

Malattie Infettive — Guida allo Studio

MEP 2491 Malattie Infettive, Università degli Studi di Padova

Prof. Russell E. Lewis

2026-06-17

Table of contents

1	Come Utilizzare Questa Guida	3
2	Principi di Terapia Antibiotica	3
2.1	Meccanismi d’Azione	3
2.2	Farmacocinetica e Farmacodinamica (PK/PD)	3
2.2.1	Uccisione tempo-dipendente (-lattamici)	4
2.2.2	Uccisione concentrazione-dipendente (aminoglicosidi)	4
2.2.3	Uccisione AUC-dipendente (fluorochinoloni, vancomicina)	4
2.3	Test di Sensibilità Antimicrobica	4
2.3.1	Breakpoint e Interpretazione	4
2.4	Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci (TDM)	5
2.5	Punti Chiave da Ricordare	5
3	Allergie agli Antibiotici	5
3.1	Classificazione Immunologica (Gell e Coombs)	5
3.2	Allergia alla Penicillina	6
3.2.1	Epidemiologia	6
3.2.2	Reattività Crociata	6
3.2.3	Strategie di De-labeling (Rimozione dell’Etichetta)	6
3.3	Reazioni Avverse Gravi ai Farmaci	7
3.3.1	Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e Necrolisi Epidermica Tossica (TEN)	7
3.3.2	DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	7
4	Ospite Immunocompromesso e Rischio Infettivo	7
4.1	Stato Netto di Immunosoppressione	7
4.2	Prevalenza dell’Immunocompromissione	7
4.3	Componenti della Difesa Immunitaria	7
4.3.1	Immunità Innata	7
4.3.2	Immunità Adattativa	8
4.4	Difetti Immunitari e Patogeni Associati	8
4.5	Terapie Mirate e Rischio Infettivo	8
4.6	Tipi di Trapianto e Onere Immunosoppressivo	9
4.7	Tempistica delle Infezioni Post-Trapianto	9
4.8	Strategie di Prevenzione	9
4.8.1	Screening Pre-Immunosoppressione	9
4.8.2	Profilassi Antimicrobica — Schema Riassuntivo	10
4.8.3	Profilassi Anti-CMV: Strategia Universale vs. Preemptiva	10

4.8.4	Vaccinazione	10
5	Neutropenia Febrile	11
5.1	Definizioni	11
5.2	Segni Clinici Attenuati nella Neutropenia	11
5.3	Fonti e Patogenesi dell’Infezione	11
5.3.1	Barriera Mucosa Intestinale	11
5.3.2	Cateteri Venosi Centrali	11
5.4	Sequenza delle Infezioni Durante la Neutropenia	11
5.5	Rischio per Tipo di Neoplasia	12
5.6	Stratificazione del Rischio	12
5.6.1	Punteggio MASCC	12
5.6.2	Punteggio CISNE	12
5.7	Strategia Terapeutica Empirica	13
5.7.1	Strategia di Escalation (paziente stabile, basso rischio MDR)	13
5.7.2	Strategia di De-escalation (paziente instabile o colonizzazione MDR)	13
5.7.3	Uso dei Glicopeptidi (Copertura MRSA)	13
5.7.4	Durata della Terapia	14
5.8	Profilassi	14
5.8.1	Profilassi Antibatterica	14
5.8.2	Profilassi Antifungina	14
5.8.3	Profilassi Anti-PCP	14
5.8.4	Profilassi Antivirale	14
6	Infezioni Fungine Invasive	15
6.1	Panoramica e Impatto Globale	15
6.1.1	Lista dei Patogeni Fungini Prioritari dell’OMS (2022)	15
6.2	Farmaci Antifungini — Meccanismi d’Azione	15
6.3	Spettro di Attività Antifungina	15
6.4	Candidiasi Invasiva	16
6.4.1	Epidemiologia e Fattori di Rischio	16
6.4.2	Diagnosi	16
6.4.3	Trattamento	16
6.5	Criptococchi	17
6.5.1	Epidemiologia	17
6.5.2	Fattori di Virulenza	17
6.5.3	Diagnosi	17
6.5.4	Trattamento (Regime AMBITION — Preferito)	17
6.5.5	Gestione dell’Ipertensione Endocranica	18
6.6	Aspergillosi Invasiva	18
6.6.1	Fattori di Rischio	18
6.6.2	Progressione Temporale dell’Aspergillosi Angioinvasiva	18
6.6.3	Diagnosi	18
6.6.4	Trattamento	18
6.6.5	Resistenza agli Azoli	19
6.7	Mucormicosi	19
6.7.1	Fattori di Rischio	19
6.7.2	Presentazione Clinica	19
6.7.3	Diagnosi	19
6.7.4	Trattamento — I Tre Pilastri	20
6.7.5	Prognosi	20

7 Tossicità dei Farmaci Antifungini	20
7.1 Amfotericina B	20
7.2 Azoli	20
7.2.1 Interazioni Farmacologiche degli Azoli	20
8 Dosaggi di Riferimento Rapido degli Antifungini	21

[Scarica la versione PDF](#)

1 Come Utilizzare Questa Guida

Questa guida sintetizza i concetti chiave delle lezioni e dei capitoli relativi a cinque argomenti fondamentali del corso MEP 2491 Malattie Infettive. Utilizzatela come complemento alle slide delle lezioni e ai materiali completi disponibili sul sito del corso.

