



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E
CHIRURGIA

Dipartimento Salute della Donna e del Bambino - DIDAS

Direttore: Ch.mo Prof. Eugenio Baraldi

U.O.C. di Clinica di Oncoematologia Pediatrica

Direttore: Ch.ma Prof.ssa Alessandra Biffi

TESI DI LAUREA

USO DI POSACONAZOLO ED ISAVUCONAZOLO IN ONCOEMATOLOGIA
PEDIATRICA: ESPERIENZA DI UN OSPEDALE DI TERZO LIVELLO IN
ITALIA

Relatore: Ch.ma Prof.ssa Alessandra Biffi

Correlatore: Dott. Daniele Donà

Laureanda: Lucia Dell'Anna

Matricola: 1152461

Anno accademico 2021/2022

*“È una regola che vale in tutto l'universo
Chi non lotta per qualcosa ha già comunque perso
E anche se la paura fa tremare
Non ho mai smesso di lottare”*

Fiorella Mannoia

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
Capitolo 1. INTRODUZIONE	5
1.1 I tumori nella popolazione pediatrica	5
1.1.1 Leucemia linfoblastica	6
1.1.2 Leucemia mieloide e altre patologie maligne mieloidi	7
1.1.3 Trapianto cellule staminali emopoietiche	9
1.2 La patologia infettiva nel paziente oncologico pediatrico	12
1.2.1 Neutropenia febbrile	13
1.3 Infezioni fungine nel paziente oncologico pediatrico	16
1.3.1 Specifiche sui principali antifungini	21
1.3.2 Profilassi primaria delle infezioni fungine nel paziente oncologico pediatrico	24
1.3.3 Profilassi secondaria delle infezioni fungine nel paziente oncologico pediatrico	28
1.3.4 Trattamento delle infezioni fungine nel paziente oncologico pediatrico	29
1.4 Posaconazolo e Isavuconazolo	30
1.4.1 Farmacocinetica e farmacodinamica del posaconazolo nel paziente pediatrico	30
1.4.2 Revisione della letteratura sulla tolleranza e gli effetti avversi del posaconazolo nel paziente oncologico pediatrico	34
1.4.3 Farmacocinetica e farmacodinamica dell'isavuconazolo nel paziente pediatrico	38

1.4.4 Revisione della letteratura sulla tolleranza e gli effetti avversi dell'isavuconazolo nel paziente oncologico pediatrico	41
--	----

Capitolo 2. SCOPO DELLO STUDIO 43

Capitolo 3. MATERIALI E METODI 44

3.1 Disegno e popolazione di studio	44
---	----

3.2 Definizioni	45
-----------------------	----

3.3 Outcomes	47
--------------------	----

3.4 Raccolta dei dati	48
-----------------------------	----

3.5 Analisi statistica	49
------------------------------	----

Capitolo 4. RISULTATI 50

4.1 Profilassi con posaconazolo e amfotericina B	50
--	----

4.2 Profilassi con isavuconazolo	61
--	----

4.3 Trattamento con posaconazolo	64
--	----

4.4 Trattamento con isavuconazolo	68
---	----

Capitolo 5. DISCUSSIONE 73

Capitolo 6. CONCLUSIONI 83

Capitolo 7. BIBLIOGRAFIA 84

Capitolo 8. RINGRAZIAMENTI

RIASSUNTO

Background e scopo dello studio: le infezioni fungine invasive (IFI) rappresentano un problema rilevante e una importante causa di mortalità e morbidità nei pazienti oncoematologici pediatrici. La prevenzione delle IFI attraverso la profilassi antifungina nonché il trattamento tempestivo dell'infezione sono fondamentali per ridurre la gravità di tale evento. Gli azoli, in particolare il posaconazolo e l'isavuconazolo, sono un'importante opzione profilattica e terapeutica nella gestione delle IFI. Tuttavia, gli studi che ne descrivono l'utilizzo nella popolazione pediatrica sono limitati. Questo studio propone di indagare l'efficacia e la sicurezza del posaconazolo e dell'isavuconazolo nella popolazione oncoematologica pediatrica.

Materiali e metodi: il nostro è uno studio retrospettivo, monocentrico, condotto presso l'UOC di Oncoematologia Pediatrica del Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino di Padova. Sono stati inclusi tutti i pazienti con malattia oncoematologica di età compresa tra i 3 mesi e i 21 anni che hanno ricevuto terapia con posaconazolo e isavuconazolo in regime profilattico e/o terapeutico da gennaio 2017 a novembre 2021.

Il gruppo di pazienti sottoposti a profilassi primaria con posaconazolo (profilassi precedentemente in uso) è stato confrontato con un gruppo di controllo sottoposto a dosaggio profilattico di amfotericina B liposomiale (LamB) (attualmente in uso presso il Reparto). L'efficacia e la sicurezza del posaconazolo nella profilassi primaria sono state valutate confrontando il tasso di IFI occorse durante la profilassi ("*breakthrough infections*") e la comparsa di effetti collaterali. Sono stati, poi, analizzati in maniera descrittiva l'efficacia clinica in regime terapeutico e gli

effetti collaterali imputabili all'utilizzo di posaconazolo e di isavuconazolo.

Risultati: nel confronto fra uso profilattico di posaconazolo e LamB sono stati analizzati rispettivamente 40 e 37 pazienti. Il tasso di breakthrough IFI riscontrato è sovrapponibile nelle due popolazioni (7,5% con posaconazolo e 10,8% con LamB). Tuttavia, l'incidenza di effetti collaterali è stata del 10% per il posaconazolo (principalmente disturbi gastrointestinali) mentre del 62,2% per LamB (prevalentemente nefrotossicità).

A dosaggio terapeutico, il posaconazolo è stato prevalentemente somministrato in associazione ad altri farmaci antifungini (71,4% dei pazienti). Il 71,4% dei pazienti che hanno ricevuto trattamento con posaconazolo ha avuto una risposta clinica completa entro la 12^o settimana dall'inizio della terapia mentre il 28,6% una risposta clinica parziale. In nessun paziente è stato osservato un fallimento terapeutico. Gli effetti collaterali imputati all'utilizzo di posaconazolo sono stati rilevati nel 10% dei pazienti sottoposti a profilassi e nel 28,6% dei pazienti sottoposti a dosaggio terapeutico.

L'isavuconazolo è stato utilizzato a dosaggio terapeutico principalmente in monoterapia (60% dei pazienti). È stata riscontrata entro la 12^o settimana una risposta terapeutica completa nel 70% dei casi; nel 30% dei casi si è osservato un fallimento terapeutico. La comparsa di effetti collaterali riconducibili all'assunzione di isavuconazolo si è verificata solo in corso di dosaggio terapeutico (20% dei casi).

Conclusioni: nella popolazione pediatrica sia il posaconazolo che l'isavuconazolo risultano ben tollerati e hanno mostrato una efficacia profilattica e terapeutica promettenti. Tuttavia, sono necessari studi più ampi per confermare questi dati.

ABSTRACT

Background and Aim of the study: invasive fungal infections (IFI) are a significant problem and a major cause of mortality and morbidity in pediatric oncohematological patients. Prevention of IFI through a prophylactic regimen and early treatment of the infection are crucial to reduce the severity of this event. Azoles, in particular posaconazole and isavuconazole, are key prophylactic and therapeutic agents in the management of IFI. However, studies describing their use in the pediatric population are limited.

Materials and methods: Retrospective and monocentric study at the **Oncology and Haematology Clinic** of the University of **Padua**. All patients with oncohaematological disease aged between 3 months and 21 years who received posaconazole and isavuconazole in a prophylactic and/or therapeutic regimen from January 2017 to November 2021 were included. The group of patients who underwent primary prophylaxis with posaconazole was compared to a control group that received prophylaxis with liposomal amphotericin B (Lamb), currently in use. The efficacy and safety of posaconazole in primary prophylaxis were evaluated by comparing the rate of IFI that occurred during prophylaxis (*breakthrough infections*) and the appearance of side effects in the two groups. Then, the clinical efficacy of the therapeutic regimens and the side effects attributable to posaconazole and isavuconazole were descriptively analyzed.

Results: 40 and 37 patients were analyzed to compare the prophylactic use of posaconazole and Lamb. The IFI breakthrough rate of the two populations overlaps (7.5% with posaconazole and 10.8% with Lamb). However, posaconazole was associated with fewer side effects than Lamb (10% with posaconazole and 62.2% with Lamb).

At therapeutic dosage, posaconazole was predominantly administered in combination with other antifungals (71.4% of patients). In patients treated with posaconazole for an IFI, 71.4% had a complete clinical response, and the remaining 28.6% had a partial clinical response by the 12th week of treatment. None of the patients has gone through therapeutic failure. Side effects from using posaconazole were detected in 10% of prophylactic patients and 28.6% of patients receiving therapeutic dosage.

Isavuconazole was used at therapeutic dosage, mainly in monotherapy (60% of patients). A complete therapeutic response was found within the 12th weeks in 70% of the cases; 30% of the cases went into therapeutic failure. The appearance of side effects due to the intake of isavuconazole occurred only at therapeutic dosage (20% of cases).

Conclusions: Both posaconazole and isavuconazole are well tolerated in the pediatric population and have shown promising prophylactic and therapeutic properties. However, further studies are needed to confirm these preliminary findings.

Capitolo 1. INTRODUZIONE

1.1 I tumori nella popolazione pediatrica

Ogni anno in Italia si stima che 164 su 1.000.000 bambini sino ai 14 anni e 269 su 1.000.000 bambini dai 15-19 anni ricevano una diagnosi di tumore con scarsa variabilità nelle tre aree geografiche (Nord, Centro, Sud). La curva dell'incidenza dei tumori pediatrici si presenta attualmente stabile dopo aver subito un brusco aumento sino al 1997 nella popolazione sotto i 14; per i pazienti con età compresa fra 15 e 19 anni, invece, la curva dell'incidenza si presenta in continuo aumento. La mortalità dei pazienti pediatrici con età 0-19 anni e diagnosi di tumore si è notevolmente ridotta, arrivando ad un terzo del valore che aveva negli anni '70. Dalle ultime stime, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti under 14 si attesta essere dell'82% mentre per i pazienti con età 15-19 anni è dell'86%.¹

I tumori che maggiormente vengono diagnosticati nella popolazione pediatrica sono in ordine decrescente:

- Leucemia linfoblastica acuta;
- Leucemia mieloide e altre patologie maligne mieloidi;
- Linfoma di Hodgkin;
- Linfoma non-Hodgkin;
- Medulloblastoma e altri tumori embrionali intracranici e intraspinali;
- Osteosarcoma;
- Sarcoma di Ewing;
- Rhabdomiosarcoma.

1.1.1 Leucemia linfoblastica acuta

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) rappresenta la più frequente diagnosi di patologia oncologica maligna nella popolazione pediatrica, specialmente considerando gli under 14. Il tasso di incidenza in Italia standardizzato per età della leucemia linfoblastica sotto i 14 anni è di 43.5 casi per milione di abitanti con un rischio cumulativo di contrarre la leucemia linfoide sino a 14 anni dello 0.63%. Per i ragazzi con età compresa fra 15-19 anni, il tasso di incidenza in Italia standardizzato per età è di 15.1 casi ogni milione di abitanti.²

La leucemia linfoblastica acuta viene definita come disordine ematologico eterogeneo caratterizzato dalla proliferazione di cellule linfoidi immature che possono interessare il midollo osseo, il sangue periferico e altri organi.³ Lo sviluppo dei sintomi nei pazienti affetti da LLA è riconducibile all'infiltrazione dei blasti nel midollo osseo e in altre sedi corporee extra-midollari. Tra i sintomi maggiormente rilevati si ricordano:

- Infezioni ricorrenti, facile sanguinamento mucocutaneo e astenia, conseguenti a sostituzione del midollo osseo da parte dei blasti con riduzione della dei leucociti, dei globuli rossi e della conta piastrinica per emopoiesi inefficace e incompleta;
- Linfadenopatia, epato-splenomegalia;
- Paralisi dei nervi cranici, cefalea, segni meningei conseguenti ad interessamento del SNC;
- Sintomi di tipo B, quali calo ponderale, febbre e sudorazione notturna che risultano essere riconducibili ad attivazione della cascata infiammatoria.^{4,5}

Numerosi fattori genetici sono stati associati ad un rischio aumentato di sviluppare LLA, come la sindrome di Down; tuttavia, nella maggior parte dei pazienti non si riconoscono fattori di rischio ereditari o genetici.⁶

A partire dal 1948, quando fu descritta per la prima volta una remissione di leucemia indotta da chemioterapia, sono stati fatti enormi passi in avanti che hanno consentito ad implementare la sopravvivenza nei pazienti affetti da malattia cancerosa. La sopravvivenza è in continuo aumento grazie alla possibilità di stratificare il rischio associato alla malattia e, conseguentemente, la possibilità di scegliere l'intensità del trattamento (figura 1).

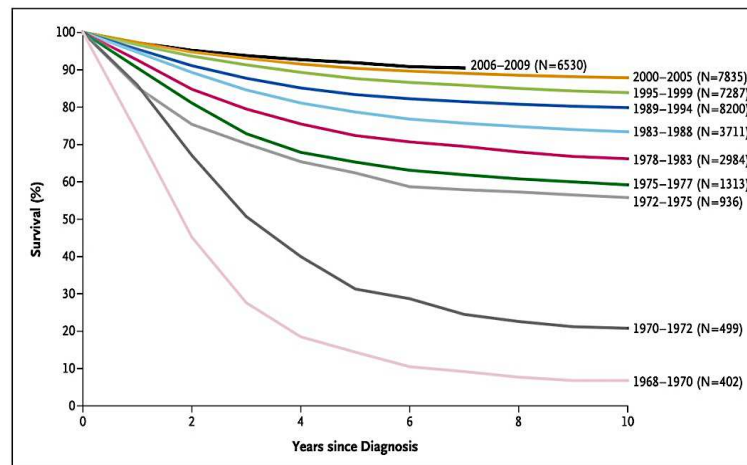


Figura 1: O'Brien M, Seif A, Hunger S. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Wintrobe's Clinical Hematology: Fourteenth Edition* 2018: 4939 - 5015

1.1.2 Leucemia mieloide e altre patologie maligne mieloidi

La leucemia mieloide acuta (LMA) rappresenta la seconda leucemia più frequentemente riscontrata negli under 14 mentre risulta meno frequente nella popolazione di adolescenti con età 15-19 anni. Il tasso di incidenza in Italia standardizzato per età nella popolazione 0-19 anni è di 7.0 casi per milione con un rischio di contrarre la leucemia mieloide acuta sino ai 19 anni pari allo 0.14‰.⁷

La sopravvivenza a 5 anni nella popolazione pediatrica under 15 anni affetta da LMA è passata dall'essere inferiore al 20% nel 1975 a essere del 68% nel 2010; questo miglioramento è stato inferiore per gli adolescenti con età 15-19 anni dove si è passati da una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 20% nel 1975 a una sopravvivenza del 58% nel 2010.⁸

La LMA viene definita come un disordine clonale causato dalla trasformazione maligna delle cellule staminali emopoietiche o dei progenitori con conseguente accumulo di cellule immature e non funzionali della linea mieloide. Da questo primo evento iniziale le cellule neoplastiche possono accumularsi non solo a livello del midollo osseo ma anche in altri organi. Anche nella LMA la sintomatologia è riconducibile, così come nella LLA, alla presenza delle cellule blastiche nei vari distretti dell'organismo.

Oltre alla leucemia mieloide acuta, anche la sindrome mielodisplastica rientra nelle alterazioni emopoietiche in cui si rileva una emopoiesi inefficace e associata a disordini di maturazione dei progenitori mieloidi. Nella maggior parte dei casi di sindrome mielodisplastica, i pazienti hanno un midollo osseo iper-cellulato senza aumento del numero di blasti leucemici; una piccola parte di pazienti, invece, può presentare midollo osseo ipocellulato.^{9,10}

La leucemia mieloide cronica (LMC) è un disordine che colpisce principalmente l'età adulta ma rappresenta, allo stesso tempo, il più frequente disordine mieloproliferativo cronico del bambino.¹¹ Si tratta di una pan-mielopatia clonale che coinvolge le cellule della linea emopoietica. La conta di globuli bianchi può essere estremamente elevata mentre il midollo osseo non mostra un aumento del numero di blasti nella fase cronica della malattia.

La leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) rappresenta la sindrome mieloproliferativa più comunemente osservata nei pazienti pediatrici. La JMML si presenta solitamente con esordio attorno ad un anno di età con epato-splenomegalia, linfadenopatia, febbre, rash cutaneo. La monosomia 7 è l'alterazione genetica più frequentemente riscontrata nei pazienti che sono affetti da tale patologia.¹²

1.1.3 Trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE)

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta uno dei trattamenti utilizzati nei protocolli terapeutici delle malattie ematologiche maligne o di altre malattie ematologiche. L'obiettivo di questo trattamento è la sostituzione delle cellule del midollo osseo del paziente che sono state danneggiate dalla patologia stessa e/o dalla chemioterapia e dalla radioterapia.¹³

Sono disponibili due differenti tipi di TCSE, il TCSE autologo e il TCSE allogenico.

Il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche prevede la raccolta di cellule staminali emopoietiche dalla stessa persona che, successivamente, riceverà l'infusione.

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche, invece, prevede l'infusione di cellule staminali emopoietiche provenienti da un individuo differente dal paziente che le riceverà.¹⁴

Mentre nel TCSE autologo gli effetti terapeutici sono ottenuti dal solo regime di condizionamento (quindi dalla chemioterapia ad alto dosaggio), nel TCSE allogenico le cellule staminali emopoietiche del donatore e le cellule differenziate del sistema immunitario che ne derivano contribuiscono in modo significativo all'eliminazione delle cellule patologiche del ricevente grazie allo sviluppo di una reazione donatore versus leucemia o tumore.¹⁵

Attualmente, il TCSE autologo è maggiormente utilizzato in caso di: linfoma di Hodgkin e non Hodgkin, mieloma, disturbi autoimmunitari non responsivi ad altre terapie.
16,17

Il TCSE allogenico è utilizzato, invece, specialmente nei casi di leucemia e altri disturbi ematologici. Il protocollo per il TCSE prevede tre parti: la raccolta delle cellule staminali emopoietiche (da midollo osseo o da cellule periferiche previa stimolazione con G-CSF), il regime di condizionamento preparatorio al TCSE e il trapianto stesso. Nel regime di condizionamento preparatorio al TCSE si utilizzano chemioterapici ad elevato dosaggio associati a irradiazione con l'obiettivo di distruggere le cellule del sistema emopoietico del paziente e di sopprimere il sistema immunitario del paziente, specialmente i linfociti T, per evitare il rigetto del trapianto. Nei pazienti affetti da patologia maligna il regime di condizionamento è fondamentale per ridurre il numero di cellule neoplastiche residue. Si procede, quindi, con l'infusione endovenosa delle cellule emopoietiche da donatore.¹⁴

Le complicanze che possono subentrare al TCSE nel paziente pediatrico includono:

- Mucosite;
- Febbre in neutropenia e patologie infettive;
- Malattia veno-occlusiva epatica;
- Graft versus host disease (GvHD);
- Complicazioni polmonari;
- Complicazioni cardiache;
- Complicazioni epatiche;
- Complicazioni neurologiche;
- Riduzione della fertilità;
- Patologia cancerosa secondaria.¹⁸⁻²⁰

1.2 La patologia infettiva nel paziente oncologico pediatrico

I pazienti oncologici pediatrici hanno un rischio aumentato di sviluppare infezioni (batteriche, fungine, virali, parassitarie) rispetto alla popolazione pediatrica generale. L'aumento del rischio infettivo è riconducibile sia alla malattia stessa, a causa del fallimento nella emopoiesi, sia all'effetto immunosoppressivo della chemioterapia. La maggior parte delle infezioni batteriche nel paziente oncoematologico pediatrico conseguono a disseminazione ematica del patogeno a partire da cateteri vascolari.²¹ Oltre alle infezioni conseguenti a disseminazione ematica, altri siti di origine dell'infezione sono il tratto gastroenterico (come conseguenza delle mucositi e della traslocazione dei patogeni), il tratto respiratorio superiore ed inferiore, il tratto urinario e i tessuti molli.

