

Ematologia e profilassi

Profilassi antibiotica, antivirale e antifungina.

Paolo Inaudi - Jasmine Fabri

EMATOLOGIA E TRAPIANTO 1

PROF. MARIO BOCCADORO

A.O. CITTÀ DELLA SALUTE E DELLA SCENZA DI TORINO

TUTOR: MARCO MASTRAPASQUA

Sommario

Obiettivo della ricerca.	3
Introduzione.	3
Infezioni batteriche.	3
Infezioni fungine.	4
Infezioni virali.	4
Profilassi.	4
PIO (Patient/Intervention/Outcome).	4
Analisi articoli.	5
Profilassi antibiotica.....	5
Profilassi antivirale.....	6
Profilassi antifungina.	8
Discussione e conclusioni.	11
Profilassi antibiotica.....	11
Profilassi antivirale.....	11
Profilassi antifungina.	11
Bibliografia.....	12
Sitografia.....	12

Obiettivo della ricerca.

Questa ricerca è fatta con l'obiettivo di indagare ragioni, validità ed eventuali conseguenze delle profilassi antibiotica, antivirale e antifungina nei pazienti con malattie ematologiche maligne.

Introduzione.

Nonostante i rilevanti miglioramenti ottenuti nella gestione delle infezioni dei pazienti con malattie ematologiche maligne, ancora oggi esse rappresentano una complicanza frequente, gravata da elevate morbidità e mortalità, con una rilevante influenza sulla qualità di vita e sui costi complessivi della gestione del paziente.

Il progressivo incremento dell'aspettativa di vita della popolazione ed il progressivo miglioramento dell'età biologica, oltre all'aumento della sopravvivenza media dei pazienti con malattie ematologiche maligne, ha portato ad un incremento di soggetti ad alto rischio di sviluppare gravi complicanze infettive: sono infatti oggi considerati eleggibili per trattamenti chemioterapici intensivi pazienti che precedentemente ricevevano solo terapie di tipo contenitivo/palliativo. L'adozione di protocolli di chemioterapia anti-neoplastica intensivi con incremento delle dosi dei chemioterapici somministrati, della durata e del numero dei cicli di trattamento ha prodotto conseguentemente un incremento di tossicità; in aggiunta, l'uso di nuove categorie di farmaci, quali per esempio gli anticorpi monoclonali (rituximab, alemtuzumab, ecc) o gli agenti ipometilanti (azacitidina, decitabina, ecc), ha incrementato notevolmente le categorie di pazienti (leucemia linfatica cronica, linfomi, mielodisplasie, mieloma multiplo, ecc) a rischio infettivo. Va ancora ricordato come negli anni siano aumentate le procedure allotriantologiche, ora applicabili a pazienti meno giovani, con comorbidità e anche utilizzando cellule staminali da donatori solo parzialmente compatibili.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni nei pazienti affetti da malattie ematologiche maligne sono: la neutropenia, la riduzione della funzione dell'immunità cellulare e dell'immunità umorale, la riduzione della funzione splenica, l'uso di steroidi a dosaggi elevati, la malattia ematologica maligna di per sé, la presenza di corpi estranei intravascolari e l'alterazione delle barriere cutaneo-mucose. Da molti anni, la neutropenia è stata identificata come uno dei più rilevanti fattori di rischio per lo sviluppo delle infezioni nei pazienti ematologici: il numero assoluto dei neutrofili circolanti (<1000 per mm^3) e la durata (>10 giorni) del periodo di neutropenia si associano al livello massimo di rischio infettivo. Altre condizioni di immunocompromissione possono predisporre i pazienti ad elevati rischi di infezioni: il ricevente di un trapianto allogenico di cellule staminali con numero di neutrofili nella norma che necessita di un' intensa terapia immunosoppressiva per la prevenzione della graft-versus-host-disease (GVHD) è un esempio di paziente non-neutropenico a rischio elevato di infezioni batteriche e virali. E' importante sottolineare che i pazienti che si sottopongono a programmi di chemioterapia a causa di malattie ematologiche maligne possono avere difetti immunitari multipli e che la loro vulnerabilità alle infezioni può continuamente cambiare nel corso della malattia.