Argomenti trattati:

1. Principi di terapia antibiotica
2. Allergie agli antibiotici
3. Ospite immunocompromesso e rischio infettivo
4. Neutropenia febbrile
5. Infezioni fungine invasive

2 Principi di Terapia Antibiotica

2.1 Meccanismi d'Azione

Gli antibiotici agiscono su processi essenziali della cellula batterica:

Bersaglio	Meccanismo	Classi di Antibiotici
Parete cellulare	Inibizione della sintesi del peptidoglicano	-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi), glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina)
Sintesi proteica	Inibizione dei ribosomi batterici (30S o 50S)	Aminoglicosidi, macrolidi, tetraciclina, linezolid, clindamicina
Acidi nucleici	Inibizione della DNA-girasi o della RNA-polimerasi	Fluorochinoloni, rifampicina
Metabolismo dei folati	Inibizione della sintesi dell'acido folico	Trimetoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX)
Membrana cellulare	Destabilizzazione della membrana batterica	Polimixine (colistina), daptomicina

2.2 Farmacocinetica e Farmacodinamica (PK/PD)

L'efficacia degli antibiotici dipende dalla relazione tra le concentrazioni del farmaco e la concentrazione minima inibente (MIC) del patogeno. Esistono tre parametri PK/PD fondamentali:

2.2.1 Uccisione tempo-dipendente (-lattamici)

- L'efficacia dipende dalla **durata** in cui la concentrazione libera del farmaco supera la MIC ($fT > MIC$)
- Strategia ottimale: infusione prolungata o continua
- Esempio: meropenem 1-2 g ogni 8 ore in infusione prolungata (3-6 ore)

2.2.2 Uccisione concentrazione-dipendente (aminoglicosidi)

- L'efficacia dipende dal **rapporto picco/MIC** (C_{max}/MIC)
- Strategia ottimale: somministrazione in dose unica giornaliera
- Esempio: gentamicina 5-7 mg/kg una volta al giorno

2.2.3 Uccisione AUC-dipendente (fluorochinoloni, vancomicina)

- L'efficacia dipende dall'**esposizione totale** (AUC/MIC)
- Strategia: ottimizzare la dose giornaliera totale

Punto Chiave per lo Studio

Abbinare sempre il parametro PK/PD alla classe di antibiotico — questo determina la strategia di dosaggio ottimale. Non è sufficiente conoscere la MIC: fattori dell'ospite (funzionalità renale, legame proteico, sede dell'infezione) influenzano se il farmaco raggiunge concentrazioni efficaci nel sito d'infezione.

2.3 Test di Sensibilità Antimicrobica

I metodi principali includono:

- **Diffusione su disco (Kirby-Bauer)**: misura il diametro dell'alone di inibizione
- **Microdiluizione in brodo**: determina la MIC esatta
- **Sistemi automatizzati**: VITEK, Phoenix — ampiamente usati nei laboratori clinici
- **E-test**: striscia a gradiente che fornisce la MIC su piastra

2.3.1 Breakpoint e Interpretazione

I breakpoint EUCAST (standard europeo) classificano i microrganismi come:

Categoria	Significato
S (Sensibile)	Elevata probabilità di successo terapeutico con dosaggio standard
I (Sensibile con aumentata esposizione)	Successo probabile con dosaggio ottimizzato (dose più alta o infusione prolungata)
R (Resistente)	Elevata probabilità di fallimento terapeutico

Nota Clinica

I breakpoint clinici EUCAST differiscono dai valori di cutoff epidemiologico (ECOFF). L'ECOFF separa la popolazione batterica wild-type da quella con meccanismi di resistenza acquisita, ma non implica necessariamente fallimento clinico.

2.4 Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci (TDM)

Il TDM è essenziale per farmaci con indice terapeutico ristretto:

Farmaco	Parametro Monitorato	Range Terapeutico
Vancomicina	AUC/MIC (obiettivo AUC 400-600)	Valle: 15-20 g/mL (approccio tradizionale)
Aminoglicosidi	Picco e valle	Picco: 20-35 g/mL (amikacina); Valle: <1 g/mL
Voriconazolo	Concentrazione di valle	1-5 g/mL
Posaconazolo	Concentrazione di valle	>1 g/mL (profilassi); >1,25 g/mL (trattamento)

2.5 Punti Chiave da Ricordare

! Concetti Fondamentali

1. La **MIC da sola è insufficiente** per prevedere l'esito — è necessario integrare con i parametri PK/PD e i fattori dell'ospite
2. L'**infusione prolungata dei -lattamici** migliora il raggiungimento degli obiettivi farmacodinamici, particolarmente nei pazienti critici
3. Il **TDM è obbligatorio** per vancomicina, aminoglicosidi e azoli antifungini
4. La scelta empirica deve basarsi su **epidemiologia locale** (antibiogramma istituzionale) e fattori di rischio del paziente per microrganismi resistenti

3 Allergie agli Antibiotici

3.1 Classificazione Immunologica (Gell e Coombs)

Le reazioni di ipersensibilità ai farmaci si classificano in quattro tipi:

Tipo	Meccanismo	Tempo di Insorgenza	Manifestazioni Cliniche
Tipo I (IgE-mediata, immediata)	Degranolazione dei mastociti mediata da IgE	Minuti — 1 ora	Orticaria, angioedema, broncospasmo, anafilassi
Tipo II (citotossica)	Anticorpi IgG/IgM diretti contro cellule	Ore — giorni	Citopenie farmaco-indotte (anemia emolitica, trombocitopenia, neutropenia)
Tipo III (immunocomplessi)	Deposito di immunocomplessi	1-3 settimane	Malattia da siero, vasculite, febbre da farmaco
Tipo IV (cellulo-mediata, ritardata)	Linfociti T attivati	Ore — settimane	Esantema maculopapulare, SJS/TEN, DRESS , dermatite da contatto

3.2 Allergia alla Penicillina

3.2.1 Epidemiologia

- Riportata da circa il **10% dei pazienti**, ma oltre il **90%** non risulta veramente allergico alla valutazione formale
- La maggior parte delle reazioni non è IgE-mediata o riflette eventi passati che non conferiscono più rischio attuale
- L'etichetta errata di "allergico alla penicillina" porta all'uso di antibiotici a spettro più ampio, più costosi e spesso meno efficaci

3.2.2 Reattività Crociata

⚠ Concetto Chiave

La reattività crociata tra penicilline e cefalosporine dipende dalla **catena laterale R1 condivisa**, NON dall'anello -lattamico stesso.

