

Profilassi antibatterica nel paziente ematologico

Le infezioni batteriche contribuiscono ad aumentare significativamente la morbilità, la mortalità ed i costi di gestione del paziente onco-ematologico. Nel 5-10% dei casi queste risultano ancora oggi fatali, frustrando i migliori risultati ottenuti sulle percentuali di remissione con l'adozione di protocolli chemioterapici particolarmente aggressivi. Ne consegue che la prevenzione delle infezioni rimane un obiettivo importante ma ancora troppo spesso mancato. Negli ultimi anni, l'armamentario a disposizione di infettivologi ed ematologi per il controllo delle infezioni in questa categoria di pazienti si è ampliato ed include oggi antimicrobici ad ampio spettro, disinfettanti topici, procedure e tecniche di isolamento efficaci, sterilizzazione degli alimenti e l'impiego dei fattori di crescita. *Trends Med 2002; 2(2):51-62.*

© 2002 Pharma Project Group srl

**Livio Pagano, Luana Fianchi,
Luca Mele**

Istituto di Ematologia
Università Cattolica "S. Cuore", Roma

Key words:
**neutropenic patient
chemoprophylaxis
colony stimulating factors
fluoroquinolones**

✉ **Livio Pagano**

Istituto di Ematologia
Università Cattolica "Sacro Cuore"
Largo Francesco Vito, 1
00168 Roma
e-mail: lpagano@unicatt.it

La febbre e le infezioni conseguenti alla neutropenia, soprattutto nei pazienti con leucemia acuta, sono un evento noto da oltre un secolo, anche se l'attenzione verso queste complicanze è divenuta scientificamente rilevante solo a partire dalla fine degli anni '60, quando l'adozione di combinazioni di citostatici dotati di elevata mielotossicità ha incrementato la frequenza e la durata della neutropenia con conseguente aumento degli episodi di febbre di origine ignota¹. Nonostante gli sforzi profusi in questo campo negli ultimi anni, le infezioni continuano ad essere una delle principali cause di morte nei pazienti con neoplasie ematologiche sottoposti a regimi di chemio- e/o radioterapia particolarmente aggressivi. Anche quando le infezioni non risultano fatali, sono gravate da elevati costi connessi all'aumento dei tem-

pi di degenza ed all'impiego di specifiche misure di trattamento (es. prolungati trattamenti antibiotici). Nel paziente con ematopatia maligna, in particolare nei soggetti con leucemia acuta, la normale attività proliferativa midollare può essere compromessa dalla malattia stessa, dovuta ad infiltrazione midollare con sostituzione del midollo normale da parte di cellule neoplastiche, indipendentemente dall'aggressività dei trattamenti chemioterapici in atto, spiegando così la maggiore incidenza di infezioni in questo gruppo di pazienti rispetto a quella registrata nei pazienti con neoplasie solide. La neutropenia febbrile è evento caratterizzato da rapidità di esordio ed imprevedibilità e, poiché il rischio di mortalità nelle infezioni a decorso rapido, soprattutto batteriemiche, è molto elevato, l'adozione di strategie preventive costituisce la

scelta più razionale. A fronte di questa constatazione, l'impiego della chemioprolifassi antimicrobica non è una misura universalmente condivisa ed alcuni Autori continuano a ritenere che essa non sia in grado di raggiungere il vero obiettivo: la riduzione della mortalità. Altri Autori ritengono inoltre che essa sia gravata da costi elevati, in termini sia economici sia di selezione di ceppi resistenti. Questa posizione sembra essere avallata da alcuni studi che mostrano come il trattamento empirico non preceduto da alcuna profilassi sia ugualmente efficace nel ridurre la mortalità. In realtà, negli ultimi quindici anni numerosi studi controllati hanno dimostrato che la chemioprolifassi è una misura *cost/effective* a condizione che sia somministrata con modalità opportune, ovvero:

- siano trattati solo i pazienti a maggior rischio
- la somministrazione sia di breve durata
- non sia pregiudicata l'eventuale terapia empirica.

Un aspetto rilevante nel decidere se e quale profilassi instaurare è inoltre costituito dalla conoscenza dettagliata del viraggio

microbiologico avvenuto nel corso degli anni e dalla diretta conoscenza della flora nosocomiale esistente in ogni specifica realtà ospedaliera. Ciò presuppone il monitoraggio periodico della flora batterica e micotica sia nei reparti di degenza sia negli altri settori nei quali il personale a contatto con il paziente neutropenico opera.

Epidemiologia clinica

All'inizio degli anni '60, epoca in cui fu introdotta la terapia empirica, il 70% degli isolati batterici evidenziava la presenza di Gram-negativi, principalmente *E. coli*, *P. aeruginosa* e varie Enterobatteriacee^{2,3} (tabella 1).

A partire dagli anni '70 si è verificato il progressivo viraggio verso una flora prevalentemente costituita da batteri Gram-positivi, soprattutto *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulans-negativi* e *Streptococcus viridans*, tornando ad una predominanza di patogeni simile a quella che aveva caratterizzato i decenni dal 1930 alla metà degli anni '60³. Le cause alla base della variazione dei pattern infettivi sono molteplici: un ruolo importante è giocato dall'uso sempre più frequente di cateteri venosi cen-

trali, da regimi chemioterapici gravati da elevata frequenza di mucositi severe, da un'elevata incidenza di neutropenie profonde e protratte, dall'impiego sempre più frequente nelle procedure terapeutiche, sia nei pazienti onco-ematologici che con neoplasie solide, del trapianto di midollo autologo ed allogenico e da trattamenti profilattici diretti in modo mirato contro i Gram-negativi^{4,7}.

Fattori di rischio

L'elevata incidenza di infezioni nel paziente immunocompromesso è dovuta a deficit dei meccanismi di difesa legati alla patologia sottostante o ai trattamenti in atto. Fra i fattori di rischio indipendenti dalla malattia, tre sono di importanza cruciale:

- neutropenia (durata e gravità)
- uso di cateteri venosi centrali (tipo e durata di apposizione)
- tipo di trattamento (chemioterapia/trapianto di midollo allogenico o autologo).