Infezioni batteriche.

Le batteriemie sono responsabili del 25% degli episodi febbrili osservati nei pazienti neutropenici. Negli ultimi 30 anni, l'eziologia delle batteriemie dei pazienti neutropenici febbrili ha subito delle significative modificazioni. Studi epidemiologici, condotti negli ultimi 20 anni, in

pazienti con malattie ematologiche maligne mostrano un significativo incremento dei batteri gram-negativi come causa di batteriemia nei pazienti febbrili ed una proporzionale riduzione dei cocci gram-positivi. Tra il 40 ed il 50% delle batteriemie da batteri gram-negativi nei pazienti neutropenici e febbrili è causato da *Escherichia coli*.

Infezioni fungine.

L'incidenza di infezioni fungine invasive (IFI) è elevata (10-30%) per i pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA) e per i riceventi di un trapianto allogenico, mentre nelle altre malattie ematologiche maligne l'incidenza di IFI è minore (2-6%). Il continuo cambiamento della epidemiologia e gli scarsi progressi degli strumenti diagnostici rendono l'approccio clinico e terapeutico alle IFI particolarmente difficile. Non solo è aumentata l'incidenza delle micosi invasive, ma i pazienti vengono colpiti sempre più precocemente nel corso della malattia ematologica e nuove specie fungine si stanno rivelando dei potenziali patogeni. La maggior parte delle micosi sono causate da *Candida species* ed *Aspergillus species*, ma altri funghi, un tempo ritenuti semplici contaminanti, stanno assumendo un ruolo di elevata importanza per frequenza e gravità dei quadri clinici ad essi associati.

Infezioni virali.

Fino a circa 10 anni orsono, si è ritenuto che l'impatto (incidenza, morbidità e mortalità) delle infezioni virali nei pazienti con neoplasie ematologiche maligne fosse confinato ai pazienti riceventi un trapianto allogenico di cellule staminali. Invece, negli ultimi anni, la continua e costante diffusione di farmaci immunomodulanti quali gli anticorpi monoclonali (anti-CD20 e anti-CD52) usati per la terapia della leucemia linfatica cronica, dei linfomi e anche durante il trapianto allogenico hanno prodotto un notevole incremento del rischio di riattivazioni delle infezioni virali, in particolar modo dei virus herpetici e dei virus epatitici.

Profilassi.

La profilassi è un insieme di misure di prevenzione specifica per una determinata patologia.

Per ridurre l'incidenza di infezioni nel paziente ematologico affetto da patologie maligne, soprattutto durante l'ospitalizzazione e quindi durante il trattamento "intensivo" delle stesse patologie, oggi si prescrivono tre principali tipi di profilassi: antibiotica, antibatterica e antifungina.

PIO (Patient/Intervention/Outcome).

P: paziente con malattia ematologica maligna.

I: profilassi antibiotica, antivirale e antifungina.

O: verificare ragioni, validità e possibili conseguenze delle profilassi antibiotica, antivirale e antifungina.

Analisi articoli.

Profilassi antibiotica.

A Pilot Study of Antibiotic Cycling in a Hematology-Oncology Unit

Traduzione titolo: *Uno Studio Pilota sui Cicli Antibiotici in un Reparto di Ematologia-Oncologica*

Autori: Edward Dominiguez, Theresa L. Smith, Elisabeth Reed, Christine C. Sanders, W. Eugene Sanders

Anno di pubblicazione: 2000 (Gennaio)

Tipo di studio: Sperimentazione osservazionale prospettica, non randomizzata

Riassunto:

Lo studio è stato condotto in un reparto di ematologia oncologica nella divisione universitaria dell'ospedale di Lincoln, Nebraska, composto da 20 letti. I pazienti presi in considerazione per questo studio sono quelli adulti e ospedalizzati con neutropenia (conto assoluto dei neutrofili < 500 cellule/mm³) indotta da chemioterapia o radioterapia. Lo studio è stato eseguito tra luglio 1994 e gennaio 1996 su 271 idonei rispetto i 295 candidati; questi sono stati assegnati ad uno dei 4 regimi antibiotici usati all'epoca dell'arruolamento: ceftazidime e vancomicina; imipenem; aztreonam e cefazolina; ciprofloxacina e clindamicina. Sono stati raccolti i dati riguardo: i tassi di infezione, tipi di antibiotico-resistenze, tossicità ed efficacia.

