

**SUGGERIMENTI PER LA GESTIONE DELLA FEBBRE NEL BAMBINO NEUTROPENICO
CON MALATTIA EMATO-ONCOLOGICA**

vers. 2.0, settembre 2004

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIATRICA (AIEOP) –
COMITATO SCIENTIFICO DI DISCIPLINA INFEZIONI

E. Castagnola, D.Caselli, S.Cesaro M. Giacchino, S.Livadiotti, M.R. Rossi, F.Tucci, G. A. Zanazzo

Scopi e metodologia.

Questo documento è stato redatto con lo scopo di aggiornare la precedente versione delle raccomandazioni per la gestione delle complicanze infettive in bambini neutropenici per chemioterapia antineoplastica, pubblicata nel 1998 (1). La decisione di pubblicare un aggiornamento è stata presa alla luce dei più recenti cambiamenti avvenuti sia sul versante della conoscenza dei fattori di rischio per infezione, sia delle nuove disponibilità di farmaci, sia infine dei risultati di numerosi studi di profilassi e terapia. A differenza della versione precedente il presente documento viene definito di “raccomandazioni” e non più di “linee guida” in quanto non è stata seguita la metodologia più rigorosa, ma si è deciso di utilizzare come base di partenza i “manuali operativi” che alcuni centri si erano dati nel corso degli ultimi anni, aggiornati se del caso sulla base dei dati più recenti di letteratura, riveduti criticamente e condensati da un gruppo di persone interessate all’argomento per fornire una traccia di comportamento che ciascun centro potrà adottare per intero o modificare secondo le proprie esigenze, ma che anche in questo caso possa risultare un punto di partenza, se vogliamo semplificando il lavoro delle persone.

Definizioni

Abbiamo ritenuto utile riportare anche questa volta un paragrafo di “definizioni” allo scopo di stabilire (o talvolta confermare) un linguaggio comune, anche alla luce delle più recenti pubblicazioni nell’ambito scientifico

Febbre

Temperatura ascellare > 38°C rilevata almeno 2 volte in un arco di 2-4 ore o > 38.5°C in una singola misurazione.

Neutropenia

Conta assoluta di granulociti neutrofilari inferiore a 500/□L; la neutropenia grave è caratterizzata da una conta inferiore a 100/□L. Dal punto di vista pratico si considera un rischio equivalente se la conta è tra 500 e 1000, ma in rapida diminuzione al di sotto del valore di 500/□L.

Diagnosi degli episodi infettivi

Gli episodi febbrili che si verificano durante una fase di neutropenia sono classificati in base alla presenza o meno della dimostrazione microbiologica o clinica dell’infezione. Dunque le complicanze febbrili nel paziente oncologico neutropenico sono “a posteriori” classificate in (2):

- I) infezioni microbiologicamente documentate con batteriemia (isolamento di un patogeno significativo da una o più emocolture);
- II) infezioni microbiologicamente documentate senza batteriemia (isolamento di un patogeno

significativo da una ben definita e normalmente sterile sede di infezione);

- III) infezioni clinicamente documentate, in presenza di un quadro clinico chiaramente e obiettivamente di natura infettiva ma senza un riscontro microbiologico (ad esempio una polmonite)
- IV) febbre di origine sconosciuta, quando mancano sia la prova microbiologica sia quella clinica, ma il decorso clinico è compatibile con la presenza di infezione.

Sepsi monomicrobica: isolamento di un patogeno (batterio o fungo) da emocoltura

In caso di isolamento di stafilococchi coagulasi-negativi, corynebatteri (eccetto *C.jejikeium*) o altri contaminanti cutanei è necessaria la positività di almeno 2 emocolture eseguite nell'arco di 24 ore oppure l'isolamento dello stesso patogeno da emocoltura e da altro sito significativo di infezione (ad esempio cellulite/ascesso lungo il decorso del catetere venoso centrale)

Sepsi polimicrobica: isolamento di 2 o più patogeni diversi (ma significativi!) dalla stessa emocoltura o da più emocolture eseguite nell'arco di 24 ore

Sepsi correlata con la presenza di un catetere venoso centrale (2,3)

- ✓ Febbre (>38°C) con brivido dopo manovra sul catetere venoso (in genere entro 2 ore), con isolamento di patogeni da emocoltura e/o
- ✓ Isolamento di patogeno significativo da emocoltura eseguita da catetere ma non da vena periferica
- ✓ Isolamento dello stesso patogeno significativo dalla coltura della punta/manicotto del catetere (dopo rimozione), e da emocoltura eseguita da catetere
- ✓ Isolamento di patogeno significativo dalla coltura della punta/manicotto del catetere (dopo rimozione), ma non da prelievo venoso periferico
- ✓ Isolamento di patogeno da emocoltura e da secrezione proveniente da infezione dell'emergenza o del tunnel sottocutaneo

Le condizioni finora descritte possono talvolta identificare una infezione “probabilmente” correlata con la presenza del catetere venoso. La definizione di infezione certa si basa, a volte, su criteri prettamente microbiologici quali:

- ✓ emocoltura positiva da CVC, con crescita batterica >10³ cfu/ml (quantitativa o semiquantitativa)
- ✓ coltura della punta del catetere (dopo rimozione) positiva con contacolonie ≥15 c.f.u.
- ✓ differenza in contacolonie (emocoltura quantitativa) tra 5:1 e 10:1 tra emocoltura positiva da CVC ed emocoltura positiva da vena periferica
- ✓ più rapida positivizzazione dell'emocoltura tratta da CVC (almeno 120') rispetto a quella da vena periferica

Infezioni dell'emergenza (3)

Presenza di edema, dolore, arrossamento per un tratto di lunghezza < 2 cm dall'emergenza cutanea del catetere, può essere associata a segni e sintomi sistemici di infezione, come febbre o fuoriuscita di pus dall'emergenza cutanea, con isolamento di un patogeno dal materiale, con o senza sepsi concomitante

Infezioni del tunnel (3)

Presenza di edema, dolore, arrossamento per un tratto di lunghezza > 2 cm dall'emergenza cutanea del catetere, lungo il tragitto sottocutaneo di un catetere parzialmente impiantabile, con o senza sepsi concomitante

Infezioni della tasca di un catetere totalmente impiantabile (3)

Presenza di pus all'interno della tasca di posizionamento del pozzetto di un catetere totalmente impiantabile, spesso associato a tumefazione, arrossamento e dolore a livello della tasca stessa, rottura spontanea e drenaggio, oppure necrosi della cute sovrastante, con o senza sepsi concomitante.

La sepsi può essere definita come correlata con il materiale da infusione in caso di isolamento dello stesso patogeno dal liquido di infusione e da sangue prelevato da vena periferica, in assenza di ogni altra apparente sorgente di infezione.

Insuccesso della terapia empirica

Mancando a livello internazionale una definizione comune e condivisa di questa situazione clinica si è pensato di fornire un elenco di “condizioni” in presenza delle quali è ragionevole presumere il fallimento della terapia empirica (4):

- persistenza di colture positive dal sito di infezione (sangue o altro) dopo almeno 24-48 ore di terapia adeguata
- ricaduta dell'infezione primaria
- comparsa di un nuovo quadro clinico di infezione, che non era presente all'inizio della terapia
- persistenza di puntate febbrile >39°C dopo almeno 24-48 ore di terapia antibiotica
- ricaduta febbrile (>39°C) con brivido dopo iniziale sfebbramento di almeno 48 ore
- comparsa di shock settico, ARDS (acute respiratory distress syndrome), coagulazione intravascolare disseminata, segni di disfunzione d'organo (oliguria, alterazioni del sensorio, insufficienza respiratoria, insufficienza renale o epatica), multiple organ failure sindrome (MOFS), dopo l'inizio della terapia antibiotica.

Si deve per altro tenere presente che alcune di queste condizioni possono essere considerate “intrinseche” alle sindromi infettive indotte da particolari patogeni (ad es. ARDS in corso di sepsi streptococcica) e possono comparire fino a 48-72 ore dopo l'inizio del trattamento, senza necessariamente indicare un fallimento della terapia antibiotica, ma unicamente rappresentare la naturale evoluzione (sia pur sfavorevole) del quadro clinico per la cui gestione, purtroppo, non è fondamentale tanto la terapia antibiotica, quanto quella di supporto generale.

Efficacia pragmatica di una terapia.

Questa definizione è stata utilizzata per confrontare la capacità di un protocollo antibiotico di indurre sfebbramento e sopravvivenza del paziente al termine del periodo di neutropenia, senza che siano state

apportate modifiche al trattamento iniziale stesso, a prescindere dalla causa della febbre o dalla diagnosi infettivologica dell'episodio, indipendentemente dalle definizioni (spesso differenti tra loro) di successo ed insuccesso utilizzate dai diversi ricercatori (5).

Raccolta dati necessari per una corretta gestione delle complicanze infettive

Dati da raccogliere già alla diagnosi di malattia neoplastica

Riteniamo necessario ricordare che ogni soggetto che deve essere sottoposto a trattamento antitumorale dovrebbe essere sottoposto ad una serie di esami di base per la valutazione del suo stato infettivologico, per poter pianificare in maniera il più possibile razionale e non emotiva le indagini infettivologiche, le eventuali profilassi e le terapie a cui il paziente dovrà essere sottoposto nel corso della chemioterapia.

Si consiglia pertanto, prima (o in concomitanza) dell'inizio della chemioterapia, di eseguire almeno:

- ✓ anamnesi infettivologica per tutte le malattie infettive che colpiscono soggetti immunocompetenti e che sono suscettibili di riattivazione in corso di immunosoppressione iatrogena
- ✓ anamnesi vaccinale
- ✓ nel paziente in lista di trapianto che è stato sottoposto a precedenti cicli di chemioterapia, l'anamnesi deve riguardare anche pregresse infezioni opportunistiche
- ✓ nel paziente in lista di trapianto che è stato sottoposto a precedenti cicli di chemioterapia, considerare TC torace, seni paranasali e addome superiore per individuare eventuali infezioni fungine pregresse e non diagnosticate
- ✓ anticorpi anti HSV, CMV, VZV, EBV, HBV e HCV, (il prelievo per lo screening anticorpale deve essere eseguito possibilmente prima di effettuare trasfusioni)

Culture di sorveglianza

L'esecuzione delle colture di sorveglianza continua ad essere considerata non necessaria se non per la ricerca di particolari patogeni nell'ambito di una indagine per sospetta microepidemia (7) e, forse, della ricerca di *Staphylococcus aureus* o di *Aspergillus* a livello delle cavità nasali in pazienti in procinto di essere sottoposti a chemioterapia intensiva, comprendente anche l'uso di corticosteroidi ad alte dosi.

Misure profilattiche

Una riduzione del rischio infettivo può essere ottenuta già mediante l'utilizzo di una serie di procedure/precauzioni non farmacologiche, che tendono a diminuire le probabilità di acquisizione dei patogeni e quindi a ridurre il rischio infettivo nel paziente emato-oncologico. Molte di queste raccomandazioni non sono state mai validate da studi clinici controllati, ma rappresentano indicazioni di buon senso. La tabella 1 riporta l'insieme di queste procedure.

A scopo profilattico è sicuramente consigliabile eseguire anche la bonifica di eventuali foci dentari.

Chemioprofilassi antibatterica

Sulla base dei risultati dello studio condotto dal CSD-Infezioni dell'AIEOP (7) al momento si raccomanda profilassi con

amoxicillina-clavulanato 50 mg/kg (di amoxicillina) (massimo 2 g) in 2 sottodosi

per i pazienti leucemici che ricevano terapia aggressiva (ad esempio LMA, LLA recidivate, LLA ad alto rischio) o con linfoma non-Hodgkin sottoposti anch'essi a cicli di terapia aggressiva. Per i pazienti con tumore solido al momento non vi è alcuna raccomandazione. L'uso dei fluorochinoloni, non considerando la mancanza di una registrazione per uso pediatrico, dovrebbe essere evitato per la profilassi per il rischio di indurre resistenze anche crociate con altri antibiotici (beta-lattamici o aminoglicosidi) (8,9) e per la possibilità di rappresentare una valida alternativa terapeutica (anche considerando la possibilità di pazienti allergici ai beta-lattamici) (10), specie nei centri con bassa prevalenza di resistenze (11)

In pratica si consiglia di scegliere sulla base della durata e della gravità della neutropenia (non somministrare in pazienti con neutropenia attesa inferiore ai 7-10 giorni e con valori non inferiori a 500 neutrofili/ μ L) e quindi della malattia di base (leucemia o linfoma) e dell'aggressività della chemioterapia, tenendo conto dell'epidemiologia e del pattern di resistenza agli antibiotici locali, che devono essere costantemente monitorati.

La tabella 2 riporta le raccomandazioni per la profilassi primaria antibatterica

Chemioprofilassi antimicotica

Questo rappresenta uno dei quesiti al momento non risolti nell'ambito della gestione delle infezioni in oncoematologia.