Combinazione	Rischio di Reattività Crociata
Aminopenicilline (amoxicillina, ampicillina) cefalosporine di I/II generazione con catena laterale simile (cefalexina, cefaclor)	Più elevato
Penicilline cefalosporine di III/IV generazione	Basso (1-2%)
Penicilline carbapenemi	Molto basso (<1%)
Penicilline aztreonam	Trascurabile (struttura diversa)

3.2.3 Strategie di De-labeling (Rimozione dell'Etichetta)

L'obiettivo è identificare i pazienti falsamente etichettati come allergici e rimuovere l'etichetta in sicurezza:

1. **Anamnesi dettagliata:** Tipo di reazione, tempo di insorgenza, gravità, tempo trascorso dall'evento
2. **Stratificazione del rischio:**
 - *Basso rischio:* reazioni non gravi, >10 anni fa, sintomi vaghi → challenge diretto con amoxicillina orale
 - *Rischio intermedio:* orticaria isolata, <10 anni fa → test cutaneo (prick + intradermo) seguito da challenge orale
 - *Alto rischio:* anafilassi documentata, reazione recente → test cutaneo completo (determinanti maggiori e minori) + challenge graduato in ambiente protetto
3. **Test cutanei:** Prick test e test intradermico con penicilloil-polilisina (determinante maggiore) e penicillina G (determinante minore)
4. **Challenge orale con amoxicillina:** Dose test seguita da dose terapeutica completa sotto osservazione

💡 Impatto Clinico del De-labeling

La rimozione di un'etichetta errata di allergia alla penicillina:

- Riduce l'uso di antibiotici a spettro ampio (vancomicina, fluorochinoloni, carbapenemi)
- Diminuisce il rischio di infezione da *Clostridioides difficile*
- Riduce i costi sanitari
- Migliora gli esiti clinici

3.3 Reazioni Avverse Gravi ai Farmaci

3.3.1 Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e Necrolisi Epidermica Tossica (TEN)

- Reazione di tipo IV grave con necrosi epidermica
- SJS: <10% della superficie corporea coinvolta; TEN: >30%
- Farmaci più frequentemente implicati: sulfonamidi, anticonvulsivanti, FANS, allopurinolo, antibiotici -lattamici
- **Controindicazione assoluta** alla riesposizione al farmaco causale

3.3.2 DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

- Insorgenza ritardata (2-8 settimane dall'inizio del farmaco)
- Eruzione cutanea diffusa + eosinofilia + coinvolgimento d'organo (fegato, reni, polmoni)
- Riattivazione di HHV-6 frequentemente associata
- Trattamento: sospensione immediata del farmaco + corticosteroidi

4 Ospite Immunocompromesso e Rischio Infettivo

4.1 Stato Netto di Immunosoppressione

Il concetto di “**stato netto di immunosoppressione**” (Rubin) rappresenta un composito di molteplici fattori che contribuiscono al rischio infettivo:

- **Malattia di base:** malattie autoimmuni, insufficienza d'organo avanzata, neoplasie
- **Trattamento immunosoppressivo:** tipo, dose, durata
- **Comorbidità:** diabete, malnutrizione, obesità, ipogammaglobulinemia
- **Infezioni concomitanti:** CMV, EBV, HIV (causano immunosoppressione secondaria)
- **Integrità delle barriere:** mucosite, dispositivi intravascolari
- **Età:** gli anziani hanno risposte immunitarie ridotte

i Concetto Clinico

Non esiste un singolo test diagnostico che quantifichi in modo affidabile il grado di immunosoppressione di un individuo. La valutazione clinica deve integrare tutti i fattori sopra elencati.

4.2 Prevalenza dell'Immunocompromissione

- Si stima che il **6% della popolazione** negli Stati Uniti e il **4-6%** nelle popolazioni dell'Europa occidentale sia immunocompromesso
- Il **2,8% della popolazione** soddisfa i criteri per immunosoppressione farmaco-indotta
- Le condizioni che definiscono un'immunocompromissione moderata-grave includono:
 - Trattamento attivo per neoplasie solide o ematologiche
 - Terapia immunosoppressiva per trapianto d'organo solido
 - Trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o terapia con cellule CAR-T
 - Immunodeficienza primitiva moderata-grave
 - HIV avanzato o non trattato
 - Corticosteroidi ad alte dosi (20 mg/die di prednisone equivalente)

4.3 Componenti della Difesa Immunitaria

4.3.1 Immunità Innata

Cellule	Funzione Principale	Patogeni Bersaglio
Neutrofil (PMN)	Fagocitosi, killing intracellulare, NET	Batteri, funghi
Monociti/Macrofagi	Fagocitosi, presentazione dell'antigene, citochine	Patogeni intracellulari
Cellule NK	Citotossicità naturale	Cellule infettate da virus, cellule tumorali
Piastrine	Ruolo emergente nella difesa antimicrobica	Batteri, funghi (lieviti e muffe)

4.3.2 Immunità Adattativa

- **Immunità cellulare (linfociti T):** Fondamentale per il controllo dei patogeni intracellulari (micobatteri, virus, funghi, *Pneumocystis*, *Toxoplasma*). La formazione del granuloma dipende dai linfociti T CD4+ e dall'interferone- γ .
- **Immunità umorale (linfociti B e anticorpi):** Essenziale per l'opsonizzazione e l'eliminazione dei batteri capsulati (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*)
- **Complemento:** Via di attivazione classica e alternativa; importante per l'opsonizzazione e la lisi batterica
- **Milza:** Filtro per batteri capsulati; la splenectomia aumenta il rischio di infezioni fulminanti