Obiettivi:

Determinare la sicurezza e l'efficacia dei cicli antibiotici come profilassi o trattamento dei pazienti con profonda neutropenia.

Risultati:

Dei 271 pazienti valutabili, 123 (42%) hanno avuto la possibilità di completare il trattamento con il regime assegnato. Dei 148 (50%) per i quali non è stato possibile mantenere il regime assegnato, le ragioni per il fallimento comprendono: febbre persistente (79%), breakthrough batteremia (14%) e tossicità del farmaco (7%). I profili di suscettibilità degli antibiotici, durante il periodo dello studio, non hanno mostrato un aumento nelle antibiotico-resistenze. Da registrare è un considerevole aumento delle infezioni da enterococchi.

Conclusioni:

I dati di questo studio non mostrano aumenti significativi di antibiotico resistenze o diminuzioni di efficacia dei farmaci adottati durante i cicli antibiotici su pazienti neutropenici. Come misura per ridurre le antibiotico resistenze, i cicli antibiotici possono essere una via ragionevole. Tuttavia rimangono molteplici questioni, come: in quali reparti i cicli antibiotici preventivi possono essere utilizzati, con quali antibiotici e per quanto tempo?

Limiti dello studio:

Periodo di pubblicazione superiore ai 5 anni.

Criteri di scelta:

Lo studio pur essendo datato analizza ciò che ci siamo posti come obiettivo, cercando di analizzare la crescita di antibiotico resistenze correlate ai cicli antibiotici profilattici. Tuttavia rimangono pendenti i quesiti riguardo all'aspetto applicativo delle stesse profilassi.

Use of antibacterial prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia

Traduzione titolo: *L'uso delle profilassi antibatteriche nei pazienti con neutropenia chemio-indotta*

Autori: John R. Wingard, Lamis Eldjerou, Helen Leather

Anno di pubblicazione: 2012 (Gennaio)

Tipo di studio: Review

Riassunto:

L'uso di profilassi antibiotiche nelle leucemie pediatriche, nelle sindromi mielodisplastiche e sulla popolazione sottoposta a trapianto di cellule staminali ematopoietiche è stato valutato in studi recenti. Diversi centri hanno notato l'incremento dei tassi di antibiotico resistenza nei pazienti riceventi la profilassi. Studi fatti da diversi singoli centri enfatizzano la preoccupazione per le antibiotico resistenze correlate all'uso di routine delle profilassi con fluorochinoloni. Il rischio delle antibiotico resistenze continua ad essere preoccupante e giustifica il fatto che ci siano ancora studi in corso.

Obiettivi:

È stato dimostrato che le profilassi antibiotiche hanno molteplici benefici nei pazienti ad alto rischio di infezioni conseguenti a carichi intensivi di chemioterapia. Ulteriore interesse è l'identificare quali altri gruppi di pazienti ad alto rischio potrebbero beneficiare del loro uso. Comunque, le preoccupazioni circa la potenziale nascita di antibiotico resistenze hanno portato a diversi studi recenti i quali analizzano questa questione.

Conclusioni:

Questi studi recenti indicano un continuo interesse nel determinare l'utilizzo ottimale delle profilassi antibiotiche in varie popolazioni di pazienti. L'interessamento circa l'effetto sulla suscettibilità antibiotica rimane, e in alcuni centri le antibiotico resistenze hanno limitato l'utilizzo di questo approccio. Quanto sia diffusa la realtà delle resistenze rimane non chiaro fino a questo punto, ma il proseguire di studi è chiaramente garantito.

Limiti dello studio:

L'incremento delle antibiotico resistenze è registrato in questo studio ma non vengono determinati i giusti criteri di applicazione delle profilassi antibiotiche.

Criteri di scelta:

Questo studio analizza l'aumento delle antibiotico resistenze tramite una revisione sistematica degli studi condotti a riguardo.