Due lavori di meta-analisi (12,13) hanno dimostrato una certa efficacia della profilassi nel ridurre l'incidenza di infezioni micotiche invasive. In particolare, in pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico la profilassi con fluconazolo ha indotto una diminuzione della mortalità globale, verosimilmente pur una riduzione delle infezioni da *Candida* (14,15) mentre sono risultati contraddittori i risultati di studi di efficacia della profilassi con fluconazolo in pazienti leucemici (14). Tuttavia, in uno studio contro placebo effettuato in pazienti adulti in terapia per leucemia mieloblastica con protocolli contenenti ara-c ad alte dosi, la somministrazione di fluconazolo è risultata chiaramente efficace nel ridurre l'incidenza di infezioni gravi da *Candida* (16). L'itraconazolo rappresenta una alternativa alla profilassi con fluconazolo in quanto il suo spettro d'azione comprende anche *Aspergillus*. Tuttavia, in uno studio in doppio cieco contro placebo condotto su 405 adulti con leucemia l'itraconazolo in soluzione orale è risultato efficace nel ridurre l'incidenza di infezioni da *Candida*, senza alcun effetto sulle infezioni da *Aspergillus* (17) probabilmente a causa della bassa incidenza di questa infezione in entrambi i bracci dello studio. Una recente meta-analisi che ha valutato l'efficacia di profilassi con itraconazolo (qualunque formulazione) su numerosi parametri, inclusa l'incidenza di aspergillosi, considerando tutti i tipi di studio e non solo quelli verso placebo o nessuna terapia, (18) ha sì dimostrato che questo farmaco riduce l'incidenza di infezioni fungine invasive e la mortalità, ma ha anche dimostrato che l'incidenza di aspergillosi invasiva era ridotta solo se si utilizzava la

soluzione orale, con un chiaro effetto concentrazione ematica-dipendente e al prezzo di una maggior incidenza di effetti collaterali per quali è stato necessario sospendere il trattamento. Recentemente, infine, uno studio di confronto tra itraconazolo e fluconazolo in pazienti sottoposti a trapianto di midollo allogenico da donatore volontario ha dimostrato una maggiore efficacia di itraconazolo [di cui peraltro venivano valutati i livelli ematici e la dose era incrementata in caso di livelli troppo bassi] verosimilmente legata alla sua migliore attività su *Aspergillus*, con un aumento, tuttavia, di effetti collaterali che condizionavano significativamente la compliance dei pazienti e con importanti interazioni farmacologiche tra itraconazolo e ciclofosfamide (19,20).

L'uso prolungato e diffuso della profilassi antimicotica ha ovviamente presentato anche effetti negativi. Per esempio in una revisione di 3002 pazienti neutropenici e febbrili arruolati in trials dell' EORTC-IATG dal 1986 al 1994 l'uso di fluconazolo in profilassi è risultato associato ad un aumentato rischio di documentazione di sepsi nell'ambito degli episodi di neutropenia (21), e queste osservazioni sono state riportate anche da altri autori (22). Inoltre, la pressione selettiva esercitata da fluconazolo potrebbe essere almeno in parte la causa della maggior frequenza di diagnosi di infezioni da ceppi di *Candida* intrinsecamente resistenti al farmaco (*C. krusei* e *C. glabrata*) (23, 24, 25) e di *Aspergillus* (26, 27) e dell'induzione di resistenza in ceppi inizialmente sensibili (14, 28).

Gli studi di profilassi con anfotericina B desossicolato a basso dosaggio (cosiddetta ampho light) sono stati quasi costantemente effettuati o su casistiche insufficienti o con controlli storici, e pertanto la loro validità è molto scarsa. Nell'unico studio prospettico randomizzato di confronto tra anfotericina B a bassa dose e fluconazolo in pazienti trapiantati di midollo, quest'ultimo si è dimostrato ugualmente efficace e meglio tollerato (29).

Per quanto riguarda la somministrazione di anfotericina B per via aerosol uno studio randomizzato, prospettico, non ha dimostrato alcuna efficacia nella prevenzione della polmonite in pazienti leucemici (30). Al momento sono incoraggianti i dati sull'efficacia dell'anfotericina B lipo-veicolata per aerosol nella profilassi delle infezioni in pazienti trapiantati di polmone (31), mentre vi è un solo un singolo case report in pazienti trapiantati di midollo (32). Infine, non vi sono dati sull'efficacia profilattica dei nuovi farmaci antimicotici. Si noti peraltro che recentemente è stata anche segnalata la possibilità che un uso estensivo di voriconazolo possa associarsi ad un incremento delle infezioni da zygomyceti o ad infezioni da *Candida* resistente (33,34).

I pazienti che sviluppano una infezione micotica durante la chemioterapia e che devono proseguire il trattamento antineoplastico o devono essere sottoposti a trapianto di midollo devono ricevere farmaci antifungini, per prevenire la recidiva dell'infezione. In questi pazienti è da prendere in considerazione anche la possibilità di effettuare un intervento chirurgico di asportazione della lesione micotica, specie nei candidati ad effettuare il trapianto di midollo (35,36).

La tabella 2 riporta le attuali indicazioni all'uso della profilassi primaria antimicotica.

La figura 1 riassume le attuali indicazioni sulla profilassi antibatterica ed antimicotica.

Valutazioni all'insorgenza di febbre in corso di neutropenia.

Si ritiene utile ricordare che il segno clinico “febbre” non deve essere sopravvalutato e che la sua assenza, in presenza di altri segni clinici suggestivi di complicanza infettiva, non esclude la presenza di una infezione anche grave. L'identificazione e la definizione di una sindrome da risposta infiammatoria sistemica (37) può aiutare a ricordare che una sepsi può esordire con un quadro clinico di ipotermia. Nel soggetto neutropenico, poi, è stato dimostrato che la presenza di tutti i segni clinici che identificano la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) è associata ad una elevata probabilità di sviluppo di shock settico (38).

Si raccomanda di visitare quotidianamente (e anche più volte al giorno) ogni paziente neutropenico e febbrile, focalizzato alla presenza di eventuali sintomi o segni suggestivi di localizzazione infettiva.

La radiografia del torace di routine, all'esordio della sintomatologia febbrile non è necessaria, in assenza di sintomi (anche sfumati) a carico delle vie respiratorie (ad esempio tosse, dolore toracico, dispnea, alitamento delle pinne nasali, bassa saturazione di O₂), o di segni a carico “dell' addome superiore” (per interessamento della pleura diaframmatica). È stato ampiamente dimostrato che nel bambino neutropenico la radiografia del torace risulta poco sensibile (39) per cui si raccomanda di eseguire la tc del torace ad alta risoluzione (40,45). La radiografia standard può avere un senso di monitoraggio per la maggior facilità ad eseguire l'esame del paziente al letto o per la ricerca di complicanze non infettive (per esempio pneumotorace o edema polmonare), ma non riveste utilità diagnostica iniziale.

La radiografia dei seni paranasali può essere utile in pazienti con dolore al volto, edema od ostruzione delle cavità nasali (6), e in soggetti con colonizzazione nasale da *Aspergillus* o *Mucor*. Tuttavia, anche in questi casi, la TC sembra risultare esame di massima importanza. In uno studio su 23 pazienti immunocompromessi con sinusite micotica la TC ha dimostrato che un grave ispessimento unilaterale della mucosa delle cavità nasali era l'immagine più frequente in pazienti con infezione micotica, che invece presentavano raramente erosione dell'osso o estensione dell'infezione ai tessuti molli (46). Tuttavia, dal momento che questo reperto è aspecifico, è assolutamente necessario valutare il risultato della TC alla luce delle condizioni cliniche del paziente. Una biopsia nasale precoce sotto guida endoscopica sembra essere la metodica migliore per una diagnosi rapida e precisa.

Prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica debbono essere eseguiti alcuni esami culturali. Questi includono:

- emocolture: se possibile 3, ma comunque non meno di 2. Il tempo che intercorre tra i prelievi deve essere valutato in base alle condizioni cliniche: si raccomanda che nei paziente in condizioni gravi le emocolture siano effettuate nell'arco di 10-20 minuti e vi sia un immediato inizio della terapia. In caso di soggetti portatori di catetere a doppio lume sarà necessario eseguire una coltura da entrambi i lumi e successivamente alternare i lumi stessi. Le emocolture per anaerobi non sono generalmente necessarie, a meno che il paziente non presenti sintomi a carico degli organi addominali.

- coltura di qualunque sito sospetto per infezione (per esempio coprocoltura, liquorcoltura, coltura espettorato, aspirati da lesioni cutanee, etc), valutando le singole situazioni cliniche.
- altre colture: tampone faringeo, urinocoltura

Si ritiene che sia consigliabile proseguire le emocolture anche dopo l'inizio della terapia antibatterica, in caso di persistenza di febbre, con una frequenza di almeno una al giorno, in corrispondenza della febbre (e non con i prelievi del mattino!). La prosecuzione delle emocolture anche dopo l'inizio della terapia è l'unico modo di identificare patogeni resistenti alla terapia già iniziata e per dimostrare la risposta microbiologica in corso di sepsi. Il volume di sangue da prelevare per ciascuna bottiglia da emocolture dovrebbe essere il seguente (47,48):

- neonati: 1-2 ml
- 1 mese - 2 anni: 2-3 ml
- 3 - 14 anni: 3-5 ml
- adolescenti 5-20 ml (con un rapporto sangue/ brodo di coltura di 1/10)

La quantità di sangue da porre in coltura può però dipendere dal sistema di emocoltura usato.

Controllo periodico degli indici aspecifici di flogosi.

La valutazione degli indici aspecifici di flogosi è stata da alcuni proposta come indice prognostico per valutare la risposta anti-infettiva e per discriminare febbri infettive da altre che infettive non sono (49-52). Per quanto l'effettiva utilità di queste procedure sia controversa, sia la letteratura, sia l'esperienza personale di molti partecipanti alla riunione sembrano dimostrare che una valutazione routinaria della proteina-C-reattiva potrebbe essere utile nella pratica clinica quotidiana come indice prognostico e per discriminare meglio febbri infettive da febbri non infettive. Ancora recentemente è stato dimostrato il valore prognostico del monitoraggio della proteina C-reattiva, ma non la sua capacità a diagnosticare la causa della febbre (53). Esistono per altro dati abbastanza convincenti sulla possibilità di valutare la presenza di una sepsi batterica (con l'esclusione delle forme da stafilococco coagulasi negativa) in base ai livelli di procalcitonina (suggestivi di sindrome settica grave valori > 5.0 ng/mL, mentre valori < 0.5 ng/mL indicherebbero che l'infezione è improbabile) (54-56) mentre alcuni autori hanno suggerito il monitoraggio dei livelli di interleukina 8 (57,58).

Al momento, pertanto, si può indicare utile per monitorare l'efficacia del trattamento, ma non per confermare un sospetto diagnostico, il monitoraggio seriato degli indici di flogosi.

Gestione clinica

Necessità di ricovero ospedaliero.

L'assunzione secondo la quale tutti i pazienti neutropenici e febbrili dovrebbero essere ricoverati e trattati in ambito ospedaliero (6, 59) non è più da considerarsi tassativa. Esistono ormai diverse esperienze in

cui il paziente inizia una terapia a domicilio e viene ricoverato solo in caso di mancato miglioramento delle condizioni cliniche (4,11). È stato infine recentemente pubblicato uno studio in cui i bambini neutropenici febbrili con basso rischio di infezione batterica invasiva (vedi tabella 3 per le definizioni) erano randomizzati per ricevere terapia antibiotica in ospedale durante tutto il ciclo di trattamento oppure per essere dimessi dopo 24-48 ore di ospedalizzazione e proseguire il trattamento a domicilio, sotto stretto controllo, però, di personale medico esperto. Questo approccio è risultato sostanzialmente sicuro ed economicamente vantaggioso (60).

Qualora si decida di optare per un sistema di non-ricovero o ricovero ritardato si ritiene necessario

- 1) che il paziente inizi il trattamento sotto la stretta sorveglianza di personale esperto della gestione delle problematiche del paziente neutropenico e sia valutato clinicamente sia prima del trattamento e per alcune ore dopo la somministrazione della terapia (possibilmente presso il centro ospedaliero da cui è seguito o da altro centro vicino al domicilio del paziente),
- 2) che il paziente sia seguito quotidianamente in day-hospital o a domicilio da personale esperto, senza lasciare ai genitori l'incombenza di una valutazione clinica che potrebbe portare a sopra o sottovalutazioni delle reali condizioni del paziente.

La scelta di un ricovero breve (24-48 ore) sembra più prudente e in generale da preferirsi, purchè il paziente si trovi in condizioni cliniche stabili, con bassa probabilità di presentare una infezione grave con decorso rapidamente sfavorevole, il suo domicilio sia ragionevolmente vicino all'ospedale (non oltre 1 ora di auto in condizioni di traffico elevato), ma soprattutto sia disponibile costantemente una équipe medico-infermieristica in grado di giudicare eventuali modificazioni del quadro clinico e di prendere tempestivamente i dovuti provvedimenti terapeutici.

Scelta della terapia antibiotica empirica iniziale.

La comparsa di febbre in corso di neutropenia può rappresentare una urgenza medica, e la scelta di eseguire un trattamento antibiotico ad ampio spettro prima ancora di avere i risultati delle colture ha portato a ridurre sostanzialmente il tasso di mortalità nelle infezioni batteriche documentate (21% al 7% nel periodo tra il 1978 e il 1994 secondo i dati IATG-EORTC) (61). La scelta del trattamento iniziale deve assolutamente essere basata sulla conoscenza dei microrganismi più frequentemente in causa in ogni singolo centro, del loro pattern di resistenza agli antibiotici, dalla valutazione del quadro clinico iniziale del paziente, delle eventuali profilassi somministrate e delle complinace del paziente alla loro assunzione. È pertanto assolutamente necessario che ciascun centro esegua un proprio monitoraggio microbiologico sui patogeni più frequentemente isolati e sulla loro sensibilità agli antibiotici (4,11).

Molteplici controversie sono sorte tra gli sperimentatori a proposito di quale sia il migliore approccio terapeutico nel paziente febbrile neutropenico e, soprattutto, sul vantaggio o meno che una associazione di due o tre antibiotici può avere rispetto alla somministrazione di un solo farmaco.

