. Raccomandazioni FADOI sulla profilassi del paziente neutropenico. (Da Bulfoni 2006²).

Farmaco	Dose	Durata
Profilassi antibatterica^{+o}		
levofloxacina	500 mg/die per os	per tutto il periodo della neutropenia
ciprofloxacina	500 mg/ bid	
Profilassi antifungina^{*o}		
fluconazolo (trapianto allogenico cellule staminali)	400 mg/die	per tutto il periodo della neutropenia
itraconazolo	400 mg/os/ev	
⁺ La profilassi con chinoloni è utile nel paziente emato-oncologico con neutropenia profonda (PMN<500 cell/mm ³) per almeno una settimana) [*] Consigliata in pazienti ad alto rischio ^o E' obbligatoria la profilassi secondaria in pazienti con pregressa aspergillosi invasiva e la profilassi antitubercolare in pazienti con pregresso processo specifico.		

provocano ritardi e riduzioni di dosaggi della chemioterapia¹⁸. Tra le diverse strategie di prevenzione delle infezioni, l'antibiotico profilassi ha un ruolo fondamentale².

Recenti evidenze scientifiche mostrano che la profilassi antibiotica nel paziente neutropenico riduce la mortalità, gli episodi febbrili e le infezioni batteriche. In particolare, una meta-analisi di 95 studi randomizzati e controllati che hanno arruolato 9283 pazienti ha dimostrato che la profilassi antibiotica ha ridotto la mortalità per tutte le cause (-33%) e la mortalità per infezione. In particolare, nei pazienti sottoposti a profilassi con fluorochinoloni la mortalità per tutte le cause e per infezione è stata ridotta rispettivamente del 48% e del 62%¹⁹.

Sulla base di queste significative evidenze scientifiche, sia il Gruppo Multidisciplinare FADOI che le recenti Linee Guida sulla prevenzione delle infezioni batteriche dopo trapianto di cellule staminali suggeriscono che i pazienti neutropenici con leucemia acuta o trattati con chemioterapia ad alte dosi (trapiantati) dovrebbero essere sottoposti a profilassi con fluorochinoloni ad attività antipseudomonas come levofloxacina e ciprofloxacina (tabella 2)²⁰.

Due importanti studi clinici di grandi dimensioni hanno validato l'utilità della profilassi con levofloxacina nel paziente neutropenico onco-ematologico: lo studio GIMEMA e lo studio SIGNIFICANT^{21,22}. In entrambi gli studi, la somministrazione di levofloxacina 500 mg al giorno per tutto il periodo di neutropenia ha permesso di ridurre in maniera significativa il numero di episodi febbrili e le infezioni microbiologicamente documentate, le batteriemie da Gram-negativi e quelle polimicrobiche rispetto al placebo, dimostrando che

la profilassi con levofloxacina rappresenta un'opzione efficace e ben tollerata in questo "setting" di pazienti con grave e prolungata neutropenia^{21,22}. Inoltre, lo studio di Baum *et al.*, che ha confrontato moxifloxacina e levofloxacina somministrate in periodi consecutivi (levo - moxi - levo) per la profilassi di pazienti oncoematologici, ha evidenziato una percentuale significativamente inferiore di batteriemie da patogeni Gram-negativi e di diarrea da *C. difficile* durante i periodi di profilassi con levofloxacina rispetto a quello con moxifloxacina²³.

In un'analisi retrospettiva di 6 anni, dal 2003 al 2009, Chong *et al.* hanno infine evidenziato come l'incidenza di infezioni da Gram negativi in pazienti emato-oncologici neutropenici febbrili fosse minore (13,5%) rispetto a quelli non sottoposti a profilassi (48,1%), e che durante tale profilassi non aumentava il rischio di selezione di ceppi chinolono- o multi-resistenti, mentre al contrario sospendendo la profilassi vi fosse un drammatico incremento di infezioni da Gram negativi²⁴.