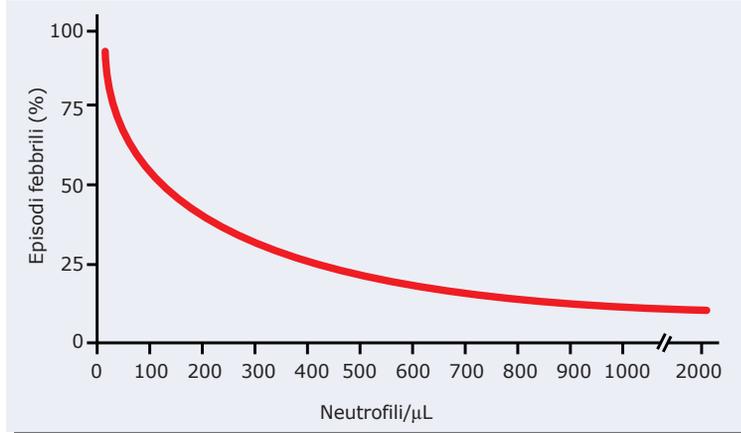
Neutropenia

La neutropenia è il principale fattore di rischio infettivo. L'incidenza delle infezioni aumenta in maniera proporzionale con il grado di granulocitopenia, rag-

Tabella 1. Principali batteri isolati nel corso di batteriemie registrate in studi clinici EORTC nel corso di 20 anni. (Adattata da Klastersky J³).

Etiologia (%)	1973-78	1978-80	1980-83	1983-86	1986-88	1989-91	1992-94
Gram-negativi	71,0	64,0	59,0	59,0	37,0	31,0	33,0
<i>E. coli</i>	45,0	44,5	44,7	48,7	57,6	42,5	41,5
<i>P. aeruginosa</i>	17,0	24,3	27,0	26,3	17,9	21,2	18,8
Gram-positivi	29,0	36,0	41,0	41,0	63,0	69,0	67,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	66,1	27,0	24,1	28,8	14,8	12,5	9,2
<i>Stafilococchi coag-</i>	11,9	24,3	41,3	23,3	36,2	37,5	49,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11,9	16,2	6,8	6,6	2,9	2,8	0,0
Altri streptococchi	0,0	0,0	24,1	38,8	34,0	43,2	37,0

Figura 1. Relazione tra numero dei neutrofili circolanti e frequenza di infezioni. (Adattata da dati di Stephen C⁸ e Karthaus M⁹).



giungendo il 14% quando la conta dei neutrofili scende al di sotto di 500-1000/ μL ed il 24-60% per valori di neutrofili <100/ μL , livelli a cui si manifestano di preferenza batteriemie⁸. Se la conta neutrofila si normalizza nell'arco di 7-10 giorni, i rischi di complicanze infettive sono bassi⁹, ma arrivano al 100% se valori di 300/ μL permangono oltre le 12 settimane (figura 1). Un recente studio condotto per un periodo di 5 anni su pazienti onco-ematologici presso una Divisione di Ematologia in Italia ha dimostrato che la neutropenia protratta per oltre 6 giorni con valori di neutrofili <500/ μL favorisce l'insorgenza di batteriemie sia da Gram-negativi che da Gram-positivi¹⁰.

Cateteri vascolari

Un importante fattore di rischio è costituito dall'utilizzo di dispositivi intravascolari (IVD). L'accesso dei microorganismi può avvenire sia per contaminazione dell'infusione sia attraverso il trasporto per via ematica dei microorganismi presenti sulla superficie cutanea al momento dell'inserimento del catetere o nei giorni successivi¹¹. Se il catterismo non si prolunga oltre

10 giorni, la maggior parte delle infezioni ematogene ha il suo focolaio nel sito d'inserzione; nei pazienti con catetere venoso centrale (CVC) per periodi più lunghi sono invece frequenti colonizzazioni dovute a contaminazione del lume del catetere o dell'infusione stessa per preparazione impropria da parte dell'operatore, con predominanza di microorganismi di prevalente origine ambientale. Il dispositivo a più alto rischio è il catetere venoso centrale permanente (tabella 2).

Tipo di trattamento

E' noto che alcune terapie, da sole o in combinazione, sono

gravate da un maggior rischio di infezione. Ciò può verificarsi per azione diretta sul numero dei granulociti circolanti o per riduzione di alcune loro caratteristiche funzionali, come la chemiotassi o la capacità di *killing*. In altri casi i farmaci presentano elevata frequenza di mucositi, da cui l'ingresso della flora saprofitica nel circolo ematico.

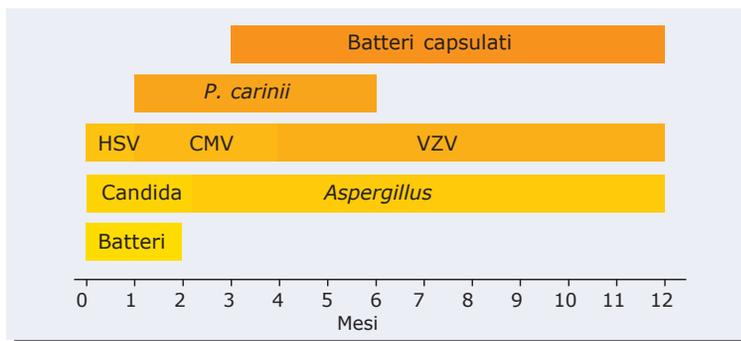
Chemioterapia

Nelle leucemie acute e nelle forme più resistenti, l'uso di protocolli combinati particolarmente aggressivi è d'obbligo. E' sempre da tener presente che lo scopo della chemioterapia in questi pazienti è quello di provocare la distruzione a livello midollare delle cellule blastiche con conseguente fase di aplasia midollare, che può durare svariate settimane; successivamente le cellule staminali totipotenti, che a livello midollare possono trovarsi in fase quiescente anche in presenza di infiltrazione blastica e quindi non aggredibili dai citostatici, ripopolano il midollo aplastico e riproducono i normali elementi del sangue. I farmaci chemioterapici caratterizzati da una maggiore mielotossicità sono fondamentalmente la citosina arabinoside e gli antraciclinici (daunorubicina, idaru-

Tabella 2. Frequenza di batteriemie correlate ai dispositivi intravascolari di normale utilizzo clinico. (Adattata da Kluger D *et al.*¹²).