Gli schemi più utilizzati al momento prevedono (62-70)

- Monoterapia con ceftazidime, cefepime, piperacillina-tazobactam, imipenem-cilastatina o meropenem
- Associazione tra cefalosporina di 3° generazione (ceftriaxone o ceftazidime) e amikacina

L'analisi degli studi eseguiti dall'EORTC-IATG negli ultimi 20 anni ha dimostrato che in termini generali i differenti schemi terapeutici utilizzati sono risultati sostanzialmente equivalenti (C.Viscoli, osservazione personale). Inoltre, una recente meta-analisi su oltre 8000 episodi di neutropenia febbrile ha dimostrato come, in termini di mortalità per qualunque causa, non vi era alcuna differenza tra monoterapia e terapia di associazione [rischio relativo 0.85 (95% CI 0.72-1.02)] (70), e neppure vi erano differenze in termini di infezioni successive batteriche o micotiche, mentre vi era una maggiore incidenza di effetti collaterali (specie nefropatia) in pazienti trattati con terapia di associazione [condizione, quest'ultima, meno frequente in età pediatrica].

Tuttavia, né la monoterapia, né la terapia di associazione sono in grado di essere efficaci nei confronti di tutti i patogeni riscontrati in corso di sepsi nei pazienti neutropenici (2).

Le opzioni terapeutiche al momento consigliabili sono, quindi:

- 1) Associazione amikacina-ceftriaxone per centri con bassa prevalenza di infezioni da *Pseudomonas* o altri gram negativi produttori dei beta-lattamasi ad ampio spettro
- 2) Associazione amikacina-ceftazidime per centri con elevata prevalenza di *Pseudomonas* o altri gram negativi produttori dei beta-lattamasi ad ampio spettro;
- 3) Monoterapia con piperacillina-tazobactam o ceftazidime

L'uso dei carbapenemi come terapia iniziale dovrebbe essere evitato; questi farmaci potrebbero essere somministrati come terapia iniziale solo in centri con elevata prevalenza di ceppi di gram-negativi ceftazidime-resistenti, in concomitanza, però, di misure ambientale atte a modificare la flora ospedaliera. Nel momento in cui si ottenesse una riduzione della prevalenza di ceppi multiresistenti i carbapenemi dovrebbero tornare a rappresentare una classe di farmaci "di salvataggio".

La tabella 4 riporta le dosi dei farmaci utilizzati in terapia empirica.

Uso dei glicopeptidi.

Recentemente 2 studi randomizzati, di cui uno in doppio cieco vs. placebo, hanno chiaramente dimostrato l'inutilità dell'aggiunta empirica di un glicopeptide in un paziente persistentemente neutropenico e febbrile in assenza di indicazioni cliniche (ad esempio lesioni lungo il decorso del cvc) o microbiologiche (isolamento di un ceppo di Gram-positivi oxacillina-resistente) (71,72). L'uso empirico della terapia con glicopeptidi viene perciò assolutamente sconsigliato, in assenza di segni clinici che facciano sospettare una infezione dovuta a Gram-positivi (ad esempio segni di infezione lungo il decorso del catetere venoso centrale).

Al momento attuale, il problema principale delle infezioni da Gram-positivi è rappresentato dai ceppi di enterococco o stafilococco vancomicina-resistenti (o intermedi). L'associazione quinupristin/dalfopristin, ad uso esclusivamente endovenoso, risulta efficace (battericida) contro ceppi vancomicina-resistenti, con l'eccezione di *E.faecalis*. Il linezolid, disponibile in formulazione per somministrazione endovenosa ed orale

risulta invece attivo (anche se batteriostatico) contro tutti i ceppi vancomicina-resistenti e presenta ottime concentrazioni tessutali. Il linezolid è stato dimostrato essere sicuro ed efficace in pazienti pediatrici (73) e in adulti con neutropenia post chemioterapia (74).

La tabella 4 riporta le dosi dei farmaci consigliati per la terapia delle infezioni da Gram-positivi.

Durata della terapia

La durata del trattamento nel paziente ancora neutropenico ma non più febbrile è un argomento controverso sul quale esistono pochissimi dati controllati. Il problema riguarda fundamentalmente i casi di febbre di origine sconosciuta, dal momento che la durata del trattamento nelle sepsi e nelle infezioni clinicamente documentate viene stabilita in base al microorganismo isolato e al quadro clinico (75). Nei casi di febbre inspiegata si può decidere di proseguire la terapia antibiotica fino al recupero della funzione midollare, anche se il paziente non ha più febbre e senza tenere conto della documentazione dell'infezione. Questo approccio potrebbe consentire di ridurre il rischio di successive infezioni batteriche (75,76), ma potrebbe anche aumentare il rischio di infezioni micotiche. Un vecchio studio del gruppo EORTC-IATG aveva inoltre dimostrato che, in pazienti con febbre di origine sconosciuta la somministrazione di amikacina per soli 3 giorni non modificava significativamente la prognosi dei pazienti (67). In assenza di indicazioni chiare che emergano dagli studi clinici si può fare affidamento solamente sull'esperienza quotidiana e sul buon senso. E' probabile che il rischio di infezioni batteriche successive alla sospensione del trattamento in pazienti con neutropenia persistente sia stato sovradimensionato. In realtà molti studi hanno dimostrato che in simili casi l'incidenza di infezioni secondarie è bassa, soprattutto nei pazienti con neutropenia di breve durata. Le infezioni batteriche secondarie possono essere trattate con successo, mentre le infezioni micotiche secondarie a volte sono più insidiose e comportano una più alta mortalità. Per concludere, anche se ogni caso andrebbe valutato singolarmente in base ai fattori di rischio individuali, si ritiene che si possa interrompere il trattamento antibiotico nei pazienti senza febbre (dopo almeno 3-5 giorni dalla scomparsa della febbre), anche se persiste la neutropenia.

La valutazione del rischio di infezione non complicata nel paziente neutropenico febbrile

Un concetto che è stato introdotto negli ultimi anni nella gestione delle infezioni nel paziente emato-oncologico neutropenico, ma che ormai appare sufficientemente validato, è quello della individuazione di pazienti a "basso rischio" di evoluzione complicata, con possibilità di semplificazione della gestione dell'episodio di neutropenia febbrile.

Una revisione di 27 studi che includevano oltre 5000 episodi di neutropenia febbrile, in cui per scopi pratici i fattori identificati erano stati suddivisi in "già disponibili al momento della prima osservazione" e "disponibili dopo alcune ore o giorni dopo la prima osservazione", ha dimostrato che i diversi modelli utilizzati presentavano una percentuale di fallimento nella capacità di identificare soggetti a basso rischio pari al 7% nei pazienti adulti e al 12% nei bambini (77). Sulla base dell'analisi di oltre 1000 episodi di

neutropenia febbrile in pazienti adulti è stato delineato un sistema “a punti” basato su una serie di fattori noti al momento dell’esordio della neutropenia, tale da poter suddividere i pazienti in soggetti a basso o alto rischio (78), il cosiddetto MAASC score. Un sistema simile è stato infine determinato partendo dall’analisi di 447 episodi di neutropenia febbrile in pazienti pediatriche e validato su altri 263, con possibilità di identificare bambini con elevata probabilità di infezione batterica grave (60,79,80). Questo sistema ha evidenziato che la presenza di valori di PCR ≥ 9 mg/dl, la presenza di ipotensione, la presenza di una leucemia in ricaduta come diagnosi della malattia di base, una conta piastrinica $\leq 50000/\mu\text{l}$, e la somministrazione della chemioterapia da un tempo ≤ 7 giorni erano tutti fattori associati ad una elevata probabilità di presenza infezione batterica grave al momento della comparsa di febbre in corso di neutropenia. Infatti, questa complicanza era risultata presente rispettivamente nel 2%, 17%, 48%, 75% e nel 100% degli episodi con 1, 2,3, 4 o tutti e 5 questi fattori (60,79,80).

La tabella 3 riporta i dati clinici identificativi del paziente a basso rischio identificati dalla revisione della letteratura ed il sistema “a punti” disponibili per l’adulto ed il bambino.

Sulla base di queste considerazioni è quindi possibile identificare gruppi di pazienti per cui è possibile ipotizzare con ragionevole certezza un decorso non complicato e quindi effettuare un trattamento a domicilio fin dall’inizio, con eventuale ricovero in caso di persistenza/ripresa della febbre, oppure in cui dopo un periodo di gestione ospedaliera (24-48 ore) passare ad una gestione domiciliare. Come già detto, questo secondo approccio sembra essere più “sicuro” per il paziente. La scelta della terapia da utilizzare per questa modalità di trattamento dovrebbe ricadere su farmaci a somministrazione parenterale in dose singola giornaliera, anche se questa scelta deve necessariamente essere valutata in base ai patogeni identificati (o più probabili), ai pattern di resistenza (anche se i pazienti a domicilio dovrebbero essere meno frequentemente colonizzati da patogeni ospedalieri multiresistenti) e alla tossicità del farmaco, oppure su farmaci a somministrazione orale, anche come switch therapy (11). Per quanto riguarda la terapia parenterale, l’associazione ceftriaxone + amikacina è stata dimostrata, sia in termini di efficacia, sia in termini di sopravvivenza, essere equivalente ai regimi terapeutici in cui viene utilizzato un beta-lattamico con specifica attività anti *Pseudomonas aeruginosa* (69), e possedere un profilo di tossicità favorevole. L’efficacia della terapia orale fin dall’inizio in pazienti con bassa probabilità di infezione grave è stata dimostrata per l’associazione amoxicillina-clavulanato più ciprofloxacina (83,84). Questa associazione può inoltre rappresentare una buona opzione di switch therapy (11, 85), così come il passaggio ad una terapia orale con cefixime (86,87).

Alcuni autori hanno utilizzato per il trattamento endovenoso l’associazione ceftriaxone+teicoplanina (60). Questo trattamento può essere effettuato solo in presenza di bassa prevalenza di infezioni da *Pseudomonas* o altri Gram-negativi produttori beta-lattamasi ad ampio spettro. Si rammenta inoltre che l’uso “precoce” dei glicopeptidi non è stato dimostrato migliorare la prognosi degli episodi di neutropenia febbrile, per cui in linea di principio, in pazienti “a basso rischio”, in centro con bassa prevalenza di infezioni da *Pseudomonas* o Gram-negativi produttori di beta-lattamasi ad ampio spettro o di enterococchi il ceftriaxone potrebbe essere utilizzato anche come monoterapia.

La tabella 4 riporta i farmaci più frequentemente utilizzati con le relative dosi.

Modificazioni della terapia nel paziente neutropenico con febbre persistente

La persistenza della febbre non indica necessariamente il fallimento di un dato schema terapeutico, soprattutto nel caso in cui il paziente sia, da ogni altro punto di vista, clinicamente stabile, o addirittura in miglioramento. Un paziente neutropenico febbrile può impiegare da 2 a 7 giorni per sfebbrarsi, anche nel caso in cui il patogeno sia sensibile alla terapia scelta. Di conseguenza nei pazienti con febbre di origine sconosciuta o con infezione sostenuta da un patogeno sensibile all'antibiotico scelto, è probabile che non sia necessario alcun cambiamento della terapia empirica iniziale, se non in presenza di chiari segni di deterioramento clinico, di tossicità correlata all'antibiotico o di infezioni secondarie. Ovviamente sarà opportuno modificare la terapia di fronte ad un quadro clinico che suggerisca una eziologia specifica che difficilmente sarebbe coperta dallo schema di trattamento prescelto (infezione correlata al catetere, cellulite perianale, quadro clinico di tiflite/enterite del neutropenico, infiltrati polmonari, ecc.). In realtà il vero problema sta nel come diagnosticare la mancanza di risposta al trattamento, per la cui definizione sono stati in precedenza indicati alcuni possibili parametri.

Da un punto di vista operativo è essenziale che in un paziente persistentemente febbrile vengano proseguiti gli esami colturali (emoculture) e vengano effettuate le procedure diagnostiche per la ricerca di infezioni micotiche occulte quali la TC del torace, l'ecografia o la TC dell'addome superiore, la ricerca bisettimanale del galattomannano di *Aspergillus* su siero in pazienti a rischio (leucemie acute recidivate o pazienti trapiantati in terapia steroidea ad alte dosi, specie se con desametasone, trapianto allogenico, specie se da donatore non consanguineo, mis-matched o non mieloablativo).

Terapia empirica antifungina

L'unica variazione empirica della terapia che ha dimostrato di avere una certa efficacia nel paziente oncologico con febbre e neutropenia persistenti è l'aggiunta di un antimicotico, sia pure con numerosi dubbi in proposito (88-90).

Il razionale per l'utilizzo di questo trattamento viene sia da studi autoptici, che hanno mostrato il ruolo crescente delle infezioni micotiche tra le cause di morte nel paziente oncologico, sia da osservazioni cliniche che hanno evidenziato l'importanza di un trattamento precoce nella prognosi delle infezioni fungine. Due studi ormai storici hanno dimostrato un apparente vantaggio nel ridurre la comparsa di infezioni micotiche e la mortalità con esse correlata (ma non la mortalità globale) in 2 piccoli gruppi di pazienti (50 in uno studio, suddivisi in 3 bracci, 132 nell'altro, suddivisi in 2 bracci; nessuno dei 2 studi era in doppio cieco e controllato con placebo) (91,92). A partire da questi dati l'uso empirico della terapia antimicotica è stato esteso a diversi tipi di pazienti e rappresenta attualmente il campo di maggior impiego dei farmaci

antimicotici. Il momento ottimale per iniziare la terapia empirica antimicotica non è ancora stato definito, sebbene molti esperti consiglino di attendere fino al 5° o al 7° giorno di febbre e granulocitopenia persistenti. L'anfotericina B desossicolato è stata per lungo tempo il farmaco di prima scelta in questa indicazione, nonostante la sua tossicità, per altro riducibile, almeno per quanto riguarda la componente renale, con somministrazione di adeguate quantità di soluzione fisiologica pre infusione (93). Studi recenti hanno dimostrato l'uguale efficacia e la minor tossicità dell'anfotericina B liposomiale nei confronti dell'anfotericina B desossicolato in questa indicazione (94), nonostante le numerose critiche mosse allo studio (95-99) e la ulteriore miglior tollerabilità della caspofungina, a parità di efficacia (100). Sfortunatamente, il problema più grosso determinato dall'uso di queste nuove molecole è rappresentato dal loro costo molto elevato. Anche il fluconazolo è risultato efficace come trattamento antifungino empirico in pazienti a basso rischio di aspergillosi (101-105), così come l'itraconazolo (106). Il voriconazolo non è stato dimostrato di pari efficacia in terapia empirica, forse però a causa del disegno dello studio e della conseguente analisi (107). Il trattamento antimicotico empirico è fondamentalmente il trattamento di uno stato febbrile, e questo fatto dovrebbe essere sempre tenuto presente. Se fossimo in grado di migliorare la nostra abilità nel diagnosticare le infezioni micotiche, molti pazienti in meno riceverebbero un trattamento empirico.