In generale, si stima che l'incidenza delle infezioni nosocomiali nei reparti di oncoematologia pediatrica e delle infezioni associate a gestione domiciliare dei cateteri vascolari sia complessivamente del 20%.²²

I fattori di rischio identificati per lo sviluppo di infezioni nel paziente oncologico pediatrico sono:

- Alterazioni della risposta immunitaria cellulo-mediata e immuno-mediata;
- Neutropenia;
- Alterazioni delle barriere fisiche interne ed esterne;
- Posizionamento di cateteri venosi a lungo termine.^{22,23}

1.2.1 Neutropenia febbrile

Le terapie farmacologiche attualmente utilizzate sono spesso intensive e possono portare a prolungati periodi di neutropenia che espongono il paziente ad un rischio elevato di infezioni con notevole aumento della mortalità e della morbilità. La neutropenia viene definita attualmente come una conta di neutrofili nel sangue $< 500 / \mu\text{l}$; tuttavia, non bisogna dimenticare che in alcune patologie oncoematologiche la conta dei neutrofili può essere normale o addirittura aumentata ma la funzione dei neutrofili è deficitaria (neutropenia qualitativa).²⁴ La scelta di considerare una conta di neutrofili $< 500 / \mu\text{l}$ è relativa al rischio notevolmente maggiore di sviluppare uno stato settico rispetto ad altri valori di neutrofili nel sangue.²⁵

Con neutropenia febbrile si fa riferimento ad una comune e pericolosa conseguenza della mielosoppressione chemioterapica o ad una complicanza associata alla malattia stessa. Non è ancora stata data una definizione internazionale uniforme per la neutropenia febbrile; secondo la definizione adottata in Italia dalla American Society of Clinical Oncology (ASCO), la neutropenia febbrile viene definita dalla presenza di temperatura corporea $> 38.5 \text{ }^\circ\text{C}$ persistente per oltre un'ora in concomitanza di neutropenia assoluta inferiore a $500 / \mu\text{l}$.

La presenza di febbre è la più frequente e talvolta l'unica manifestazione di infezione in un paziente neutropenico. Tuttavia, l'assenza di febbre nel paziente oncologico non preclude la presenza di una infezione, specialmente nel caso in cui il paziente sia stato sottoposto ad una terapia con alte dosi di steroidi.²⁵

L'identificazione di un patogeno specifico come causa di neutropenia febbrile avviene nel solo 20-25% dei casi.²⁴

Le attuali linee guida suggeriscono di avviare la terapia antibiotica empirica il più precocemente possibile nel trattamento degli episodi febbrili nel paziente oncologico pediatrico neutropenico; tuttavia oggi, considerando l'aumento delle resistenze antimicrobiche, si ha sempre un maggiore interesse nella stratificazione del rischio infettivo in caso di neutropenia febbrile nel paziente oncologico, in modo da differenziare la terapia empirica in relazione ai dati epidemiologici ed ai fattori di rischio di ogni singolo paziente.²³

Nelle infezioni del paziente oncologico, non bisogna dimenticare che gli agenti patogeni sottostanti alla neutropenia febbrile possono essere sia organismi acquisiti in comunità sia patogeni opportunisti.

Le infezioni batteriche sono le più comuni cause di neutropenia febbrile e, nello specifico, i cocci Gram-positivi rappresentano i patogeni più frequentemente riscontrati. Tra questi un ruolo di rilievo è rivestito dai batteri commensali cutanei che possono penetrare nell'organismo e causare infezione attraverso gli accessi venosi:

- *Stafilococco aureus*;
- *Stafilococco epidermidis* ed altri stafilococchi coagulasi negativi (CoNS) ;
- *Streptococchi spp.*

Gli organismi Gram-negativi sono meno comuni come causa di neutropenia febbrile ma sono maggiormente associati a decorsi severi o fulminanti in relazione alle endotossine ed ai fattori di virulenza posseduti.²⁵

Per quanto riguarda le infezioni virali, il paziente oncologico pediatrico è esposto ad infezioni che usualmente si rilevano nella popolazione pediatrica generale; il decorso dell'infezione, però, è solitamente di durata e gravità maggiore nel paziente oncologico rispetto alla popolazione generale. Tra queste infezioni si ricordano:

- Influenza;
- Para-influenza
- Virus respiratorio sinciziale (RSV);
- Rhinovirus;
- Adenovirus;
- Coronavirus.

Non bisogna dimenticare che i pazienti oncologici, specialmente se sottoposti a TCSE, hanno un rischio aumentato di riattivazione dei virus erpetici:

- Citomegalovirus (CMV);
- Varicella Zoster Virus (VZV);
- Herpes Simplex Virus (HSV);
- Epstein Barr Virus (EBV).²⁵

In ogni caso, la comparsa di febbre nei pazienti oncologici pediatrici non è necessariamente conseguente ad una infezione. Tra le varie cause che possono causare innalzamento della temperatura corporea si rammentano:

- Febbre indotta da farmaci;
- Lisi tumorale (specialmente nelle fasi iniziali della terapia);
- Linfo-istiocitosi emofagocitica;
- Reazioni alle trasfusioni;
- Disfunzioni del SNC.²⁵

1.3 Infezioni fungine nel paziente oncologico pediatrico

Le infezioni fungine sono le infezioni più comuni nei pazienti con immunosoppressione profonda e protratta nel tempo. La presenza di una infezione fungina invasiva va sospettata quando nel paziente oncologico pediatrico si ha la persistenza dello stato febbrile per oltre 4-7 giorni dall'inizio della terapia antibiotica empirica. Il rischio di sviluppare infezioni fungine invasive nel paziente oncologico pediatrico è aumentato nei casi di:

- TCSE allogenico;
- Persistenza della neutropenia dal momento di inizio dello stato febbrile;
- Trattamento della leucemia mieloide acuta;
- Leucemia linfoblastica acuta ad alto rischio oppure recidiva di leucemia linfoblastica acuta;
- Utilizzo prolungato di terapia antibiotica;
- Terapia steroidea ad alto dosaggio;
- Focolaio infettivo micotico preesistente.²⁶

Nel 2020 l' European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium ha aggiornato i criteri per la diagnosi delle infezioni fungine invasive. Questi criteri diagnostici sono in continua revisione e sono riconosciuti in tutta Europa, consentendo la standardizzazione dei dati clinici ed epidemiologici dei pazienti.

Le definizioni per le infezioni fungine invasive nei pazienti oncologici riconoscono tre livelli di probabilità diagnostica.

- Infezione comprovata;
- Infezione probabile;
- Infezione possibile.²⁷

L'infezione fungina invasiva comprovata richiede la rilevazione del fungo all'analisi istologica oppure positività alla coltura di un prelievo eseguito nella sede della malattia. Si sottolinea che l'infezione funginea invasiva comprovata può essere rilevata in qualsiasi paziente indipendentemente dallo stato di immunocompetenza (*tabella 1*).²⁸

MUFFE	Esame istopatologico, cito-patologico o microscopico diretto di un campione ottenuto mediante agoaspirato o biopsia in cui si osservano ife o forme simil lieviti nerastre accompagnate da evidenza di danno tissutale associato.	Rilevazione di muffa ialina o pigmentata da coltura di campione ottenuto con procedura sterile da un sito normalmente sterile, clinicamente o radiologicamente anomalo compatibile con malattia infettiva. Sono esclusi il fluido ottenuto da liquido del lavaggio bronchiolo-alveolare (BAL), i campioni da seno parasale o mastoideo e le urine.	Emocoltura con crescita di muffa in contesto clinico compatibile con malattia infettiva.	Sierologia non applicabile.	Amplificazione del DNA fungineo con PCR combinata a sequenziamento del DNA quando le muffe sono osservate in tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina.
LIEVITI	Esame istopatologico, cito-patologico o microscopico diretto di un campione ottenuto mediante agoaspirato o biopsia da un sito normalmente sterile (escluse le membrane mucose) in cui si osservano cellule di lievito.	Rilevazione di lievito da coltura di campione ottenuto con procedura sterile da un sito normalmente sterile, clinicamente o radiologicamente anomalo compatibile con malattia infettiva.	Emocoltura con crescita di lieviti.	Rilevazione di antigeni criptococcici in fluido cerebro-spinale o nel sangue che confermano la criptococcosi	Amplificazione del DNA fungineo con PCR combinata a sequenziamento del DNA quando i lieviti sono osservati in tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina.
PNEUMOCISTI	Rilevazione del microorganismo alla valutazione microscopica di tessuto, liquido BAL, espettorato utilizzando tecniche convenzionali o immuno-fluorescenza.	Coltura su materiale usualmente sterile non applicabile.	Emocoltura non applicabile.	Valutazione sierologica non applicabile.	Valutazione sierologica non applicabile.
MICOSI ENDEMICHE	Esame istopatologico o microscopico diretto di un campione ottenuto da sito patologico che dimostra la presenza di un fungo	Rilevazione del fungo da coltura da campioni ottenuti dal sito affetto da malattia.	Emocoltura con crescita di funghi.	Valutazione sierologica non applicabile.	Valutazione sierologica non applicabile.

Tabella 1: criteri per la diagnosi di infezione fungina invasiva comprovata. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. PCR = reazione a catena della polimerasi.

Per quanto riguarda l'infezione invasiva funginea probabile, la diagnosi richiede la presenza di almeno un fattore predisponente dell'ospite, almeno un elemento clinico caratteristico di malattia, almeno una evidenza di presenza di miceti. Si distinguono due differenti possibilità diagnostiche: infezione invasiva polmonare probabile da muffe e qualsiasi altre infezione funginea invasiva probabile.

Per le infezioni invasive polmonari probabili da muffe (tabella 2)²⁸:

FATTORI DELL'OSPITE	FATTORI CLINICI	EVIDENZA DELLA PRESENZA DI MICETI
<ul style="list-style-type: none"> Storia di neutropenia (< 500 / μl) per > 10 giorni che si collega temporalmente con l'infezione funginea invasiva; Patologia ematologica maligna; Storia di TCSE; Storia di trapianto di organo solido; Uso prolungato di corticosteroidi a dosaggio terapeutico > 0.3 mg/kg per > 3 settimane negli ultimi 60 giorni; Trattamento con soppressori dei linfociti T negli ultimi 90 giorni; Trattamento con soppressori dei linfociti B; Immunodeficienza ereditaria severa; GvHD acuta grado III o IV che coinvolge il tratto gastroenterico, i polmoni o il fegato e che si presenta refrattaria al trattamento di prima linea con steroidi. 	<ul style="list-style-type: none"> Aspergillosi polmonare = presenza di almeno 1 dei 4 pattern tipici \rightarrow lesioni dense e ben circoscritte con o senza ground glass / segno dell'aria crescente / cavità / consolidamento lobare o consolidamento segmentato e a forma di cuneo. Altre patologie polmonari causate da muffe = stessi criteri dell'aspergillosi polmonare ma anche ground glass inverso (ground glass centrale con consolidamento esterno). Tracheobronchiti = rilevazioni alla valutazione broncoscopica di ulcerazioni tracheobronchiali / noduli / pseudomembrane / placche. Malattia dei seni nasali = dolore acuto localizzato (incluso dolore irradiato agli occhi) / ulcere nasali con escara nera / estensione del processo dal seno paranasale attraverso le barriere ossee, incluse le orbite. Infezione del SNC = 1 dei 2 segni caratteristici \rightarrow lesioni focali all'imaging / enhancement meningeo alla RM o alla TC. 	<ul style="list-style-type: none"> Qualsiasi evidenza di muffe rilevate alla coltura da sputo, liquido BAL, raschiamento bronchiale, aspirato. Rilevazione microscopica di elementi fungini caratteristici delle muffe allo sputo, liquido BAL, raschiamento bronchiale, aspirato. Tracheobronchiti = aspergillo riscontrato nelle colture da liquido BAL o da raschiamento bronchiale / riscontro microscopico di elementi fungini caratteristici delle muffe nel liquido BAL o nel raschiamento bronchiale. Malattia dei seni nasali = muffe riscontrate da coltura dell'aspirato dai seni / riscontro microscopico di elementi fungini caratteristici delle muffe nell'aspirato dei seni. Solo per aspergillosi = rilevazione dell'antigene galattomannano GM (almeno 1 \rightarrow rilevazione singola sierica o nel plasma di GM > 1.0 / rilevazione nel liquido BAL di GM > 1.0 / rilevazione singola nel siero o nel plasma di GM > 0.7 e nel BAL di GM > 0.8 / rilevazione singola nel liquido cerebro spinale di GM > 1.0) oppure rilevazione di aspergillo alla PCR (almeno 1 \rightarrow > 2 rilevazioni PCR+ consecutive in siero, plasma o sangue intero / > 2 rilevazioni PCR+ al liquido BAL / > 1 PCR+ nel plasma, siero o sangue intero e 1 PCR+ al liquido BAL).

Tabella 2: criteri per la diagnosi di infezione funginea invasiva probabile conseguente a muffe. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche; GvHD = malattia da rigetto da trapianto; SNC = sistema nervoso centrale; BAL = lavaggio bronchio-alveolare, RM = risonanza magnetica; TC = tomografia computerizzata; GM = galattomannano; PCR = reazione a catena della polimerasi.

Per tutte le altre forme di malattia funginea invasiva probabile (tabella 3)²⁸:

	FATTORI DELL'OSPITE	FATTORI CLINICI	EVIDENZA DI PRESENZA DI MICETI
CANDIDOSI	<ul style="list-style-type: none"> Storia di neutropenia (< 500 / µl) per > 10 giorni che si collega temporalmente con l'infezione funginea invasiva; Patologia ematologica maligna; Storia di TCSE; Storia di trapianto di organo solido; Uso prolungato di corticosteroidi a dosaggio terapeutico > 0.3 mg/kg per > 3 settimane negli ultimi 60 giorni; Trattamento con soppressori dei linfociti T negli ultimi 90 giorni; Immunodeficienza ereditaria severa; GvHD acuta grado III o IV che coinvolge il tratto gastroenterico, i polmoni o il fegato e che si presenta refrattaria al trattamento di prima linea con steroidi. 	<ul style="list-style-type: none"> Almeno uno delle 2 rilevazioni caratteristiche che possono essere rilevata dopo un episodio di candidemia entro le precedenti due settimane → piccolo ascesso tipo bersaglio nel fegato o nella milza (occhio di toro) o nell'encefalo o enhancement meningeo / essudati retinici progressivi o opacità del vitro all'esame oftalmologico. 	<ul style="list-style-type: none"> β-D glucano > 80 ng/L rilevato in almeno due valutazioni sierologiche consecutive purché siano escluse altre cause eziologiche. Positività alla T2Candida (sistema di rilevazione approvato dalla US food and Drug Administration).
CRIPTOCOCCOSI	<ul style="list-style-type: none"> AIDS; Patologia ematologica maligna; Storia di TCSE o di trapianto di organo solido; Deficit anticorpale; Terapia immunosoppressiva (inclusi anticorpi monoclonali); Insufficienza epatica o renale allo stadio terminale; Linfocitopenia CD4 idiopatica. 	<ul style="list-style-type: none"> Infiammazione meningea; Lesioni radiologiche compatibili con malattia criptococcica. 	<ul style="list-style-type: none"> Riscontro di criptococco da un campione ottenuto da qualsiasi sito non sterile.
PNEUMOCISTOSI	<ul style="list-style-type: none"> Conta CD4 bassa < 200 / mm³ per qualsiasi ragione; Esposizione a trattamenti farmacologici che causano disfunzione dei linfociti T; Utilizzo di dosaggio terapeutico > 0.3 mg/kg di equivalenti del prednisone per > 2 settimane negli ultimi 60 giorni; Storia di trapianto di organo solido. 	<ul style="list-style-type: none"> Qualsiasi rilievo radiografico compatibile → opacità ground glass bilaterale, consolidamenti, piccoli noduli o infiltrato lobare unilaterale, infiltrato nodulare con o senza cavitazione, infiltrato multifocale, pattern miliare. 	<ul style="list-style-type: none"> β-D glucano > 80 ng/L rilevato in almeno due valutazioni sierologiche consecutive purché siano escluse altre cause eziologiche.
MICOSI ENDEMICHE	<ul style="list-style-type: none"> Non applicabili a questo gruppo di patologie in quanto possono interessare sia i soggetti sani che i pazienti con stati patologici. 	<ul style="list-style-type: none"> Evidenze geografiche o occupazionali di esposizione, anche remota, a funghi compatibili con la malattia del soggetto. 	<ul style="list-style-type: none"> Antigeni dell'Istoplasma o del Blastomyces nelle urine, nel siero o in altri fluidi corporei; Anticorpi contro i coccidioidi nel liquido cerebro spinale o > 2 volte aumentati nel siero in due rilevazioni consecutive.

Tabella 3: criteri per la diagnosi di infezione funginea invasiva probabile. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche.

Infine, la diagnosi di infezione invasiva fungina possibile richiede la presenza di fattori predisponenti dell'ospite e di evidenze cliniche di malattia sufficienti; in questo caso mancano le rilevazioni a supporto della presenza di miceti. L'infezione invasiva fungina possibile non riguarda le infezioni micotiche endemiche poiché gli elementi necessari per la diagnosi non sono sufficientemente specifici.²⁸

Le infezioni fungine invasive (IFI) sono una problematica presente sia nell'oncologia dell'adulto che nel paziente oncologico pediatrico; è, però, importante sottolineare che vi sono delle rilevanti differenze tra le due categorie. Non è opportuno utilizzare senza alcuna modifica le indicazioni per la profilassi, l'iter diagnostico e il trattamento delle infezioni fungine invasive redatte per l'adulto nella popolazione pediatrica.²⁹ Tuttavia, la definizione di criteri diagnostici per l'IFI specifici per la popolazione pediatrica si presenta particolarmente complessa avendo a disposizione un numero di dati limitato relativamente alle indagini non invasive e considerando che si ha spesso una forte resistenza ad eseguire indagini invasive nel bambino.³⁰

Nel bambino la diagnosi e il controllo della risposta terapeutica delle IFI si basa, oltre alla clinica, prevalentemente su:

- Imaging (Tomografica computerizzata o TC, Risonanza magnetica o RM, ecografia con una preferenza della tecnica radiografica variabile a seconda della sede da indagare);
- Valutazione non invasiva degli antigeni fungini come β -D glucano, galattomannano o marcatori molecolari.^{30,31}

1.3.1 Specifiche sui principali antifungini

FLUCONAZOLO:

Il fluconazolo è il primo triazolo sviluppato, disponibile sia in formulazione orale (sospensione e compresse) sia in formulazione endovenosa. L'attività antifungina del fluconazolo è garantita dalla inibizione dell'enzima citocromo P450-dipendente lanosterolo 14 α -demetilasi con conseguente inibizione della produzione di ergosterolo e instabilità di membrana.³²

Gli effetti indesiderati che sono stati rilevati associati al fluconazolo nella popolazione pediatrica sono: epatotossicità, sintomi gastrointestinali, disfunzione renale, rash.³²

Una delle problematiche principali associate al fluconazolo è la resistenza da parte dei funghi, specialmente delle specie di Candida, che ne limita fortemente l'utilizzo.³³

CASPOFUNGINA:

La caspofungina è un membro della classe farmacologica delle echinocandine. La sua azione antifungina si basa sull'inibizione della sintesi del beta-(1,3) -D-glucano, componente fondamentale nella parete di molti funghi (Candida e Aspergillus).³⁴

Gli effetti indesiderati associati alla caspofungina sono: reazioni da infusione mediate da istamina (rash, prurito, innalzamento della temperatura corporea), aumento degli indici di epatolisi, tachicardia, dolore addominale, alterazioni dell'alvo.^{34,35}

La caspofungina è disponibile solo con somministrazione per infusione endovenosa.

VORICONAZOLO:

Il voriconazolo è un triazolo ad ampio spettro con attività contro vari funghi. Il meccanismo d'azione del voriconazolo è l'inibizione dell'enzima citocromo P450-dipendente lanosterolo 14 α -demetilasi, responsabile della conversione del lanosterolo in ergosterolo (importante componente della membrana cellulare fungina).³⁶ La farmacocinetica del voriconazolo è particolarmente complessa in relazione all'estrema variabilità della biodisponibilità e alla variabile metabolizzazione in relazione ai polimorfismi CYP2C19, principale metabolizzatore.³⁷

L'efficacia e la sicurezza del voriconazolo sono associati alle concentrazioni plasmatiche che, tuttavia, nella popolazione pediatrica sono estremamente variabili.³⁶

I principali effetti indesiderati associati al voriconazolo sono: aumento degli indici di epatolisi, aumento della bilirubinemia, aumento degli indici di colestasi, disturbi del tratto gastroenterico (nausea, vomito, alterazioni dell'alvo), alterazioni della funzionalità renale, anomalie del campo visivo.³⁸

Gli ultimi studi di fase 3 eseguiti nella popolazione adulta hanno dimostrato la non inferiorità del posaconazolo rispetto al voriconazolo nel ridurre la mortalità per qualsiasi causa associata ad aspergillosi invasiva; tuttavia, il posaconazolo si associa a un numero di effetti indesiderati inferiori rispetto al voriconazolo.³⁹

AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE (LamB):

L'amfotericina B liposomiale è disponibile sia in formulazione convenzionale sia in formulazione lipidica (quest'ultima di più recente introduzione e associata ad un prezzo sul mercato maggiore).

L'amfotericina B si somministra prevalentemente per via endovenosa. L'azione antifungina dell'amfotericina B è conseguente al legame dell'amfotericina B stessa all'ergosterolo delle membrane cellulari fungine con conseguente formazione di pori e passaggio di ioni con morte cellulare.⁴⁰

I più comuni effetti collaterali dell'amfotericina B sono le reazioni all'infusione (febbre, rash cutaneo), la nefrotossicità (quest'ultima molto ridotta con l'utilizzo della forma liposomiale ai dosaggi raccomandati) e l'epatotossicità.^{40,41}

POSACONAZOLO:

Il posaconazolo ha azione sia sui lieviti che sulle muffe, inclusi i Mucorales. L'efficacia antifungina del posaconazolo viene esplicata attraverso l'inibizione dell'enzima lanosterol 14 α -demetilasi che catalizza un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo.⁴²

Il posaconazolo è attualmente disponibile in tre diverse formulazioni: sospensione orale, compresse gastroresistenti e soluzione per infusione.