Catetere	Frequenza di batteriemie per 100 giorni di cateterizzazione
Venoso periferico	0,2
Arterioso	1,5
Venoso centrale	
-a breve termine senza manicotto	3,3
-a lungo termine con manicotto	20,9
Emodialitico	
-senza manicotto	16,2
-con manicotto	6,3

Figura 2. Infezioni di più frequente riscontro nel soggetto sottoposto a trapianto di midollo. (Adattata da Momin F¹⁵).



bicina, mitoxantrone). Anche i pazienti affetti da linfomi possono andare incontro ad episodi infettivi in relazione ai trattamenti delle malattie sottostanti. I protocolli maggiormente indicati sono le associazioni doxorubicina-vincristina-prednisone (CHOP) e quelle contenenti ciclofosfamida-vincristina-doxorubicina-bleomicina-metotressate-desametasone (BACOD). Queste associazioni sono gravate da neutropenia severa nel 40-75% dei pazienti trattati, con un tasso di infezioni compreso fra il 40% ed il 60% in relazione alle condizioni generali del paziente^{13,14}. In questi casi è stata suggerita la somministrazione profilattica di fattori di crescita emopoietica e di un fluorochinolone allo scopo soprattutto di rispettare la *dose-intensity*.

Trapianto di midollo

Il trapianto di midollo, in particolare quello allogenico, costituisce una condizione clinica gravata da un'alta incidenza di infezioni: queste possono essere batteriche, micotiche, virali o miste. Poiché questo approccio terapeutico è frequentemente adottato in molte neoplasie ematologiche o per consentire l'impiego delle alte dosi nei tumori solidi, il numero dei trapiantati è in continuo aumento. La neutropenia conseguente al-

l'ablazione midollare dura mediamente 4-5 settimane. Lo sviluppo di infezioni batteriche può essere precoce (<4 settimane), intermedio (4-12 settimane) o ritardato nel tempo (>3 mesi), con diversa etiologia (figura 2). Durante le prime 4 settimane, le infezioni sono prevalentemente batteriche o sostenute da *Candida* spp. Le polmoniti batteriche in questo periodo sopraggiungono nel 40% dei pazienti e sono prevalentemente sostenute da Gram-negativi, suggerendo la presenza di un'infezione che origina da pregressa colonizzazione orofaringea. Tuttavia, a conferma dello shift verso una flora Gram-positiva, alcuni studi recenti suggeriscono che anche nelle fasi più precoci vi è un incremento di polmoniti associate a batteriemie sostenute da *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulasi-negativi¹⁶. Le polmoniti che si presentano nelle fasi successive sono sostenute preferenzialmente da Gram-positivi, in particolare *Streptococcus pneumoniae* e *S. aureus*, e sono di prevalente origine nosocomiale¹⁷.

Misure generali di profilassi nel paziente neutropenico

La profilassi antibiotica costituisce solo una delle misure volte a ridurre il rischio di infezione

nel paziente ematologico. Indipendentemente dal regime farmacologico adottato, la profilassi antifettiva include l'adozione di specifiche misure ambientali, di immunizzazione attiva e passiva ed adeguati comportamenti dello staff medico ed infermieristico (tabella 3).

Purtroppo, a fronte di numerose misure ambientali ed individuali di provata efficacia, le misure di prevenzione farmacologica sono poche e di efficacia non sempre dimostrata. La somministrazione profilattica di immunoglobuline ad alte dosi si è per esempio dimostrata efficace solo nei pazienti con provato deficit dell'immunità umorale¹⁸. La trasfusione di granulociti è stata praticata con una certa frequenza fino alla metà degli anni '80 da pochi centri, a causa dell'efficacia modesta e della complessità dell'operazione¹⁹. Tale procedura non ha avuto molta fortuna per una serie di motivi: i granulociti che si potevano raccogliere a mezzo aferesi erano in numero estremamente ridotto; l'emivita dei granulociti trasfusi era estremamente breve; vi era un aumentato rischio di infezioni da Citomegalovirus.

Allo stato attuale quindi l'attenzione si è prevalentemente concentrata sull'impiego dei fattori di crescita e sulla chemioprolifassi antimicrobica.

Fattori di crescita

Il ruolo dei fattori di crescita granulocitaria nei pazienti con neutropenia è elemento acquisito da molti anni. Sono principalmente i 3 fattori di crescita G-CSF, GM-CSF ed M-CSF a trovare ampie indicazioni nell'ambito del trattamento delle infezioni nei neutropenici. La principale applicazione per cui ne è stato suggerito l'uso è mi-

Tabella 3. Misure di prevenzione antinfettiva nel paziente neutropenico.

Ambientali	Individuali	Farmacologiche
Evitare opere murarie	Alimentazione con cibi cotti	Immunizzazione passiva - immunoglobuline
Evitare piante in corsia	Eliminazione di cateteri non necessari	Immunizzazione attiva -vaccino antipneumococcico -fattori di crescita
Adozione di camere a flusso laminare	Evitare prelievi da polpastrelli e lobi auricolari	Chemioprofilassi antibiotica -totale -selettiva
Disinfezione periodica degli impianti di condizionamento	Detersione accurata di tutte le superfici cutanee soggette a traumatismi o da sottoporre a lesioni	
Monitoraggio ambientale periodico	Disinfezione sistematica di abbigliamento e mani del personale sanitario	

nimizzare gli effetti della neutropenia associata alla malattia di base o indotta dalla chemioterapia. In seguito ne è stato suggerito l'uso anche al fine di ridurre la durata dell'evento infettivo ed il numero degli episodi infettivi. Di tutti i fattori di crescita, quello che ha avuto il maggior utilizzo è il G-CSF, inizialmente impiegato al fine di ridurre le fasi di neutropenia intercorrenti fra i diversi cicli di terapia nei soggetti affetti da linfomi non Hodgkin. In questa maniera risultava possibile rispettare il *timing* e la *dose-intensity* con maggiore efficacia del trattamento chemioterapico, utilizzando farmaci a dosaggi più elevati. Infatti, prima dell'introduzione del G-CSF, spesso si verificavano eventi infettivi intercorrenti che pesavano negativamente sul decorso della malattia: 1) i vari trattamenti chemioterapici venivano rimandati fino alla risoluzione dell'infezione; 2) vi era una riduzione al 50-75% della dose prevista inizialmente per i farmaci più mielotossici nei trattamenti successivi; 3) la mor-

talità per infezioni batteriche o micotiche era maggiore. E' inoltre da tener conto che i pazienti che ricevevano il trattamento chemioterapico previsto in regime ambulatoriale o di Day Hospital, all'insorgenza dell'infezione necessitavano di lunghi e dispendiosi ricoveri.