Secondo recenti indicazioni, tuttavia, sarebbe opportuno ridurre il numero di pazienti sottoposti a terapia empirica mediante un aumento delle procedure diagnostiche indirette o indirette e l'utilizzo di criteri diagnostici ben definiti.

La definizione di criteri diagnostici per identificare pazienti con micosi invasiva documentata, pur essendo da riservarsi a puri scopi di ricerca, come espressamente indicato dagli autori (108), rappresenta sicuramente un sussidio utile anche per la gestione routinaria dei pazienti.

In pazienti adulti l'esecuzione routinaria con cadenza settimanale di TC del torace ad alta risoluzione in pazienti persistentemente febbrili e neutropenici anche in assenza di sintomi respiratori ha portato ad un aumento delle diagnosi precoci, con conseguente miglioramento della prognosi (41-43). Questo approccio si è rivelato efficace anche nei bambini (44), anche se alcuni autori segnalano la possibilità di un più rapido sviluppo delle lesioni polmonari in età pediatrica suggerendo la necessità di eseguire controlli più ravvicinati (ogni 5 giorni anziché ogni 7) (45). A questo proposito, tuttavia, è necessario ricordare che la comparsa del cosiddetto segno dell'alone (presentesia nel soggetto neutropenico sia nel non neutropenico) è molto precoce nell'evoluzione di una polmonite da *Aspergillus*, ma che la sua persistenza è breve (in genere non oltre i 5 giorni) tendendo poi a sparire nei giorni successivi per essere sostituito da lesioni nodulari più aspecifiche. La comparsa di cavitazione, infine, è correlata con la ripresa della conta granulocitaria (42). In questa fase possono comparire complicanze gravi quali emottisi massiva o pneumotorace (109,110). È importante notare che durante il decorso dell'infezione è possibile osservare, mediante l'uso di TC seriate, modificazioni anche importanti del numero e del volume delle lesioni polmonari che possono incrementare durante i primi 7-10 giorni dall'inizio dell'infezione. Questi aumenti di numero o dimensioni non devono essere necessariamente considerati segno di fallimento della terapia, a meno che non siano associati ad un peggioramento delle

condizioni cliniche del paziente (42). Anche la RM del torace è risultata utile nella diagnostica di queste infezioni (111,112), ma dati i tempi tecnici necessari per svolgere i 2 esami la TC resta la metodica di scelta. Anche nei pazienti trapiantati di midollo, in cui la polmonite micotica si sviluppa spesso tardivamente, in presenza di neutrofili, il segno dell'alone può essere indicativo di polmonite micotica (112,113). In questi pazienti è stato inoltre dimostrato che la sopravvivenza da un episodio di aspergillosi invasiva la sopravvivenza a 60 giorni è legata soprattutto alla presenza e al grado di GvHD alla diagnosi e alla dose cumulativa di prednisone che il paziente ha assunto nei 7 giorni prima dell'episodio: ≤ 7 mg/kg (88% sopravvivenza), >7 mg/kg e nessuna GVHD (20% sopravvivenza), e >7 mg/kg GvHD acuta ≥ 2 o GVHD cronica estesa (0% sopravvivenza) (113).

Anche il monitoraggio seriato (2-3 volte/settimana) dei livelli serici di galattomannano, zucchero complesso che si trova nella parete dell'*Aspergillus*, con metodo ELISA è stato indicato come utile mezzo per diagnosticare la presenza di una infezione invasiva da questo fungo (114-117). Secondo alcuni autori questo test sarebbe meno sensibile in età pediatrica (118), con rischio di falsi positivi per i bambini più piccoli in rapporto all'alimentazione latte (119-121). Tuttavia, due studi eseguiti uno su 12 (122) e uno 345 (123) bambini hanno dimostrato l'affidabilità del test in età pediatrica. Recentemente, la specificità del test è stata criticata per la possibilità di risultati falsamente positivi (124), che nei pazienti neutropenici sono stati associati con la somministrazione di piperacillina-tazobactam (125-128). È stato però suggerito che l'esecuzione del prelievo per la ricerca del galattomannano subito prima della somministrazione di piperacillina-tazobactam (through level) possa ridurre il rischio di falsa positività (129). D'altro canto, la presenza di anticorpi anti-*Aspergillus* nel siero dei pazienti potrebbe ridurre la sensibilità del test con la possibilità di falsi negativi per fenomeni di cattura dell'antigene galattomannano da parte di anticorpi specifici presenti in alcuni soggetti (118).

Nonostante queste limitazioni, il test per il galattomannano, associato alla TC del torace seriato è considerato affidabile per la diagnosi precoce dell'aspergillosi invasiva, anche in età pediatrica (123, 120-133). È stato anche dimostrato che il livello di galattomannano corcolante correla con il carico tessutale di funghi (134), e che un aumento dell'indice ELISA correla con una prognosi sfavorevole (132,133,135).

Il test è considerato positivo quando 2 campioni consecutivi risultano alterati. Al momento attuale, però, il problema principale è rappresentato da quale livello di indice ELISA utilizzare per la definizione di campione positivo. I risultati di uno studio condotto su 3294 campioni ha suggerito che un cut-off di indice ELISA a 0.7 conferirebbe una migliore sensibilità in pazienti non sottoposti a trapianto di midollo (118). Un altro lavoro su 986 campioni di siero ha suggerito che un cut-off a 0.5 aumenterebbe la sensibilità del test, con minima perdita di specificità, specie in pazienti che non stanno ricevendo antimicotici attivi nei confronti dei funghi filamentosi (134). Uno studio prospettico effettuato su 507 sieri ha suggerito che un cut-off a 0.5 su un singolo campione ridurrebbe troppo la specificità e il valore predittivo positivo del test, suggerendo di considerare come positivo in queste condizioni un valore di 0.8, mentre un valore di 0.5 può essere considerato positivo se identificato su 2 o più campioni, senza differenze significative in rapporto alla malattia di base del paziente (136).

Studi di confronto tra ricerca del galattomannano e polymerase chain reaction per DNA micotico su plasma hanno dato per il momento risultati contrastanti (137,138)

In casi sospetti è risultata utile anche la ricerca di galattomannano nel liquido di lavaggio broncoalveolare (42) e nel liquor (139).

La candidosi epato-splenica (e renale) o candidosi cronica disseminata è un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di febbre persistente in corso di neutropenia, dolore addominale localizzato a livello degli ipocondri, aumento degli indici di colestasi (specie fosfatasi alcalina). In corso di neutropenia le indagini radiologiche sono negative, mentre diventano positive con immagini caratteristiche (aspetto a bersaglio) al momento della risalita dei neutrofili. La diagnosi di sospetta candidosi epatosplenica può essere effettuata anche solo sulla base delle immagini radiologiche. La lesione anatomopatologica è rappresentata da una zona centrale di necrosi contenente pseudoife circondata da granulociti. Le colture della lesione (biopsia mediante aspirato, in controllo ecografico) e le emocolture sono spesso negative. In questo gruppo di pazienti è possibile che l'utilizzo di una tecnica ELISA per la ricerca del mannano della *Candida* possa in futuro rappresentare un utile sussidio diagnostico (140), così come l'utilizzo di tecniche di polymerase chain reaction (141,142).

Tuttavia, in caso di mancata risposta alla terapia, dopo un periodo adeguato di trattamento (ma lo sfebbramento può richiedere anche 1 mese di terapia) è necessario riconsiderare la diagnosi:

ascesso da infezione batterica (descritte localizzazioni da streptococco), ascesso da localizzazione micotica (descritte localizzazioni da *Fusarium* e *Aspergillus*), malattia di base.

La figura 2 riassume lo schema per la gestione iniziale della terapia empirica della neutropenia febbrile e per la scelta della terapia antimicotica nel paziente persistentemente febbrile e neutropenico.

Terapia delle infezioni micotiche

Recentemente sono stati messi in commercio numerosi kit per la determinazione della sensibilità dei funghi ad alcuni antimicotici. Al momento attuale sono stati standardizzati i test gli azoli per *Candida* e per azoli e anfotericina B per i funghi filamentosi. I test per la determinazione della sensibilità alla caspofungina sono in fase di valutazione (143)

Test di confronto sulla corrispondenza tra i kit commerciali e gli standard di riferimento per *Candida* ed *Aspergillus* hanno dimostrato che i sistemi YeastOne ed Etest rappresentano i più validi prodotti in questo campo (144-147).

La tabella 5 riporta le dosi dei farmaci utilizzati per la terapia antimicotica.

Candidemia

La scelta sul tipo di farmaco da utilizzare per la terapia iniziale può dipendere dalla presenza o meno di neutropenia, dalla gravità delle condizioni cliniche del paziente e dalla specie di *Candida* isolata. Nel paziente neutropenico adulto si suggerisce come terapia di prima scelta l'anfotericina B (desossicolato o lipoveicolata) o la caspofungina (148), che risulta efficace e meglio tollerata (149), mentre il fluconazolo, in caso

di infezione da *Candida* sensibile, rappresenta un trattamento di seconda scelta, da attuarsi di preferenza nel paziente clinicamente stabile. Si deve per altro segnalare che la caspofungina viene per altro indicata come seconda scelta in età pediatrica, in quanto non sono disponibili sufficienti dati di cinetica e tollerabilità nel bambino (148). Tuttavia, in pazienti stabili, con infezione da candida sensibile e che non ricevevano fluconazolo in profilassi, questo farmaco può rappresentare anche la prima scelta (150). Il voriconazolo è verosimilmente altrettanto efficace, ma non sono disponibili al momento i risultati di studi specifici. Il trattamento di una candidemia dovrebbe essere prolungato per 2 settimane dalla data dell'ultima coltura positiva. In caso di pazienti portatori di catetere venoso la rimozione del dispositivo il più presto possibile è fortemente raccomandata (148), anche se talvolta non è facilmente e rapidamente fattibile per le condizioni cliniche dei pazienti (151). In tutti i pazienti con candidemia è indicato eseguire ecografia addominale (quando il paziente non è più neutropenico), ecografia del cuore e dei grossi vasi (per i portatori di CVC) ed esame del fundus oculi (corioretinite) per la esclusione di una diagnosi di candidosi invasiva.

Candidosi cronica disseminata

Il trattamento iniziale di una candidosi epato-splenica o disseminata (paziente in fase acuta, instabile) dovrebbe essere rappresentato da anfotericina B (desossicolato o lipo-veicolata). La caspofungina, il voriconazolo o il fluconazolo (in caso di infezione da candida sensibile) sono considerati seconde scelte (148). Il trattamento del paziente deve essere proseguito per non meno di 3-6 mesi e fino alla scomparsa completa delle lesioni o ad una loro calcificazione.

Aspergillosi invasiva

Al momento i farmaci raccomandati per la terapia iniziale sono l'anfotericina B (desossicolato o lipo-veicolata) e il voriconazolo (152). Quest'ultimo, oltre ad essersi dimostrato efficace in studi aperti in pazienti adulti ed in età pediatrica (153,154), in uno studio di confronto sul trattamento dell'aspergillosi invasiva probabile o documentata in cui il trattamento iniziale era rappresentato da voriconazolo o anfotericina B desossicolato, ha determinato una maggior sopravvivenza a 3 mesi nei pazienti con aspergillosi probabile o documentata trattati fin dall'inizio con questo farmaco (155).

Nel paziente con polmonite in fase di diagnostica eziologica uno schema alternativo, accettabile, di trattamento potrebbe essere iniziare con anfotericina B liposomiale e passare a voriconazolo al momento della documentazione dell'agente causale. Questo approccio dovrebbe essere utilizzato soprattutto nei centri con elevata incidenza di infezioni da *Mucor*, in quanto l'anfotericina B ad alte dosi è risultata essere fondamentale nel determinare la sopravvivenza del paziente (156).

È stato inoltre suggerito che in pazienti con aspergillosi invasiva una dose di anfotericina B liposomiale di 10 mg/kg/die per un periodo di 7-14 giorni potrebbe migliorare la prognosi del paziente dato il meccanismo concentrazione dipendente dell'anfotericina B (157).

Nei pazienti con aspergillosi cerebrale il farmaco di prima scelta è al momento considerato il voriconazolo (155).

Anche la caspofungina si è rivelata efficace nella terapia di salvataggio delle aspergillosi invasive. (158, 159).