Gli effetti collaterali che più frequentemente vengono ricondotti al posaconazolo sono il prurito, i disturbi gastrointestinali (nausea, dolore addominale, alterazioni dell'alvo) e l'aumento degli indici di epatolisi.⁴³

ISAVUCONAZOLO:

L'isavuconazolo è un triazolo a spettro esteso utilizzato per il trattamento di aspergillosi invasive e mucormicosi nell'adulto. L'effetto fungicida dell'isavuconazolo è conseguente alla inibizione dell'enzima citocromo P450-dipendente lanosterolo 14 α -demetilasi, responsabile della conversione del lanosterolo in ergosterolo.⁴⁴

Attualmente è disponibile in due formulazioni: compresse per l'assunzione orale e soluzione per l'infusione endovenosa.

Gli effetti indesiderati più frequentemente riscontrati in corso di terapia con isavuconazolo sono: aumento degli indici di epatolisi, aumento della bilirubinemia, nausea e vomito.⁴⁵

1.3.2 Profilassi primaria delle infezioni fungine nel paziente oncologico pediatrico

Si stima che circa il 7.0% dei pazienti pediatrici con patologia oncologica, sottoposti a chemioterapia e non sottoposti a profilassi antifungina, sviluppano una IFI.⁴⁶

I patogeni maggiormente riscontrati nelle IFI comprovate e probabili sono *Candida* spp e *Aspergillus* spp.⁴⁷

Per le candidosi invasive (infezioni fungine invasive il cui agente patogeno è un fungo appartenente al genere *Candida*) è importante sottolineare che si ha una stretta correlazione fra la candidemia (isolamento di *Candida* spp. da una o più emocolture) e l'utilizzo di cateteri intravascolari centrali e che la disseminazione secondaria in un distretto corporeo si verifica sino al 20% dei casi. La mortalità per candidosi è elevata e si aggira attorno al 10-25%.⁴⁸

Per quanto concerne l'aspergillosi invasiva, così come nell'adulto, anche nel bambino si rileva una aspergillosi polmonare con secondaria disseminazione che avviene nel 30% dei casi, coinvolgendo specialmente il SNC. La mortalità per aspergillosi invasiva oscilla fra il 20-50% e raggiunge l'80% nei pazienti sottoposti a TCSE.⁴⁹

Una review sistematica del 2017 condotta da Fisher B et al. sottolinea l'importanza di impostare una profilassi antifungina primaria nei pazienti ad alto rischio di IFI con l'obiettivo di ridurre la morbilità e la mortalità che vi sono correlate. Si definisce ad alto rischio il paziente il cui rischio di sviluppare una IFI sia > 10% rispetto alla popolazione generale. Il rischio di sviluppare IFI viene definito sulla base di:

- Neutropenia severa, neutrofili < 100 / μ l;
- Durata prolungata della neutropenia (la linfopenia, invece, non espone ad un rischio aumentato di IFI);
- Esposizione ad alte dosi di steroidi;
- Diagnosi di LMA, LLA HR, recidiva di LLA;
- Storia di TCSE allogenico;
- Severa GvHD acuta e cronica.⁵⁰

Lehrnbecher et al. nel 2020 hanno elaborato una linea guida per la pratica clinica fornendo indicazioni circa la terapia profilattica primaria contro le infezioni funginee nei pazienti pediatrici con patologia oncologica e/o sottoposti a TCSE:

- Eseguire terapia profilattica primaria antifungina in pazienti con LMA sottoposti a trattamento in cui si prevede una profonda e prolungata neutropenia causata dalla terapia (raccomandazione forte);
- Valutare terapia profilattica primaria antifungina in pazienti LLA di nuovo riscontro o recidiva se ad alto rischio di IFI (raccomandazione debole);
- Non somministrare di routine la terapia profilattica primaria antifungina nei pazienti affetti da LLA a basso rischio di IFI (raccomandazione forte);

- Non somministrare di routine la terapia profilattica primaria antifungina nei pazienti affetti da tumori solidi o linfomi se a basso rischio di IFI (raccomandazione forte);
- Somministrare la terapia profilattica primaria antifungina nei pazienti che si devono sottoporre a TCSE allogenico e nei pazienti che ricevono immunosoppressione per il trattamento della GvHD.⁵¹

Le disponibilità terapeutiche per la profilassi primaria antifungina sono varie e la scelta va eseguita considerando la malattia, il trattamento, l'età e il rischio.

- Voriconazolo: indicato dall'Agenzia europea dei medicinali (EMA) negli adulti e nei bambini con età pari o superiore ai 2 anni.
 - Pazienti con recidiva di malattia (LLA o LMA), si esegue terapia che va iniziata alla diagnosi di recidiva.
 - Pazienti con prima diagnosi di LLA o LMA, si esegue terapia quando si ha una conta dei neutrofili $< 1.000 / \mu\text{l}$. Il trattamento viene sospeso quando la conta dei neutrofili $> 1.000 / \mu\text{l}$ per almeno 7 giorni.
 - Pazienti con diagnosi di LLA, si esegue terapia solo nelle fasi intensive del trattamento (induzione, consolidamento, intensificazione).
 - Pazienti con diagnosi di anemia aplastica severa, si esegue terapia se la conta dei neutrofili è $< 500 / \mu\text{l}$.

- Pazienti con diagnosi di GvHD post TCSE. Sospendere quando la dose di corticosteroidi $< 0.5 \text{ mg/kg}$ o si somministrano $< 10 \text{ mg}$ di equivalente di prednisone al giorno.
- Posaconazolo: indicato dall'EMA per pazienti con età pari o superiore a 2 anni in formulazione di compresse gastroresistenti o di polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale mentre la sospensione orale è indicata dall'EMA per pazienti con età pari o superiore a 18 anni.
 - Nei casi di recidiva di malattia (LLA o LMA) il trattamento va iniziato alla diagnosi di recidiva.
 - Pazienti con prima diagnosi di LLA o LMA si esegue terapia quando si ha una conta dei neutrofili $< 1.000 / \mu\text{l}$. Il trattamento viene sospeso quando la conta dei neutrofili $> 1.000 / \mu\text{l}$ per almeno 7 giorni.
 - Pazienti con diagnosi di LLA si esegue terapia solo nelle fasi intensive del trattamento (induzione, consolidamento, intensificazione).
 - Pazienti con diagnosi di anemia aplastica severa, si esegue terapia se la conta dei neutrofili è $< 500 / \mu\text{l}$.
 - Pazienti con diagnosi di GvHD post TCSE. Sospendere quando la dose di corticosteroidi $< 0.5 \text{ mg/kg}$ o si somministrano $< 10 \text{ mg}$ di equivalente di prednisone al giorno.
- Amfotericina B: indicato dall'EMA per pazienti a partire da 1 mese di vita.
 - Fase di condizionamento pre-TCSE nei pazienti con elevato rischio di IFI.

- Fluconazolo: indicato dall'EMA nei pazienti > 16 anni.
 - A partire dal condizionamento pre- TCSE nei pazienti a basso rischio di IFI.
 - Pazienti con immunodeficienza primaria sin dal momento della diagnosi ad alto rischio di IFI.
 - Si ricorda che il fluconazolo è attivo solo contro i lieviti e non contro le muffe; per tal motivo il suo utilizzo dovrebbe avvenire solo in centri con bassa numero di infezioni sostenute da muffe.^{52,53}

1.3.3 Profilassi secondaria delle infezioni funginee nel paziente oncologico pediatrico

I pazienti che hanno nella loro storia clinica una micosi invasiva sono ad alto rischio di riattivazione quando si sottopongono a protocolli di chemioterapia aggressiva o a condizionamento pre-TCSE. Per questo motivo è raccomandato eseguire una profilassi antifungina secondaria durante i trattamenti chemioterapici aggressivi, specialmente in caso di localizzazione in organi viscerali delle lesioni micotiche.

La scelta del farmaco da utilizzare in profilassi secondaria deve tener conto dell'eziologia e della localizzazione dell'infezione primaria, della disponibilità del farmaco e delle possibili interazioni con altre terapie.⁵³

1.3.4 Trattamento delle infezioni funginee nel paziente oncologico pediatrico: terapia empirica e terapia mirata

Negli adulti è stato dimostrato che il trattamento empirico antifungino nei pazienti con granulocitopenia e persistente stato febbrile (> 96 ore) si associa ad una significativa riduzione delle infezioni fungine invasive, anche se non ad una riduzione significativa della mortalità.³⁵ Studi e dati simili eseguiti nella popolazione pediatrica non sono presenti; tuttavia, è divenuta pratica comune iniziare una terapia empirica antifungina anche nel bambino neutropenico ad alto rischio con febbre persistente (> 96 ore) e non responsivo ad appropriata terapia antibatterica empirica. La terapia antifungina iniziata dovrebbe essere continuata sino alla risoluzione della neutropenia in assenza di una sospetta o documentata infezione fungina invasiva. Tra i farmaci raccomandati, senza alcuna limitazione relativa all'età, come trattamento empirico antifungino si ricordano la caspofungina e l'amfotericina B liposomiale. Un approccio simile dovrebbe essere considerato in pazienti granulocitopenici che sviluppano febbre dopo una fase di defervescenza conseguente all'inizio di una terapia antibatterica ad ampio spettro.^{54,55}

Per quanto riguarda invece la terapia mirata di una infezione fungina, a seguito dell'identificazione del patogeno responsabile si raccomanda l'utilizzo di antifungini specifici. La scelta dipenderà dal tipo di patogeno, dall'antimicogramma se disponibile, dalle eventuali comorbidità del paziente.

- CANDIDOSI INVASIVA
 - Caspofungina (prima linea);
 - Fluconazolo (prima linea);
 - Amfotericina B liposomiale (seconda linea);
 - Voriconazolo, spesso associato a fluconazolo (seconda linea).
- ASPERGILLOSI INVASIVA
 - Voriconazolo (prima linea);
 - Amfotericina B liposomiale (prima linea);
 - Caspofungina (seconda linea);
 - Posaconazolo (seconda linea);
- MUCORMICOSI
 - Amfotericina B liposomiale (prima linea);
 - Posaconazolo (prima linea);
 - Amfotericina B liposomiale + caspofungina (seconda linea).^{52,54}

1.4 Posaconazolo e isavuconazolo

1.4.1 Farmacocinetica e farmacodinamica del posaconazolo nel paziente pediatrico

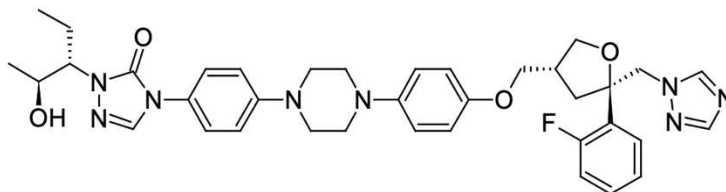


Figura 2: struttura chimica del Posaconazolo. Garcia, Cássia & Costa, Gislaine & Mendez, Andreas. (2012). Stability-Indicating HPLC Method for Posaconazole Bulk Assay. *Scientia pharmaceutica*. 80. 317-27. 10.3797/scipharm.1111-11.

Il posaconazolo è un derivato del triazolo ad ampio spettro approvato dalla Food and Drug Administration sin dal 2006 per la profilassi dell'infezione invasiva sostenuta da *Aspergillo* e da *Candida* nei pazienti ad alto rischio di IFI.

Il posaconazolo agisce inibendo l'enzima lanosterol 14 α -demetilasi che catalizza un passaggio essenziale nella biosintesi dell'ergosterolo. La mancata biosintesi dell'ergosterolo causa alterazione delle catene aciliche dei fosfolipidi di membrana e conseguente instabilità di membrana con effetto fungistatico o fungicida a seconda del patogeno.⁴²

La prima formulazione rilasciata del posaconazolo è stata la sospensione orale; questa risulta essere approvata per pazienti > 18 anni in Europa e per pazienti > 13 anni negli USA. Successivamente sono state sviluppate le compresse a rilascio ritardato e la polvere gastroresistente e solvente per sospensione orale che sono state approvate per pazienti > 2 anni in Europa. Infine, è disponibile anche una formulazione del posaconazolo somministrabile per via endovenosa, indicata per i pazienti > 18 anni.⁵⁶ Le varie formulazioni non sono fra di loro intercambiabili.

L'unico farmaco attualmente approvato in Europa è il Noxafil; la sospensione orale contiene 40 mg/ml di posaconazolo mentre le compresse a rilascio ritardato contengono 100 mg di posaconazolo.

Nella popolazione pediatrica la sospensione orale del posaconazolo è la formulazione maggiormente utilizzata. La problematica principale di questa formulazione è la significativa variabilità della biodisponibilità orale: le concentrazioni plasmatiche del posaconazolo risultano notevolmente variabili non solo a livello interpersonale ma anche a livello intra-personale.

L'assorbimento del posaconazolo somministrato come sospensione orale risente di:

- Presenza di alimenti nel tratto gastroenterico, specialmente se ricchi di grassi;
- Assunzione di inibitori di pompa protonica;
- Oscillazioni del pH gastrico;
- Motilità peristaltica;
- Alvo diarroico;
- Mucositi.⁵⁷

Il posaconazolo ha un volume apparente di distribuzione elevato (1174 L) e si lega fortemente all'albumina sierica (> 98%).⁵⁸

Per quanto riguarda il metabolismo, il posaconazolo è metabolizzato dalla glucuronosiltransferasi con formazione di coniugati glucuronidi di posaconazolo. La metabolizzazione ossidativa CYP450 mediata è molto scarsa per il posaconazolo, a differenza di altri azoli. Tuttavia, si ricorda che il posaconazolo è un potente inibitore di CYP3A4.⁵⁹

L'efficacia del posaconazolo è strettamente collegata alle sue concentrazioni plasmatiche: concentrazioni plasmatiche del posaconazolo ridotte si associano ad insorgenza di infezioni fungine nel caso di profilassi o al fallimento terapeutico.⁶⁰ Per questo motivo, la valutazione della concentrazione plasmatica del posaconazolo (PPC) è fondamentale nel corso della terapia per monitorare il raggiungimento o meno del target ed eseguire eventuali modifiche della terapia farmacologica.

Le concentrazioni plasmatiche di posaconazolo allo stato stazionario che vengono considerate come target sono:

- Scopo profilattico, > 0.7 µg/ml;
- Scopo terapeutico, > 1.0 µg/ml.⁶¹

Per quanto riguarda la profilassi antifungina nel paziente oncologico pediatrico, la dose di posaconazolo che viene somministrata al giorno è solitamente di 12 mg/kg/die, suddivisa in tre somministrazioni al giorno (una somministrazione ogni 8 ore). Mentre per la posologia della profilassi delle infezioni fungine con posaconazolo i vari report in letteratura sono per lo più concordi, per la posologia del posaconazolo nel trattamento delle infezioni fungine i valori non sono univoci e oscillano fra 15-21 mg/kg/die.^{57,59} Anche nel trattamento delle infezioni fungine si consiglia di suddividere il dosaggio giornaliero in tre somministrazioni da eseguire ogni 8 ore.

La dose da carico va eseguita nel caso di terapia con posaconazolo con utilizzo di compresse a rilascio ritardato o della somministrazione endovenosa; la dose da carico non viene eseguita, invece, nel caso della sospensione orale.

Lo schema terapeutico delle compresse a rilascio ritardato o della somministrazione endovenosa prevede carico il primo giorno con 300 mg due volte al die per poi proseguire con la terapia di mantenimento.

La controindicazione principale all'utilizzo del posaconazolo nei pazienti pediatrici è una storia nota di ipersensibilità agli azoli; inoltre, si limita la somministrazione del posaconazolo nei pazienti che sono in terapia con farmaci che possono avere interazioni con il posaconazolo stesso (tacrolimus, everolimus, ciclosporina, sirolimus, vincristina).⁵⁹

1.4.2 Revisione della letteratura sulla tolleranza e gli effetti avversi del posaconazolo nel paziente oncologico pediatrico

Per quanto riguarda la tolleranza e gli effetti avversi del posaconazolo nella popolazione pediatrica, negli ultimi 10 anni si sono susseguiti continui studi retrospettivi e prospettici per aumentare il pool delle conoscenze a riguardo.

In generale, il profilo di sicurezza del posaconazolo è ottimo e risulta essere un farmaco ben tollerato anche a lungo termine; inoltre, gli effetti indesiderati sino ad ora registrati sembrano essere indipendenti dalla posologia del farmaco utilizzato.⁶² Gli effetti avversi associati al posaconazolo sono per lo più effetti di intensità lieve-moderata e non associati ad un aumento del rischio per la salute del paziente; nella maggior parte degli effetti indesiderati la sospensione della terapia porta alla scomparsa e alla *restitutio ad integrum*. Raramente, comunque, è necessaria la sospensione del farmaco a causa dell'effetto indesiderato o della scarsa tolleranza.

ALTERAZIONI CUTANEE: prevalentemente prurito, rash e ulcere. Si tratta solitamente di manifestazioni lievi e ben tollerate da parte dei pazienti.^{43,62-65}

NAUSEA, PERDITA DI APPETITO E DOLORE ADDOMINALE: piuttosto frequenti seppur lievi, specialmente la nausea. La problematica della comparsa di nausea come effetto indesiderato del posaconazolo non è tuttavia da sottovalutare in quanto può portare ad una scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente pediatrico.^{43,62-69}

VOMITO: insieme alla nausea sono tra gli effetti indesiderati associati al posaconazolo che maggiormente espongono al rischio di interruzione della terapia. In generale, si tratta di episodi di vomito saltuari e che non espongono il paziente a rischio di squilibri idro-elettrolitici.^{43,62,63,65,67-70}

ALTERAZIONI DELL'ALVO: diarrea e costipazione. Si tratta di eventi avversi piuttosto infrequenti e spesso associati alla co-assunzione di altri farmaci. Non vanno tuttavia sottovalutati, specialmente la diarrea, in quanto possono portare ad una modifica dell'assorbimento del farmaco.^{43,67,69,70}

AUMENTO DELLA CREATININEMIA E DELL'UREA: si tratta di effetti indesiderati infrequentemente associati all'assunzione di posaconazolo. Inoltre, l'aumento della creatininemia o dell'uremia è usualmente contenuto e non si associa a sintomatologia.^{43,64,70,71}

AUMENTO INDICI EPATOLISI (alanina amino transferasi o ALT, aspartato amino transferasi o AST), AUMENTO DELLA BILIRUBINA E DEGLI INDICI DI COLESTASI: l'aumento delle transaminasi è tra gli effetti indesiderati più frequentemente associati all'assunzione di posaconazolo e si rileva solitamente dopo le prime due settimane di assunzione del farmaco in assenza di sintomatologia associata. Solitamente i valori di ALT e AST non superano di tre volte il range di normalità. Nella maggior parte dei casi non è necessario eseguire modifiche alla terapia e si prosegue con il monitoraggio dei valori che tendono a rientrare nel range della normalità con il proseguire della terapia.

Non è stata rilevata una correlazione fra rischio aumentato di epatotossicità e numero di somministrazioni giornaliere del posaconazolo.^{43,62-64,67,69-71}

ALLUNGAMENTO DEL QT: le alterazioni del QT non sono frequenti nel corso dell'assunzione di posaconazolo. Tuttavia, prima della somministrazione del posaconazolo è opportuno valutare il rischio personale che ciascun paziente ha di allungamento del QT in modo da impostare un follow-up cardiologico con elettrocardiogramma (ECG) di monitoraggio più stringente rispetto agli altri pazienti. In generale, l'allungamento del QT associata all'assunzione del posaconazolo raramente causa anomalie del ritmo o battito irregolare e non necessita di trattamento. L'allungamento del QT tende a risolversi spontaneamente nel corso della terapia.^{59,65,71}

SINTOMATOLOGIA SISTEMICA: fra cui astenia, dolore muscolare, febbre, neuropatia periferica. Si tratta di effetti indesiderati rari registrati in letteratura come case report di pazienti che avevano ricevuto una posologia eccessiva di posaconazolo o che erano contemporaneamente sottoposti a terapia con vincristina.^{66,72}

CEFALEA E INSONNIA: riscontro non frequente nel corso della terapia con posaconazolo. Si tratta solitamente di un effetto avverso lieve e di facile gestione.^{43,68,70}

CISTITE EMORRAGICA: effetto indesiderato lieve e raro. Riscontrato anche in altri azoli, specialmente con il voriconazolo.^{43,73}

CRISI IPERTENSIVE E IPOKALIEMIA: probabilmente riconducibili a inibizione transitoria dell'attività degli enzimi 11 β -idrossilasi e 11 β -idrossi-steroido deidrogenasi di tipo 2. Si tratta di effetti indesiderati rari ma da non sottovalutare nei pazienti sottoposti a terapia con posaconazolo. Dal punto di vista biochimico, si rileva un aumento dell'11-deossicortisolo e dell'11-deossicorticosterone. Alla sospensione della terapia con posaconazolo si verifica la reversione del quadro clinico e biochimico. In questi pazienti non si riscontra la mutazione dell'enzima 11 β -idrossilasi. ^{74,75}

PANCREATITE ACUTA: presente un solo case report nella letteratura pediatrica di pancreatite acuta probabilmente associata a somministrazione di posaconazolo. Tuttavia, seppur rara, è importante non dimenticare la possibile associazione fra pancreatite e posaconazolo in pazienti che si presentano con presentazione clinica caratteristica (dolore addominale, nausea, vomito) in modo da poter assicurare al paziente il trattamento più appropriato alla sua condizione. ⁷⁶

1.4.3 Farmacocinetica e farmacodinamica dell'isavuconazolo nel paziente pediatrico

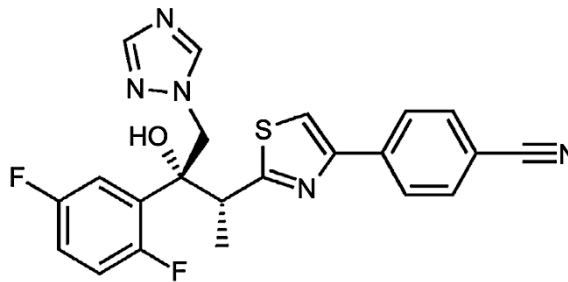


Figura 3: struttura chimica dell'isavuconazolo. Jacobs, Samantha & Petraitis, Vidmantas & Small, Catherine & Walsh, Thomas. (2017). Orphan drugs for the treatment of aspergillosis: Focus on isavuconazole. *Orphan Drugs: Research and Reviews*. Volume 7. 37-46. 10.2147/ODRR.S126518.