4.4 Difetti Immunitari e Patogeni Associati

Difetto	Patogeni Principali
Neutropenia	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> , streptococchi viridanti, <i>Candida</i> spp.
Deficit dell'immunità cellulare	Herpesvirus, CMV, <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Toxoplasma</i>
Deficit dell'immunità umorale	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , norovirus, HBV, <i>Campylobacter</i>
Asplenia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>
Danno tegumentario (cute, mucose, cateteri)	Stafilococchi coagulasi-negativi, <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>

4.5 Terapie Mirate e Rischio Infettivo

Farmaco	Meccanismo	Infezioni Chiave
Rituximab (anti-CD20)	Deplezione dei linfociti B	Riattivazione HBV, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)
Ibrutinib (inibitore BTK)	Inibizione del segnale dei linfociti B	Aspergillosi invasiva (soprattutto con steroidi concomitanti)
Ruxolitinib (inibitore JAK-STAT)	Soppressione delle citochine proinfiammatorie	Riattivazione TBC, riattivazione HBV

Farmaco	Meccanismo	Infezioni Chiave
Idelalisib (inibitore PI3K)	Inibizione del segnale linfocitario	Polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Alemtuzumab (anti-CD52)	Deplezione profonda di T e B	Infezioni opportunistiche multiple, effetto prolungato

4.6 Tipi di Trapianto e Onere Immunosoppressivo

Tipo di HSCT	Immunosoppressione	Rischio Infettivo
Autologo	Moderata; recupero in settimane	Inferiore
Allogeneico da donatore correlato HLA-identico	Grave; profilassi GvHD prolungata	Elevato
Allogeneico da donatore non correlato (MUD)	Molto grave; rischio GvHD maggiore	Molto elevato
Aploidentico	Molto grave; deplezione T-cellulare intensiva	Molto elevato
Cordone ombelicale	Molto grave; ricostituzione immune ritardata	Molto elevato

4.7 Tempistica delle Infezioni Post-Trapianto

Periodo	Infezioni Principali
Primi 30 giorni	Infezioni del sito chirurgico, batteriemie da catetere, riattivazione HSV, infezioni dal donatore
1-6 mesi	CMV, <i>Pneumocystis</i> , <i>Aspergillus</i> , virus BK, infezioni comunitarie
>6 mesi	Infezioni comunitarie predominano; CMV tardivo, malattia linfoproliferativa EBV-associata

4.8 Strategie di Prevenzione

4.8.1 Screening Pre-Immunosoppressione

Patogeno	Test	Azione se Positivo
<i>M. tuberculosis</i>	IGRA (QuantiFERON) o Mantoux	Profilassi con isoniazide o rifampicina
Virus dell'epatite B	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs	Profilassi antivirale (entecavir o tenofovir)
Virus dell'epatite C	Anti-HCV, HCV RNA	Trattamento prima dell'immunosoppressione
HIV	Test Ag/Ab di IV generazione	Ottimizzazione della terapia antiretrovirale
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Sierologia (regioni endemiche)	Ivermectina

Patogeno	Test	Azione se Positivo
Virus varicella-zoster	Sierologia IgG	Vaccinazione se sieronegativo 4 settimane prima

4.8.2 Profilassi Antimicrobica — Schema Riassuntivo

Difetto	Antibatterica	Antifungina	Antivirale	Altro
Neutropenia prolungata (>7 gg)	Levofloxacina†	Posaconazolo (alto rischio) o fluconazolo	Aciclovir (HSV)	G-CSF se neutropenia prolungata
Deficit T-cellulare	TMP-SMX (PCP, <i>Nocardia</i> , <i>Toxoplasma</i>)	Posaconazolo o voriconazolo	Letermovir o valganciclovir (CMV); aciclovir (HSV/VZV)	Screening LTBI, <i>Strongyloides</i> ; sorveglianza CMV PCR
Deficit umorale / B-cellulare	TMP-SMX; azitromicina per batteri capsulati	Non routinaria	Aciclovir	IVIG se IgG <400 mg/dL con infezioni ricorrenti
Asplenia	Penicillina V o amoxicillina (spesso a vita)	Non routinaria	Non routinaria	Vaccini PCV20, Men-ACWY+MenB, Hib; scorta antibiotica d'emergenza

†La profilassi con fluorochinoloni è controversa per il rischio di selezione di microrganismi resistenti.

4.8.3 Profilassi Anti-CMV: Strategia Universale vs. Preemptiva

- **Profilassi universale:** Somministrazione dell'antivirale per un periodo definito a tutti i pazienti ad alto rischio. Letermovir preferito per HSCT allogenici CMV-sieropositivi; valganciclovir per trapiantati d'organo solido.
- **Terapia preemptiva:** Sorveglianza regolare con CMV PCR (ogni 1-2 settimane); trattamento avviato quando la carica virale supera una soglia predefinita. Riduce l'esposizione antivirale totale ma richiede monitoraggio laboratoristico rigoroso.

4.8.4 Vaccinazione

Regola Fondamentale

I **vaccini vivi attenuati** (MPR, varicella, febbre gialla) sono **controindicati** durante l'immunosoppressione significativa per il rischio di disseminazione del ceppo vaccinale. Completare la vaccinazione almeno 2-4 settimane prima dell'immunosoppressione quando possibile.

- I riceventi di HSCT devono essere **completamente rivaccinati** dopo il trapianto, indipendentemente dalla storia vaccinale precedente
- I vaccini vivi possono essere somministrati solo 24 mesi post-HSCT, senza immunosoppressione attiva, senza GvHD e con CD4 > 200 cellule/L

5 Neutropenia Febbrile

5.1 Definizioni

- **Neutropenia:** Conta assoluta dei neutrofili (ANC) <500 cellule/mm³ o prevista in diminuzione a <500 nelle successive 48 ore
 - $ANC = \text{Leucociti totali} \times (\% \text{ segmentati} + \% \text{ bande})$
 - **Neutropenia profonda:** ANC <100 cellule/mm³
- **Febbre:** Singola misurazione $38,5^{\circ}\text{C}$ (orale/ascellare) OPPURE due misurazioni $38,0^{\circ}\text{C}$ a distanza di 1 ora

! Emergenza Medica

La neutropenia febbrile è un'**emergenza medica**. Qualsiasi ritardo nella somministrazione degli antibiotici aumenta la mortalità. La febbre può essere l'**unico segno** di un'infezione potenzialmente letale nel paziente neutropenico.