Il G-CSF in campo infettivologico è stato utilizzato per la profilassi delle febbri di probabile origine infettiva nei soggetti neutropenici. Nei primi anni '90, con l'entrata in commercio del farmaco, oncologi ed ematologi ne hanno fatto un ampio uso, per lo più correttamente. Uno dei primi studi sulla validità del G-CSF nel prevenire le infezioni è stato pubblicato nel 1992 da Pettengel et al²⁰. Gli Autori hanno confrontato, in uno studio randomizzato condotto su 80 soggetti affetti da linfoma, la sola chemioterapia (39 pz) verso chemioterapia più profilassi con G-CSF (41 pz). Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione, nel gruppo trattato con G-CSF, dell'incidenza di neutropenia ($p < 0.01$), dei pa-

zienti con neutropenia febbrile ($p < 0.04$) e della necessità di ridurre le dosi di farmaco ($p < 0.0006$).

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha voluto regolamentare l'uso in generale di tutti i fattori di crescita (G-CSF, GM-CSF, M-CSF) nei pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale, per correggere e ridurre eventuali abusi. Nel 1994 ha pubblicato sul Journal of Clinical Oncology le indicazioni, dividendo i criteri in: profilassi primaria della neutropenia febbrile, profilassi secondaria della neutropenia febbrile e terapia della neutropenia²¹.

- **Profilassi primaria:** nell'aspettativa elevata di neutropenia febbrile (>40%), documentata da esperienze acquisite adoperando farmaci con analogia mielotossicità. Inoltre è stato indicato l'uso nei seguenti casi: nei pazienti con neutropenia legata alla malattia; chemioterapia ad alte dosi; irradiazione pelvica o altre aree contenenti midollo osseo; ferite aperte; infezioni in atto.

- **Profilassi secondaria:** dopo episodi di neutropenia febbrile precedenti, per ridurre la probabilità che ciò si ripeta nei cicli successivi; in assenza di febbre qualora la neutropenia protratta sia responsabile di riduzioni di dosi o di posticipo della chemioterapia, nella necessità di mantenere l'intensità di dose programmata.
- **Terapia della neutropenia:** durante episodi di neutropenia febbrile in pazienti ad alto rischio di peggioramento delle condizioni cliniche: polmonite, ipotensione, sepsi, infezione micotica.

Nelle revisioni successive del 1996 e del 1997, l'ASCO ha introdotto, come ulteriori indicazioni, la profilassi primaria in soggetti con scadente *performance status* e malattia in stadio avanzato^{22,23}. L'ASCO ha presentato anche numerosi studi che hanno valutato le linee di condotta dei medici nella prescrizione dei fattori di crescita^{24,25}. Il più recente report sull'argomento ha dimostrato che, nonostante l'esistenza di linee guida, ancora oggi

c'è un'ampia variabilità soggettiva.

A distanza di anni dall'introduzione, i risultati non sono completamente soddisfacenti: recenti trials condotti al fine di dimostrare l'efficacia del G-CSF nel ridurre la durata degli eventi febbrili e del trattamento antibiotico non hanno infatti mostrato rilevanti vantaggi²⁶. Di conseguenza si è notevolmente ridotto l'uso del G-CSF a scopo profilattico, mentre ne è ormai consolidato l'uso nel trattamento combinato con antibiotici nei soggetti con neutropenia febbrile.

Per meglio comprendere la reale efficacia profilattica del Fattore di Crescita Granulocitario (G-CSF), Lyman e collaboratori²⁷ hanno eseguito alla fine del 1999 la prima meta-analisi di 8 studi clinici con G-CSF in pazienti sottoposti a polichemioterapia intensiva. In questi 8 trial sono stati inclusi complessivamente 1.144 pazienti trattati con filgrastim (5 studi) o lenograstim (3 studi). La meta-analisi preliminare di questi studi è stata presentata nel Maggio 2000 al 36°

Congresso ASCO con interessanti risultati (figura 3).

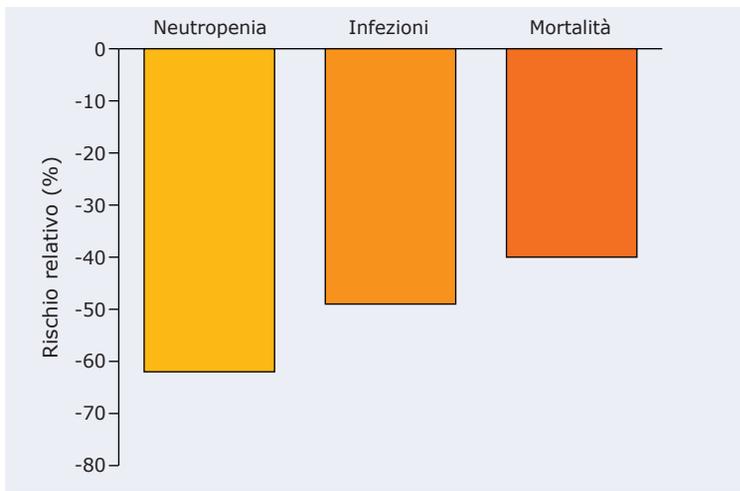
Chemioprofilassi antibatterica

I primi tentativi di profilassi antibatterica in pazienti neutropenici sono stati effettuati all'inizio degli anni '70 da Levi in gruppi selezionati di pazienti con leucemia acuta²⁸. Sulla base degli isolati batterici più frequenti, la decontaminazione del tratto gastroenterico appariva come un'importante promessa e l'impiego di uno o più antibiotici non assorbibili *per os* un'opzione razionale. I risultati di questo tipo di approccio, generalmente costituito dalla combinazione di gentamicina+vancomicina+nistatina (GVN) per via orale, sono tuttavia apparsi negativi sin dall'inizio. La principale ragione del fallimento venne quasi subito individuata nella distruzione totale della flora anaerobia presente nel tubo digerente, la cosiddetta barriera di resistenza competitiva (colonizzazione di resistenza) nei confronti dei principali patogeni Gram-negativi²⁹. Nell'arco di pochi anni, la sterilizzazione totale del digerente fu abbandonata a favore di una decontaminazione selettiva che lasciasse spazio alla colonizzazione di resistenza, impedendo la crescita competitiva di altri patogeni.