Profilassi antivirale.

Prophylaxis against Herpesvirus Infections in Transplant Recipients

Traduzione titolo: *Profilassi contro le Infezioni da Herpesvirus nei Trapiantati*

Autori: Per Ljungman

Anno di pubblicazione: 2001

Tipo di studio: Review

Riassunto:

Le infezioni da herpesvirus sono significative dopo il trapianto di cellule staminali e di organi. Durante l'ultima decade alcuni agenti antivirali sono stati introdotti efficacemente contro gli herpesvirus. Questi agenti sono gli analoghi dei nucleosidi, aciclovir, valaciclovir, famciclovir e granciclovir; l'analogo dei nucleotidi cidofovir; e l'analogo dei pirofosfati foscarnet. Diversi studi sono stati condotti con gli agenti antivirali con lo scopo di ridurre la morbidità e la mortalità

correlate alle infezioni da herpesvirus nei trapiantati. Aciclovir e valaciclovir sono stati esaminati in studi randomizzati e controllati, sia su pazienti sottoposti a trapianto di organo che a quelli sottoposti a trapianto di cellule staminali, ed è stata dimostrata la loro efficacia per la prevenzione dell'herpes simplex virus (HSV) e delle infezioni da varicella-zoster virus. Inoltre è stato dimostrato che questi medicinali riducono le infezioni da citomegalovirus (CMV) e aumentano la sopravvivenza dei pazienti allotriplantati con cellule staminali. Il ganciclovir è molto efficace per la prevenzione delle infezioni e dalle patologie da CMV sia nei pazienti trapiantati d'organo che in quelli trapiantati con cellule staminali. Inoltre può essere utilizzato nelle strategie preventive nelle quali lo scopo è di prevenire le malattie da CMV nei pazienti con precedenti infezioni da CMV, documentate con antigenemia o possesso del CMV-DNA. Questa seconda strategia ha il vantaggio di ridurre l'esposizione del paziente al farmaco e con questo il rischio di tossicità.

Obiettivi:

È stato dimostrato che le profilassi antibiotiche hanno molteplici benefici nei pazienti ad alto rischio di infezioni conseguenti a carichi intensivi di chemioterapia. Di ulteriore interesse è identificare quali altri gruppi di pazienti ad alto rischio potrebbero beneficiare del loro uso. Comunque, le preoccupazioni circa la potenziale nascita di antibiotico resistenze hanno portato a diversi studi recenti, i quali analizzano questa questione. È anche stata dimostrata l'efficacia del foscarnet come terapia preventiva per il CMV nei pazienti sottoposti a trapianti di cellule staminali e come terapia per le infezioni HSV aciclovir-resistenti. Infine il cidofovir è un agente interessante con un ampio spettro d'efficacia sugli herpesvirus. Comunque, dato il suo indice di tossicità, sono necessari ulteriori studi.

Conclusioni:

Diversi farmaci antivirali sono oggi disponibili per la prevenzione delle infezioni e delle malattie da herpesvirus nei pazienti sottoposti a trapianto. Aciclovir e valaciclovir sono indicati per la prevenzione delle infezioni da herpes simplex virus e dal virus varicella zoster. Questi farmaci possono essere inoltre presi in considerazione per la prevenzione delle infezioni e delle malattie da citomegalovirus, nei pazienti sottoposti a trapianto. Comunque, nei pazienti ad alto rischio di patologie da citomegalovirus, come i pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali, l'uso profilattico dell'aciclovir e del valaciclovir può essere combinato con la strategia preventiva concernente o il ganciclovir o il foscarnet. Il ganciclovir può essere utilizzato sia per la prevenzione delle infezioni da CMV (profilassi) o per la prevenzione delle malattie da CMV (terapia preventiva). Il foscarnet può essere usato come terapia preventiva per il CMV, in particolare nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali. Nonostante questi progressi raggiunti con l'introduzione degli agenti antivirali, negli ultimi decenni, contro gli herpesvirus, persiste la necessità di agenti antivirali che possano essere dati per via orale con un basso rischio di tossicità.