L'asportazione chirurgica delle lesioni polmonari può rappresentare una necessità urgente in caso di emottisi grave, e deve essere sempre considerata, elettivamente, per i pazienti con lesioni persistenti che debbano proseguire il trattamento immunosoppressivo o nel caso che le lesioni siano pericolosamente vicine ai grossi vasi polmonari. Questa modalità di terapia "adiuvante" è inoltre consigliabile in elezione per tutti i pazienti con polmonite micotica che debbano essere sottoposti a successivi cicli di chemioterapia intensiva o a trapianto di midollo (41,42,160-152), in quanto riducendo il "carico di infezione", in associazione alla profilassi secondaria, dovrebbe ridurre il rischio di riattivazione della micosi. Questa eventualità, almeno nei pazienti trapiantati, è stata valutata presentarsi intorno al 30% dei soggetti, con mortalità > 80% dei casi (163). Tuttavia si deve segnalare che una micosi invasiva pregressa non determina, di per sé, una controindicazione al trapianto di midollo (164-168).

Terapia associazione

Recentemente numerosi studi retrospettivi sia nel paziente adulto (169-171) sia in pediatria (135,172,173) hanno suggerito la possibilità dell'efficacia di associazioni di antifungini (caspofungina + voriconazolo o anfotericina B) nel trattamento di infezioni refrattarie o disseminate. La natura retrospettiva e/o non randomizzata di questi studi non consente di stabilirne la reale efficacia, ma soltanto di porre le basi teoriche per futuri trials clinic controllati (174).

BIBLIOGRAFIA

1. Viscoli C, Castagnola E, Caniglia M, De Sio L, Garaventa A, Giacchino M, et al. Italian guidelines for the management of infectious complications in pediatric oncology: empirical antimicrobial therapy of febrile neutropenia. *Oncology*. 1998 Sep-Oct;55(5):489-500.
2. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer*. 1999 May;35(5):770-4.
3. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-1272
4. Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy in cancer patients. In Mandell GL, Bennett JE, Doolin R, eds: *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone:Philadelphia 2005, in press
5. Viscoli C, Bruzzi P, Glauser M. An approach to the design and implementation of clinical trials of empirical antibiotic therapy in febrile and neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2013-2022

6. Katz JA, Mustafa MM Management of fever in granulocytopenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 330-339.
7. Castagnola E, Boni L, Giacchino M, Cesaro S, De Sio L, Garaventa A, Zanazzo G, Biddau P, Rossi MR, Schettini F, Bruzzi P, Viscoli C. A multicenter, randomized, double blind placebo-controlled trial of amoxicillin/clavulanate for the prophylaxis of fever and infection in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Apr;22(4):359-65.
8. Caratalla J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Dominguez MA, Gudiol F. Emergence of fluoroquinolone-resistant flora of cancer patients receiving norfloxacin prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:503-5
9. Richard P, Delange MH, Merrien D, et al. Fluoroquinolone use and fluoroquinolone resistance : is there an association? *Clin Infect Dis* 1994;19:54-9
10. Murphy M, Brown AE, Sepkowitz KA, Bernard EM, Kiehn TE, Armstrong D. Fluoroquinolone prophylaxis for prevention of bacterial infections in patients with cancer. Is it Justified ? *Clin Infect Dis* 1997;25:346-7
11. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:377-82
12. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89:1611-1625
13. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S al. Bow EJ. Laverdiere M Lussier M, Rostein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94:3230-46
14. Castagnola E, Machetti M, Bucci B, Viscoli C. Antifungal prophylaxis with azole derivatives. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Mar;10 Suppl 1:86-95.
15. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-2061
16. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefits based on purpose and intensity of cytotoxic chemotherapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28:331-340.
17. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *Clin Infect Dis* 1999;28:250-255
18. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21; 4615-4626

19. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood*. 2004;103:1527-1533
20. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood*. 2004;103:1557-1559.
21. Viscoli C, Paesmans M, Sanz M, et al. Association between antifungal prophylaxis and rate of documented bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1532-1537
22. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36:149-158
23. Gumbo T, Isada CM, Hall G, et al. *Candida glabrata* fungemia. Clinical features of 139 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:220-227
24. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325:1274-1277
25. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Association of *Torulopsis glabrata* infection with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1847-1849
26. Kotoyannis DP. Why prior fluconazole use is associated with an increased risk of invasive mold infections in immunosuppressed hosts: an alternative hypothesis. *Clin Infect Dis* 2001; 34:1281-1283
27. van Burik JH, Leisenring W, Wyerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:246-254
28. Marr KA, White TC, van Burik JAH, et al. Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in patients undergoing marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1997; 25:908-910
29. Wolff SN, Fay J, Stevens D, Herzig RH, Pohlman B, Bolwell B, Lynch J, Ericson S, Freytes CO, LeMaistre F, Collins R, Pineiro L, Greer J, Stein R, Goodman SA, Dummer S. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Apr;25(8):853-9.
30. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern WV, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig WD, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood*. 1999 Jun 1;93(11):3654-61.
31. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK Jr, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation*. 2004 Jan 27;77(2):232-7.

32. Safdar A, O'Brien S, Kouri IF. Efficacy and feasibility of aerosolized amphotericin B lipid complex therapy in caspofungin breakthrough pulmonary zygomycosis. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Sep;34(5):467-8.
33. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2004 Sep 1;39(5):743-6.
34. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med.* 2004;350:950-952
35. Habicht JM, Matt P, Passweg JR, Reichenberger F, Gratwohl A, Zerkowski HR, Tamm M. Invasive pulmonary fungal infection in hematologic patients: is resection effective? *Hematol J* 2001;2(4):250-6
36. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, Berger LA, Wallesby RK, McWhinney PH, Lampe FC, Gillespie S. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 2000 Oct;31(4):859-68
37. Jaimes F, Garces J, Cuervo J, Ramirez F, Ramirez J, Vargas A, Quintero C, Ochoa J, Tandioy F, Zapata L, Estrada J, Yepes M, Leal H. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med.* 2003 Aug;29(8):1368-71.
38. Regazzoni CJ, Khoury M, Irrazabal C, et al. Neutropenia and the development of the systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29:135-138
39. Taccone A, Occhi M, Garaventa A, Manfredini L, Viscoli C. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatr Radiol.* 1993;23:177-180.
40. Donnelly LF, Klosterman LA. The yield of CT of children who have complicated pneumonia and non-contributory chest radiography. *Am J Roentgenol.* 1998;170:1627-1631.
41. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patient using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15:139-147
42. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 Suppl 2:54-61
43. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol.* 2002;43:292-298.
44. Archibald S, Park J, Geyer JR, Hawkins DS. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:5-10
45. Heussel CP, Kuczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17: 796-805
46. DelGaudio JM, Swain RE Jr, Kingdom TT, Muller S, Hudgins PA. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Feb;129(2):236-40.
47. Paisley JW, Lauer BA. Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14: 17-30

48. Weinstein MP Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 40-46.
49. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 708-712.
50. Ligtenberg PC, Hoepelman IM, Oude Sogtoen GAV, et al. C-reactive protein in the diagnosis and management of infections in granulocytopenic and non-granulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 25-31
51. Manian FA A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 114-121
52. Rintala E, Irjala K, Nikoskelainen J . Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematologic malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 973-978
53. Penel N, Fournier C, Clisant S, N'Guyen M. Causes of fever and value of C-reactive protein and procalcitonin in differentiating infections from paraneoplastic fever. *Support Care Cancer*. 2004 Aug;12(8):593-8.
54. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, Lubos D, Aoun M, Athanassiou K, Bouza E, Devigli E, Krcmery V, Menichetti F, Panaretou E, Papageorgiou E, Plachouras D. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jul;10(7):628-33.
55. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001 Jun 15;32(12):1718-25
56. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjala H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000 May;36(7):889-94.
57. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis*. 1999;31(2):185-9.
58. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Aug;18(8):666-71
59. Pizzo PA, Rubin M, Freifield A, Walsh T The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119: 679-694.
60. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk of invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3784-3789
61. Viscoli C, EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl 4):S82-S87

62. Charnas R, Luthi AR, Ruch W. Once daily ceftriaxone plus amikacin vs. three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. Writing Committee for the International Collaboration on Antimicrobial Treatment of Febrile Neutropenia in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Apr;16(4):346-53.
63. Cometta A, Viscoli C, Castagnola E, Massimo L, Giacchino R, Gibson B, Giacchino M, Balbo L, Engelhard D, Shapiro M, Amsallem D, Estavoyer JM, Ferster A, Glauser MP. Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of the carbapenems. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Gimema Infection Program. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Aug;15(8):744-8.
64. Cometta A, Calandra T, Gaya H. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with Ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-1115
65. EORTC-IATCG. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-593
66. Cometta A, Zinner S, de Bock R, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:445-452
67. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *N Engl J Med*. 1987 Dec 31;317(27):1692-8.
68. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-1301
69. Furno P, Dionisi MS, Bucaneve G, Menichetti F, Del Favero A. Ceftriaxone versus beta-lactams with antipseudomonal activity for empirical, combined antibiotic therapy in febrile neutropenia: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2000; 8:293-301
70. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003;326:1111
71. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al, International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research Treatment of Cancer. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37:382-389

72. Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, et al. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:843-849
73. Meissner HC, Townsend T, Wenman W, Kaplan SL, Morfin MR, Edge-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Sep;22(9 Suppl):S186-92.
74. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, Meagher AK, Forrest A, Rayner CR, Schentag JJ. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol*. 2003 May;14(5):795-801.
75. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer under treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323-1332
76. Di Nubile MJ. Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 1988; 108:289-292.
77. Castagnola E, Paola D, Giacchino R, Viscoli C. Clinical and laboratory features predicting a favourable outcome and allowing early discharge in cancer patients with low-risk febrile neutropenia: a literature review. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:645-649
78. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;16:3038-3051
79. Santolaya MEA, A.M., Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19: 3415-3421
80. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:678-683.
81. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, et al. "Low Risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012-1019
82. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, et al. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909-913
83. Kern WV, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus Intravenous Empirical Antimicrobial Therapy for Fever in Patients with Granulocytopenia Who Are Receiving Cancer Chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:312-318
84. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A Double-Blind Comparison of Empirical Oral and Intravenous Antibiotic Therapy for Low-Risk Febrile Patients With Neutropenia during Cancer Chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-311
85. Paganini H, Gomez S, Ruviscky S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003;97:1775-1780

86. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000;8:2848-2852
87. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32:36-43
88. Viscoli C, Castagnola E. Planned progressive antimicrobial therapy in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 1998 Sep;102(4):879-88.
89. Marr KA. Empirical antifungal therapy--new options, new tradeoffs. *N Engl J Med.* 2002 Jan 24;346(4):278-80.
90. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia--more rational and less empirical? *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1445-7.
91. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-111
92. EORTC-IATCG. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-672
93. Girmenia C, Cimino G, Micozzi A, et al. Risk factors for nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2002;113:351
94. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Mar 11;340(10):764-71.
95. Fischer T, Heussel G, Huber C. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1152-1155
96. Patel MA, Curtis K. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1152-1155
97. Prentice HG, Kibbler CC. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1152-1155
98. Rakita R. Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1152-1155
99. Viscoli C, Castagnola E. Emerging fungal pathogens, drug resistance and the role of lipid formulations of amphotericin B in the treatment of fungal infections in cancer patients: a review. *Int J Infect Dis.* 1998-99 Winter;3(2):109-18
100. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1391-402.
101. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients a pragmatic, multicentre prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996;32A:814-820

102. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282-289
103. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med.* 1998 Dec;105(6):478-83.
104. Chandrasekar PH. Empirical antifungal therapy for persistent fever in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001 Jan 15;32(2):320-1.
105. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Reply. *Clin Infect Dis.* 2001 Feb 1;32(3):518-9.
106. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:412-422
107. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225-234
108. Ascigli S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplant: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
109. Martino P, Girmenia C, Venditti M, et al. Spontaneous pneumothorax complicating pulmonary mycetoma in patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis.* 1990;12:611-617.
110. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:453-457.
111. Leutner CC, Gieske J, Lutterbey G, Kuhl CK, Glasmacher A, Wardelmann E, Thiesen A, Schild HH. MR imaging of pneumonia in immunocompromised patients: comparison with helical CT. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 391-397.
112. Blum U, Windfuhr M, Buitrago-Tellez C, Sigmund G, Herbst EW, Langer M. Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest.* 1994 Oct;106(4):1156-61.
113. Ribaud P, Chastang C, Latge J-P, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 322-330
114. Verveji PE, Stynen D, Rijs AJ, et al. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1912-1914
115. Bretagne S, Marmorat-Khuong A, Kuentz M, et al. Serum *Aspergillus* galactomannan antigen testing by sandwich ELISA: practical use in neutropenic patients. *J Infect* 1997; 35: 7-1

116. Maeretns J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-1610
117. Maeretns J, Verhaegen J, Demuynck H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3223-32285
118. Herbrecht H, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1898-1906
119. Gangneux JP, Lavarde D, Bretagne S, Guiguen C, Gandemer V. Transient aspergillus antigenaemia: think of milk. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1251.
120. Siemann M, Koch-Dorfler M, Gaude M. False-positive results in premature infants with the Platelia Aspergillus sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Mycoses*. 1998 Nov;41(9-10):373-7.
121. Ansorg R, van den Boom R, Rath PM. Detection of Aspergillus galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses*. 1997 Dec;40(9-10):353-7.
122. Rohrllich P, Sarfati J, Mariani P, Duval M, Carol A, Saint-Martin C, Bingen E, Latge JP, Vilmer E. Prospective sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for serum galactomannan: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 Mar;15(3):232-7
123. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer*. 2001 Jan 15;91(2):311-8
124. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Garban F, Hamidfar R, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Detection of circulating Aspergillus fumigatus galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2003 May;41(5):2184-6.
125. Adam O, Auperin A, Wilquin F, Bourhis JH, Gachot B, Chachaty E. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive Aspergillus galactomannan antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 15;38(6):917-20.
126. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Van Eldere J. False-positive Aspergillus galactomannan antigen test results. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):289-90.
127. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Van Lint MT, Bacigalupo A. False-positive galactomannan platelia Aspergillus test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 15;38(6):913-6.
128. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2366-7.
129. Singh N, Obman A, Husain S, Aspinall S, Mietzner S, Stout JE. Reactivity of platelia Aspergillus galactomannan antigen with piperacillin-tazobactam: clinical implications based on achievable concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jun;48(6):1989-92.

130. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis.* 2002 Nov 1;186(9):1297-306.
131. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, Van Eldere J, Verbist L, Boogaerts M. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 1999 Oct;37(10):3223-8.
132. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood.* 2001 Mar 15;97(6):1604-10.
133. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 939–943.
134. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):641-9.
135. Castagnola E, Machetti M, Cappelli B, Molinari AC, Morreale G, Doderio P, Toma P, Faraci M. Caspofungin associated with liposomal amphotericin B or voriconazole for treatment of refractory fungal pneumonia in children with acute leukaemia or undergoing allogeneic bone marrow transplant. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Mar;10(3):255-7.
136. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M, Eldere JV. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2004 Sep;126(6):852-60.
137. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, Aoki K, Kurokawa M, Chiba S, Motokura T, Hirai H, Ogawa S. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol.* 2004 Jun;42(6):2733-41.
138. Buchheidt D, Hummel M, Schleiermacher D, Spiess B, Schwerdtfeger R, Cornely OA, Wilhelm S, Reuter S, Kern W, Sudhoff T, Morz H, Hehlmann R. Prospective clinical evaluation of a LightCycler-mediated polymerase chain reaction assay, a nested-PCR assay and a galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay for detection of invasive aspergillosis in neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2004 Apr;125(2):196-202
139. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, De Maria A, Paola D, Van Lint MT, Gualandi F, Truini M, Bacigalupo A. Aspergillus galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2002 Apr;40(4):1496-9.

140. Yera H, Sendid B, Francois N, Camus D, Poulain D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 Dec;20(12):864-70
141. Posteraro B, Valentini P, Delogu A, De RG, Boccacci S, Sanguinetti M, Nacci A, Sopo SM, Ranno O, Morace G, Fadda G. *Candida albicans* endocarditis diagnosed by PCR-based molecular assay in a critically ill pediatric patient. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(2):145-7.
142. Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU. Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *J Clin Microbiol*. 2002 Jul;40(7):2483-9.
143. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Further standardization of broth microdilution methodology for in vitro susceptibility testing of caspofungin against *Candida* species by use of an international collection of more than 3,000 clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2004 Jul;42(7):3117-9.
144. Morace G, Amato G, Bistoni F, Fadda G, Marone P, Montagna MT, Oliveri S, Polonelli L, Rigoli R, Mancuso I, La Face S, Masucci L, Romano L, Napoli C, Tato D, Buscema MG, Belli CM, Piccirillo MM, Conti S, Covan S, Fanti F, Cavanna C, D'Alo F, Pitzurra L. Multicenter comparative evaluation of six commercial systems and the national committee for clinical laboratory standards m27-a broth microdilution method for fluconazole susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol*. 2002 Aug;40(8):2953-8.
145. Martin-Mazuelos E, Peman J, Valverde A, Chaves M, Serrano MC, Canton E. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel and Etest with the NCCLS M38-A method to determine the activity of amphotericin B and itraconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Sep;52(3):365-70.
146. Castro C, Serrano MC, Flores B, Espinel-Ingroff A, Martin-Mazuelos E. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with a modified NCCLS M38-A method to determine the activity of voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *J Clin Microbiol*. 2004 Sep;42(9):4358-60.
147. Serrano MC, Ramirez M, Morilla D, Valverde A, Chavez M, Espinel-Ingroff A, Claro R, Fernandez A, Almeida C, Martin-Mazuelos E. A comparative study of the disc diffusion method with the broth microdilution and Etest methods for voriconazole susceptibility testing of *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2004 May;53(5):739-42.
148. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE Guidelines for Treatment of Candidiasis *Clin Infect Dis* 2004; 38:161–89
149. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2020-9.

150. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, Einsele H, Guth S, Heussel G, Heussel CP, Junghanss C, Kern WK, Kubin T, Maschmeyer G, Sezer O, Silling G, Sudhoff T, Szelenyi Dagger H, Ullmann AJ; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Treatment of fungal infections in hematology and oncology--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2003 Oct;82 Suppl 2:S133-40.
151. Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 1;34(5):591-9.
152. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000 Apr;30(4):696-709.
153. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, Dupont B, Roden M, Ghahramani P, Hodges M, Groll AH, Perfect JR. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Mar;21(3):240-8.
154. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, Haas A, Ruhnke M, Lode H. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002 Mar 1;34(5):563-71
155. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):408-15
156. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Piccardi M, Corvatta L, D'Antonio D, Girmenia C, Martino P, Del Favero A; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) Infection Program. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica.* 2004 Feb;89(2):207-14
157. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, Barrett J, Anaissie EJ. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Dec;45(12):3487-96.
158. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003 Oct 4;362(9390):1142-51.
159. Maertens J, Boogaerts M. Caspofungin in the treatment of candidosis and aspergillosis. *Int J Infect Dis.* 2003 Jun;7(2):94-101.
160. Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M, Schwabe D. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long-term survival. Mycoses* 1999; 42: 431-442.

161. Habicht JM, Matt P, Passweg JR, Reichenberger F, Gratwohl A, Zerkowski HR, Tamm M. Invasive pulmonary fungal infection in hematologic patients: is resection effective? *Hematol J* 2001;2(4):250-6
162. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, Berger LA, Wallesby RK, McWhinney PH, Lampe FC, Gillespie S. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 2000 Oct;31(4):859-68
163. Martino R, Lopez R, Sureda A, Brunet S, Domingo-Albos A. Risk of reactivation of a recent invasive fungal infection in patients with hematological malignancies undergoing further intensive chemo-radiotherapy. A single-center experience and review of the literature. *Haematologica* 1997;82:297–304
164. Martino R, Nomdede'u J, Alte's A, Sureda A, Brunet S, Martinez C, Domingo-Albos A. Successful bone marrow transplantation in patients with invasive fungal infections: report of four cases. *Bone Marrow Transplant* 1994;13: 265–269.
165. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis – a contraindication to marrow transplantation? *Blood* 1994;84:2811–2814.
166. Wang JT, Yao M, Tang JL, Chang SC, Hung CC. Prior invasive fungal infection is not a contraindication for subsequent allogeneic bone marrow transplantation in adult patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:4000–4001.
167. Hoover M, Morgan ER, Kletzel M. Prior fungal infection is not a contraindication to bone marrow transplant in patients with acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:268–273.
168. Dallorso S, Manzitti C, Doderio P, Faraci M, Rosanda C, Castagnola E. Uneventful outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplantation in a patient with leukemic transformation of Kostmann syndrome and long-lasting invasive pulmonary mycosis. *Eur J Haematol.* 2003 May;70(5):322-5.
169. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, Weiss MA. Refractory aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin B. *Cancer* 2003; 97: 1025-1032
170. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, Champlin R, Kantarjian H, Bodey GP, Raad II. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):292-9.
171. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal Therapy for Invasive aspergillosis *Clin Infect Dis* 2004; 39:797–802.
172. Elanjikal Z, Sorensen J, Schmidt H, Dupuis W, Tintelnot K, Jautzke G, Klingebiel T, Lehrnbecher T. Combination therapy with caspofungin and liposomal amphotericin B for invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jul;22(7):653-6.
173. Cesaro S, Toffolutti T, Messina C, Calore E, Alaggio R, Cusinato R, Pillon M, Zanesco L. Safety and efficacy of caspofungin and liposomal amphotericin B, followed by voriconazole in young patients affected by refractory invasive mycosis. *Eur J Haematol.* 2004 Jul;73(1):50-5.

174. Viscoli C. Combination for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:803–5

Tabella 1. **Procedure rivolte a prevenire l'acquisizione di microrganismi dalle persone o dall'ambiente ospedaliero (molte di queste raccomandazioni non sono mai state provate con assoluta certezza e pertanto devono essere considerate alla stregua di consigli di buon senso).**

<p>Lavaggio delle mani</p>	<p>un accurato lavaggio delle mani riduce la carica microbica sulle mani di infermiere, medici e visitatori. Si ricordi inoltre che: a) la carica batterica totale sulle mani è più alta se si portano gioielli; b) in presenza di anelli e altri tipi di gioielli può essere più difficile indossare i guanti e questi possono rompersi prima; c) le unghie artificiali possono favorire la proliferazione di batteri, specie Gram-negativi; d) è preferibile che le unghie siano corte, dal momento che la maggior parte dei batteri presenti sulle mani sono localizzati sotto e intorno alle unghie e inoltre è più difficile indossare i guanti (e più facile romperli) con le unghie lunghe. Vi è infine la possibilità che l'uso di unghie artificiali e dello smalto possa scoraggiare un lavaggio energico delle mani.</p> <p>In presenza di umidità intorno ai lavandini si è notato un netto aumento della colonizzazione batterica, specie da Pseudomonas, con il rischio di contaminazione delle mani del personale di assistenza. Anche i contenitori per le sostanze utilizzate per il lavaggio delle mani possono essere colonizzati da potenziali patogeni (si tratta soprattutto di Gram-negativi e in particolar modo Pseudomonas).</p> <p>L'acqua delle docce è risultata poi essere importante veicolo per la diffusione di legionellosi e l'aspergillosi: in entrambi i casi è necessaria la contaminazione dell'acqua e l'infezione viene acquisita mediante inalazione del patogeno "aerosolizzato" dai dispositivi per la doccia</p> <p>utilizzare clorexidina alcolica per la disinfezione delle mani dopo ogni contatto con il paziente</p>
<p>Controllo dei visitatori</p>	<p>Il numero di visitatori ammessi dovrebbe essere ristretto in modo tale che il personale in assistenza possa compiere i dovuti controlli circa la presenza di infezioni a carico delle vie respiratorie e possa svolgere una adeguata istruzione circa la necessità di lavare le mani e gli altri presidi di barriera.</p> <p>Non dovrebbero esistere restrizioni per le visite legate all'età, ma si raccomanda di non far entrare o di non far venire a contatto con i pazienti soggetti che: 1) presentano segni di infezione a carico delle alte vie respiratorie, sindrome influenzale, 2) abbiano avuto recentemente esposizione a malattia infettiva, 3) abbiano un herpes zoster anche in una zona coperta da vestiti 4) abbiano presentato un esantema varicelliforme o</p>

	<p>siano stati sottoposti a vaccinazione anti varicella nelle 6 settimane precedenti 5) abbiano ricevuto vaccinazione antipolio con virus attenuato nelle 3-6 settimane precedenti.</p>
<p>Camere di degenza</p>	<p>evitare il sovraffollamento dei reparti e delle stanze riservate</p> <p>E' auspicabile che un paziente che debba essere sottoposto a chemioterapia antitumorale con un rischio potenziale, anche se non sempre quantificabile, di immunosoppressione grave, venga sistemato in una stanza singola con bagno e che la porta della stanza rimanga chiusa, ma tutto ciò è dettato semplicemente dal comune buon senso. Nel caso in cui una stanza singola non fosse disponibile, due pazienti potrebbero comunque dividere la stessa stanza, una volta accertata l'assenza in entrambi di malattie trasmissibili o di patogeni resistenti agli antibiotici.</p> <p>Le camere dovrebbero inoltre essere provviste di aria condizionata con frequenza di scambi d'aria ≥ 12/ora e a pressione positiva (gradiente interno-esterno > 2.5 Pa), con impianti provvisti di filtri HEPA, capaci di trattenere particelle di diametro fino a 0.3 micron, con camere, finestre sigillate e apparecchiature elettroniche spolverate correttamente (disinfezione a umido utilizzando possibilmente panni monouso). Il ruolo ulteriore della presenza di flusso laminare non è chiaramente stabilito. In caso di utilizzo di filtri HEPA portatili questi devono essere piazzati il più possibile al centro delle camere per facilitare il corretto ricambio dell'aria. L'uso di queste camere è assolutamente necessario per i pazienti ad alto rischio di micosi, ma potrebbe essere raccomandabile per tutti i soggetti che ricevano chemioterapia.</p> <p>L'arredamento delle camere dovrebbe essere di facile pulizia. La pulizia delle camere dovrebbe essere effettuata 1 volta al giorno, le superfici piane dovrebbero essere pulite con panni e spolverini inumiditi con sostanze detergenti e disinfettanti; la pulizia dovrebbe essere estesa periodicamente anche alle pareti, rivestite per tale scopo, se possibile, da vernici antibatteriche e non traspiranti o meglio da materiale plastico o PVC. I pazienti dovrebbero evitare aree in cui si eseguono aspirazioni (porte chiuse quando si esegue aspirazione del corridoio centrale). In caso siano presenti controsoffitti queste zone dovrebbero essere pulite ed aspirate regolarmente (in assenza dei pazienti) per evitare la proliferazione di spore fungine. Per i soggetti sottoposti a</p>