L'isavuconazolo è un nuovo triazolo a spettro esteso approvato a partire dal 2015 negli USA e in Europa per il trattamento di aspergillosi invasive e mucormicosi nell'adulto (≥ 18 anni); l'utilizzo dell'isavuconazolo si è esteso progressivamente ad altre infezioni fungine ed è attualmente utilizzato anche a scopo profilattico per le IFI.⁴⁴ L'isavuconazolo è il metabolita attivo che si forma in seguito all'idrolisi da parte delle esterasi plasmatiche dell'isavuconazonio solfato.

L'effetto fungicida dell'isavuconazolo è conseguente alla inibizione dell'enzima citocromo P450-dipendente lanosterolo 14 α -demetilasi, responsabile della conversione del lanosterolo in ergosterolo. L'assenza dell'ergosterolo causa instabilità e alterato funzionamento della membrana cellulare fungina con conseguente morte della cellula.⁴⁴

Attualmente l'unico farmaco approvato in Europa contenente isavuconazolo è Cresemba, di cui sono disponibili due formulazioni:

- Formulazione in polvere per infusione endovenosa (200 mg);
- Capsule rigide per assunzione orale (100 mg).⁷⁷

Per quanto riguarda le capsule, è stata eseguita somministrazione a seguito di apertura della capsula e scioglimento del contenuto in bibite acide per facilitarne l'assunzione nella popolazione pediatrica senza alcuna modifica dell'efficacia.⁷⁸

L'isavuconazolo, a differenza di altri triazoli, presenta una farmacocinetica lineare, facilitando la gestione del paziente e riducendo la necessità di eseguire controlli seriali delle concentrazioni plasmatiche. Inoltre, l'isavuconazolo ha una ottima biodisponibilità (circa 98%) dopo la somministrazione orale senza grandi alterazioni conseguenti alla presenza di alimenti nel tratto gastroenterico o alle modifiche del pH gastrico. In relazione a queste caratteristiche, la somministrazione orale e quella endovenosa sono fra di loro intercambiabili.^{77,79}

L'isavuconazolo ha un volume medio di distribuzione allo stato stazionario elevato (450 L); si lega fortemente alle proteine plasmatiche umane, principalmente l'albumina (> 99%).⁷⁷

L'isavuconazolo è prevalentemente metabolizzato a livello epatico da parte di CYP3A4 e CYP3A5 a cui segue l'azione dell'uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT).⁸⁰ L'emivita dell'isavuconazolo è correlata alla funzionalità epatica e aumenta nel caso di riduzione della stessa.⁶¹

Non è stata definita univocamente una soglia delle concentrazioni plasmatiche per l'efficacia o per la tossicità dell'isavuconazolo⁸¹; il range attualmente considerato è 2-5 mg/L.^{82,83} A tal proposito, si precisa che la rilevazione delle concentrazioni plasmatiche dell'isavuconazolo (therapeutic drug monitoring o TDM) nella pratica clinica

non è necessaria ma viene consigliata nei casi di maggiore variabilità. Nella popolazione pediatrica si consiglia la valutazione di almeno una concentrazione plasmatica dell'isavuconazolo prima di iniziare il regime di mantenimento per avere una precoce stima del profilo farmacocinetico del paziente.^{79,84,85}

Lo schema terapeutico per l'isavuconazolo è stato sviluppato sulla popolazione adulta; questo prevede una dose da carico di 200 mg di isavuconazolo endovenosa (pari a 372 mg di isavuconazonio solfato) ogni 8 ore per 48 ore seguita dal mantenimento, endovenoso oppure orale, con 200 mg di isavuconazolo al giorno. Questa posologia viene utilizzata anche nell'ambito pediatrico a meno dei pazienti con peso corporeo < 30 kg.⁸⁶

Dagli ultimi trial è stato evidenziato che la dose/kg di isavuconazonio solfato da somministrare nella popolazione pediatrica corrisponde a:

- 10 mg/kg ogni 8 ore per 48 ore e poi 10 mg/kg una volta a die con un massimo di 372 mg per pazienti di età compresa fra 2-17 anni;
- 6 mg/kg ogni 8 ore per 48 ore e poi 6 mg/kg una volta a die per pazienti di età compresa fra 6 mesi e 1 anno.^{86,87}

La controindicazione principale all'utilizzo dell'isavuconazolo nella popolazione pediatrica è una storia nota di ipersensibilità agli eccipienti o alle sostanze contenute nel farmaco.

1.4.4 Revisione della letteratura sulla tolleranza e gli effetti avversi dell'isavuconazolo nel paziente oncologico pediatrico

Per quanto riguarda la tolleranza e gli effetti avversi dell'isavuconazolo nella popolazione pediatrica, le cui informazioni sono ancora limitate, gli studi retrospettivi e prospettici, oltre a singoli case report stanno permettendo negli ultimi anni un progressivo aumento delle conoscenze a riguardo.

Gli effetti avversi dell'isavuconazolo che sino ad ora sono stati rilevati nella popolazione pediatrica sono per lo più di lieve intensità e non associati ad un aumento del rischio per la salute del paziente.

AUMENTO DEGLI INDICI DI EPATOLISI (ALT e AST): si tratta dell'effetto indesiderato più frequentemente associato alla somministrazione di isavuconazolo; l'elevazione degli indici di epatolisi può superare di 3 volte il range di normalità. Viene rilevato come effetto indesiderato non comune e usualmente non si associa alla presenza di sintomatologia. Si tratta di una anomalia che tende ad auto-risolversi nel primo mese di terapia.^{86,88}

Nella letteratura è presente un case report di paziente pediatrico (16 anni) con insufficienza epatica acuta indotta da isavuconazolo. Per tal motivo, è consigliato non sottovalutare eventuali aumenti significativi delle transaminasi (valori > 10 volte gli standard laboratoriali) e, soprattutto, non sottovalutare aumenti dell'INR o riduzioni dell'albumina.⁸⁹

AUMENTO DELLA BILIRUBINEMIA E ALTRI INDICI DI COLESTASI: possono essere riscontrati in associazione alla assunzione di isavuconazolo. Si tratta solitamente di aumenti limitati e con scarso significato patologico. In ogni caso, l'aumentata bilirubinemia o gli aumenti degli altri indici di colestasi tendono ad auto-risolversi nelle settimane successive.⁸⁶

NAUSEA e VOMITO: solitamente di intensità lieve-moderata. Si presentano specialmente nei primi due mesi di terapia per poi ridursi sino alla scomparsa. Solitamente non sono necessarie modifiche del piano terapeutico a meno di scarsa tolleranza del paziente; in quest'ultimo caso si può eseguire una riduzione della posologia giornaliera che porta spesso al controllo della sintomatologia.^{78,86,90}

AUMENTO DELLA CREATININEMIA: effetto avverso non comune nel corso di terapia con isavuconazolo. Può essere rilevato un aumento della creatininemia nelle fasi iniziali della terapia che solitamente va incontro ad auto-risoluzione. Nel caso di aumenti della creatininemia con conseguente eGFR < 60 ml/min, si procede usualmente con la sospensione del farmaco e la re-introduzione alla risoluzione dell'aumentata creatininemia.⁸⁶

ALTRI EFFETTI INDESIDERATI ASSOCIATI ALL'ISAVUCONAZOLO RILEVATI NELLA POPOLAZIONE ADULTA:

- Alterazioni dell'alvo (diarrea e costipazione);
- Riduzione dell'appetito;
- Riduzione del QT dose-dipendente;
- Astenia muscolare;
- Stato di confusione mentale;
- Edema periferico.⁴⁴

Capitolo 2. SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio si pone come obiettivi primari:

- Valutazione del tasso di breakthrough IFI in corso di posaconazolo in regime profilattico rispetto al gruppo di controllo in profilassi con LamB;
- Valutazione dell'efficacia clinica del posaconazolo e dell'isavuconazolo nei pazienti in cui sia stato somministrato il farmaco a dosaggio terapeutico, definita come remissione clinica completa o parziale in caso di diagnosi di IFI.

L'obiettivo secondario è quello di valutare gli effetti collaterali delle terapie somministrate.

Capitolo 3. MATERIALI E METODI

3.1 Disegno e popolazione di studio

Lo studio eseguito è uno studio retrospettivo monocentrico condotto presso l'UOC clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova. Sono stati inclusi tutti i pazienti con malattia oncoematologica di età compresa tra i 3 mesi e i 21 anni che hanno ricevuto terapia con posaconazolo e isavuconazolo in regime profilattico e/o terapeutico da gennaio 2017 a novembre 2021.

Inoltre, il gruppo in profilassi con posaconazolo (precedente schema di profilassi) è stato confrontato con un gruppo di controllo che ha ricevuto LamB come profilassi da giugno 2020 a marzo 2022 (profilassi attualmente in uso).

I pazienti sono stati suddivisi in relazione al rischio di sviluppare un'infezione fungina in rischio alto e in rischio standard.

Nello studio sono inclusi solo i pazienti che hanno avviato la terapia presso il nostro ospedale.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti che: hanno presentato infezione batterica concomitante, avevano diagnosi di malattia ematologica genetica e che non sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali (TCSE), avevano diagnosi di tumore solido e che non sono stati sottoposti a TCSE, non avevano informazioni sufficienti alla valutazione del caso.

I farmaci utilizzati presso il nostro centro sono: posaconazolo orale con posologia giornaliera di 5 mg/kg suddivisa in 3 somministrazioni al giorno, isavuconazolo orale o endovenoso con posologia giornaliera di 200

mg/die, LamB endovenoso con posologia di 5 mg/kg da eseguire due volte a settimana.

3.2 Definizioni

UTILIZZO DEL POSACONAZOLO IN PROFILASSI PRIMARIA

Per profilassi antifungina primaria si intende una terapia antifungina somministrata nei pazienti ad alto rischio di sviluppare una IFI prima che compaiano sintomi e segni suggestivi.

Le diagnosi di IFI e di IFI breakthrough vengono definite secondo le linee guida European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) e classificate in tre categorie: infezione provata, probabile e possibile. Una IFI breakthrough è definita in relazione all' EORTC/MSG come infezione fungina provata o probabile che si presenta a partire dal 4° giorno dall'avvio della profilassi antifungina ed entro il 7° giorno dopo la sospensione della profilassi (*figura 4*).

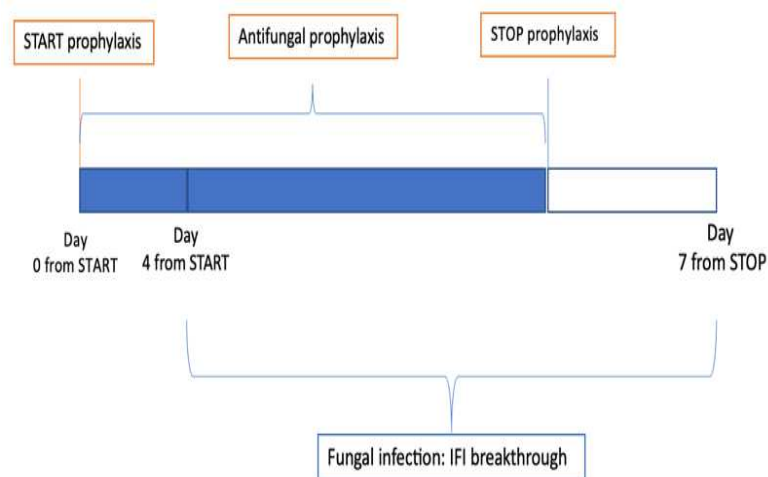


Figura 4: definizione temporale di IFI breakthrough.
IFI = infezione fungina invasiva.

Il tasso di IFI breakthrough è stato definito nel modo seguente:

(pazienti con infezione provata o probabile) / (pazienti con uso continuo di profilassi antifungina > 4 giorni ed entro 7 giorni dalla sospensione della profilassi) x 100%.

UTILIZZO DEL POSACONAZOLO E ISAVUCONAZOLO IN REGIME TERAPEUTICO E/O PROFILASSI SECONDARIA

È stato definito l'utilizzo di posaconazolo e di isavuconazolo in regime terapeutico quando è stato somministrato per una durata superiore a 7 giorni in corso di IFI.

Per profilassi secondaria si intende l'uso di farmaci antifungini in maniera continuativa al trattamento nei pazienti che hanno presentato precedente diagnosi di infezione fungina.

Abbiamo definito terapia di salvataggio tutti quei casi in cui sono stati soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- infezione provata;
- posaconazolo e/o isavuconazolo usato come terapia di seconda linea;
- durata > 7 giorni;
- passaggio a posaconazolo o a isavuconazolo in caso di eventi avversi o di scarsa efficacia dei farmaci inizialmente prescritti.

3.3 Outcomes

Il primo outcome valutato è il tasso di breakthrough IFI in corso di posaconazolo in regime profilattico ed è stato confrontato con il gruppo di controllo sottoposto a profilassi con LamB.

Per il secondo outcome, riguardo l'efficacia clinica del posaconazolo e dell'isavuconazolo in regime terapeutico, è stata considerata la percentuale di pazienti che sono andati incontro a remissione completa, remissione parziale o fallimento in caso di diagnosi di IFI e trattamento con posaconazolo o isavuconazolo. La valutazione della risposta alla terapia è stata eseguita tenendo conto dell'evoluzione clinica, microbiologica e radiologica tra le 4 e le 12 settimane dall'avvio del trattamento.

- Una risposta completa è stata definita come la risoluzione dei segni e dei sintomi, delle lesioni radiologiche e dei relativi esami microbiologici entro le 12 settimane dall'avvio del trattamento.
- Una risposta parziale è stata definita come un significativo miglioramento clinico e delle lesioni radiologiche ($\geq 50\%$).
- Il fallimento terapeutico include la stabilità o la progressione clinica o delle lesioni radiologiche, la persistenza microbiologica o il decesso del paziente.

Infine, per quanto riguarda la safety di questi farmaci come outcome e' stata considerata la presenza di effetti collaterali riportati dal clinico curante nella cartella clinica al momento del ricovero ospedaliero o durante una delle visite di follow-up.

3.4 Raccolta dei dati

I dati relativi alla somministrazione dei farmaci antifungini posaconazolo, isavuconazolo e al gruppo di controllo LamB sono stati forniti dalla Farmacia Ospedaliera. A partire dai dati forniti dalla farmacia ospedaliera si è risalito alla cartella clinica da cui sono stati selezionati i pazienti con malattia oncologica e in seguito sono stati estratti i dati.

Tutti i dati clinici, demografici, microbiologici e radiologici sono stati raccolti manualmente mediante una Case report Forms (CRF) dedicata e archiviati in un server presso l'Università di Padova.

I dati raccolti includono: informazioni sul paziente (età e peso corporeo), informazioni sulla patologia del paziente (patologia diagnosticata, presenza o meno di recidiva di malattia e stratificazione del rischio di malattia), informazioni sul protocollo terapeutico utilizzato (presenza di CVC, terapia immunosoppressiva utilizzata, utilizzo di steroidi, fase della terapia al momento di inizio della somministrazione del posaconazolo o dell'isavuconazolo), storia di TCSE (se presente o meno TCSE nella storia del paziente, tipologia di trapianto eseguito e caratteristiche del Graft), causale della terapia (utilizzo dell'antifungino a scopo profilattico primario o secondario oppure a scopo terapeutico in pazienti con infezione fungina in atto), posologia (con le relative modifiche della posologia nel corso della terapia e relative specificazioni sulla causale), informazioni su altre terapie antimicrobiche (con particolare attenzione all'utilizzo di altri antifungini somministrati precedentemente, in associazione o successivamente al posaconazolo o all'isavuconazolo), valutazioni laboratoriali eseguite ad inizio terapia ed eventuali rivalutazioni nel corso della terapia (numero

assoluto di neutrofili, proteina C reattiva o PCR, procalcitonina o PCT, beta-D-glucano, galattomannano, indagini colturali), valutazioni radiologiche eseguite ad inizio terapia ed eventuali rivalutazioni nel corso della terapia (TC torace, eco addome, RM encefalo ed RM massiccio facciale).

3.5 Analisi statistica

I risultati sono stati riassunti come frequenze descrittive e percentuali (variabili categoriali), come media con deviazione standard e mediana con range interquartile (IQRs) per le variabili continue.

Le variabili degli outcomes in studio del gruppo di posaconazolo profilattico e del gruppo di LamB sono state confrontate con il test Chi Quadro o il test esatto di Fisher se variabili categoriali, mentre con il test Mann-Whitney U o one-way Anova se variabili continue. In seguito alle analisi univariate, è stato utilizzato un modello lineare multinomiale per valutare l'efficacia del posaconazolo vs LamB profilattico bilanciato per sesso, età, malattia oncoematologica, ed eventuali altre variabili di interesse. È stato definito un livello di significatività $p \leq 0.05$.

Sono state considerate anche delle sotto-analisi per la valutazione dell'outcome entro la 12^o settimana.

Tutte le analisi sono state effettuate mediante software SPSS versione 35 (SPSS Chicago, IL, US) e il software statistico R.

Capitolo 4. RISULTATI

4.1 Profilassi con posaconazolo e confronto con amfotericina B liposomiale

La popolazione di pazienti sottoposta a profilassi antifungina con posaconazolo e valutata si compone di 40 casi; il range di età dei pazienti inclusi nello studio va da 0 ai 21 anni, con mediana di 9 anni.

Il gruppo di controllo si compone di pazienti sottoposti a profilassi con LamB; sono stati raccolti e analizzati 37 casi. Il range di età dei pazienti sottoposti a profilassi con LamB va da 1 a 17 anni con mediana di 6 anni (p -value relativo all'età = 0,086).

Il sesso maschile rappresentava il 54,1% dei casi di pazienti sottoposti a profilassi con LamB e il 47,5% dei casi di pazienti sottoposti a profilassi con posaconazolo (p -value = 0,565). Il valore mediano del peso corporeo è stato di 22 kg per il gruppo LamB e di 29 kg per il gruppo posaconazolo (p -value = 0,078).

Le patologie oncoematologiche sono state: leucemia linfoblastica acuta (64,9% nel gruppo LamB e 40% nel gruppo posaconazolo, p -value = 0,029), leucemia mieloide acuta (27% nel gruppo LamB e 35% nel gruppo posaconazolo, p -value = 0,45), anemia aplastica severa (2,7% nel gruppo LamB e 5% nel gruppo posaconazolo, p -value = 1), altre diagnosi (5,4% nel gruppo LamB e 20% nel gruppo posaconazolo con p -value= 0,509). *Figura 5.*

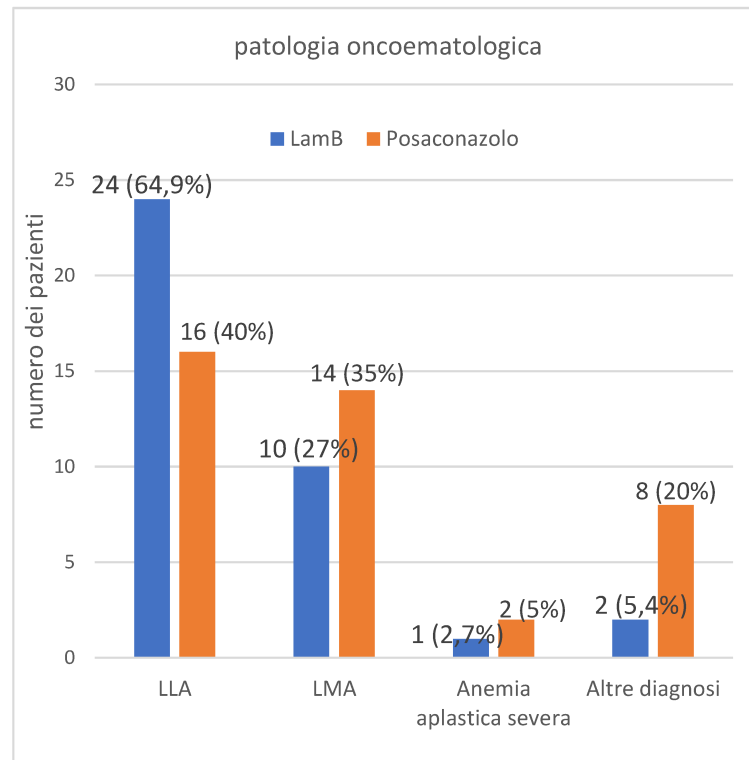


Figura 5: patologie oncoematologiche diagnosticate nei pazienti sottoposti a profilassi con LamB o posaconazolo. LLA = leucemia linfoblastica acuta; LMA = leucemia mieloide acuta

Il 10,8% dei pazienti nel gruppo LamB e il 38,5% dei pazienti nel gruppo posaconazolo avevano diagnosi di recidiva di malattia (p -value= 0,034).