5.2 Segni Clinici Attenuati nella Neutropenia

Un concetto fondamentale: i segni classici di infezione sono marcatamente attenuati nella neutropenia profonda perché i neutrofili sono necessari per generare la risposta infiammatoria.

Segno Clinico	ANC <100	ANC >1000
Febbre	98%	76%
Fluttuanza (ascessi)	6%	52%
Essudato	11%	91%
Escreato purulento	8%	84%
Piuria	11%	97%

5.3 Fonti e Patogenesi dell'Infezione

5.3.1 Barriera Mucosa Intestinale

- La chemioterapia danneggia l'epitelio intestinale (**mucosal barrier injury**)
- La traslocazione batterica dal tratto gastrointestinale è la principale fonte di batteriemia
- Patogeni che traslocano: *Enterobacterales*, *Enterococcus* spp., streptococchi viridanti, *Candida* spp.
- La disbiosi da antibiotici aumenta il rischio di infezione da *Clostridioides difficile*

5.3.2 Cateteri Venosi Centrali

- Formazione di biofilm → ingresso di microrganismi nel torrente ematico
- Il ruolo dei CVC nella batteriemia potrebbe essere sovrastimato: studi recenti suggeriscono che il 40-50% delle batteriemie nel paziente oncologico sia di origine endogena intestinale

5.4 Sequenza delle Infezioni Durante la Neutropenia

Fase	Tempistica	Patogeni
Fase I	Giorni 1-10	Stafilococchi coagulasi-negativi, <i>Enterobacterales</i> , streptococchi viridanti, HSV, \pm <i>Candida</i>
Fase II	Giorni 10-27	Fase I + MRSA, VRE, gram-negativi resistenti, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Fase III	>27 giorni	Fase I e II + muffe invasive (<i>Aspergillus</i> , <i>Mucorales</i> , <i>Fusarium</i>)

5.5 Rischio per Tipo di Neoplasia

Malattia	Livello di Rischio
Leucemia mieloide acuta (LMA) — induzione	Più elevato
LLA ad alto rischio, leucemia in recidiva	Elevato
LLA a basso rischio, LLC, mieloma	Moderato
Linfoma non-Hodgkin	Inferiore
Tumori solidi	Più basso

5.6 Stratificazione del Rischio

5.6.1 Punteggio MASCC

Il **Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)** identifica i pazienti a basso rischio:

Variabile	Punti
Sintomi lievi o assenti	5
Sintomi moderati	3
Assenza di ipotensione	5
Assenza di BPCO	4
Tumore solido / nessuna infezione fungina precedente	4
Paziente ambulatoriale	3
Assenza di disidratazione	3
Età <60 anni	2

Punteggio >21 = Basso rischio (potenzialmente trattabile in ambulatorio con terapia orale)

5.6.2 Punteggio CISNE

Particolarmente utile per pazienti con tumori solidi clinicamente stabili:

Variabile	Punti
ECOG PS 2	2
Iperglicemia da stress	2
BPCO	1

Variabile	Punti
Malattia cardiovascolare	1
Mucosite grado 2	1
Monociti <200/ L	1

Punteggio 3 = Alto rischio

5.7 Strategia Terapeutica Empirica

5.7.1 Strategia di Escalation (paziente stabile, basso rischio MDR)

Giorno 0:

- Monoterapia con **-lattamico anti-Pseudomonas**:
 - Piperacillina-tazobactam 4,5 g ogni 6-8 ore (infusione prolungata)
 - Cefepime 2 g ogni 8 ore
 - Ceftazidime 2 g ogni 8 ore

Giorno 2-4 (se necessario):

- Aggiungere vancomicina se sospetta infezione cutanea/da catetere
- Passare a carbapenema anti-Pseudomonas ± aminoglicoside se sepsi
- Aggiungere antifungino se febbre persistente

5.7.2 Strategia di De-escalation (paziente instabile o colonizzazione MDR)

Giorno 0:

- Carbapenema (meropenem 1-2 g ogni 8 ore) ± aminoglicoside
- O terapia mirata basata sui dati di colonizzazione

Giorno 2-4:

- De-escalare sulla base dei risultati colturali
- Sospendere aminoglicoside se non necessario
- Restringere lo spettro se patogeno identificato

Perla Clinica

L'**infusione prolungata/continua dei -lattamici** migliora il raggiungimento degli obiettivi farmacodinamici (tempo sopra la MIC) e può migliorare gli esiti clinici nei pazienti neutropenici.

5.7.3 Uso dei Glicopeptidi (Copertura MRSA)

Aggiungere vancomicina o alternativa per:

- Sospetta infezione da catetere
- Infezione della cute/tessuti molli
- Colonizzazione nota da MRSA
- Sepsi grave con ipotensione
- Polmonite
- Precedente infezione da MRSA

Sospendere dopo 48-72 ore se nessun patogeno gram-positivo identificato.