	<p>trapianto di cellule staminali autologhe o a chemioterapia per leucemia o tumore solido l'isolamento in camere filtrate non è strettamente necessario, ma raccomandabile.</p> <p>.Diversi microrganismi sono in grado di riprodursi nell'acqua, e acqua e ghiaccio sono stati fonte di epidemie infettive in ambito ospedaliero.</p>
Piante, aree gioco e giocattoli	<p><u>Piante e fiori</u> possiedono una propria carica batterica che, è stato dimostrato, è in grado di provocare infezioni nei pazienti immunocompromessi; inoltre le piante, i fiori e l'acqua contenuta nei vasi possono essere contaminati dai patogeni ospedalieri. Il numero di colonie presenti nell'acqua dei vasi cresce progressivamente nel tempo e le mani del personale sanitario possono essere temporaneamente contaminate mentre cambiano l'acqua dei vasi e quindi divenire una potenziale fonte di infezione. Di conseguenza fiori e piante dovrebbero essere vietati nei reparti oncologici.</p> <p>Per quanto riguarda le <u>aree di gioco</u>, queste dovrebbero essere pulite e disinfettate circa 1 volta/settimana e al bisogno. In queste aree dovrebbero essere ammessi solo giochi e video di facile pulizia e disinfezione.</p> <p>I <u>giocattoli</u> di pezza e gomma morbida, peluche e abiti dovrebbero essere lavati ad alta temperatura in acqua o a secco circa 1 volta/settimana e al bisogno. I giocattoli in plastica dura dovrebbero essere lavati giornalmente in lavastoviglie o in lavatrice ad alte temperature oppure in acqua e sapone, immersi in una soluzione disinfettante per 10-20 minuti, risciacquati e lasciati asciugare all'aria</p>
Cibi	<p>In linea di principio il paziente dovrebbe ricevere esclusivamente cibi cotti possibilmente in confezioni singole sigillate.</p> <p>Per la preparazione a domicilio si raccomanda sempre accurato lavaggio delle mani, degli utensili e delle superfici di lavoro. I cibi devono essere cotti e se non destinati a rapido consumo devono essere suddivisi in piccole aliquote per un più rapido raffreddamento. La refrigerazione deve avvenire entro 2 ore dalla cottura, eliminando i cibi rimasti fuori dal frigorifero per un tempo superiore. I cibi refrigerati devono essere riscaldati ad elevate temperature. Si consiglia di congelare le carni per almeno 24-48 ore prima di consumarle. Si scoraggia il consumo di cibi (verdure comprese) crudi. Evitare il consumo di uova crude o poco cotte (ad es. alla coque, solo sode e dopo lunga bollitura) e latte non pastorizzato.</p> <p>Frutta e verdura fresche contengono diverse specie di bacilli Gram-negativi quali Pseudomonas aeruginosa,</p>

	<p>Escherichia coli e Klebsiella spp spesso anche con alte cariche batteriche (fino a >1000 colonie per grammo di cibo), come parte della loro flora naturale. Si è visto che gli organismi che colonizzano la frutta e la verdura possono colonizzare il tratto gastroenterico di pazienti neutropenici dopo l'ingestione, dando luogo a malattie invasive. Pertanto la frutta deve essere sempre lavata e sbucciata. Evitare dolci e gelati di fabbricazione artigianale (accettabile una preparazione domestica estemporanea, purché eseguita secondo le precedenti raccomandazioni). Si consiglia di bere bevande provenienti da confezioni sigillate. evitando se possibile di bere l'acqua del rubinetto. Si possono consumare bevande gassate e non, prodotte dal commercio in confezioni monouso, succhi di frutta in confezioni che non devono essere refrigerate fino all'apertura (pack). Nei limiti del possibile i pazienti in trattamento antitumorale non dovrebbero bere (o lavarsi i denti con) acqua di rubinetto né ghiaccio ottenuto dalla stessa.</p>
Lavori edilizi.	<p>I lavori edilizi sono stati spesso associati alla comparsa di cluster epidemici di aspergillosi in ambito ospedaliero. Tuttavia si deve rammentare che la possibilità di acquisizione di funghi filamentosi può avvenire anche al di fuori dell'ospedale, nei periodi di soggiorno a domicilio e pertanto alcune misure comportamentali dovrebbero essere mantenute durante tutto il periodo a rischio.</p> <p><u>Presenza di lavori edilizi in ospedale.</u> I filtri HEPA, se ben monitorati, sono in grado di impedire l'ingresso di spore in presenza di demolizioni o lavori all'aperto. In presenza di demolizioni o lavori all'aperto si consiglia comunque di controllare frequentemente i filtri. Qualora possibile pazienti, visitatori e personale in assistenza dovrebbero evitare aree in cui siano in corso lavori edilizi. In caso di lavori all'interno, le aree interessate dovrebbero essere sigillate ermeticamente, per tenerle separate dalle aree di degenza dei malati emato-oncologici ad alto rischio. Se non è possibile creare barriere efficaci i pazienti dovrebbero essere spostati e riportati nell'area solo al termine dei lavori e dopo adeguata pulizia. In caso siano presenti controsoffitti queste zone dovrebbero essere pulite ed aspirate regolarmente per evitare la proliferazione di spore fungine. Anche il traffico pedonale all'interno dell'ospedale dovrebbe essere indirizzato in modo da evitare le aree di lavori al fine anche di ridurre la continua apertura e chiusura di porte che può causare ingresso di polvere nelle aree riservate ai pazienti. Se possibile si dovrebbero dedicare ai lavori zone, corridoi, uscite e ascensori in cui i pazienti o i visitatori o il personale in assistenza non dovrebbero transitare. Il personale addetto ai</p>

	<p>lavori edilizi dovrebbe evitare tutte le altre aree quando in abiti da lavoro. Qualora i pazienti debbano per forza attraversare aree con lavori edilizi dovrebbero indossare maschere filtrate (come quelle usate per la protezione dalla tubercolosi) che sono in grado di bloccare le spore di <i>Aspergillus</i>. Qualora fosse necessario riparare infiltrazioni d'acqua nelle zone di degenza (ad esempio da lavandino rotto) è necessario eseguire questi lavori con la massima urgenza e comunque entro 72 ore dalla segnalazione per evitare la proliferazione di muffe nell'umidità. Qualora le riparazioni fossero ritardate si deve presumere che il materiale edilizio contenga miceti e quindi si deve trattare di conseguenza. Le aree di nuova costruzione o in cui sono stati fatti lavori di rinnovamento dovrebbero essere accuratamente pulite e disinfettate prima dell'ingresso dei pazienti. Si raccomanda anche l'aspirazione dei controsoffitti e di controllare la pressione nelle camere, la direzione dei flussi d'aria e l'efficienza dei filtri prima dell'ammissione dei pazienti.</p> <p><u>Lavori edilizi a domicilio del paziente.</u> A domicilio i pazienti dovrebbero evitare di respirare polveri e fumi di qualunque genere. In particolare, dovrebbero essere istruiti a evitare le aree con lavori edilizi anche quando sono a domicilio e gli ambienti con fumatori. Per quanto riguarda la necessità di lavori edilizi all'interno dell'abitazione del paziente valgono le stesse raccomandazioni fornite per l'ospedale. I pazienti dovrebbero essere istruiti a evitare le aree con lavori edilizi anche quando sono a domicilio e gli ambienti con fumatori.</p>
Animali domestici	<p>I pazienti leucemici o trapiantati possono essere a rischio per infezioni trasmesse da animali domestici. Si consiglia comunque di mantenere gli animali in buona salute (controlli veterinari frequenti) e di evitare contatti con animali malati. E' sempre raccomandato l'accurato lavaggio delle mani dopo contatto del paziente con animali e in caso di contatto con gabbie, vasche per pesci o escrementi di animali per pulizia si consiglia l'uso di guanti. Si consiglia inoltre di evitare le aree con stormi di uccelli e loro escrementi.</p>
Decontaminazione di cute e mucose	<p>Comprende l'uso di detergenti e/o disinfettanti, la pulizia della bocca e le irrigazioni vaginali. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta all'igiene orale e alla pulizia degli orifizi e delle pieghe cutanee</p>
Dispositivi di protezione individuale (mascherine)	<p>Questi dispositivi (oltre che dal personale di assistenza) vengono spesso indossate dai pazienti, specie al di fuori dell'ambiente ospedaliero. È necessario sottolineare che nella maggior parte dei casi la loro efficacia è puramente "psicologica" in quanto molti tra i dispositivi più usati (le mascherine di carta, ad esempio), hanno</p>

	<p>un basso potere filtrante che per giunta dura poche decine di minuti. Decisamente più utili sono invece le maschere in materiale plastico che aderiscono alla bocca e al naso e le maschere con filtri (tipo quelle in uso per l'assistenza a pazienti con tubercolosi bacillifera). Questi dispositivi sono in grado di filtrare le spore di <i>Aspergillus</i> per un periodo abbastanza prolungato (qualche ora), ma proprio a causa delle loro capacità filtranti sono più "faticose" da indossare, specie in pazienti con problemi respiratori. In questo senso, pertanto, i dispositivi di protezione individuale per i pazienti dovrebbero essere utilizzati solamente in condizioni particolari (necessità ad esempio di attraversare zone ricche di polvere con probabile presenza di miceti) e per tempi non prolungati, cercando poi di evitare il contatto con sorgenti di rischio, piuttosto che di far indossare le maschere.</p>
Uso di guanti	<p>Per ovvie ragioni si dovrebbero sempre indossare i guanti quando si effettuano manipolazioni dei fluidi corporei dei pazienti e nel caso di pazienti affetti da malattie trasmissibili per contatto attraverso lesioni cutanee (es. infezioni da virus Varicella-Zoster). In ogni caso l'uso dei guanti non è in grado di sostituire un energico lavaggio delle mani per quanto riguarda la prevenzione della colonizzazione del paziente con i patogeni provenienti dall'ambiente ospedaliero. Infatti la qualità dei guanti può variare sensibilmente, con percentuali di permeabilità riportate tra il 4% e il 63% per i guanti di vinile e tra il 3% e il 52% per quelli di lattice. La carica batterica complessiva sulla superficie delle mani aumenta dopo aver indossato i guanti a lungo, a causa dell'aumento dell'umidità dovuto alla traspirazione per cui è necessario cambiarli spesso e lavarsi le mani dopo aver tolto i guanti. I guanti dovrebbero essere sempre indossati durante le manipolazioni dei fluidi corporei, delle secrezioni e nell'assistere i pazienti infettati o contaminati da organismi resistenti.</p>
Colture di controllo relative al personale e all'ambiente	<p>L'acqua e i rubinetti possono venire contaminati con facilità dai microrganismi presenti nell'ospedale e il personale sanitario può essere colonizzato da microrganismi potenzialmente dannosi. Per questo si è ritenuto di consigliare l'effettuazione di controlli periodici sulla flora endogena del personale sanitario e dell'ambiente (colture dai lavabi, tamponi faringei, coproculture, ecc.). Il costo di queste procedure, se effettuate periodicamente, senza un'indicazione clinica ed epidemiologica e senza la consapevolezza del fatto che le precauzioni standard, se applicate, sono in grado di prevenire in (quasi) tutti i casi la trasmissione dei</p>

	<p>microrganismi dal personale e dall'ambiente, si sconsiglia pertanto l'uso routinario delle colture di controllo sull'ambiente e sul personale. Può essere utile eseguire colture di controllo solo nel caso in cui le misure di controllo di tipo epidemiologico abbiano individuato un cluster di episodi infettivi dovuti a specifici microrganismi.</p> <p>Il personale in assistenza dovrebbe essere vaccinato contro le infezioni più comuni e i soggetti con infezioni a trasmissione aerea in atto dovrebbero essere allontanati dall'assistenza.</p> <p>Un controllo dello stato immunitario nei confronti di infezioni prevenibile mediante vaccino (per esempio morbillo, parotite e varicella) dovrebbe essere effettuato nei conviventi (fratelli e genitori) e i soggetti negativi vaccinati</p>
Uso appropriato del materiale per infusione endovenosa e dei cateteri venosi centrali	<p>Tutte le infusioni endovenose dovrebbero essere preparate da personale addestrato, in condizioni sterili, poco prima della somministrazione.</p> <p>Maneggiare il catetere venoso centrale secondo procedure sterili e standardizzate è della massima importanza ai fini della prevenzione della colonizzazione e della conseguente infezione: i cateteri venosi non dovrebbero mai essere toccati con le mani nude.</p> <p>È fondamentale un controllo costante delle procedure eseguite dal personale ospedaliero e una corretta istruzione e controllo delle persone (spesso i genitori) che eseguono le procedure di manutenzione a domicilio</p>
	isolare i pazienti colonizzati o infetti in una stanza riservata o, se si tratta di più pazienti, unificare l'assistenza in una sezione del reparto
	effettuare una pulizia aggiuntiva del pavimento e dell'ambiente utilizzando acqua calda e detersivi
	<p>per i pazienti con <i>Clostridium difficile</i>, effettuare una pulizia supplementare dell'ambiente del reparto (compresi i pavimenti, le superfici orizzontali, la macchina per il lavaggio delle padelle, i gabinetti e le attrezzature mediche comuni) con detergente a base di ipoclorito allo 0.1%</p> <p>per i pazienti con infezioni da Gram-negativi multiresistenti: le parti umide dell'attrezzatura per la respirazione (come i tubi per la ventilazione), gli atomizzatori e gli umidificatori vengono facilmente contaminati da questi patogeni ed è quindi importante seguire una corretta procedura di decontaminazione e</p>

	procedere ad una completa asciugatura prima dell'uso su altri pazienti.
	una politica generale di restrizione dell'uso di vancomicina, teicoplanina, cefalosporine di 3° generazione, carbapenemici e chinoloni, che andrebbero limitati ad alcune indicazioni ben definite, nelle prescrizioni di antibiotici all'interno (e possibilmente anche all'esterno) dell'ospedale
	Per le attrezzature utilizzate nel reparto si dovrebbe usare, quando possibile, la disinfezione a caldo effettuare una pulizia aggiuntiva del pavimento e dell'ambiente utilizzando acqua calda e detergenti
	Tutti i servizi comuni come gabinetti, bagni, ecc. devono essere puliti quotidianamente e tenuti asciutti; in genere non è necessario utilizzare disinfettanti ambientali, sono sufficienti i normali detergenti e l'acqua calda. Inoltre è importante controllare il reparto, le cucine del reparto, i sondini nasogastrici, i farmaci per os nelle confezioni aperte, i disinfettanti e le attrezzature "umide" che vanno a diretto contatto con uno o più pazienti; ispezionare le macchine per la pulizia della padelle, le attrezzature mediche con i relativi gel e liquidi, la gestione delle attrezzature delle stanze e la zona di preparazione per la nutrizione parenterale; si deve fare una stima dei disinfettanti e delle attrezzature disponibili per l'isolamento dei quali deve essere controllata la disponibilità per quanto riguarda i camici in plastica monouso, i guanti monouso e la clorexidina alcolica per la disinfezione delle mani
	A questo proposito vale la pena di segnalare un ultimo problema: quello delle resistenze a disinfettanti ed antisettici, che si riferiscono a ceppi batterici che non sono uccisi, o quanto meno inibiti, dalle concentrazioni di queste sostanze usate normalmente nella pratica. La resistenza nei confronti di queste sostanze può essere intrinseca o acquisita (come per gli antibiotici). Per quanto riguarda le resistenze intrinseche i micobatteri ed alcuni bacilli Gram-negativi (come ad esempio Pseudomonas e Proteus) presentano una ridotta permeabilità (sia intrinseca, sia in base alla produzione di biofilms) ai sali di ammonio quaternario, alla clorexidina e allo iodio, mentre le resistenze acquisite (nei confronti degli stessi composti e ai composti mercuriali) possono essere dovute sia a modifiche della membrana esterna (Gram-negativi), sia alla produzione di enzimi detossificanti, sia a meccanismi di efflusso (cocchi Gram-positivi multiresistenti e bacilli Gram-negativi). Un problema aperto è quello della possibilità di resistenze concomitanti ad antibiotici, disinfettanti ed antisettici.