All'avvio della profilassi, i pazienti erano sottoposti a differenti fasi terapeutiche, fra cui sono state considerate: fase di induzione (43,7% nel gruppo LamB e 47,5% nel gruppo posaconazolo, p -value = 0,708), fase di consolidamento (27% nel gruppo LamB e 2,5% nel gruppo posaconazolo, p -value= 0,003), fase di re-induzione (16,2% nel gruppo LamB e 7,5% nel gruppo posaconazolo, p -value = 0,234), post TCSE (13,2% nel gruppo LamB e 42,5% nel gruppo posaconazolo, p -value = 0,005).

Il 56,8% dei pazienti sottoposti a LamB e il 77,5% dei pazienti sottoposti a posaconazolo avevano un rischio alto di infezione fungina (p -value = 0,052).

L'uso degli antifungini è avvenuto a scopo profilattico primario nel 75,7% dei pazienti sottoposti a LamB e nel 65% dei pazienti sottoposti a posaconazolo (p -value = 0,306).

La durata della terapia profilattica è stata variabile nelle due coorti di pazienti: per la profilassi con LamB è stata rilevata una mediana di 105 giorni di durata mentre per la profilassi con posaconazolo è stata rilevata una mediana di 172 giorni (p -value = 0,057).

Abbiamo analizzato il primo dosaggio della concentrazione plasmatica del posaconazolo (therapeutic drug monitoring, TDM), rilevando una grande variabilità interpersonale (valore minimo = 0,24 μ g/ml e valore massimo = 8,3 μ g/ml, mediana = 0,89 μ g/ml), specialmente per la formulazione in sospensione orale, compatibile con quanto affermato in letteratura.⁵⁷

Infatti, l'assorbimento e la metabolizzazione del posaconazolo variano in relazione ad alcuni fattori, quali: presenza di mucosite, alvo diarroico, interazioni farmacologiche.⁶¹

Non tutti i pazienti hanno raggiunto il valore di concentrazione plasmatica di posaconazolo definito come target per la profilassi ($\geq 0,7$ μ g/ml) rendendo necessarie modifiche della posologia somministrata.

Nel corso della profilassi, il tasso di breakthrough IFI è stato del 10,8% (4 pazienti) nella popolazione sottoposta a LamB e del 7,5% (3 pazienti) nei pazienti sottoposti a posaconazolo (p -value = 0,614).

Nello specifico, il tasso di breakthrough IFI provate rilevato in corso di posaconazolo è pari a 2,5% (1/40). L'infezione era dovuta a *Trichosporon asahii* ed è stata conseguente a disseminazione del patogeno da catetere venoso centrale.

Per quanto riguarda il tasso di breakthrough IFI probabili in corso di posaconazolo, il valore rilevato è pari a 5% (2/40). In ambedue i pazienti l'infezione fungina era una sospetta aspergillosi: un paziente ha riportato infezione polmonare, mentre l'altro ha presentato malattia delle alte vie respiratorie (sinusite necrotizzante).

Sono stati rilevati effetti collaterali riconducibili all'assunzione del farmaco in 23 pazienti (62,2%) sottoposti a profilassi con LamB e in 4 pazienti (10%) sottoposti a profilassi con posaconazolo ($p\text{-value} = < 0,001$). *Figura 6*.

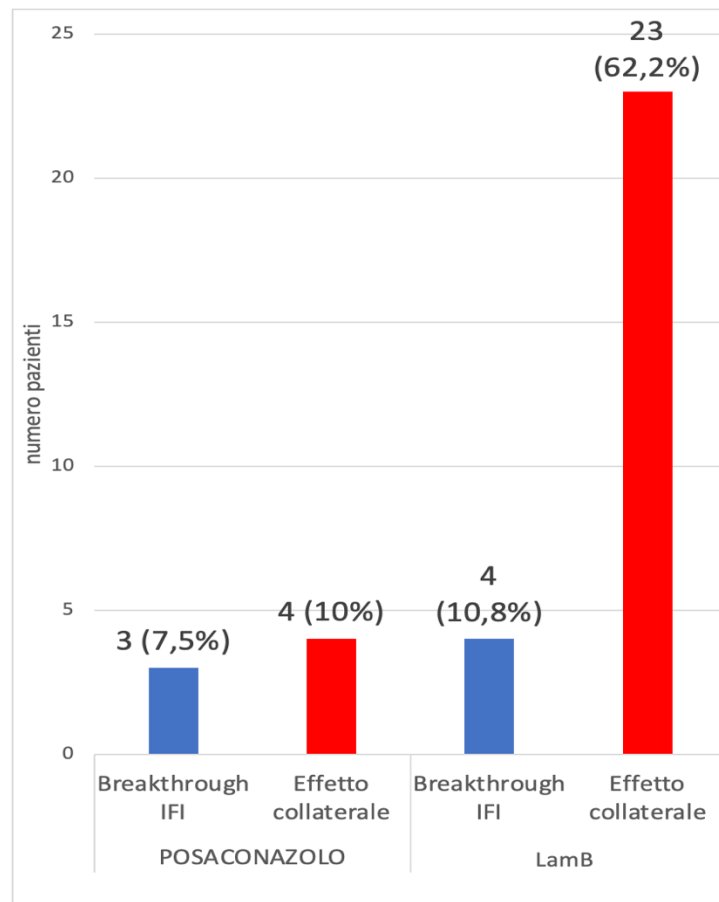


Figura 6: numerosità e prevalenza degli episodi di IFI breakthrough e degli effetti collaterali nei pazienti sottoposti a trattamento profilattico con posaconazolo vs LamB,

IFI = infezione fungina invasiva; LamB = amfotericina B liposomiale.

La *tabella 4* dimostra che i pazienti sottoposti a LamB e i pazienti sottoposti a posaconazolo hanno, complessivamente, caratteristiche demografiche comparabili (sesso maschile, età, peso).

Una differenza significativa fra il gruppo sottoposto a LamB e il gruppo sottoposto a posaconazolo è rappresentata dalla prevalenza di pazienti con diagnosi di LLA; il gruppo sottoposto a LamB, infatti, presenta una percentuale significativamente maggiore di casi di LLA rispetto al gruppo di pazienti sottoposti a posaconazolo.

Inoltre, considerando le cause di interruzione della profilassi antifungina presentate nella *tabella 4*, non si rilevano differenze significative fra il gruppo sottoposto a LamB e il gruppo sottoposto a posaconazolo, ad esclusione dell'interruzione della profilassi conseguente al termine della fase terapeutica (che è risultata essere più frequente nei pazienti sottoposti a LamB) e dell'interruzione della profilassi per incompatibilità terapeutica (rilevata maggiore in percentuale nei pazienti sottoposti a posaconazolo).

VARIABILI	Amfotericina B, n (%) (n = 37)	Posaconazolo, n (%) (n = 40)	p-Value ($\alpha = 0,05$)
Sesso maschile	20 (54,1)	19 (47,5%)	0,565
Età, mediana (range in anni)	6 (1 – 17)	9 (0 – 21)	0,086
Peso, mediana (range in kg)	22 (2 – 84)	29 (4 – 80)	0,078
Patologia oncoematologica			
LLA	24 (64,9%)	16 (40%)	0,029
LMA	10 (27%)	14 (35%)	0,45
Anemia aplastica severa	1 (2,7%)	2 (5%)	1
Altre diagnosi	2 (5,4%)	8 (20%)	0,509
Stratificazione del rischio di infezione fungina			
Rischio alto	21 (56,8%)	31 (77,5%)	0,052
Fase terapeutica			
Induzione	16 (43,2%)	19 (47,5%)	0,708
Consolidamento	10 (27%)	1 (2,5%)	0,003
Reinduzione	6 (16,2%)	3 (7,5%)	0,234
Post TCSE	5 (13,2%)	17 (42,5%)	0,005
Stato di malattia			
Prima diagnosi	33 (89,2%)	25 (61,5%)	0,034
Recidiva	4 (10,8%)	15 (38,5%)	0,034
TCSE	12 (32,4%)	28 (70%)	<0,001
Uso del farmaco			
Profilassi primaria	28 (75,7%)	26 (65%)	0,306
Profilassi secondaria	9 (24,3%)	14 (35%)	0,306
Causa interruzione profilassi			
Fine fase terapeutica	20 (54,1%)	7 (17,5%)	<0,001
Ripresa ematologica	6 (16,2%)	9 (22,5%)	0,487
Comparsa effetto collaterale	2 (5,4%)	4 (10%)	0,639
Incompatibilità terapeutica	1 (2,7%)	13 (32,5%)	0,017
Passaggio ad altro antifungino	8 (21,6%)	4 (10%)	0,457
Altre cause	0 (0%)	3 (7,5%)	0,509
Utilizzo di altro antifungino prima	6 (16,2%)	28 (70%)	<0,001
Utilizzo di altro antifungino dopo	7 (18,9%)	24 (60%)	<0,001
Insorgenza di effetto indesiderato	23 (62,2%)	4 (10%)	<0,001
Insorgenza di infezione fungina durante profilassi	4 (10,8%)	3 (7,5%)	0,614
Durata profilassi antifungina, mediana (range in giorni)	105 (7 – 564)	172 (15 – 841)	0,057

Tabella 4: confronto fra variabili analizzate nel corso di terapie profilattica con posaconazolo e con amfotericina B.

LLA = leucemia linfoblastica acuta; LMA = leucemia mieloide acuta; TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche.

Considerando la significativa differenza nella percentuale di diagnosi di LLA fra i pazienti sottoposti a profilassi con LamB e i pazienti sottoposti a profilassi con posaconazolo è stata eseguita una ulteriore stratificazione dell'analisi statistica suddividendo i pazienti in due gruppi: pazienti con diagnosi di LLA e pazienti con diagnosi oncoematologica diversa da LLA.

La *tabella 5* pone a confronto i pazienti con diagnosi di LLA sottoposti a profilassi con LamB o a profilassi con posaconazolo.

Si evidenzia come non vi siano significative differenze per quanto riguarda le caratteristiche demografiche (sesso maschile, età, peso) fra il gruppo dei pazienti con diagnosi di LLA sottoposti a profilassi con LamB e il gruppo dei pazienti con diagnosi di LLA sottoposti a profilassi con posaconazolo.

Una differenza significativa tra i due gruppi è rappresentata dallo stato di malattia: nei pazienti con diagnosi di LLA e sottoposti a profilassi con posaconazolo la presenza di recidiva è stata riscontrata più frequentemente rispetto al gruppo sottoposto a LamB.

Un altro elemento di significativo divario fra i due gruppi è rappresentato dall'utilizzo di antifungini prima della profilassi con i farmaci in studio: i pazienti sottoposti a posaconazolo hanno assunto in precedenza rispetto all'introduzione del farmaco in studio altri antifungini in percentuale maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a LamB.

Anche da questo confronto si evince come l'insorgenza di breakthrough IFI in corso di profilassi in pazienti con diagnosi di LLA non sia significativamente differente fra il gruppo sottoposto a LamB e il gruppo sottoposto a posaconazolo; l'insorgenza di effetti collaterali, invece, si dimostra significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a profilassi con LamB rispetto ai pazienti sottoposti alla profilassi con posaconazolo.

VARIABILI	Amfotericina B, n (%) (n = 24)	Posaconazolo, n (%) (n = 16)	p-Value ($\alpha = 0,05$)
Sesso maschile	15 (62,5%)	10 (62,5%)	1
Età, mediana (range in anni)	7 (1–17)	10 (3–19)	0,054
Peso, mediana (range in kg)	24 (2–55)	36 (12–80)	0,089
Patologia oncoematologica			
LLA	24 (100%)	16 (100%)	0,206
Stratificazione del rischio di infezione fungina			
Rischio alto	11 (45,8%)	13 (81,2%)	0,025
Fase terapeutica			
Induzione	8 (33,3%)	5 (31,2%)	0,89
Consolidamento	9 (37,5%)	1 (6,2%)	0,025
Reinduzione	6 (25,0%)	3 (18,8%)	0,643
Post TCSE	1 (4,2%)	7 (43,8%)	0,002
Stato di malattia			
Prima diagnosi	21 (87,5%)	6 (37,5%)	<0,001
Recidiva	3 (12,5%)	10 (62,5%)	<0,001
TCSE	4 (16,7%)	11 (68,8%)	<0,001
Uso del farmaco			
Profilassi primaria	15 (62,5%)	9 (56,2%)	0,693
Profilassi secondaria	9 (37,5%)	7 (43,8%)	0,693
Causa interruzione profilassi			
Fine fase terapeutica	13 (54,2%)	5 (31,2%)	0,0154
Ripresa ematologica	5 (20,8%)	5 (31,2%)	0,456
Comparsa effetto collaterale	1 (4,2%)	3 (18,8%)	0,132
Incompatibilità terapeutica	1 (4,2%)	3 (18,8%)	0,132
Passaggio ad altro antifungino	4 (16,7%)	0 (0%)	0,085
Utilizzo di altro antifungino prima	4 (16,7%)	11 (68,8%)	<0,001
Utilizzo di altro antifungino dopo	3 (12,5%)	8 (50%)	0,009
Insorgenza di effetto indesiderato	16 (66,7%)	3 (18,8%)	0,003
Insorgenza di infezione fungina durante profilassi	3 (12,5%)	0 (0%)	0,141
Durata profilassi antifungina, mediana (range in giorni)	118 (7–311)	244 (17–841)	0,016

Tabella 5: confronto fra variabili analizzate nel corso di terapie profilattica con posaconazolo e con amfotericina B nei pazienti con diagnosi di LLA. LLA = leucemia linfoblastica acuta; TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche.

La *tabella 6* confronta i pazienti con diagnosi oncoematologica differente da LLA sottoposti a profilassi con LamB o a profilassi con posaconazolo.

Anche in questo confronto non sono evidenti differenze significative relativamente alle caratteristiche demografiche dei pazienti (sesso maschile, età, peso). Non si rilevano, inoltre, differenze significative fra i due gruppi per quanto riguarda le diagnosi di patologia oncoematologica e lo stato di malattia.

Una differenza significativa tra i due gruppi è relativa alle cause di interruzione profilassi dallo stato di malattia: nello specifico, nei pazienti sottoposti a profilassi con posaconazolo si rileva una incompatibilità terapeutica maggiore rispetto alla percentuale di pazienti sottoposti a LamB.

Un altro elemento di significativo divario fra i due gruppi è rappresentato dall'utilizzo di antifungini prima della profilassi con i farmaci in studio: i pazienti sottoposti a posaconazolo hanno assunto in precedenza rispetto all'introduzione del posaconazolo altri antifungini in percentuale maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a LamB.

Infine, anche per i pazienti con diagnosi differente da LLA si riporta una insorgenza di breakthrough IFI in corso di profilassi comparabile fra l'utilizzo di LamB e di posaconazolo; l'insorgenza di effetti collaterali, ancora una volta, si dimostra significativamente maggiore nei pazienti sottoposti a profilassi con LamB rispetto ai pazienti sottoposti alla profilassi con posaconazolo.

VARIABILI	Amfotericina B, n (%) (n = 13)	Posaconazolo, n (%) (n = 24)	p-Value ($\alpha = 0,05$)
Sesso maschile	5 (38,5%)	9 (37,5%)	0,954
Età, mediana (range in anni)	7 (2 – 15)	9 (0 – 21)	0,482
Peso, mediana (range in kg)	28 (15 – 84)	32 (4 – 73)	0,474
Patologia oncoematologica			
LMA	10 (76,9%)	14 (58,3%)	0,258
Anemia aplastica severa	1 (7,7%)	2 (8,3%)	1
Altre diagnosi	2 (15,4%)	8 (33,3%)	0,44
Stratificazione del rischio di infezione fungina			
Rischio alto	10 (76,9%)	18 (75,0%)	0,896
Fase terapeutica			
Induzione	8 (61,5%)	14 (58,3%)	0,85
Consolidamento	1 (7,7%)	0 (0%)	0,351
Post TCSE	4 (30,8%)	10 (41,7%)	0,724
Stato di malattia			
Prima diagnosi	12 (92,3%)	19 (79,2%)	0,301
Recidiva	1 (7,7%)	5 (20,8%)	0,301
TCSE	8 (61,5%)	17 (70,8%)	0,564
Uso del farmaco			
Profilassi primaria	13 (100%)	17 (70,8%)	0,031
Profilassi secondaria	0 (0%)	7 (29,3%)	0,031
Causa interruzione profilassi			
Fine fase terapeutica	7 (53,8%)	2 (8,3%)	0,004
Ripresa ematologica	1 (7,7%)	4 (16,7%)	0,638
Comparsa effetto collaterale	1 (7,7%)	1 (4,2%)	1
Incompatibilità terapeutica	0 (0%)	10 (41,7%)	0,007
Passaggio ad altro antifungino	4 (30,8%)	4 (16,7%)	0,413
Altre cause	0 (0%)	3 (12,5%)	0,538
Utilizzo di altro antifungino prima	2 (15,4%)	17 (70,8%)	0,002
Utilizzo di altro antifungino dopo	4 (30,8%)	16 (66,7%)	0,047
Insorgenza di effetto indesiderato	7 (53,8%)	1 (4,2%)	0,001
Insorgenza di infezione fungina durante profilassi	1 (7,7%)	3 (12,5%)	1
Durata profilassi antifungina, mediana (range in giorni)	154 (22 – 564)	157 (15 – 651)	0,762

Tabella 6: confronto fra variabili analizzate nel corso di terapie profilattica con posaconazolo e con amfotericina B nei pazienti con patologia oncoematologica differente da LLA.

LMA = leucemia mieloide acuta; TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche.

Al fine di stabilire il rischio di sviluppare effetti collaterali riconducibili al posaconazolo o a LamB indipendentemente dai parametri clinico-biologici del paziente è stata eseguita un'analisi multivariata.

Nella *tabella 7* viene presentata l'analisi multivariata relativa al rischio di presentare un effetto collaterale nei pazienti con diagnosi di LLA e sottoposti a profilassi con posaconazolo (gruppo di studio) o con LamB (gruppo di controllo). Sono state considerate le caratteristiche demografiche (sesso, età, peso) e le variabili risultate significative all'analisi univariata (*tabella 5*).

Nell'analisi risulta significativo solo il tipo di antifungino utilizzato in profilassi. In particolare, il valore di Odds-Ratio (OR = 0,013, IC 95%) indica che la probabilità che la presenza di un effetto collaterale avverso sia associato al trattamento con LamB rispetto al trattamento con posaconazolo risulta significativa. Le caratteristiche demografiche (peso, età, sesso maschile) e le caratteristiche cliniche (rischio standard IFI, fase terapeutica, utilizzo di altro antifungino prima) si presentano come variabili neutre e, quindi, non determinanti sul rischio di presentare un effetto collaterale nel corso di assunzione del farmaco.

LLA

	ODDS RATIO	IC 2,5%	IC 95%	p-value
Tipo di antifungino utilizzato	0,01388003	0,00010417	0,3742123	0,0321
Giorni totali di profilassi	1,0023456	0,99374959	1,0106067	0,5577
Peso	1,0253635	0,90147653	1,1599653	0,6858
Età	1,02053139	0,65707847	1,6600057	0,929
Sesso maschile	1,2475937	0,18437027	7,9681299	0,8131
Rischio standard IFI	1,11101332	0,16331119	8,0386435	0,9128
Fase terapeutica				
o Induzione	0,65427089	0,06950535	6,1383223	0,7022
o Post TCSE	4,57174356	0,12757225	364,733979	0,4234
o Re-induzione	1,88935746	0,17127672	27,2429017	0,6104
Prima diagnosi	0,08899078	0,00158146	1,6302976	0,1481
TCSE	0,14890225	0,0042656	2,3687613	0,1991
Altro antifungino prima	1,14511108	0,08906199	17,4698349	0,9168

Tabella 7: analisi multivariata dei pazienti con diagnosi di LLA e sottoposti a terapia profilattica con posaconazolo confrontati con il gruppo di controllo di pazienti sottoposti a terapia profilattica con LamB.

IFI = infezione fungina invasiva; TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche.