Limiti dello studio:

Periodo di pubblicazione superiore ai 5 anni.

Criteri di scelta:

Questo studio analizza i principali ceppi virali e la validità di trattare pazienti ematologici con profilassi antivirale.

Profilassi antifungina.

Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis

Traduzione titolo: *Profilassi Antifungina in Pazienti Oncologici Dopo la Chemioterapia o il Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche: Review Sistematica e Meta-Analisi*

Autori: Eyal Robenshtok, Anat Gafter-Gvili, Elad Goldberg, Miriam Weinberger, Moshe Yeshurun, Leonard Leibovici, Mical Paul

Anno di pubblicazione: 2007 (Dicembre)

Tipo di studio: Review sistematica – Meta analisi

Obiettivi:

Valutare l'effetto della profilassi antifungina sul tasso di mortalità, direttamente correlato ad infezioni fungine invasive, e ad eventi avversi.

Risultati:

Sessanta-quattro trial sono rientrati nei canoni di inclusione. Le profilassi antifungine diminuiscono la mortalità in maniera significativa se comparate con placebo, nessun trattamento, o farmaci antifungini non sistemicici. Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, le profilassi riducono la mortalità assoluta, la mortalità legata a infezioni micotiche, e infezioni fungine invasive documentate. In pazienti con leucemia acuta c'è una significativa riduzione della mortalità legata alle micosi e delle infezioni fungine invasive documentate, mentre la differenza di mortalità è solo poco significativa. Le profilassi con itraconazolo riducono le infezioni fungine invasive documentate se comparate con le profilassi fatte con fluconazolo, provocando nessuna differenza di sopravvivenza dei pazienti, e con una quantità minori di eventi avversi. Sulla base di due studi, le profilassi con posaconazolo riducono la mortalità, la mortalità legata a micosi e le infezioni fungine invasive se comparate con le profilassi fatte con il fluconazolo.

Conclusioni:

Le profilassi antifungine diminuiscono la mortalità in maniera significativa nei pazienti sottoposti a chemioterapia. Le profilassi antifungine possono essere somministrate ai pazienti che devono essere sottoposti ad un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche, e dovrebbero probabilmente essere somministrate ai pazienti ad alto rischio di leucemia acuta.

Criteri di scelta:

Questo studio dimostra, tramite una revisione sistematica, l'efficacia della profilassi antifungina nei pazienti sottoposti a chemioterapia e trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Intravenous and Oral Itraconazole versus Intravenous and Oral Fluconazole for Long-Term Antifungal Prophylaxis in Allogenic Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients

Traduzione titolo: *Itraconazolo a Somministrazione Orale ed Endovenosa contro Fluconazolo a Somministrazione Orale ed Endovenosa come Profilassi Antifungine a Lungo Termine nei Pazienti Sottoposti a Trapianto Allogenico di Cellule Staminali Ematopoietiche*

Autori: Drew J. Winston; Richard T. Maziarz; Pranatharthi H. Chandrasekar; Hillard M. Lazarus; Mitchell Goldman; Jeffrey L. Blumer; Gerhard J. Leitz; Mary C. Territo

Anno di pubblicazione: 2003

Tipo di studio: Trial randomizzato

Riassunto:

Studio condotto in 5 diversi centri di trapianto negli USA, su 140 pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Sono stati presi in considerazione: le infezioni fungine superficiali ed invasive, gli effetti indesiderati dei farmaci, la mortalità correlata alle micosi e la mortalità. Questo studio è stato condotto perché i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche spesso ricevono, come profilassi antifungina, fluconazolo o amfotericina B. A seguito delle preoccupazioni circa le resistenze fungine al fluconazolo e la tossicità dell'amfotericina B, regimi profilattici alternativi si sono resi necessari.

Obiettivi:

Confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'itroconazolo somministrato per via orale ed endovenosa con l'efficacia e la sicurezza del fluconazolo somministrato per via orale ed endovenosa come profilassi antifungina a lungo termine.