Un problema aperto è quello della possibilità di resistenze concomitanti ad antibiotici, disinfettanti ed antisettici.

Non vi sono dimostrazioni che ceppi multiresistenti di stafilococchi o enterococchi presentino una ridotta sensibilità ad antisettici e disinfettanti, per cui non sono raccomandate particolari strategie per l'uso di questi composti in presenza di batteri Gram-positivi multiresistenti.

Per altro sono state descritte infezioni da Gram-negativi dovute a patogeni con resistenza multipla agli antibiotici e contemporaneamente resistenti a clorexidina e sali di ammonio quaternario. Alcuni disinfettanti (soprattutto triclosan e benzalconio cloruro) a basse concentrazioni (inferiori a quelle utilizzate nella pratica) sono addirittura risultati in grado di selezionare patogeni (*E.coli*, *S.aureus*) con vari livelli di resistenza agli antibiotici.

Tabella 2. Raccomandazioni per la profilassi primaria antibatterica e antimicotica (4,7,14)

Pazienti con neutropenia attesa inferiore ai 7 giorni:

Tipo di paziente	Profilassi antibatterica	Profilassi antifungina
Neutropenia attesa o paziente con tumore solido < 7 giorni	Nessuna	Nessuna
Paziente con leucemia acuta o linfoma non-Hodgkin con neutropenia attesa > 7 giorni, e/o in trattamento con antraciline, e/o con ara-c ad alte dosi	Per tutta la durata della neutropenia Amoxicillina clavulanato 50 mg/kg (massimo 2 g) in 2 sottodosi per os	Per tutta la durata della neutropenia Fluconazolo 6 mg/kg (massimo 400 mg) in dose unica giornaliera per os
Paziente sottoposto a trapianto di midollo osseo allogenico	Nessuna	Fino la giorno +100 dal trapianto Fluconazolo 6 mg/kg (massimo 400 mg) in dose unica giornaliera per os itraconazolo; 2.5 mg/kg ogni 12 ore di soluzione orale, a stomaco vuoto monitorando i livelli ematici che devono essere mantenuti al di sopra di 0.5 µg/ml in caso di livelli inferiori, somministrare 2.5 mg/kg ogni 8 ore

Tabella 3. Fattori associati con bassa probabilità di presenza di infezione o con decorso clinico non complicato in pazienti emato-oncologici con neutropenia febbrile.

	Parametri derivati da una revisione della letteratura (77, 81,82)	MASCC score (78)		Score pediatrico (60,79,80)
		Parametri clinici	punteggio	Parametric clinici
Dati clinici disponibili al momento della comparsa di febbre in corso di neutropenia o subito dopo la visita/ricovero in ospedale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Assenza di complicanze mediche maggiori (ad es. ipo/ipertensione, disfunzione epatica, renale, cardiaca, polmonare) ➤ Assenza di diarrea, vomito, difficoltà alla deglutizione ➤ Assenza di alterazioni dello stato di coscienza, di segni neurologici focali o di compressione del midollo spinale ➤ Assenza di sanguinamento incontrollato ➤ Paziente non ospedalizzato da almeno 48 ore prima dell'episodio ➤ Presenza di catetere venoso centrale funzionante ➤ Impressione clinica di assenza di malattia o di sintomi moderati ➤ Malattia di base controllata ➤ Neutropenia di durata inferiore ai 10-15 giorni ➤ Più di 7 giorni trascorsi dalla data dell'ultima chemioterapia ➤ Età > 1 anno e < 65 anni 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Impressione di malattia: sintomi assenti o lievi ➤ Assenza di ipotensione ➤ Assenza di malattia polmonare cronica ostruttiva ➤ Diagnosi di tumore solido o assenza di pregressa infezione micotica ➤ Assenza di disidratazione ➤ Paziente non ricoverato ➤ Impressione di malattia: sintomi moderati ➤ Età < 60 anni 	<p>5</p> <p>5</p> <p>4</p> <p>4</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>2</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ipotensione ➤ leucemia in recidiva ➤ ≤ 7 giorni dalla data dell'ultima chemioterapia
Dati di laboratorio disponibili dopo la	<ul style="list-style-type: none"> ➤ conta dei granulociti > 100/□L e che si suppone in aumento nei prossimi 2 giorni 			<ul style="list-style-type: none"> ➤ piastrine ≤ 50000/□L ➤ proteina C-reattiva ≥ 90 mg/L

visita/ricovero ospedale	in ➤ conta dei monociti > 100/□L ➤ ematocrito > 15%; ➤ conta piastrinica > 50,000-75,000/□L e che si suppone in aumento nei prossimi 2 giorni ➤ proteina C-reattiva < 50-90 mg/L ➤ radiografia del torace normale			
-----------------------------	--	--	--	--

Tabella3 (cont.)

<p>Note e valutazione del rischio</p>		<p>Il punteggio attribuito alla variabile “impressione di malattia” non è cumulative.il massimo punteggio teorico ottenibile è pertanto 26</p>	<p>Paziente a basso rischio: punteggio ≥ 21</p>	<p>Paziente a basso rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • assenza di tutti i parametri • presenza di 1 sola delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> 1. ≤ 7 giorni dalla data dell'ultima chemioterapia_ <p><u>oppure</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 2. piastrine $\leq 50000/\square L$ <p>Paziente ad alto rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • presenza di 1 delle seguenti condizioni: <ol style="list-style-type: none"> 1. ipotensione 2. leucemia in recidiva 3. preteina C-reattiva ≥ 90 mg/L <p><u>oppure</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • presenza concomitante di 2 o più tra tutti i parametri identificati
---------------------------------------	--	--	---	---

Tabella 4. Posologia e modalità di somministrazione dei farmaci proposti per la terapia empirica iniziale della febbre in bambini neutropenici con malattia neoplastica e.v. ed os (4)

Antibiotico	Dosa giornaliera (mg/kg)	Numero di dosi giornaliere	Dose massima giornaliera (mg)
Terapia endovenosa			
Amikacina	20	1	1500
Ceftriaxone	80	1	2000
Ceftazidime	100	3	6000
Cefepime	150	3	6000
Piperacillina-Taxobactam	300	4	16000
Imipenem – Cilastatina	80	4	4000
Meropenem	60	3	3000
Vancomicina	40	2	2000
Teicoplanina	10	1 (3 dosi a distanza di 12 ore il primo giorno, quindi 1 dose ogni 24 ore)	600
Terapia orale			
Amoxicillina-clavulanato (dose indicata sull'amoxicillina)	50	2-3	3000

Ciprofloxacina	30	2-3	1500
Cefixime	8	1-2	400

•

Tabella 5. farmaci per il trattamento delle micosi

Farmaco	Dosa giornaliera	Numero di sottodosi giornaliere
Anfotericina B desossicolato	<u>e.v.</u> 1-1,5 mg/kg	1
Anfotericina B liposomiale	<u>e.v.</u> 3-5 mg/kg	1
Itraconazolo	<u>e.v.</u> 400 mg per i primi 2 giorni	2
	e poi 200 mg al giorno;	1
	<u>per os</u> 400 mg/die soluzione orale	1-2
Voriconazolo	<u>e.v.</u> 12 mg/kg e.v. il primo giorno; 8 mg/kg a seguire	2
	<u>per os</u>	
	pazienti di peso < 40 kg: 400 mg il primo giorno; 200 mg/die a seguire	2
	pazienti di peso ≥ 40 kg: 800 mg il primo giorno; 400 mg/die a seguire	2
Caspofungina	<u>e.v.</u>	
	<p data-bbox="580 1129 1565 1173">pazienti con superficie corporea < 1 m²: 70 mg/m² il primo giorno;</p> <p data-bbox="580 1173 1565 1216">50 mg/m² die a seguire</p> <p data-bbox="580 1216 1565 1259">pazienti con superficie corporea ≥ 1 m²: 70 mg il primo giorno;</p> <p data-bbox="580 1259 1565 1302">50 mg/die a seguire</p>	<p data-bbox="1565 1129 2029 1173">1</p> <p data-bbox="1565 1173 2029 1216"></p> <p data-bbox="1565 1216 2029 1259">1</p> <p data-bbox="1565 1259 2029 1302"></p>



Figura 1. Profilassi antimibatterica ed antimicotica (per maggiori dettagli vedi testo)

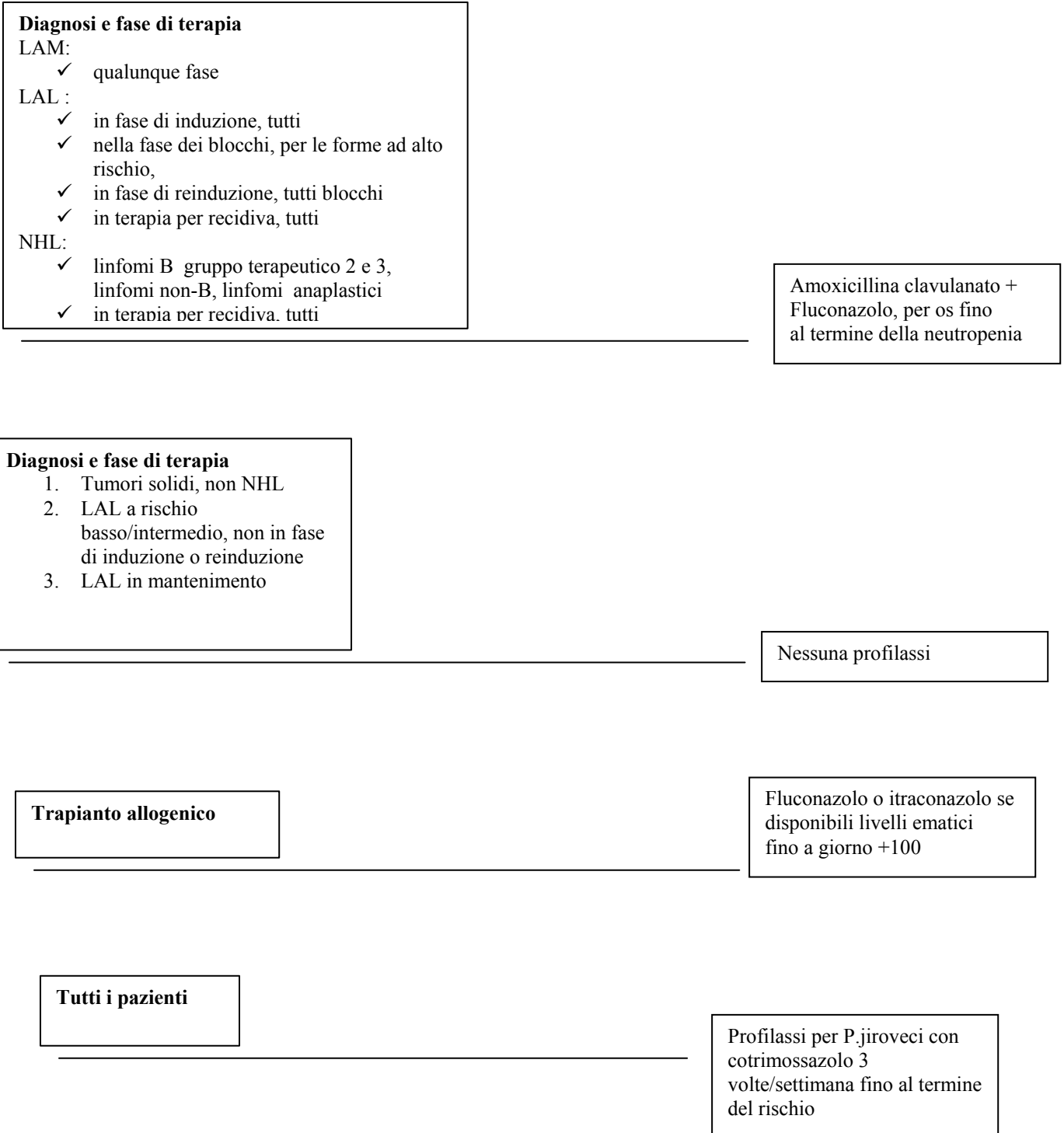


Figura 2. Gestione della neutropenia febbrile (per maggiori dettagli vedi testo)