Nella *tabella 8* viene presentata l'analisi multivariata relativa al rischio di presentare un effetto collaterale nei pazienti con diagnosi oncoematologica differente da LLA e sottoposti a profilassi con posaconazolo (gruppo di studio) o con LamB (gruppo di controllo). Sono state considerate le caratteristiche demografiche (sesso, età, peso) e le variabili risultate significative all'analisi univariata (*tabella 6*).

Nell'analisi risulta significativo solo il tipo di antifungino utilizzato in profilassi. In particolare, il valore di Odds-Ratio (OR = 0,002, IC 95%) indica che la probabilità che la presenza di un effetto collaterale avverso sia associato al trattamento con LamB rispetto al trattamento con posaconazolo risulta significativa. Le caratteristiche demografiche (peso ed età) si presentano come variabili neutre e, quindi, non determinanti sul rischio di presentare un effetto collaterale nel corso di assunzione del farmaco.

NO LLA

	ODDS RATIO	IC 2,5%	IC 95%	p-value
Tipo di antifungino utilizzato	0,00279021	2,81E-07	0,155662	0,0413
Peso	1,02860223	9,11E-01	1,284402	0,7098
Età	1,46409116	8,90E-01	2,73961	0,1611
Sesso maschile	0,06688156	6,94E-04	1,717252	0,1618
Altro antifungino prima	0,1298981	9,61E-04	3,756523	0,283

Tabella 8: analisi multivariata dei pazienti con diagnosi differente da LLA e sottoposti a terapia profilattica con posaconazolo confrontati con il gruppo di controllo di pazienti sottoposti a terapia profilattica con LamB.

IFI = infezione fungina invasiva; TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche.

I dati risultanti sia per i pazienti con diagnosi di LLA sia per i pazienti con diagnosi oncoematologica differente da LLA mostrano che la comparsa di effetti collaterali è statisticamente significativa solo in associazione ai farmaci utilizzati in profilassi e non alle altre variabili prese in considerazione.

4.2 Profilassi secondaria con isavuconazolo

Nessun paziente ha ricevuto isavuconazolo in profilassi primaria.

Nella *tabella 9* sono riassunte le variabili analizzate in modo descrittivo nei sottoposti a profilassi secondaria con isavuconazolo e le relative percentuali di ciascuna variabile.

VARIABILI	n (%), (n = 7)
Età, mediana (range in anni)	14 (5 – 20)
Sesso maschile	1 (14,3%)
Peso, mediana (range in kg)	48 (15-73)
Patologia oncoematologica	
LLA	5 (71,4%)
LMA	2 (28,6%)
Fase terapeutica	
Induzione	2 (28,6%)
Mantenimento	1 (14,3%)
Mantenimento post TCSE	2 (28,6%)
Consolidamento	1 (14,3%)
Reinduzione	1 (14,3%)
Stato di malattia	
Prima diagnosi	3 (42,9%)
Recidiva	4 (57,1%)
TCSE	4 (57,1%)
Stratificazione del rischio di infezione fungina	
Rischio alto	7 (100%)
Uso di isavuconazolo	
Profilassi primaria	0 (0%)
Profilassi secondaria	7 (100%)
Utilizzo di altro antifungino prima di isavuconazolo	6 (85,7%)
Utilizzo di altro antifungino dopo isavuconazolo	3 (42,9%)
Neutrofili ad inizio terapia, mediana (range in neutrofili / uL)	100 / uL (30 - 3000)
Durata del trattamento, mediana (range in giorni)	78 (17 – 277)
Insorgenza infezione fungina in corso di profilassi	2 (28,6%)
Patogeno isolato	
Mucor	1 (14,3%)
Aspergillo niger	1 (14,3%)
Diagnosi di infezione fungina	
Provata	2 (28,6%)
Effetti indesiderati rilevati	0 (0%)

Tabella 9: Caratteristiche cliniche, demografiche e outcomes di studio in pazienti in terapia profilattica secondaria con isavuconazolo
 LLA = leucemia linfoblastica acuta; LMA = leucemia mieloide acuta; TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche.

La popolazione di pazienti sottoposta a profilassi secondaria con isavuconazolo e analizzata si compone di 7 pazienti: 1 maschio (14,3%) e 6 femmine (85,7%). Il range di età dei pazienti inclusi nello studio va dai 5 ai 20 anni, con una mediana di 14 anni.

Le patologie oncoematologiche rilevate in questa coorte di pazienti sono state: 5 casi (71,4%) di leucemia linfoblastica acuta e 2 casi (28,6%) di leucemia mieloide acuta. Dei 7 pazienti valutati, 4 (57,1%) avevano diagnosi di recidiva di malattia.

All'avvio dell'isavuconazolo, i pazienti erano sottoposti alle fasi terapeutiche mostrate in *figura 7*.

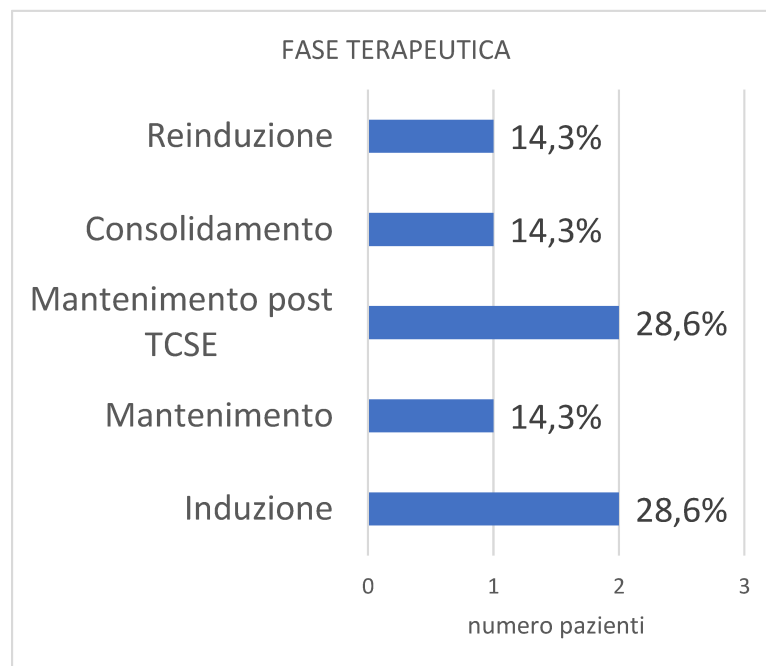


Figura 7: fase terapeutica al momento di inizio della somministrazione di isavuconazolo a scopo profilattico.

TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche.

Tutti i 7 pazienti valutati nello studio avevano un rischio alto di infezione fungina. Ciascun paziente ha ricevuto isavuconazolo come profilassi secondaria.

Gli antifungini somministrati precedentemente e successivamente rispetto all'introduzione dell'isavuconazolo a scopo profilattico sono mostrati in *figura 8*.

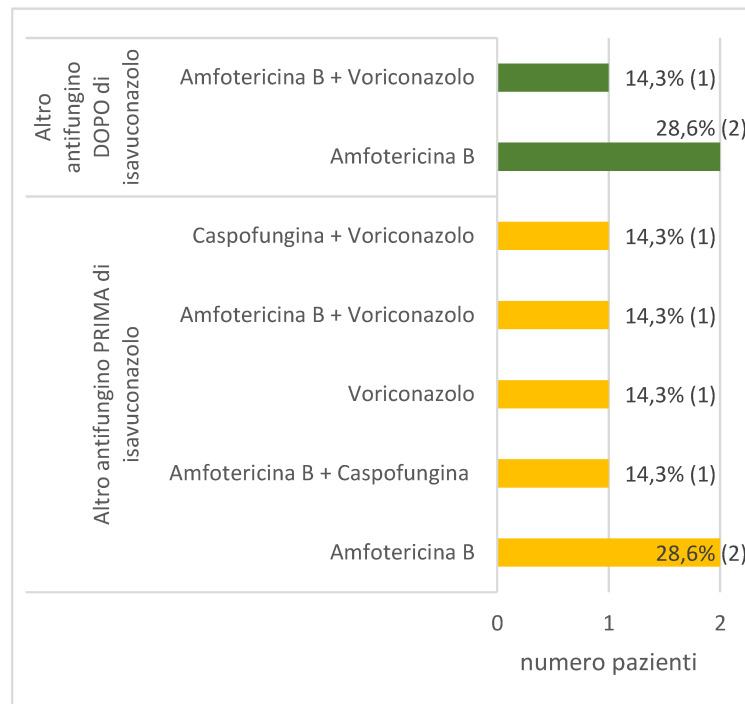


Figura 8: utilizzo di antifungini differenti dall'isavuconazolo nel periodo immediatamente antecedente (grafico in basso in giallo) o nel periodo successivo (grafico in alto in verde) alla profilassi con isavuconazolo.

Al momento di introduzione dell'isavuconazolo 4 pazienti (57,1%) presentavano una neutropenia severa (polimorfonucleati o PMN < 500 / μ l) e 2 pazienti (28,6%) una neutropenia moderata (PMN 500-1000 / μ l).

La durata della terapia profilattica secondaria è stata variabile nei 7 pazienti studiati rilevando una mediana di 78 giorni di durata.

Due pazienti (28,6%) hanno sviluppato in corso di profilassi con isavuconazolo infezione fungina provata con isolamento di *mucor* su materiale bioptico proveniente dai seni paranasali e di *aspergillus niger* su materiale bioptico polmonare.

Nessun paziente ha presentato effetti collaterali riconducibili alla profilassi con isavuconazolo.

4.3 Trattamento con posaconazolo

Abbiamo poi preso in considerazione i pazienti sottoposti a regime terapeutico con posaconazolo. Nella *tabella 10* sono riassunte le variabili analizzate in modo descrittivo nei pazienti sottoposti a trattamento a regime terapeutico con posaconazolo e le relative percentuali di ciascuna variabile.

VARIABILI	n (%) (n=7)
Età, mediana (range in anni)	15 (5-21)
Sesso maschile	4 (57,1%)
Peso, mediana (range in kg)	56 (15-70)
Patologia oncoematologica	
LLA	5 (71,4%)
LMA	1 (14,3%)
LMC	1 (14,3%)
Fase terapeutica	
Induzione	4 (57,1%)
Mantenimento	1 (14,3%)
Mantenimento post TCSE	1 (14,3%)
Cure palliative	1 (14,3%)
Stato di malattia	
Prima diagnosi	3 (42,9%)
Recidiva	4 (57,1%)
TCSE	4 (57,1%)
Stratificazione del rischio di infezione fungina	
Rischio alto	5 (71,4%)
Treatmento con steroidi antecedente all'inizio di posaconazolo	4 (57,1%)
Uso di posaconazolo	
Trattamento di prima linea	3 (42,9%)
Trattamento di seconda linea	4 (57,1%)
Trattamento di rescue	0 (0%)
Diagnosi di infezione fungina	
Provata	4 (57,1%)
Probabile	3 (42,9%)
Agente patogeno isolato	
Mucor	3 (42,9%)
Aspergillus Niger	1 (14,3%)
Utilizzo di altro antifungino prima di posaconazolo	6 (85,7%)
Utilizzo di altro antifungino associato a posaconazolo	5 (71,4%)
Utilizzo di altro antifungino dopo posaconazolo	3 (42,9%)
Concentrazioni plasmatiche del farmaco, mediana (range in ug/ml)	0,28 (0,11 – 1,20)
Neutrofili ad inizio terapia, mediana (range in neutrofili / uL)	200 (10 – 4900)
Dati laboratoriali ad inizio terapia	
PCR, mediana (range in mg/L)	80 (0 - 309)
Reperti microbiologici ad inizio terapia	
BD glucano positivo	6 (85,7%)
Galattomannano positivo	0 (0%)
TC torace ad inizio terapia suggestiva per IFI	6 (85,7%)
Ecografia addome ad inizio terapia suggestiva per IFI	2 (28,6%)
RM encefalo e/o massiccio facciale suggestiva per IFI	5 (71,4%)
Risposta al trattamento entro 12° settimana	
Risposta completa	5 (71,4%)
Risposta parziale	2 (28,6%)
Fallimento	0 (0%)
Cause di interruzione del trattamento	
Decesso per evoluzione malattia oncologica	2 (28,6%)
Effetto indesiderato	2 (28,6%)
TCSE	2 (28,6%)
Fine trattamento antifungino	1 (14,3%)
Durata del trattamento, mediana (range in giorni)	110 (23 – 1315)
Effetti collaterali	
Gastrointestinali (nausea, dolore addominale)	2 (28,6%)
Sospensione per effetto indesiderato	2 (28,6%)

Tabella 10: Caratteristiche cliniche, demografiche e outcomes di studio in pazienti in trattamento in regime terapeutico con posaconazolo.

LLA = leucemia linfoblastica acuta; LMA = leucemia mieloide acuta; LMC = leucemia mieloide cronica; TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche; PCR = proteina C reattiva; IFI = infezione fungina invasiva; TC = tomografia computerizzata; RM = risonanza magnetica.

La popolazione di pazienti sottoposta a trattamento antifungino con posaconazolo e analizzata si compone di 7 pazienti: 4 maschi (57,1%) e 3 femmine (42,9%). Il range di età dei pazienti inclusi nello studio va dai 5 ai 21 anni, con una mediana di 15 anni.

Le patologie oncoematologiche rilevate in questa coorte di pazienti sono state: 5 casi (71,4%) di leucemia linfoblastica acuta, 1 caso (14,3%) di leucemia mieloide acuta e 1 caso (14,3%) di leucemia mieloide cronica. Dei 7 pazienti valutati, 4 (57,1%) avevano diagnosi di recidiva di malattia.

Al momento di avvio della terapia con posaconazolo i pazienti si trovavano nelle seguenti fasi terapeutiche: 4 pazienti (57,1%) in fase di induzione, 1 paziente (14,3%) in fase di mantenimento, 1 paziente (14,3%) in mantenimento post TCSE, 1 paziente (14,3%) sottoposto a cure palliative.

Dei pazienti valutati nello studio, 5 pazienti (71,4%) avevano un rischio alto di infezione fungina mentre i 2 pazienti restanti (28,6%) avevano un rischio di infezione fungina standard.

Il posaconazolo è stato utilizzato come trattamento di prima linea in 3 pazienti (42,9%) mentre in 4 pazienti (57,1%) è stato utilizzato come trattamento di seconda linea. In nessun paziente il posaconazolo è stato utilizzato come trattamento di rescue.

La diagnosi di infezione fungina è risultata: provata in 4 pazienti (57,1%) e probabile in 3 pazienti (42,9%). L'agente patogeno è stato isolato in 4 casi (57,1%) con riscontro di *mucor* in 3 pazienti (42,9%) e di *aspergillus niger* in 1 paziente (14,3%).

Gli antifungini somministrati precedentemente, in associazione e successivamente rispetto all'introduzione della terapia con posaconazolo sono illustrati in *figura 9*.

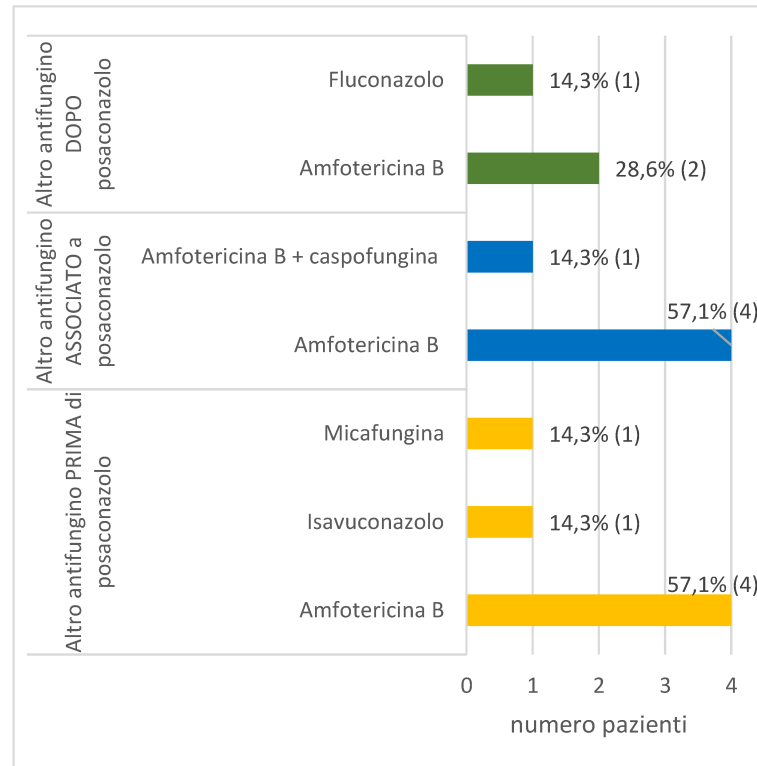


Figura 9: utilizzo di antifungini differenti dal posaconazolo nel periodo immediatamente antecedente (grafico in basso in giallo), in associazione (grafico centrale in blu) o nel periodo successivo (grafico in alto in verde) alla terapia con posaconazolo.

Alla prima rilevazione della concentrazione plasmatica del posaconazolo sono stati rilevati valori: $< 0,30 \mu\text{g/ml}$ in 4 pazienti (57,1%), $0,31-0,50 \mu\text{g/ml}$ in 2 pazienti (28,6%) e $0,51 - 1,20 \mu\text{g/ml}$ in 1 paziente (14,3%). La mediana rilevata è stata di $0,28 \mu\text{g/ml}$.

Le cause di interruzione del trattamento con posaconazolo sono state: decesso per evoluzione della malattia oncologica in 2 pazienti (28,6%), insorgenza di effetti indesiderati riconducibili al posaconazolo in 2 pazienti (28,6%), esecuzione di TCSE in 2 pazienti (28,6%), fine trattamento antifungino in 1 paziente (14,3%).

La durata della terapia con posaconazolo è stata variabile nei 7 pazienti studiati rilevando una mediana di 110 giorni.

Entro la 12^o settimana dall'inizio del trattamento con posaconazolo, 5 pazienti (71,4%) hanno presentato una risposta clinica completa, con risoluzione della sintomatologia clinica, della positività dei dati microbiologici e della radiologia. 2 pazienti (28,6%) invece hanno registrato una risposta parziale entro la 12^o settimana di trattamento con posaconazolo. Nessun paziente ha avuto un fallimento di terapia.

Due pazienti (28,6%) hanno presentato effetti collaterali chiaramente riconducibili alla somministrazione di posaconazolo; questi sono stati nausea e dolore addominale.

4.4 Trattamento con isavuconazolo

Infine, sono stati valutati i pazienti sottoposti a regime terapeutico con isavuconazolo. Nella *tabella 11* sono riassunte le variabili analizzate in modo descrittivo nei pazienti sottoposti a trattamento a regime terapeutico con isavuconazolo e le relative percentuali di ciascuna variabile.

VARIABILI	n (%) (n = 10)
Età, mediana (range in anni)	17,5 (5-20)
Sesso maschile	7 (70%)
Peso, mediana (range in kg)	50 (15-90)
Patologia oncoematologica	
LLA	5 (50%)
LMA	2 (20%)
Linfoma linfoblastico	1 (10%)
Linfoma di Hodgkin variante scleronodulare	1 (10%)
Anemia aplastica severa	1 (10%)
Fase terapeutica	
Mantenimento post TCSE	4 (40%)
Induzione	3 (30%)
Consolidamento	2 (20%)
Mantenimento	1 (10%)
Stato di malattia	
Prima diagnosi	5 (50%)
Recidiva	5 (50%)
TCSE	5 (50%)
Stratificazione del rischio di infezione fungina	
Rischio alto	7 (70%)
Trattamento con steroidi antecedente all'inizio di isavuconazolo	5 (50%)
Uso di isavuconazolo	
Trattamento di prima linea	2 (20%)
Trattamento di seconda linea	7 (70%)
Trattamento di rescue	1 (10%)
Diagnosi di infezione fungina	
Provata	3 (30%)
Probabile	4 (40%)
Possibile	3 (30%)
Agente patogeno isolato	
Candida glabrata	1 (10%)
Zigomiceti	1 (10%)
Mucor	1 (10%)
Utilizzo di altro antifungino prima di isavuconazolo	10 (100%)
Utilizzo di altro antifungino associato a isavuconazolo	4 (40%)
Utilizzo di altro antifungino dopo isavuconazolo	6 (60%)
Concentrazioni plasmatiche del farmaco, mediana (range in ug/ml)	3,34 (1,89 – 5,45)
Neutrofili ad inizio terapia, mediana (range in neutrofili /uL)	1600 (10 – 6900)
Reperti microbiologici ad inizio terapia	
BD glucano positivo	4 (40%)
Galattomannano positivo	3 (30%)
TC torace ad inizio terapia suggestiva per IFI	10 (100%)
Ecografia addome ad inizio terapia suggestiva per IFI	5 (50%)
RM encefalo e massiccio facciale suggestiva per IFI	1 (10%)
Risposta al trattamento entro 12° settimana	
Risposta completa	7 (70%)
Fallimento	3 (30%)
Cause di interruzione del trattamento	
Fine trattamento antifungino	3 (30%)
Interferenza farmacologica	2 (20%)
Progressione infezione	2 (20%)
Insorgenza di nuova infezione fungina	1 (10%)
Decesso per progressione patologia oncologica	1 (10%)
In corso	1 (10%)
Durata del trattamento, mediana (range in giorni)	155 (18 – 320)
Effetti indesiderati	
Rash e dolore in sede somministrazione	1 (10%)
Dolore epigastrico	1 (10%)
Sospensione per effetto indesiderato	0 (0%)

Tabella 11: Caratteristiche cliniche, demografiche e outcomes di studio in pazienti in trattamento in regime terapeutico con isavuconazolo.