Risultati:

Infezioni fungine invasive sono occorse in 6 dei 71 pazienti trattati con itraconazolo (9%) e in 17 dei 67 pazienti trattati con il fluconazolo (25%) durante i 180 giorni consecutivi al trapianto. Infezioni fungine superficiali sono occorse in 3 dei 71 pazienti trattati con itraconazolo (4%) e in 2 dei 67 pazienti trattati con fluconazolo (3%). In un'analisi a variabile multipla fatta usando i fattori riconosciuti come predisponenti per infezioni fungine invasive a seguito del trapianto di cellule staminali emopoietiche, le profilassi fatte con itroconazolo sono ancora associate ad una minore quantità di infezioni fungine invasive causate sia da lieviti sia da muffe. Sono stati individuati più patogeni fungini resistenti al fluconazolo di quanti lo sono all'itroconazolo. Fatta eccezione per una frequenza maggiore di effetti collaterali a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, dolori addominali) nei pazienti trattati con itraconazolo, entrambe i farmaci sono stati ben tollerati. Il tasso di mortalità assoluta è simile in entrambe i gruppi, ma un numero minore di morti correlate ad infezioni fungine è stato rilevato nel gruppo di pazienti trattati con itroconazolo rispetto al gruppo di quelli trattati con fluconazolo.

Conclusioni:

L'itroconazolo è più efficace del fluconazolo per quanto concerne la profilassi a lungo termine delle infezioni fungine invasive a seguito di trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Da rilevare il fatto che l'itraconazolo è correlato ad una frequenza più alta di effetti collaterali a livello gastrointestinale, anche se è comunque ben tollerato.

Limiti dello studio:

Periodo di pubblicazione maggiore di 5 anni. Campione relativamente ristretto.

Criteri di scelta:

Questo studio è stato scelto per integrare la discussione sulla profilassi con itraconazolo o fluconazolo in ambito ematologico, già incontrata all'interno di questa ricerca.

Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Traduzione titolo: *Epidemiologia e Sviluppi delle Infezioni da Muffe nei Pazienti Sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche*

Autori: Kieren A. Marr, Rachel A. Carter, Fulvio Crippa, Anna Wald, Lawrence Corey

Anno di pubblicazione: 2001 (Agosto)

Tipo di studio: *Retrospettivo di coorte*

Riassunto:

Alcuni resoconti si sono concentrati sull'emergenza delle muffe come patogeni nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Per analizzare l'incidenza e il rischio di infezioni da muffe, sono stati esaminati i resoconti di 5589 pazienti i quali sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche al Fred Hutchinson Cancer Research Center (Seattle) nel periodo compreso tra il 1985 e il 1999. Dopo il 1992, l'incidenza delle aspergillosi invasive è aumentata nei pazienti sottoposti ad allotrapianto ed è rimasta alta per tutti gli anni '90. Le infezioni da non-fumigatus aspergillo, da fusarium e da zygomiceti sono aumentate negli ultimi anni del '900, specialmente nei pazienti poli-trapiantati. Sebbene le infezioni causate da scedosporium sono comuni nei pazienti in neutropenia, le infezioni causate da zygomiceti solitamente occorrono tardi dopo il trapianto, quanto i pazienti sono in una condizione di graft-versus-host-disease. Il tasso di sopravvivenza totale è ugualmente basso (circa il 20%) per tutti i pazienti con infezioni da muffe. I risultati degli studi presenti dimostrano che il modificarsi dell'epidemiologia delle infezioni da muffe, enfatizza l'aumento della presenza di organismi amfotericina B-resistenti e le differenze nei rischi e negli sviluppi di infezioni con differenti funghi filamentosi.

Obiettivi:

Definire l'incidenza e i fattori di rischio per le infezioni tardive legate al citomegalovirus nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Conclusioni:

Le infezioni causate da funghi filamentosi, in particolare dall'aspergillo fumigatus, sono aumentate durante gli anni '90. L'aumento del numero delle infezioni causate da muffe amfotericina B-resistenti enfatizzano la necessità di sviluppare strategie di trattamento preventive più efficaci. Queste strategie potrebbero fare affidamento sui nuovi agenti antifungini i quali hanno attività aumentato contro le muffe amfotericina B-resistenti; in ogni caso, sono necessari continui sforzi per sviluppare strategie diagnostiche le quali permettano diagnosi sia rapide sia microbo-specifiche.