Cotrimoxazolo

La decontaminazione selettiva del digerente con cotrimoxazolo fu adottata per la prima volta in uno studio randomizzato nel 1979 da Gurwith³⁰. Il cotrimoxazolo costituiva all'epoca l'agente ideale, essendosi dimostrato già in grado di prevenire le infezioni da *Pneumocystis carinii*, presentava uno spettro di

Figura 3. Profilassi della neutropenia con G-CSF. Oltre alla riduzione del rischio di neutropenia è stata osservata una significativa riduzione del rischio infettivo e della mortalità infezioni-correlata.



attività particolarmente ampio, soprattutto nei confronti dei principali patogeni respiratori, buona attività nei confronti di *S. aureus* e degli enterobacilli. Fino all'inizio del 1990 l'associazione cotrimoxazolo (960 mg bid) più colistina (100 mg qid) dal giorno precedente la comparsa di neutropenia fino a completo recupero, costituiva il "golden standard" e ancora oggi viene adottata, da sola o in associazione ad altre molecole prevalentemente attive contro i Gram-positivi. In figura 4 sono riportati i risultati dei principali studi di profilassi con cotrimoxazolo.

La somministrazione di cotrimoxazolo presenta tuttavia alcuni inconvenienti: è un farmaco con provata mielotossicità, rallentando il recupero della fase di neutropenia e, soprattutto nei soggetti pediatrici, alterando sensibilmente il metabolismo dei folati. Alla luce di queste osservazioni e di altri eventi avversi prevalentemente osservati in ematologia pediatrica (rash cu-

tanei e piastrinopenia), l'impiego del cotrimoxazolo è sempre stato prudente in questa classe di pazienti. Alla fine degli anni '80, l'introduzione dei chinoloni fluorurati aprì nuove prospettive nella profilassi antibatterica in corso di neutropenia. L'indicazione all'uso in profilassi del cotrimoxazolo è rimasto solo per i pazienti con malattie linfoproliferative allo scopo di prevenire infezioni da *Pneumocystis carinii*³⁷.

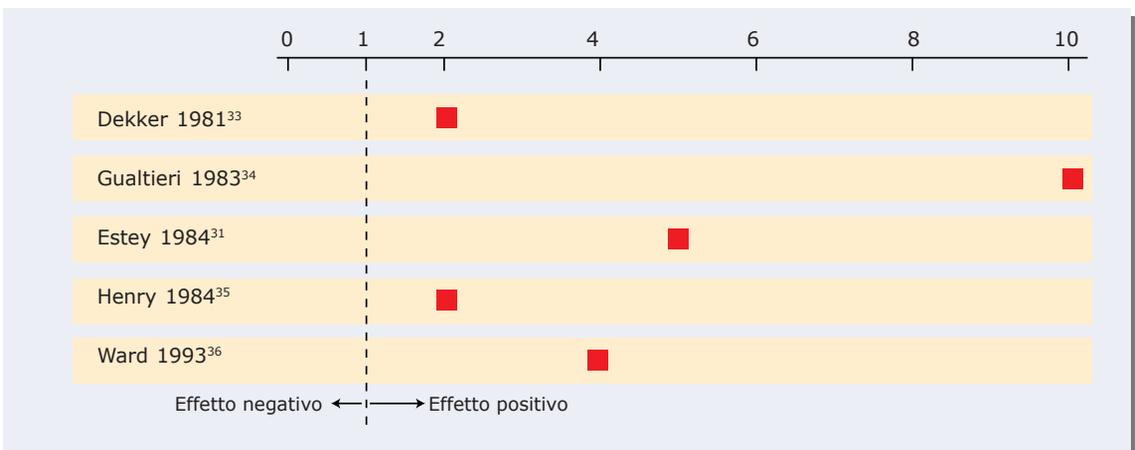
Fluorochinoloni

A partire dal 1986³⁸ sono stati condotti numerosi studi clinici con fluorochinoloni, con l'obiettivo di verificarne l'efficacia nella prevenzione delle infezioni batteriche in corso di neutropenia³⁹⁻⁴⁵. I fluorochinoloni sono apparsi sin dall'inizio come dotati di caratteristiche ottimali in questa classe di pazienti per la loro attività nei confronti dei bacilli Gram-negativi di origine intestinale, la buona eliminazione per via fecale (15-30%) ed una buona attività verso *P. aeru-*

ginosa ed anche verso molti batteri Gram-positivi.

Il primo studio clinico controllato contro placebo è stato quello di Karp, condotto con norfloxacin, su 68 pazienti con leucemia acuta. Come noto, la norfloxacin presenta profilo farmacocinetico e biodisponibilità meno favorevoli rispetto alle molecole introdotte successivamente⁴³. Ciononostante, nel gruppo in trattamento attivo furono osservate meno infezioni da Gram-negativi (OR = 5; $p < 0.02$). Alla luce di questo risultato si pose il quesito se le molecole dotate di maggiore attività sistemica e diffusibilità tissutale (ciprofloxacina, ofloxacina e levofloxacina) raggiungessero risultati migliori rispetto ai chinoloni di prima generazione. Nello studio GIMEMA-Infezioni, 619 pazienti adulti con diagnosi di leucemia e neutropenia indotta da chemioterapia di durata presunta superiore a 10 giorni, furono randomizzati in due bracci di trattamento con chinolonici di prima e seconda