LLA = leucemia linfoblastica acuta; LMA = leucemia mieloide acuta; TCSE = trapianto cellule staminali emopoietiche; IFI = infezione fungina invasiva; TC = tomografia computerizzata; RM = risonanza magnetica.

La popolazione di pazienti sottoposta a trattamento antifungino con isavuconazolo si compone di 10 pazienti: 7 maschi (70%) e 3 femmine (30%). Il range di età dei pazienti inclusi nello studio va dai 5 ai 20 anni, con una mediana di 17,5 anni.

Le patologie oncoematologiche rilevate in questa coorte di pazienti sono state: 5 casi (50%) di leucemia linfoblastica acuta, 2 casi (20%) di leucemia mieloide acuta, 1 caso (10%) di linfoma linfoblastico, 1 caso (10%) di linfoma di Hodgkin variante scleronodulare, 1 caso (10%) di anemia aplastica severa. Dei 10 pazienti valutati, 5 pazienti (50%) avevano diagnosi di recidiva di malattia.

È stata considerata la fase terapeutica in cui il paziente si trovava al momento di inizio della terapia con isavuconazolo riscontrando: 4 pazienti (40%) in mantenimento post TCSE, 3 pazienti (30%) in fase di induzione, 2 pazienti (20%) in fase di consolidamento, 1 paziente (10%) in fase di mantenimento.

Dei pazienti valutati nello studio, 7 pazienti (70%) avevano un rischio alto di infezione fungina mentre i 3 pazienti restanti (30%) avevano un rischio di infezione fungina standard.

L'isavuconazolo è stato utilizzato come trattamento di prima linea in 2 pazienti (20%), in 7 pazienti (70%) è stato utilizzato come trattamento di seconda linea, in 1 paziente (10%) è stato utilizzato come trattamento di rescue.

La diagnosi di infezione fungina è risultata: provata in 3 pazienti (30%), probabile in 4 pazienti (40%) e possibile in 3 pazienti (30%).

L'agente patogeno è stato isolato in 3 casi (60%): *candida glabrata* in 1 paziente (10%), *zigomiceti* in 1 paziente (10%), *mucor* in 1 paziente (10%). *Figura 10*.

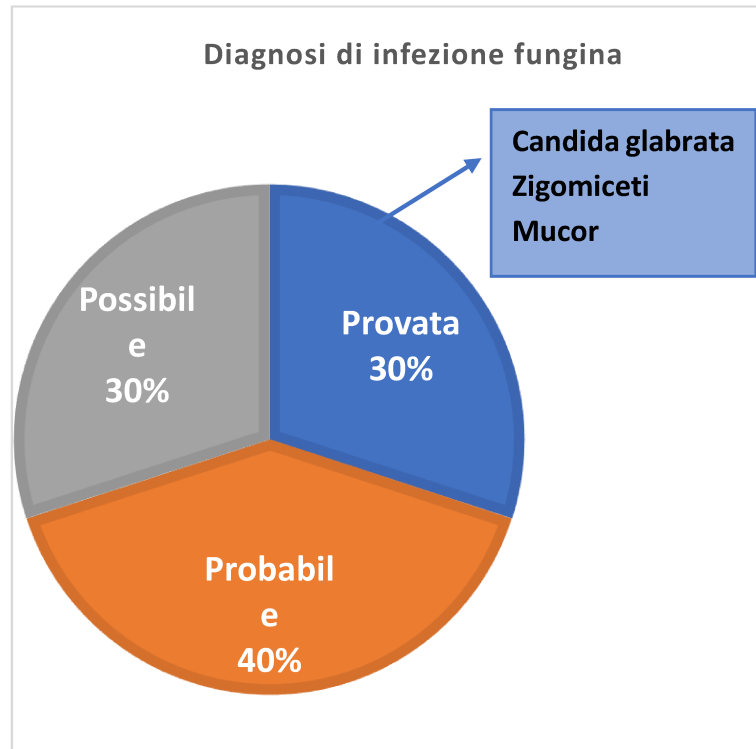


Figura 10: diagnosi di infezione fungina e agenti patogeni isolati nei pazienti sottoposti a terapia con isavuconazolo.

Gli antifungini somministrati precedentemente, in associazione e successivamente rispetto all'introduzione della terapia con isavuconazolo sono illustrati in *figura 11*.

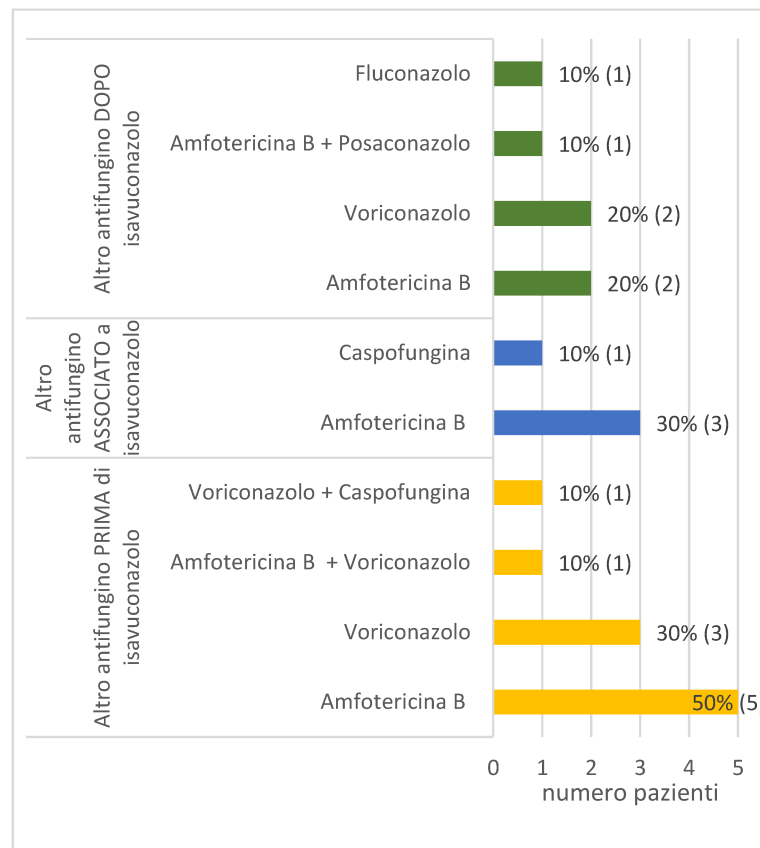


Figura 11: utilizzo di antifungini differenti dall'isavuconazolo nel periodo immediatamente antecedente (grafico in basso in giallo), in associazione (grafico centrale in blu) o nel periodo successivo (grafico in alto in verde) alla terapia con isavuconazolo.

In 6 pazienti (60%) è stata eseguita la valutazione della concentrazione plasmatica dell'isavuconazolo; la mediana rilevata è stata di 3,34 µg/ml.

Le cause di interruzione del trattamento con isavuconazolo sono state: fine trattamento antifungino in 3 pazienti (30%), interferenza farmacologica in 2 pazienti (20%), progressione infezione fungina in 2 pazienti (20%), insorgenza di nuova infezione fungina in 1 paziente (10%), decesso per progressione malattia oncologica in 1 paziente (10%), ancora in corso in 1 paziente (10%).

La durata della terapia con isavuconazolo è stata variabile nei 10 pazienti studiati rilevando una mediana di 155 giorni.

Entro la 12^o settimana dall'inizio del trattamento con isavuconazolo, 7 pazienti (70%) hanno presentato una risposta clinica completa, con risoluzione della sintomatologia clinica, della positività dei dati microbiologici e della radiologia. I restanti 3 pazienti (30%) sono andati incontro a fallimento terapeutico con progressione della malattia fungina.

Due pazienti (20%) hanno presentato effetti collaterali chiaramente riconducibili alla somministrazione di isavuconazolo; questi sono stati forte nausea e comparsa di rash cutaneo e dolore nel sito di iniezione in un paziente (regrediti con somministrazione di ondasetron e sostituzione accesso venoso) e dolore epigastrico in un altro paziente.

Capitolo 5. DISCUSSIONE

Le infezioni fungine invasive (IFI) sono un'importante causa di mortalità e morbidità nei pazienti immunocompromessi. La prevenzione delle IFI attraverso l'impostazione di una terapia profilattica nonché il trattamento tempestivo e precoce delle IFI è fondamentale per ridurre la gravità di tale evento.²⁹

Gli studi relativi all'efficacia e agli effetti collaterali nell'utilizzo di posaconazolo e isavuconazolo nella popolazione oncoematologica pediatrica sono limitati.

Questo studio si propone di valutare la terapia antifungina con posaconazolo e isavuconazolo in regime profilattico e terapeutico. Sono stati analizzati diversi sottogruppi di pazienti in relazione al regime di somministrazione del farmaco.

Il posaconazolo è un antifungino con attività contro lieviti e muffe, inclusi i *Mucorales*. Inizialmente, l'unica formulazione disponibile era la sospensione orale, facile da somministrare ma associata ad un notevole variabilità nella biodisponibilità orale. Nel 2013, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato, per pazienti di età \geq 13 anni e con elevato rischio di infezione fungina, l'utilizzo di posaconazolo in compresse gastroresistenti per la profilassi delle aspergillosi e delle infezioni da candida. Nel dicembre 2021, l'European Medicines Agency (EMA) ha approvato l'uso del posaconazolo a scopo profilattico e terapeutico in pazienti affetti da patologia oncoematologica a partire dai 2 anni.⁹¹

L'isavuconazolo è stato approvato nel 2015 in Europa per il trattamento delle aspergillosi invasive e delle mucormicosi nel paziente con età ≥ 18 anni, quando l'amfotericina B è controindicata; è attualmente disponibile in formulazione orale ed endovenosa. A differenza di altri azoli, l'isavuconazolo ha una buona tolleranza da parte del paziente e una scarsa interazione con altri farmaci.⁷⁷

Attualmente, l'isavuconazolo viene raccomandato nell'uso profilattico o terapeutico quando gli altri azoli non sono efficaci o sono scarsamente tollerati.

In primo luogo, nel nostro studio, è stata valutata la sicurezza e l'efficacia del posaconazolo in regime profilattico rispetto alla profilassi con LamB.

L'amfotericina B è un antifungino attivo contro *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Mucorales*, micosi endemiche e contro la maggior parte delle muffe ialine. Attualmente l'amfotericina B è disponibile solo nella formulazione endovenosa. Il principale effetto collaterale riconducibile all'amfotericina B è la nefrotossicità, conseguente a vasocostrizione renale indotta dal farmaco; nella popolazione pediatrica si raccomanda l'utilizzo di LamB rispetto all'amfotericina B convenzionale con l'intento di limitare la nefrotossicità del farmaco.⁹²

La prescrizione di LamB a scopo profilattico primario non dovrebbe essere eseguita di routine qualora fosse possibile somministrare gli azoli; la compatibilità con la Vincristina, scarse interazioni farmacologiche e la non necessità di eseguire il monitoraggio delle concentrazioni farmacologiche plasmatiche rappresentano le principali ragioni per cui preferire LamB agli azoli.⁹³

Confrontando il tasso di breakthrough IFI, il posaconazolo si è dimostrato avere un'efficacia sovrapponibile nella prevenzione delle IFI rispetto alla profilassi con LamB (7,5% breakthrough IFI in corso di profilassi con posaconazolo e 10,8% breakthrough IFI in corso di profilassi con LamB. p -value = 0,614).

A fronte di un tasso di breakthrough IFI sovrapponibile fra i due farmaci, l'assunzione di LamB si è associata all'insorgenza di un numero di effetti indesiderati significativamente maggiore rispetto all'assunzione di posaconazolo (10% di effetti indesiderati in corso di profilassi con posaconazolo e 62,2% di effetti indesiderati in corso di profilassi con LamB. p -value = < 0,001).

I pazienti sottoposti a terapia profilattica con posaconazolo e il gruppo di controllo di pazienti sottoposti a terapia profilattica con LamB sono stati ulteriormente suddivisi in due gruppi: pazienti con diagnosi di LLA e pazienti con diagnosi di patologia oncoematologica differente da LLA. Nei pazienti con diagnosi di LLA, il tasso di breakthrough IFI rilevato è stato dello 0% nei pazienti sottoposti a terapia profilattica con posaconazolo e del 12,5% per coloro che erano sottoposti a terapia profilattica con LamB (p -value = 0,141). Gli effetti collaterali riconducibili ai farmaci sono stati rilevati nel 18,8% dei pazienti sottoposti a profilassi con posaconazolo e nel 66,7% dei casi dei pazienti sottoposti a profilassi con LamB (p -value = 0,003).

Nei pazienti con patologia oncoematologica differente da LLA, il tasso di breakthrough IFI è stato dello 12,5% nei pazienti sottoposti a terapia profilattica con posaconazolo e del 7,7% per coloro che erano sottoposti a terapia profilattica con LamB (p -value = 1). Gli effetti collaterali riconducibili ai farmaci sono stati rilevati nel 4,2% dei

pazienti sottoposti a profilassi con posaconazolo e nel 53,8% dei casi dei pazienti sottoposti a profilassi con LamB (p -value = 0,001).

Eseguendo l'analisi multivariata per il confronto dell'incidenza di effetti collaterali riconducibili all'assunzione dei due farmaci antifungini è risultato che i pazienti con LLA hanno un rischio inferiore di sviluppare effetti indesiderati in seguito alla profilassi con posaconazolo rispetto LamB (OR= 0.013; 95%CI: 0.00-0.37, p -value = 0.032) mentre i pazienti oncologici con diagnosi differente da LLA hanno un rischio leggermente inferiore di sviluppare effetti indesiderati in seguito alla profilassi con posaconazolo rispetto LamB (OR= 0.003; 95%CI: 0.00-0.15, p -value = 0.041).

Il tasso di breakthrough IFI e di effetti collaterali nel corso di profilassi con LamB è sovrapponibile a quanto presente in letteratura. In particolare, l'elevata percentuale di effetti avversi associata alla somministrazione di LamB nella popolazione oncoematologica pediatrica è stata dimostrata da uno studio statunitense del 2016 e da uno studio bangladese del 2014.^{94,95}

Seibel et al. hanno condotto uno studio prospettico includendo 40 pazienti pediatrici immunodepressi; è stato eseguito in alcuni dei pazienti inclusi nello studio un progressivo aumento della posologia di LamB somministrata (da 2.5 mg/kg sino a 10 mg/kg). Complessivamente, il 75% dei pazienti ha presentato un rialzo dei livelli di creatinemia mentre l'11% ha presentato effetti indesiderati associati all'infusione (nausea, febbre, vomito, dispnea, dolore addominale). È stata osservato un numero crescente di effetti collaterali in relazione alla posologia di LamB utilizzata; nel dettaglio, il

numero di effetti collaterali renali (aumento creatinina, incremento dell'urea) è stato osservato maggiormente nei pazienti che erano sottoposti a dosaggio profilattico ≥ 5 mg/kg. È stato valutato il tasso di breakthrough IFI in corso di profilassi con LamB che è risultato pari a 5%.⁹⁴

Hand et al. hanno valutato attraverso uno studio retrospettivo, invece, la tollerabilità di una singola somministrazione endovenosa a settimana ad elevato dosaggio (10 mg/kg) di LamB in 19 pazienti, sia pediatrici che adulti. È stata rilevata la comparsa di effetti indesiderati riconducibili alla infusione di LamB nel 26% dei pazienti mentre nel 37% dei casi è stata rilevata ipokaliemia.⁹⁵

Lo studio retrospettivo osservazionale eseguito su una popolazione di pazienti pediatrici sottoposti a TCSE di Mendoza-Palomar et al. del 2020 ha evidenziato come l'insorgenza di effetti collaterali, principalmente a livello renale, sia ridotta (9% su 118 pazienti) nel caso di infusione a scopo profilattico primario di LamB a basso dosaggio (1 mg/kg/die). Nonostante il basso dosaggio giornaliero, la protezione contro l'insorgenza di breakthrough IFI si è rilevata efficace.⁹⁶

Le linee guida redatte in occasione dell'ECIL-8, riportano una posologia di LamB di 2,5 mg/kg due volte a settimana per lo scopo profilattico; questa raccomandazione con grado e livello di evidenza moderata si basa su trial clinici condotti prevalentemente sugli adulti e su studi alcuni studi caso controllo di efficacia e sicurezza sulla popolazione pediatrica. Dosaggi superiori sembrano essere associati ad una presenza maggiore di effetti collaterali ma i dati in letteratura sono ancora limitati nella popolazione pediatrica.²⁹

Nel nostro centro, la profilassi con LamB è stata eseguita con dosaggio pari a 5 mg/kg due volte a settimana.

Anche per la popolazione sottoposta a profilassi con posaconazolo, i dati raccolti nel nostro studio sono sovrapponibili ai trials e agli studi presenti in letteratura. Nello specifico, Vicenzi et al. hanno condotto uno studio retrospettivo sulla popolazione pediatrica sottoposta a terapia profilattica con posaconazolo, raccogliendo i dati di 5 centri AIEOP dal 2010 al 2017. È stato rilevato un tasso di tasso di breakthrough IFI pari a 4,6% e l'insorgenza di effetti collaterali riconducibili alla profilassi con posaconazolo nel 6% dei pazienti.⁵⁷

Maquera-Afaray J et al. nel 2020 hanno rilevato con uno studio retrospettivo su pazienti oncoematologici di età inferiore a 13 anni e sottoposti a profilassi con posaconazolo, un tasso di breakthrough IFI dell'8,9% e l'insorgenza di disturbi gastrointestinali riconducibili all'assunzione del farmaco nel 17,9%.⁹⁷

Infine, Döring M et al. nel 2014 hanno evidenziato l'insorgenza di effetti collaterali, dolore addominale e nausea, riconducibili alla somministrazione di posaconazolo nel 10% dei pazienti mentre lo 0% dei pazienti ha sviluppato una breakthrough IFI.⁹⁸

Il secondo obiettivo dello studio è stato la valutazione dell'efficacia clinica dell'utilizzo a dosaggio terapeutico di posaconazolo e isavuconazolo nei casi di diagnosi di IFI.

Nei pazienti sottoposti a terapia con posaconazolo in regime terapeutico la risposta clinica valutata entro la 12^o settimana dall'inizio della terapia è stata completa nel 71,4% dei casi e parziale nel 28,6%.

Il 71,4% dei pazienti ha ricevuto posaconazolo in associazione ad altro antifungino; nei pazienti sottoposti a monoterapia con posaconazolo (28,9%) la risposta clinica completa è avvenuta nel 100% dei casi mentre nei pazienti in duplice o triplice terapia antifungina, in cui il posaconazolo è stato usato principalmente come terapia di seconda linea, la risposta completa si è registrata nel 60% dei casi.

Questo dato potrebbe essere legato al fatto che i pazienti che hanno ricevuto una pluri-terapia antifungina erano pazienti pluri-patologici con una storia clinica complessa o con una infezione fungina più severa.

Il tasso di efficacia del trattamento delle IFI con posaconazolo, in monoterapia o in associazione, è compatibile con quanto presente in letteratura. In particolare, uno studio tedesco multicentrico retrospettivo del 2010 ha rilevato un'efficacia del posaconazolo utilizzato come terapia di salvataggio in 15 pazienti pediatriche con diagnosi di IFI del 60%.⁷⁰ Vincenzi et al. nel 2018, in uno studio retrospettivo multicentrico, hanno riportato una risposta completa o parziale del 77% nei pazienti oncoematologici pediatriche sottoposti a terapia per IFI con posaconazolo.⁵⁷

Nei pazienti sottoposti a terapia con isavuconazolo utilizzato in regime terapeutico è stata osservata una risposta completa in 7 casi mentre i 3 casi restanti sono andati incontro a peggioramento clinico.

Quattro pazienti hanno ricevuto isavuconazolo in regime terapeutico in associazione ad altri antifungini. La valutazione dell'efficacia clinica non ha mostrato significative differenze fra i pazienti che hanno ricevuto l'isavuconazolo in monoterapia e i pazienti che hanno ricevuto isavuconazolo in associazione ad altri antifungini. Il tasso di efficacia del trattamento delle IFI con isavuconazolo, in monoterapia o in associazione, è risultato comparabile rispetto ai pochi dati presenti nella letteratura pediatrica.⁹⁷ Nello specifico, con un'analisi retrospettiva multicentrica italiana, Decembrino N. et al. nel 2020 hanno riportato una efficacia nel trattamento delle IFI con isavuconazolo del 70,8% su 24 pazienti totali; in 20 dei pazienti osservati, l'isavuconazolo era stato utilizzato come terapia di salvataggio.⁸⁶

Ross et al. nel 2020 hanno condotto uno studio retrospettivo su 11 pazienti con età < 18 anni sottoposti a terapia primaria con isavuconazolo per diagnosi di IFI provata o probabile. È stata riportata al 90° giorno di terapia una risposta completa in 3 casi e una risposta parziale in 3 casi; 4 pazienti sono morti nel corso del follow up per progressione della malattia oncologica.⁸⁸

Un recente studio retrospettivo condotto da Zimmermann et al. su 9 pazienti pediatrici sottoposti a terapia con isavuconazolo a seguito di diagnosi di IFI provata o probabile ha rilevato 6 casi di risposta completa alla terapia e 3 casi di risposta parziale, senza alcun caso di progressione della malattia fungina.⁹⁹

Infine, abbiamo posto l'attenzione su eventuali effetti collaterali insorti nel corso di somministrazione di posaconazolo e isavuconazolo.