5.7.4 Durata della Terapia

- **Febbre di origine sconosciuta:** Se afebrile da 48-72 ore e clinicamente stabile → considerare la sospensione
- **Infezione documentata:** Guidata dal patogeno, sede e risposta clinica
- **Febbre persistente 4 giorni con antibiotici empirici:** Considerare l'aggiunta di terapia antifungina con attività anti-muffe

5.8 Profilassi

5.8.1 Profilassi Antibatterica

Vantaggi	Svantaggi
Riduce gli episodi febbrili	Aumento delle resistenze (selezione di ESBL)
Riduce le batteriemie	Nessun beneficio sulla mortalità (dati recenti)
Somministrazione orale	Interazioni farmacologiche, prolungamento QT

5.8.2 Profilassi Antifungina

- **Quando usare profilassi con attività anti-muffe:** Incidenza attesa di IFD >8%, induzione LMA/SMD, LLA ad alto rischio, leucemia in recidiva
- **Posaconazolo** (compresse a rilascio ritardato): 300 mg BID il giorno 1, poi 300 mg/die — riduce l'incidenza di micosi invasive dall'8% al 2% (NNT 16)

⚠ Interazioni Farmacologiche

Posaconazolo è un potente inibitore del CYP3A4. Le interazioni con farmaci antileucemici (venetoclax, midostaurin) e agenti più vecchi (alcaloidi della vinca) possono essere problematiche e richiedere riduzione delle dosi.

5.8.3 Profilassi Anti-PCP

- **Indicazioni:** LLA, terapie con fludarabina/alemtuzumab/idelalisib, corticosteroidi 10-20 mg/die per 4 settimane, CD4 <200/ L
- **Prima scelta:** TMP-SMX 160/800 mg tre volte alla settimana
- **Alternative:** Dapsone, atovaquone, pentamidina in aerosol

5.8.4 Profilassi Antivirale

- **HSV/VZV:** Aciclovir 800 mg BID o valaciclovir 500 mg BID per pazienti sieropositivi
- **HBV:** Screening di **tutti** i pazienti prima della chemioterapia (HBsAg e anti-HBc). Entecavir o tenofovir per HBsAg-positivi. Continuare 6-18 mesi dopo la chemioterapia.

! Riattivazione dell'HBV

La riattivazione dell'HBV è frequente nei pazienti oncologici e può verificarsi anche in quelli con infezione risolta (HBsAg negativo, anti-HBc positivo), particolarmente dopo rituximab (fino al 40%). La profilassi antivirale è essenziale.

6 Infezioni Fungine Invasive

6.1 Panoramica e Impatto Globale

- Oltre **1 milione di decessi** all'anno da infezioni fungine invasive nel mondo
- Le infezioni fungine uccidono più persone della malaria e sono equivalenti ai decessi per tubercolosi
- Il carico è probabilmente sottostimato per le difficoltà diagnostiche

6.1.1 Lista dei Patogeni Fungini Prioritari dell'OMS (2022)

Priorità Critica	Alta Priorità	Media Priorità
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Nakaseomyces glabrata</i>	<i>Coccidioides</i> spp.
<i>Candida auris</i>	<i>Histoplasma</i> spp.	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Mucorales	<i>Cryptococcus gattii</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Fusarium</i> spp.	<i>Talaromyces marneffeii</i>

6.2 Farmaci Antifungini — Meccanismi d'Azione

Classe	Bersaglio	Farmaci
Polieni	Legame all'ergosterolo → formazione di pori nella membrana	Amfotericina B (deossicolato, liposomiale)
Azoli	Inibizione della lanosterolo 14- demetilasi (CYP51) → blocco sintesi ergosterolo	Fluconazolo, voriconazolo, posaconazolo, isavuconazolo
Echinocandine	Inibizione della -1,3-glucano sintetasi → danno alla parete cellulare	Caspofungina, micafungina, anidulafungina

6.3 Spettro di Attività Antifungina

Farmaco	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Cryptococcus</i>	Mucorales
Fluconazolo	++	—	++	—
Voriconazolo	+++	+++	+	—
Posaconazolo	+++	+++	+	++
Isavuconazolo	+++	+++	+	++
Echinocandine	+++	++	—	—
Amfotericina B	+++	++	+++	+++

Perla Clinica — Distribuzione Tissutale

Le **echinocandine** hanno scarsa penetrazione nel SNC, nell'occhio e nelle urine — non devono essere usate come monoterapia per infezioni in queste sedi. Il **fluconazolo** ha la migliore penetrazione nel liquor e nel vitreo tra gli antifungini.

6.4 Candidiasi Invasiva

6.4.1 Epidemiologia e Fattori di Rischio

- Infezione fungina invasiva più comune nel paziente ospedalizzato
- *C. albicans* rimane la specie più frequente (40-60%) ma in diminuzione
- Le specie non-*albicans* sono in aumento: *C. glabrata* (15-25%), *C. parapsilosis* (10-20%), *C. tropicalis* (5-10%)
- *Candida auris*: minaccia emergente multiresistente

Fattori di rischio principali: neutropenia, cateteri venosi centrali, nutrizione parenterale totale, antibiotici a largo spettro, degenza in terapia intensiva >3 giorni, chirurgia addominale recente, corticosteroidi

6.4.2 Diagnosi

! Il “50% Mancante”

Le emocolture rilevano solo circa il **50%** dei casi di candidiasi invasiva. Sono necessari metodi diagnostici aggiuntivi.

Test	Sensibilità	Specificità	Note
Emocolture	~50%	Alta	Gold standard ma sensibilità limitata
-D-glucano	75-80%	80%	Pan-fungino; falsi positivi con dialisi, garze chirurgiche
T2Candida Panel	91%	99%	Diretto dal sangue; risultati rapidi
PCR <i>Candida</i>	85-95%	90-95%	Non ancora standardizzata

6.4.3 Trattamento

Algoritmo decisionale:

- **Paziente instabile o precedente esposizione ad azoli** → **Echinocandina** (caspofungina 70 mg carico, poi 50 mg/die; micafungina 100 mg/die; anidulafungina 200 mg carico, poi 100 mg/die)
- **Paziente stabile senza precedente esposizione ad azoli** → **Fluconazolo** 800 mg carico, poi 400 mg/die
- Dopo identificazione della specie: adattare la terapia (es. continuare echinocandina per *C. glabrata*/*C. krusei*; considerare fluconazolo per *C. parapsilosis*)

Interventi essenziali:

- **Rimozione del catetere venoso centrale** quando possibile — associata a migliori esiti
- **Esame del fondo oculare dilatato** in tutti i pazienti con candidemia (endoftalmite nel 10-15%; le echinocandine non penetrano nel vitreo → necessario fluconazolo o voriconazolo)
- **Durata:** 14 giorni dopo la prima emocoltura negativa e la risoluzione dei sintomi

6.5 Criptococcosi

6.5.1 Epidemiologia

- ~220.000 casi di meningite criptococcica all'anno; ~180.000 decessi/anno
- Causa principale di meningite negli adulti con HIV in Africa
- Due specie principali: *C. neoformans* (immunocompromessi, distribuzione mondiale) e *C. gattii* (anche immunocompetenti, Pacifico nordoccidentale, Australia)

6.5.2 Fattori di Virulenza

1. **Capsula polisaccaridica:** Antifagocitaria e immunomodulante
2. **Produzione di melanina:** Protezione antiossidante
3. **Sopravvivenza intracellulare nei macrofagi:** Meccanismo del “cavallo di Troia” per la penetrazione nel SNC
4. **Cellule Titan:** Cellule giganti resistenti alla fagocitosi

6.5.3 Diagnosi

Test	Sensibilità	Specificità	Note
CrAg sierico (lateral flow)	99%	99%	Rapido, point-of-care; può essere positivo prima dei sintomi
CrAg nel liquor	99%	99%	Conferma il coinvolgimento del SNC
India ink nel liquor	75-85%	>95%	Visualizza la capsula
Coltura del liquor	95%	100%	Gold standard; richiede 3-7 giorni

Screening Raccomandato

Lo screening del CrAg sierico è raccomandato in tutti i pazienti HIV-positivi con CD4 <100 cellule/ L per identificare la malattia subclinica.

6.5.4 Trattamento (Regime AMBITION — Preferito)

Fase	Regime	Durata
Induzione	Amfotericina B liposomiale 10 mg/kg dose singola + flucitosina 100 mg/kg/die + fluconazolo 1200 mg/die	2 settimane
Consolidamento	Fluconazolo 800 mg/die	8 settimane
Mantenimento	Fluconazolo 200 mg/die	Fino a CD4 >100 per 3 mesi in ART

6.5.5 Gestione dell'Ipertensione Endocranica

⚠ Intervento Critico

La gestione aggressiva dell'ipertensione endocranica è essenziale per la sopravvivenza. Se la pressione di apertura è >25 cm H O, eseguire punture lombari terapeutiche quotidiane per ridurre la pressione del 50% o a <20 cm H O.

I corticosteroidi sono associati a esiti peggiori — NON utilizzare. Anche acetazolamide e mannitolo sono inefficaci.

6.6 Aspergillosi Invasiva

6.6.1 Fattori di Rischio

- Neutropenia grave e prolungata (3 settimane)
- HSCT allogenico (soprattutto con GvHD)
- Corticosteroidi ad alte dosi (0,5 mg/kg/die di prednisone equivalente)
- Inibitori BTK (ibrutinib)
- AIDS avanzato
- **Gruppi emergenti:** BPCO con corticosteroidi, pazienti in terapia intensiva (influenza, COVID-19)

6.6.2 Progressione Temporale dell'Aspergillosi Angioinvasiva

Giorno	Patologia	Reperto TC	Biomarcatori
0-3	Invasione ifale dei tessuti	Macronodulo ± segno dell'alone	GM può essere negativo
5-7	Emorragia, infarto	Consolidamento denso	GM sierico positivo
10-12	Necrosi estesa	Segno ipodenso	Carico fungino elevato
15-18	Recupero neutrofili, cavitazione	Segno della mezzaluna aerea	Può persistere

6.6.3 Diagnosi

- **TC torace:** Segno dell'alone (opacità a vetro smerigliato attorno a un nodulo denso) è relativamente specifico nelle prime fasi; il segno della mezzaluna aerea è un reperto tardivo
- **Galattomannano (GM):** Sensibilità 70-80% nel siero, 85-90% nel BAL. Falsi positivi possibili con piperacillina-tazobactam (formulazioni più vecchie), mucosite, reattività crociata con *Fusarium/Histoplasma*
- **Istologia:** Ife settate con ramificazione ad angolo acuto (45°) — colorazioni PAS e GMS
- **-D-glucano:** Pan-fungino, meno specifico; utile in combinazione

6.6.4 Trattamento

Se **NON** in profilassi antifungina con attività anti-muffe:

- **Voriconazolo** (carico: 6 mg/kg IV ogni 12h × 2 dosi; mantenimento: 4 mg/kg IV ogni 12h o 200-300 mg PO ogni 12h) — TDM raccomandato (target: 1-5 g/mL)
- **Isavuconazolo** (carico: 200 mg ogni 8h × 6 dosi; mantenimento: 200 mg/die) — meno interazioni farmacologiche
- **Posaconazolo** (300 mg ogni 12h × 2 dosi, poi 300 mg/die)

Se breakthrough durante profilassi con posaconazolo:

- **Amfotericina B liposomiale** (3-5 mg/kg/die) inizialmente
- Rivalutare: livelli del farmaco, resistenza, diagnosi alternativa

Durata: Minimo 6-12 settimane; continuare fino alla risoluzione delle lesioni e al recupero dell'immunosoppressione

6.6.5 Resistenza agli Azoli

La resistenza ambientale dell'*A. fumigatus* (mutazioni TR34/L98H e TR46/Y121F/T289A) è in aumento globale a causa dell'uso di fungicidi agricoli. La prevalenza varia per regione (1-3% negli USA, fino al 30% in alcune regioni asiatiche). Considerare il test di sensibilità nei casi refrattari.