Figura 4. Impatto della decontaminazione selettiva con cotrimoxazolo sulla prevenzione delle infezioni da Gram-negativi. Ciascun box rappresenta la riduzione del rischio (odds ratio). Il rischio basale viene posto uguale ad 1. Un valore pari a 5 (Estey³¹), indica che il rischio di un'infezione da Gram-negativi si è ridotto di 5 volte. Il significato clinico di questo dato deve tuttavia essere valutato opportunamente, poiché indica solo la riduzione delle infezioni da Gram-negativi ma non indica se vi è stato incremento di altre infezioni, per esempio Gram-positivi e funghi filamentosi. (Adattata e modificata da Donnelly PJ³²).



generazione: norfloxacinina vs ciprofloxacina⁴⁴. La profilassi iniziava 1-3 giorni prima della chemioterapia e proseguiva fino al recupero della conta neutrofila (>500/ μ L). I risultati di questo studio sono riportati in tabella 4. Lo studio ha dimostrato per la prima volta che le caratteristiche farmacocinetiche giocano un ruolo importante anche nella profilassi. In questo stesso studio fu anche possibile osservare il tipo di infezioni sviluppate nei due bracci di trattamento, rilevando come le infezioni da Gram-positivi fossero preponderanti.

Problemi connessi alla profilassi con fluorochinoloni

A fronte della loro indiscussa efficacia e tollerabilità, la profilassi con fluorochinoloni pone numerose problematiche che si possono riassumere in⁴⁶⁻⁴⁹:

- emergenza di infezioni sostenute da agenti Gram-positivi
- emergenza di ceppi resistenti
- impossibilità d'impiego dei chinolonici nella terapia empirica.

A fronte di una efficacia eccellente sui Gram-negativi, i fluorochinoloni sono meno efficaci sui Gram-positivi; nello studio

GIMEMA-Infezioni, le infezioni da Gram-positivi sono state 4 volte più frequenti (27%) rispetto a quelle da Gram-negativi (7%). Una maggiore efficacia nei confronti dei Gram-positivi è quindi un requisito fondamentale.

Due recenti studi meta-analitici hanno raccolto rispettivamente 1408 e 2112 pazienti neutropenici con neoplasie ematologiche ed hanno confrontato la profilassi fluorochinolonica utilizzando come termine di confronto placebo o cotrimoxazolo^{50,51}. Dalla meta-analisi nello studio di Engels⁵⁰, l'uso dei chinolonici ha mostrato una significativa riduzione delle infezioni sostenute da germi Gram-negativi, delle infezioni microbiologicamente documentate, del numero assoluto di infezioni e degli episodi di FUO (febbre ad etiologia sconosciuta). Per contro la profilassi con chinolonici non modificava l'incidenza delle infezioni da Gram-positivi, delle infezioni fungine, e in generale delle infezioni clinicamente documentate. La cosa più interessante tuttavia era che gli Autori non riscontravano una diminuzione delle morti dovute ad infezione nel gruppo dei pazienti in profilassi con chinolonici. I risultati non differivano confrontando la profilassi con chinolonici con quella con cotri-

moxazolo. Nell'analisi inoltre era stato riscontrato un aumento delle infezioni da germi chinolone-resistenti (3% Gram-negativi, 9.4% Gram-positivi). Nel secondo studio meta-analitico sono stati ottenuti gli stessi risultati nei confronti del placebo o del cotrimoxazolo. Gli Autori hanno voluto anche analizzare se l'associazione di fluorochinoloni e antibiotici attivi nei confronti dei Gram-positivi (penicillina, vancomicina o macrolidi) fosse in grado di compensare i risultati deludenti nei confronti dei cocci della profilassi con i soli chinolonici. Lo studio ha dimostrato che tale associazione è in grado di ridurre l'incidenza delle infezioni da Gram-positivi ma non delle FUO o della mortalità dovuta ad infezioni. In questo caso c'è anche da tenere in conto che tali associazioni, oltre ad essere estremamente costose, possono essere anche gravate da un'elevata tossicità sistemica.

Alla luce di queste considerazioni l'introduzione dei fluorochinoloni di nuova generazione in grado di ovviare ai limiti dei precedenti composti costituisce un'opportunità ancora tutta da esplorare. Numerosi sono i chinolonici di terza e quarta generazione che sono stati testati o ancora in valutazione da parte delle grandi aziende farmaceutiche (es. levofloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina) e non ancora commercializzati. Fra tutti i nuovi composti, quello che sembra presentare maggiori garanzie è la levofloxacina.

Questo farmaco, isomero della ofloxacina, presenta oltre ad una maggiore efficacia nei confronti dei Gram-positivi persa dai precedenti fluorochinoloni in particolare nei confronti dello *Streptococcus pneumoniae*⁵², una

Tabella 4. Studio GIMEMA-Infezioni. Comparazione norfloxacinina (NORF) vs ciprofloxacina (CIPRO) nella profilassi delle infezioni in pazienti con leucemia acuta e conta dei neutrofili <500/ μ L. (Dati da GIMEMA Infection Program⁴⁴).

Outcome	NORF	CIPRO
Episodi di neutropenia (n°)	319	300
Pazienti afebrili	80 (25%)	103 (34%)
N° episodi febbrili (totale)	294 (92%)	237 (79%)
N° paz richiedenti terapia iv	239 (75%)	197 (66%)
Giorni medi di terapia antibiotica	12,0	10,1
Comparsa 1° episodio febbrile (gg)	7,2	8,3

Tabella 5. Sensibilità (%) di 310 isolati Gram-positivi e 580 isolati Gram-negativi. (Dati da Siegrist HH et al.⁵³).

Microrganismo	Levofloxacina	Vancomicina	Ceftazidime	Imipenem
Gram-positivi				
<i>Enterococcus</i> spp.	100	100	3	100
<i>S. aureus</i>	94	100	95	99
<i>S. coagulasi-negativi</i>	65	96	59	78
<i>S. pneumoniae</i>	100	100	94	100
Altri Gram-positivi	100	100	96	100
Gram-negativi				
<i>Acinetobacter</i> spp.	100	/	82	82
<i>Enterobacter</i> spp.	99	/	67	99
<i>E. coli</i>	97	/	99	100
<i>H. influenzae</i>	100	/	100	100
<i>K. pneumoniae</i>	98	/	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	87	/	94	90
<i>Stenotroph. maltophilia</i>	100	/	80	0
Altri Gram-negativi	100	/	96	100

provata attività nei confronti della maggior parte dei Gram-negativi responsabili delle infezioni nei neutropenici (*E. coli*, *P. aeruginosa*).