Conclusioni

Sebbene le complicanze infettive restino gli eventi avversi più frequenti in corso di chemioterapia nei pazienti onco-ematologici, una diagnosi precoce di infezione, insieme con una corretta definizione di categoria di rischio per le complicanze e la mortalità, possono validamente contribuire ad instaurare la più corretta terapia empirica con il minor aggravio di antibiotici, elemento questo potenzialmente associato a un rischio di sviluppare resistenze antimicrobiche. Infatti, la letalità associata a neutropenia febbrile nel paziente onco-ematologico si è notevolmente ridotta da quando

è invalso il principio che una terapia antimicrobica empirica rappresenta lo “standard of care”. Un’ulteriore riduzione del rischio infettivo può

essere infine raggiunta istituendo una corretta chemiopprofilassi nei pazienti onco-ematologici con grave neutropenia. **TiM**

Bibliografia

1. **Kuderer N, Dale DC, Crawford J, et al.** Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106:2258-2266.
2. **Bulfony A, Centurioni R, Civardi G, et al.** Orientamenti terapeutici per il trattamento delle infezioni nel paziente immunocompromesso in medicina interna. *GIMI* 2006; 5 (suppl. 2).
3. **Sobel JD.** Design of clinical trials of empiric antifungal therapy in patients with persistent febrile neutropenia: considerations and critiques. *Pharmacotherapy* 2006; 26:47S-54S.
4. **Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al.** The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-3051.
5. **Uys A, Rapoport BL, Anderson R.** Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004; 12:555-560.
6. **de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al.** Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v252-v256.
7. **Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L.** β -Lactam monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 326:1111-1115.
8. **Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al.** Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 431-439.
9. **Chow AW, Jewesson PJ, Kureishi A, et al.** Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol Suppl* 1993; 54:18-24.
10. **Menichetti F.** The role of teicoplanin in the treatment of febrile neutropenia. *J Chemother* 2000; 12 (Suppl 5):34-39.
11. **Studio OASIS.** Data on file, Sanofi.Aventis.
12. **Sidi V, Roilides E, Bibashi E, et al.** Comparison of efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin in children with antineoplastic therapy-associated febrile neutropenia and gram-positive bacteremia. *J Chemother* 2000; 12:326-331.
13. **Lamont E, Seaton RA, Macpherson M, et al.** Development of teicoplanin dosage guidelines for patients treated within an outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) programme. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:181-187.
14. **Pea F, Viale P.** The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42:1764-1771.
15. **Pea F, Viale P, Candoni A, et al.** Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(6):405-415.
16. **Pea F, Brollo L, Viale P, et al.** Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:971-975.
17. **Bellesso M, Costa SF, Pracchia LF, et al.** Outpatient treatment with intravenous antimicrobial therapy and oral levofloxacin in patients with febrile neutropenia and hematological malignancies. *Ann Hematol* 2010; Sep 18.
18. **Moon S, Williams S, Cullen M, et al.** Role of prophylactic antibiotics in the prevention of infections after chemotherapy: a literature review. *Support Cancer Ther* 2006; 3(4):207-216.
19. **Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al.** Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979-995.
20. **Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al.** Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:467-470.
21. **Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al.** Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353:977-987.
22. **Cullen M, Steven N, Billingham L, et al.** Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353:988-998.
23. **von Baum H, Sigge A, Bommer M, et al.** Moxifloxacin prophylaxis in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:891-894.
24. **Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, et al.** Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis* 2011; 15:e277-e281.

Microbiology and *Virology*

Sezione redatta in collaborazione con

Network di Microbiologia
e Virologia del Nord Est

Editors

Dr. Alessandro Camporese

*Direttore Struttura Complessa di Microbiologia e Virologia
Azienda Ospedaliera "S.M. degli Angeli", Pordenone*

Dr. Paolo Lanzafame

*Direttore U.O. Microbiologia e Virologia
Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari - Provincia Autonoma di Trento
Ospedale Santa Chiara, Trento*

Dr. Roberto Rigoli

*Direttore U.O. Microbiologia
Ospedale di Treviso*

Encefalite erpetica neonatale: diagnosi molecolare e sierologica	187
<i>L. Collini, D. Bassetti, C. Pedrotti, A. Cucco, F. Pederzini, P. Lanzafame</i>	
Attività battericida di alcuni acidi nei confronti di microrganismi coinvolti nell'eziopatogenesi dell'acne	191
<i>P. Lanzafame</i>	