6.7 Mucormicosi

6.7.1 Fattori di Rischio

- **Chetoacidosi diabetica** (fattore di rischio #1)
- Neoplasie ematologiche con neutropenia
- HSCT
- Trapianto d'organo solido
- Sovraccarico di ferro / terapia con deferoxamina (la deferoxamina agisce come siderofoforo per il fungo)
- Trauma, ustioni
- COVID-19 (epidemia in India, 2021)

6.7.2 Presentazione Clinica

Forma	Popolazione a Rischio	Caratteristiche
Rinocerebrale	Pazienti diabetici (DKA)	Sinusite → dolore facciale → edema periorbitale → escara necrotica nera → invasione orbitaria/SNC
Polmonare	Pazienti neutropenici	Infiltrati nodulari, segno dell'alone inverso , versamento pleurico
Cutanea	Trauma, ustioni	Infezione necrotizzante dei tessuti molli

6.7.3 Diagnosi

! Limitazioni Diagnostiche

Il -D-glucano e il galattomannano **NON** rilevano i Mucorales. La negatività di questi test **non esclude** la mucormicosi.

- **Istologia:** Ife larghe (6-16 μm), a nastro, paucisetate con ramificazione ad **angolo retto** (a differenza dell'angolo acuto dell'*Aspergillo*)
- **RMN:** "Segno del turbinato nero" nella forma rinocerebrale (tessuto devitalizzato nei seni)
- **TC:** Segno dell'alone inverso nella forma polmonare (opacità a vetro smerigliato circondata da un anello di consolidamento)
- **Coltura:** Crescita rapida ("lid lifter"); conferma l'identificazione della specie

6.7.4 Trattamento — I Tre Pilastri

1. **Debridement chirurgico:** Essenziale — spesso necessarie operazioni multiple. Non ritardare la chirurgia in attesa dei risultati colturali.
2. **Correzione delle condizioni predisponenti:** Controllo glicemico, riduzione dell'immunosoppressione, sospensione della deferoxamina
3. **Terapia antifungina: Amfotericina B liposomiale 5-10 mg/kg/die** (dosi più elevate per coinvolgimento SNC). Step-down a posaconazolo o isavuconazolo dopo stabilizzazione.

Durata: Prolungata; minimo fino alla risoluzione clinica e radiologica

6.7.5 Prognosi

- Mortalità complessiva: **40-80%** a seconda della forma e dell'ospite
- Forma rinocerebrale con estensione al SNC: >80% di mortalità
- Malattia disseminata: >90% di mortalità
- Fattori che migliorano la sopravvivenza: diagnosi precoce, debridement chirurgico, recupero immunitario

7 Tossicità dei Farmaci Antifungini

7.1 Amfotericina B

- **Nefrotossicità:** Vasocostrizione arteriolare afferente + tossicità tubulare diretta + perdita di elettroliti (K, Mg²). Aumento 2× della creatinina nel 26% dei pazienti con formulazione deossicolato vs. 10% con formulazione liposomiale.
- **Reazioni infusionali:** Febbre, brividi, ipotensione. Pre-medicazione con paracetamolo e difenidramina.

7.2 Azoli

Tossicità	Farmaco Maggiormente Associato
Epatotossicità	Tutti gli azoli (più elevata con voriconazolo)
Prolungamento del QTc	Tutti gli azoli (meno con isavuconazolo)
Disturbi visivi (fotopsia)	Voriconazolo
Fototossicità / rischio di cancro cutaneo	Voriconazolo (uso prolungato)
Effetti neurologici (allucinazioni)	Voriconazolo
Neuropatia periferica	Itraconazolo > voriconazolo
Periostite (dolore osseo da fluorosi)	Voriconazolo

7.2.1 Interazioni Farmacologiche degli Azoli

Tutti gli azoli triazolici sono significativi inibitori del CYP450. Riduzioni delle dosi e/o monitoraggio dei livelli sono essenziali con immunosoppressori:

Azolo	CYP Inibito	Interazioni Chiave
Voriconazolo	3A4, 2C19, 2C9	Inibitori della calcineurina (↑↑), sirolimus (↑↑↑; spesso controindicato) , warfarin, fenitoina

Azolo	CYP Inibito	Interazioni Chiave
Posaconazolo	3A4	Inibitori della calcineurina (↑↑), sirolimus (↑↑↑), statine
Isavuconazolo	3A4 (moderato)	Inibitori della calcineurina (↑); meno interazioni rispetto al voriconazolo
Fluconazolo	3A4, 2C9	Warfarin (↑↑), inibitori della calcineurina (↑), sulfoniluree

Sirolimus e Voriconazolo

Il voriconazolo aumenta drasticamente i livelli di sirolimus (spesso di 10 volte o più). Questa combinazione è generalmente evitata; se inevitabile, ridurre la dose di sirolimus di ~90% e monitorare i livelli attentamente.

8 Dosaggi di Riferimento Rapido degli Antifungini

Farmaco	Dose di Carico	Dose di Mantenimento	Note
Fluconazolo	800 mg	400 mg/die	Aggiustare per funzionalità renale
Voriconazolo	6 mg/kg IV ogni 12h × 2	4 mg/kg IV ogni 12h o 200-300 mg PO ogni 12h	TDM: target 1-5 g/mL; evitare IV nell'insufficienza renale (ciclodestrina)
Posaconazolo DR	300 mg ogni 12h × 2	300 mg/die	Compresse preferite alla sospensione (migliore biodisponibilità)
Isavuconazolo	200 mg ogni 8h × 6 dosi	200 mg/die	Non necessario aggiustamento per insufficienza renale/epatica
Caspofungina	70 mg	50 mg/die	Aggiustare per insufficienza epatica
Micafungina	—	100 mg/die	—
Anidulafungina	200 mg	100 mg/die	—
Amfotericina B liposomiale	—	3-5 mg/kg/die (mucormicosi: 5-10 mg/kg)	Monitorare funzionalità renale ed elettroliti

Questa guida allo studio è un riassunto dei materiali del corso e deve essere utilizzata insieme alle slide delle lezioni, ai capitoli completi e alle letture raccomandate disponibili sul sito del corso.