In un recente lavoro di Siegrist e collaboratori è stata confrontata la sensibilità di 310 isolati Gram-positivi e 580 isolati Gram-negativi provenienti da 12 Centri di oncematologia elvetici⁵³. I saggi di sensibilità si riferiscono alla levofloxacina, comparata allo standard di riferimento per i Gram-positivi, la vancomicina e a due molecole di riferimento per i Gram-negativi: ceftazidime ed imipenem. I

valori di sensibilità sono riportati in tabella 5.

Come si può osservare, la levofloxacina presenta uno spettro di azione nei confronti dei principali Gram-positivi isolati in questa classe di pazienti sovrapponibile agli standard di riferimento, ad eccezione degli *Staphylococcus* coagulasi-negativi.

Osservazioni microbiologiche recenti su ceppi batterici isolati in pazienti neutropenici indicano che, nei confronti dei microrganismi Gram-negativi, la levofloxacina è risultata lievemente più attiva della ciprofloxacina, inibendo il 70% ed il

65% degli isolati, rispettivamente⁵⁴. Questi dati dimostrano che, nonostante lievi differenze specie-specifiche, la levofloxacina ha un'attività paragonabile a quella della ciprofloxacina, anche se nel paziente neutropenico la levofloxacina può essere potenzialmente considerata nella terapia delle infezioni da *S. maltophilia*.

Inoltre, osservazioni cliniche recenti su un gruppo di pazienti leucemici sottoposti ad un programma di profilassi discontinua con fluorochinoloni⁵⁵ hanno dimostrato che la levofloxacina possiede margini di vantaggio

Tabella 6. Chemioprolifassi discontinua nel paziente neutropenico con ofloxacina (prima) e levofloxacina (poi) (Adattata da Kern WV et al.⁵⁵).

	Ofloxacina (200 mg x 3/die)	No profilassi	Levofloxacina (500 mg/die)
	8 mesi	6 mesi	7 mesi
Episodi di neutropenia (n°)	160	100	116
Febbre	85%	85%	82,8%
Batteriemia documentata	28%	34%	19%
Infezione da G negativi	8%	20%	9%
Batteriemia da G positivi	19%	13%	9%
Mortalità	6%	14%	6%

sugli altri schemi adottati, garantendo, oltre ad una riduzione degli episodi di batteriemia, una migliore protezione verso le infezioni ematiche da batteri Gram positivi (tabella 6). Recentemente è iniziato uno

studio prospettico randomizzato con 2 bracci (levofloxacina vs placebo) da parte del gruppo GIMEMA-Infezioni. Questo studio dovrà fornire le conferme ai quesiti ancora aperti, legati sia alla validità in generale

della profilassi antimicrobica e specialmente in quali gruppi di pazienti, sia all'efficacia della levofloxacina in termini di riduzione delle infezioni e di minor insorgenza di resistenze batteriche. **TiM**

Chemoprophylaxis of bacterial infections in patients with haematological malignancies

Summary

Bacterial infections still contribute to significant mortality and morbidity in neutropenic patients with haematological malignancies. Infections are fatal in 5-10% of patients, thereby frustrating attempts to successfully treat the underlying disease. Unfortunately, the prevention of infections still remains a desirable goal. In the last two decades the armamentarium at disposal of haematologists and infectivologists increased with the introduction of broad spectrum antimicrobial agents, topical antibiotics, effective isolation techniques and growth factor administration in selected patients.

Pagano L, Fianchi L, Mele L. Chemoprophylaxis of bacterial infections in patients with haematological malignancies. *Trends Med* 2002; 2(2):51-62.

Bibliografia

1. **Brown PK.** In: Histoire illustrée de Phématologie de l'antiquité à nos jours. Bernard J, Bessi M, Binet J (eds). Editions R. Dacosta, Paris.
2. **Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, et al.** Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 204:1061-1065.
3. **Klastersky J.** Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Ant Chem* 1998; 41 (Suppl D):13-24.
4. **Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA.** Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988; 6:167-184.
5. **Kerr KG.** The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44, 587-591.
6. **Donowitz GR, Maki DG, Crinch CJ, et al.** Infections in the neutropenic patient - New views of an old problem. *Hematology* 2001; 113-139.
7. **Giamarellou H, Antoniadou A.** Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 15:457-482.
8. **Stephen C, Schimpff MD.** Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; (Suppl 5C):13-20.
9. **Karthaus M, Carratalà J, Jürgens J, et al.** New strategies in the treatment of infectious complications in haematology and oncology: is there a role for out-patient antibiotic treatment of febrile neutropenia? *Chemotherapy* 1998; 44:427-435.
10. **Pagano L, Tacconelli E, Tambarello M, et al.** Bacteremia in patients with hematological malignancies. Analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica* 1997; 82:415-419.
11. **Maki D, Mermel L.** Infections due to infusion therapy. In: Bennett JV, Brachman PS (eds). *Hospital Infections* (4th ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998:689-724.
12. **Kluger D, Maki D.** The relative risk of intravascular device-related bloodstream infections with different types of intravascular devices in adults. A meta-analysis of 206 published studies. Presented in abstract form at the Fourth Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections, Atlanta, GA, 2000.
13. **Sparano JA, Wiernick PH, Strack M, et al.** Infusional cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide in HIV-related non-Hodgkin's lymphoma: a follow-up report of a highly active regimen. *Leukemia & Lymphoma* 1994; 14:263-271.
14. **Immunosuppressive drugs and their complications.** *Drugs and therapeutics bulletin* 1994; 32:66-70.
15. **Momin F, Chandrasekar PH.** Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1995; 123:205-215.
16. **Arns da Cunha C, Weisdorf D, Shu XO.** Early Gram-positive bacteria in BMT recipients: impact of three different approaches to antimicrobial prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:173-180.
17. **Winston DJ.** Prophylaxis and treatment of infection in the bone marrow transplant recipient. In: *Current clinical topics in infectious disease.* Remington JS, Swartz MN