Limiti dello studio:

Periodo di pubblicazione superiore a 5 anni. Inoltre lo studio non propone alternative pratiche ma solo consigli per eventuali strategie da studiare ed eventualmente adottare.

Criteri di scelta:

Questo studio è stato scelto per l'importanza sempre più rilevante delle infezioni correlate a muffe.

Discussione e conclusioni.

Questa ricerca non s'impone di trovare quali siano i cicli profilattici più efficaci, ma di analizzare l'utilità di questi in ambito ematologico e le loro possibili conseguenze.

Profilassi antibiotica.

È stato dimostrato che le profilassi antibiotiche hanno molteplici benefici nei pazienti ad alto rischio di infezioni conseguenti a carichi intensivi di chemioterapia, ma allo stesso tempo è stato riscontrato un aumento delle antibiotico resistenze, di conseguenza si è reso necessario capire in quali situazioni è opportuno utilizzare i cicli profilattici. Per questa ragione vi sono ancora molteplici studi in corso che cercano di identificare le situazioni e i reparti in cui questi regimi antibiotici sono particolarmente efficaci.

Profilassi antivirale.

È stata dimostrata l'efficacia, nei pazienti sottoposti a trapianto, dei farmaci antivirali per la prevenzione dei due principali ceppi virali: il citomegalovirus e l'herpes simplex virus. . Nonostante i progressi raggiunti con l'introduzione degli agenti antivirali, contro gli herpesvirus, persiste la necessità di ricercare nuovi agenti antivirali che possano essere dati, possibilmente per via orale, con un basso rischio di tossicità.

Profilassi antifungina.

Evidenze dimostrano l'efficacia delle profilassi antifungine nel ridurre la mortalità assoluta, quella correlata ad infezioni micotiche e l'insorgenza di infezioni fungine invasive, nei pazienti sottoposti a cicli chemioterapici e trapianti di cellule staminali ematopoietiche. Inoltre risulta che l'itroconazolo sia più efficace del fluconazolo nelle profilassi a lungo termine delle infezioni fungine invasive in seguito a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Sempre più rilevanti e presenti sono le infezioni da muffe, soprattutto a seguito di contaminazione da aspergillus. Data la loro gravità e la sempre maggiore presenza di ceppi antimicotico-resistenti risultano necessari continui sforzi per sviluppare strategie diagnostiche le quali permettano diagnosi sia rapide sia microbo-specifiche.

Bibliografia.

- Dominiguez E, Smith LT, Reed E, Sanders CC, Sanders WE. A Pilot Study of Antibiotic Cycling in a Hematology-Oncology Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 Jan; 21(1):Suppl:S4-8.(17 ref).
- Wingard JR, Eldjerou L, Leather H. Use of antibacterial prophylaxis in patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2012 Jan;19(1):21-6.
- Ljungman P. Prophylaxis against Herpesvirus Infections in Transplant Recipients. *Drugs* 2001;61(2):187-96.
- Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Mical P. Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO* 2007 Dec 1;25(34):5471-89
- Winston JD; Mazziarz TR; Chandrasekar HP; Lazarus MH; Goldman M; Blumer LJ; Leitz JG; Territo CM. Intravenous and Oral Itraconazole versus Intravenous and Oral Fluconazole for Long-Term Antifungal Prophylaxis in Allogenic Hematopoietic Stem-Cell Transplant Recipients. *Ann Intern Med* 2003 May 6;138(9):705-13.
- Marr AK, Carter AR, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2002 Apr 1;34(7):909-17.

Sitografia.

- Treccani. Profilassi. [Online]. 2013 [cited 2013 Dec 5]; Disponibile a: [http://www.treccani.it/enciclopedia/profilassi_\(Dizionario-di-Medicina\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/profilassi_(Dizionario-di-Medicina)/)
- Gentile G. Le infezioni nei pazienti con malattie ematologiche maligne. [Online]. 2013 [cited 2013 Dec 5]; Disponibile a: <http://www.ematologiainprogress.net/web/?q=capGentile>