- (eds). Blackwell Scientific Publications 1993.
18. **Rubin M, Gress J, Marshall D, et al.** Prophylaxis of infectious complications in neutropenic cancer patients with intravenous immunoglobulin. 28th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Los Angeles, California. October 23-26, 1988. Abstract no. 608, 1988: 215.
 19. **Buckner CD, Clift RA.** Prophylaxis and treatment of infection in the immunocompromised host by granulocyte transfusions. *Clin Haematol* 1984; 13:557-572.
 20. **Pettengel R, Gurney H, Radford JA, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80:1430-1436.
 21. **American Society of Clinical Oncology (ASCO).** American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12:2471-2508.
 22. **Ozer H.** American Society of Clinical Oncology guidelines for the use of hemopoietic colony stimulating factors. *Curr Opin Hematol* 1996; 3:3-10.
 23. **Ozer H, Miller LL, Schiffer CA, et al.** American Society of Clinical Oncology update of recommendations for the use of hemopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14:1957-1960.
 24. **Baker J, McCune JS, Harvey RD 3rd, et al.** Granulocyte colony-stimulating factor use in cancer patients. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 851-857.
 25. **Swanson G, Bergstrom K, Stump E, et al.** Growth factor usage patterns and outcomes in the community setting: collection through a practice-based computerized clinical information system. *J Clin Oncol* 2000; 18:1764-1770.
 26. **Rowe J.** Treatment of acute myeloid leukemia with cytokines: effect on duration of neutropenia and response to infections. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 :1290-1294.
 27. **Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B, et al.** Meta-analysis of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (rH-G-CSF) to prevent febrile neutropenia (FN) in patients receiving cancer chemotherapy. ASCO 2000, Abstract 214.
 28. **Levi JA, Vincent PC, Jennis F, et al.** Prophylactic oral antibiotics in the management of acute leukemia. *Med J Aust* 1973; 1:1025-1029.
 29. **Van Der Waaij D, Berghuis-De Vries JM, Lekkerkerk-Van Der Wees JEC.** Colonization resistance of the digestive tract of individual mice. *J Hyg* 1971; 69:404-411.
 30. **Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, et al.** A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. *Am J Med* 1979; 66:248-256.
 31. **Estey E, Makasymiuk A, Smith T, et al.** Infection prophylaxis in acute leukemia. Comparative effectiveness of sulfamethoxazole and trimethoprim, ketoconazole and a combination of the two. *Arch Intern Med* 1984; 144:1562-1568.
 32. **Donnelly PJ.** Chemoprophylaxis for the prevention of bacterial and fungal infections. In: Klustersky J (ed). *Infectious complications of cancer.* Kluwer Academic Publisher, 1995: 45-82.
 33. **Dekker A, Rozenberg-Arska M, Sixma JJ, et al.** Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukaemia. *Ann Intern Med* 1981; 95:555-559.
 34. **Gualtieri RJ, Donowitz GR, Kaiser DL, et al.** Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am J Med* 1983; 74:934-940.
 35. **Henry SA, Armstrong D, Kempin S, et al.** Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in attempt to prevent infection after induction chemotherapy for acute leukaemia. *Am J Med* 1984; 77:663-666.
 36. **Ward TT, Thomas RG, Fye CL, et al.** Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in granulocytopenic patients with acute leukemia: evaluation of serum antibiotic levels in a randomized, double-blind, placebo-controlled Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Clin Infect Dis.* 1993; 17:323-332.
 37. **Pagano L, Fianchi L, Mele L, et al.** *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with malignant haematological diseases. A ten-year experience of GIMEMA infection. *Br J Haematol* 2002 (in press).
 38. **Menichetti F, Felicini R, Bucaneve G, et al.** Norfloxacin prophylaxis for neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4:489-492.
 39. **Hellriegel KP, Fulle HH, Denig D.** Prevention of bacterial infections in myelosuppressed patients with ciprofloxacin. International Symposium on Ciprofloxacin, Dresden, 17-20 February 1988, Abstract p. 58.
 40. **Leleux A, Snoeck R, Gerain J, et al.** Prevention using pefloxacin of infections in cancer patients with granulocytopenia. *Presse Med* 1989; 18:21-24.
 41. **Leleux A, Daneau D, Defresne N, et al.** Prophylaxis with enoxacin in neutropenic cancer patients. 15th International Congress of Chemotherapy, Istanbul, 19-24 July 1987; abstract p. 15.
 42. **Maiche AG.** Oral ofloxacin for prophylaxis in neutropenia or treatment of infections caused by multiresistant bacteria in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11:1240.
 43. **Karp JE, Merz WG, Hendrickson C, et al.** Oral norfloxacin for prevention of Gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1987; 106:1-7.
 44. **GIMEMA Infection Program.** Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1991; 115:7-12.
 45. **Courvalin P.** Plasmid-mediated 4-quinolone resistance: a real or ap-

parent absence? *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:681-684.

46. **Del Favero A, Menichetti F.** The new fluorinated quinolones for antimicrobial prophylaxis in neutropenic patients. *Eur J Cancer* 1993; 29 A (suppl).
47. **Patrick CC.** Use of fluorochinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 135-139.
48. **Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, et al.** Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Intern Med* 1996; 125:183-190.
49. **Rubinstein E, Potgieter P, Davey P, et al.** The use of fluoroquinolones in neutropenic patients-analysis of adverse effects. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:7-19.
50. **Engels EA, Lau J, Barza M.** Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16:1179-1187.
51. **Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al.** Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:795-805.
52. **Langtry HD, Lamb HM.** Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998; 56:487-515.
53. **Siegrist HH, Nepa M-C, Jaquet A.** Susceptibility to levofloxacin of clinical isolates of bacteria from intensive care and haematology/oncology patients in Switzerland: a multicenter study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Suppl C):51-54.
54. **Di Bonaventura G, D'Antonio D, Catamo G, et al.** Attività in vitro di levofloxacina verso isolati clinici da pazienti neutropenici. 29° Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia. *Bollettino della SIM* 2001; 3:66.
55. **Kern WV, Klose K, Marre R.** Fluoroquinolone prophylaxis in acute leukemia: clinical and epidemiological impact of a 6-months prophylaxis discontinuation programme. *Infection* 2001; 29 (Suppl 1):35.

pubblicità Aventis