Nel corso di terapia con posaconazolo sono stati rilevati effetti collaterali in 4 pazienti dei 40 sottoposti a profilassi e in 2 pazienti dei 7 pazienti sottoposti a regime terapeutico. Gli effetti indesiderati rilevati sono stati: disturbi gastrointestinali, neuropatia correlata alla co-assunzione di vincristina, parestesie, incremento di AST e ALT, piastrinopenia.

In tutti i pazienti è stata eseguita la sospensione del posaconazolo con risoluzione dell'effetto collaterale.

Döring M et al. nel 2017 hanno riscontrato la comparsa di effetti indesiderati nell'8% dei pazienti pediatrici che hanno assunto posaconazolo in sospensione orale o in compresse gastroresistenti a scopo profilattico. Nella maggior parte dei casi, l'effetto indesiderato era la nausea.⁶⁴ Arrieta AC et al. nel 2019 hanno evidenziato l'elevazione degli indici di epatolisi come uno dei riscontri laboratoriali più frequentemente associati all'assunzione di posaconazolo. L'aumento di ALT e AST è stato rilevato rispettivamente nel 7% e nel 4% dei pazienti pediatrici sottoposti a posaconazolo.⁶⁹

Infine, così come rilevato nel nostro studio, anche un case report greco del 2007 riporta il possibile aumento della neurotossicità da Vincristina associato all'uso di posaconazolo.⁷²

Nel corso di terapia con isavuconazolo non sono stati rilevati effetti collaterali in corso di profilassi secondaria mentre sono stati rilevati effetti collaterali nel 20% dei pazienti sottoposti a regime terapeutico. Gli effetti indesiderati rilevati sono stati: dolore epigastrico, dolore addominale, rash e dolore nella sede di somministrazione. Non si è resa necessaria l'interruzione del farmaco in nessun paziente.

La letteratura sugli effetti collaterali riconducibili all'assunzione di isavuconazolo nella popolazione pediatrica è limitata.

Decembrino N. et al. nel 2020 hanno rilevato la comparsa di effetti collaterali nel 21% dei pazienti pediatrici sottoposti a terapia con isavuconazolo. Questi sono stati: aumento della creatinemia, aumento degli indici di epatolisi e aumento della bilirubinemia.⁸⁶

Ross et al. hanno eseguito nel 2020 uno studio retrospettivo su 18 pazienti pediatrici in cui l'isavuconazolo è stato utilizzato a scopo profilattico o in regime terapeutico, riportando l'insorgenza di effetti collaterali riconducibili al farmaco in 4 casi. Nello specifico, è stata constatata una elevazione degli indici di epatolisi mentre non è stato rilevato alcun rialzo della creatinemia.⁸⁸

Uno studio retrospettivo condotto su 15 pazienti pediatrici da Zimmermann et al. nel 2022 in cui l'isavuconazolo era somministrato a regime terapeutico in 9 pazienti e a scopo profilattico in 6 pazienti ha rilevato scarsa incidenza di effetti collaterali riconducibili al farmaco. Nello specifico, 3 pazienti hanno presentato elevazione degli indici di epatolisi con risoluzione del quadro alla sospensione del farmaco mentre 3 pazienti hanno riportato lieve elevazione della creatinemia senza necessità di sospendere il farmaco stesso.⁹⁹

Capitolo 6. CONCLUSIONI

In conclusione, in questo studio abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza del posaconazolo e dell'isavuconazolo nella popolazione oncoematologica pediatrica.

Il posaconazolo risulta ben tollerato, con pochi effetti collaterali riportati e un'efficacia profilattica eccellente. In particolare, il confronto con LamB ha mostrato un profilo di breakthrough IFI sovrapponibile al LamB a fronte di una minore tossicità del posaconazolo.

Questo è uno dei pochi studi pediatrici che riporta l'esperienza clinica dell'isavuconazolo. I dati a riguardo risultano incoraggianti sia per quanto concerne l'efficacia terapeutica sia per il basso grado di effetti collaterali descritti.

Tuttavia, studi più ampi sono necessari per confermare questi dati nella popolazione pediatrica.

Capitolo 7. BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM AIEOP. *I TUMORI IN ITALIA-RAPPORTO 2012.*; 2012.
2. AIRTUM AIEOP. *INCIDENCE RATE BY AREA 0-14 Ia LYMPHOID LEUKAEMIA INCIDENCE RATE BY GENDER 0-14 Ia LYMPHOID LEUKAEMIA Schede Specifiche per Tumore I Tumori in Italia • Rapporto AIRTUM 2012 • TUMORI INFANTILI.*; 2012. www.registri-tumori.it
3. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2020;18(1):81-112. doi:10.6004/jnccn.2020.0001
4. Bernbeck B, Wüller D, Janssen G, Wessalowski R, Göbel U, Schneider DT. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. *Klin Padiatr.* 2009;221(6):369-373. doi:10.1055/s-0029-1239538
5. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. In: *Mayo Clinic Proceedings.* Vol 80. Elsevier Ltd; 2005:1517-1527. doi:10.4065/80.11.1517
6. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood.* 2014;21(1):70-77. doi:10.1182/blood-2013-06
7. AIRTUM AIEOP. *INCIDENCE RATE BY AREA 0-14 Ib ACUTE MYELOID LEUKAEMIA INCIDENCE RATE BY GENDER 0-14 Rapporto AIRTUM 2012 • TUMORI INFANTILI.*; 2012. www.registri-tumori.it
8. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer.* 2014;120(16):2497-2506. doi:10.1002/cncr.28748
9. Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol.* 2011;154(2):185-195. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08724.x

10. Schwartz JR, Ma J, Lamprecht T, et al. The genomic landscape of pediatric myelodysplastic syndromes. *Nat Commun.* 2017;8(1). doi:10.1038/s41467-017-01590-5
11. NATIONAL CANCER INSTITUTE. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program.*; 1995. <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>
12. Niemeyer CM, Aricó M, Basso G, et al. *Chronic Myelomonocytic Leukemia in Childhood: A Retrospective Analysis of 110 Cases and Members of the European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS).*; 1997. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/89/10/3534/1408499/3534.pdf>
13. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning.* 2010;3(1):105-117. doi:10.2147/SCCAA.S6815
14. Dr Katalin Balassa DRDPVR. *Haematopoietic Stem Cell Transplants: Principles and Indications.*; 2019.
15. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. *Graft-Versus-Leukemia Reactions After Bone Marrow Transplantation.*
16. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(3):217-226. doi:10.1007/s11899-017-0382-1
17. Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):244-256. doi:10.1038/nrrheum.2017.7
18. Munchel A, Chen A, Symons H. Emergent Complications in the Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patient. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2011;12(3):233-244. doi:10.1016/j.cpem.2011.07.005
19. Dulamea AO, Lupescu IG. Neurological complications of hematopoietic cell transplantation in children and adults. *Neural Regen Res.* 2018;13(6):945-954. doi:10.4103/1673-5374.233431
20. Edward CA. *Hematopoietic Stem-Cell Transplantation.*; 2006. www.nejm.org
21. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: An update. *Clinical Microbiology and Infection.*

- 2006;12(7):606-620. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01416.x
22. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for Nosocomial and Central Line-Related Infections Among Pediatric Hematology-Oncology Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(9):592-596. doi:10.1086/501809
 23. Ali El-Din NH, Zamzam MA, El-Mahalaway HA. *Blood Stream Infections in Pediatric Cancer Patients, Epidemiology and Outcome Analysis.* Vol 15.; 2003.
 24. Neshet L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection.* 2014;42(1):5-13. doi:10.1007/s15010-013-0525-9
 25. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom).* 2020;30(3):93-97. doi:10.1016/j.paed.2019.12.002
 26. Monsereenusorn C, Sricharoen T, Rujkijyanont P, et al. Clinical Characteristics and Predictive Factors of Invasive Fungal Disease in Pediatric Oncology Patients with Febrile Neutropenia in a Country with Limited Resources. *Pediatric Health Med Ther.* 2021;Volume 12:335-345. doi:10.2147/phmt.s299965
 27. de Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases.* 2008;46(12):1813-1821. doi:10.1086/588660
 28. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;71(6):1367-1376. doi:10.1093/cid/ciz1008
 29. Groll AH, Pana D, Lanternier F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e254-e269. doi:10.1016/S1470-2045(20)30723-3

30. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(1):S22-S31. doi:10.1093/jpids/pix055
31. Saffiotti C, Mesini A, Bandettini R, Castagnola E. Diagnosis of invasive fungal disease in children: a narrative review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(11):895-909. doi:10.1080/14787210.2019.1690455
32. Egunsola O, Adefurin A, Fakis A, Jacqz-Aigrain E, Choonara I, Sammons H. Safety of fluconazole in paediatrics: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(6):1211-1221. doi:10.1007/s00228-012-1468-2
33. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: A current perspective. *Infect Drug Resist.* 2017;10:237-245. doi:10.2147/IDR.S118892
34. Garnock-Jones KP, Keam SJ. *Caspofungin In Pediatric Patients with Fungal Infections.*
35. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4536-4545. doi:10.1128/AAC.49.11.4536-4545.2005
36. Tucker L, Higgins T, Egelund EF, Zou B, Vijayan V, Peloquin CA. *Clinical Investigation Voriconazole Monitoring in Children with Invasive Fungal Infections.* Vol 20.; 2015. www.jppt.org
37. Hu L, Dai TT, Zou L, Li TM, Ding XS, Yin T. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in Children from a Tertiary Care Center in China. Published online 2018. doi:10.1128/AAC
38. Valle-T-figueras JM, Renedo Miró B, Benítez Carabante MI, et al. Voriconazole use in children: Therapeutic drug monitoring and control of inflammation as key points for optimal treatment. *Journal of Fungi.* 2021;7(6). doi:10.3390/jof7060456
39. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. *Posaconazole versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis: A Phase 3, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial.*; 2021. www.thelancet.com
40. Stone NRH, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical

- Experience and Future Directions. *Drugs*. 2016;76(4):485-500. doi:10.1007/s40265-016-0538-7
41. Andrew EC, Curtis N, Coghlan B, Cranswick N, Gwee A. Adverse effects of amphotericin B in children; a retrospective comparison of conventional and liposomal formulations. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):1006-1012. doi:10.1111/bcp.13521
 42. Dekkers BGJ, Bakker M, van der Elst KCM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole: an Update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016;10(2):51-61. doi:10.1007/s12281-016-0255-4
 43. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Urbańczyk K, Stachowiak M, et al. Factors Influencing the Safety and Efficiency of Antifungal Prophylaxis with Posaconazole in Children with Hematological Diseases: From Genetics to Polypharmacotherapy. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2019;35(4):699-706. doi:10.1007/s12288-019-01134-5
 44. Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: Mechanism of action, clinical efficacy, and resistance. *Journal of Fungi*. 2020;6(4):1-10. doi:10.3390/jof6040324
 45. Decembrino N, Perruccio K, Zecca M, et al. *A Case Series and Literature Review of Isavuconazole Use in Pediatric Patients with Hemato-Oncologic Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation.*; 2020. <https://doi.org/10>
 46. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1092-1097. doi:10.1002/pbc.23005
 47. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, et al. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: New choices & new data. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):21-26. doi:10.1002/pbc.23415
 48. Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: A 10-year observational study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(2). doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03720.x
 49. Tragiannidis A, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive aspergillosis in children with acquired immunodeficiencies. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(2):258-267. doi:10.1093/cid/cir786

50. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):191-198. doi:10.1093/jpids/pix030
51. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. *Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients.* Vol 38.; 2020. <https://doi.org/10.1093/cip/pia030>
52. *Antifungal Prophylaxis and Treatment in Paediatric Oncology Patients and Other Immunocompromised Children.*; 2022.
53. Castagnola E, Mesini A. Antifungal Prophylaxis in Children Receiving Antineoplastic Chemotherapy. *Curr Fungal Infect Rep.* 2018;12(2):78-85. doi:10.1007/s12281-018-0311-3
54. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15(8). doi:10.1016/S1470-2045(14)70017-8
55. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2008;44(15):2192-2203. doi:10.1016/j.ejca.2008.06.040
56. Chen L, Krekels EHJ, Verweij PE, Buil JB, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs.* 2020;80(7):671-695. doi:10.1007/s40265-020-01306-y
57. Vicenzi EB, Calore E, Decembrino N, et al. Posaconazole oral dose and plasma levels in pediatric hematology-oncology patients. *Eur J Haematol.* 2018;100(3):315-322. doi:10.1111/ejh.13017
58. EMA. *NOXAFIL - ALLEGATO EMA I RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO.*
59. Buck ML. *Posaconazole Use in Infants and Children.* Vol 24.; 2018.
60. Moore JN, Healy JR, Kraft WK. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole. *Expert Rev Clin*

- Pharmacol.* 2015;8(3):321-334.
doi:10.1586/17512433.2015.1034689
61. Lewis Chair R, Roger Brüggemann Christophe Padoin Johan Maertens Oscar Marchetti Andreas Groll Elizabeth Johnson I, Antipolis S. *Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring Final Slide Set Posted on the ECIL Website on ECIL 6 Meeting.*; 2015. <http://www.kobe.fr/ecil/program2013.htm>,
 62. Vicenzi EB, Cesaro S. Posaconazole in immunocompromised pediatric patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(7):543-553. doi:10.1080/14787210.2018.1490177
 63. Döring M, Müller C, Johann PD, et al. Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation. *BMC Infect Dis.* 2012;12. doi:10.1186/1471-2334-12-263
 64. Döring M, Cabanillas Stanchi KM, Queudeville M, et al. Efficacy, safety and feasibility of antifungal prophylaxis with posaconazole tablet in paediatric patients after haematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143(7):1281-1292. doi:10.1007/s00432-017-2369-7
 65. Sütçü M, Aktürk H, Karaman S, et al. Posaconazole with combination salvage treatment in pediatric immunocompromised patients. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi.* 2018;12(1):e8-e14. doi:10.5578/ced.201802
 66. Martino J, Fisher BT, Bosse KR, Bagatell R. Suspected posaconazole toxicity in a pediatric oncology patient. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(9):1682. doi:10.1002/pbc.25568
 67. Maquera-Afaray J, Luna-Vilchez M, Salazar-Mesones B, et al. ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS WITH POSACONAZOLE IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN UNDER 13 YEARS OF AGE IN A REFERENCE HOSPITAL IN LIMA, PERU. Published online 2020. doi:10.22541/au.160029879.92716195
 68. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):812-818. doi:10.1128/AAC.00454-06

69. Arrieta AC, Sung L, Bradley JS, et al. A non-randomized trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of posaconazole oral suspension in immunocompromised children with neutropenia. *PLoS One*. 2019;14(3). doi:10.1371/journal.pone.0212837
70. Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: A multicentre survey. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;29(8):1043-1045. doi:10.1007/s10096-010-0957-4
71. Lambrix AA, Swanson HD, Pauley JL, et al. Experience using intravenous posaconazole in paediatric and young adult oncology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(12):3682-3687. doi:10.1093/jac/dkaa377
72. Mantadakis EMAGMKAMKMMP. Possible Increase of the Neurotoxicity of Vincristine by the Concurrent Use of Posaconazole in a Young Adult With Leukemia . Published online 2007.
73. Perez P, Patiño J, Franco AA, et al. Prophylaxis for invasive fungal infection in pediatric patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Res*. 2022;57(1):34-40. doi:10.5045/br.2021.2021127
74. Agarwal N, Apperley L, Taylor NF, et al. Posaconazole-Induced Hypertension Masquerading as Congenital Adrenal Hyperplasia in a Child with Cystic Fibrosis. *Case Rep Med*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/8153012
75. Barton K, Davis TK, Marshall B, Elward A, White NH. Posaconazole-induced hypertension and hypokalemia due to inhibition of the 11b-hydroxylase enzyme. *Clin Kidney J*. 2018;11(5):691-693. doi:10.1093/ckj/sfx156
76. Tariverdi M, Tabatabaei SR, Saffaei A, Ayazkhoo L, Mirrahimi B. Posaconazole-induced acute pancreatitis: A rare side effect in a child with chronic granulomatous disease. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2020;8(4):1-4. doi:10.5812/pedinfect.99487
77. EMA. *CRESEMBA - ALLEGATO I RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO*.
78. Cornu M, Bruno B, Loridant S, et al. Successful outcome of disseminated mucormycosis in a 3-year-old child suffering from acute leukaemia: The role of isavuconazole? A case report. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1). doi:10.1186/s40360-018-0273-7

79. Darnaud L, Lamoureux F, Godet C, et al. Isavuconazole Kinetic Exploration for Clinical Practice. *Drugs in R and D*. 2018;18(4):317-321. doi:10.1007/s40268-018-0251-y
80. Desai A, Kovanda L, Kowalski D, Lu Q, Townsend R, Bonate PL. Population pharmacokinetics of isavuconazole from phase 1 and phase 3 (SECURE) trials in adults and target attainment in patients with invasive infections due to *Aspergillus* and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5483-5491. doi:10.1128/AAC.02819-15
81. Borman AM, Hughes JM, Oliver D, et al. Lessons from isavuconazole therapeutic drug monitoring at a United Kingdom Reference Center. *Med Mycol*. 2020;58(7):996-999. doi:10.1093/mmy/myaa022
82. Risum M, Vestergaard MB, Weinreich UM, Helleberg M, Vissing NH, Jørgensen R. Therapeutic drug monitoring of isavuconazole: Serum concentration variability and success rates for reaching target in comparison with voriconazole. *Antibiotics*. 2021;10(5). doi:10.3390/antibiotics10050487
83. Furfaro E, Signori A, di Grazia C, et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(8):2341-2346. doi:10.1093/jac/dkz188
84. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828-837. doi:10.1016/S1473-3099(16)00071-2
85. Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, Saulay M, Larger P, Groll AH. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(3):761-767. doi:10.1093/jac/dky463
86. Decembrino N, Perruccio K, Zecca M, et al. *A Case Series and Literature Review of Isavuconazole Use in Pediatric Patients with Hemato-Oncologic Diseases and Hematopoietic Stem Cell Transplantation.*; 2020. <https://doi.org/10>
87. Arrieta A, Frangoul H, Steinbach W, et al. *O0110 An Open-Label, Phase I, Multi-Centre Study to Evaluate the Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Profile of Intravenous Isavuconazonium Sulfate in Paediatric Patients.*; 2019.

88. Ross JA, Karras NA, Tegtmeier B, et al. *Safety of Isavuconazonium Sulfate in Pediatrics Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation With Invasive Fungal Infections: A Real World Experience.*; 2020. www.jpho-online.com
89. Brivio E, Verna M, Migliorino GM, Foresti S, Zucchini N, Rovelli A. Isavuconazole-induced Acute Liver Failure in a Pediatric Patient with Invasive Aspergillosis. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2019;38(10):1035-1037. doi:10.1097/INF.0000000000002418
90. Naeem F, Laningham F, Kuzmic B, Clerkin P, McCarty J. Isavuconazole as Salvage Therapy for Refractory Pediatric Coccidioidal Meningitis. *Pediatric Infectious Disease Journal.* Published online 2021:E128-E131. doi:10.1097/INF.0000000000003017
91. CHMP. *Noxafil, INN-Posaconazole.*; 2021. www.ema.europa.eu/contact
92. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J, Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. *Amphotericin B Nephrotoxicity: The Adverse Consequences of Altered Membrane Properties I.*
93. Ferreras-Antolín L, Irwin A, Atra A, et al. Pediatric Antifungal Prescribing Patterns Identify Significant Opportunities to Rationalize Antifungal Use in Children. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2022;41(3):E69-E74. doi:10.1097/INF.0000000000003402
94. Seibel NL, Shad AT, Bekersky I, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of liposomal amphotericin b in immunocompromised pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2). doi:10.1128/AAC.01477-16
95. Hand EO, Ramanathan MR. Safety and tolerability of high-dose weekly liposomal amphotericin B antifungal prophylaxis. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2014;33(8):835-836. doi:10.1097/INF.0000000000000335
96. Mendoza-Palomar N, Soques E, Benitez-Carabante MI, et al. Low-dose liposomal amphotericin B for antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(8):2264-2271. doi:10.1093/jac/dkaa149
97. Maquera-Afaray J, Luna-Vilchez M, Salazar-Mesones B, et al. ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS WITH POSACONAZOLE IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN UNDER 13 YEARS OF AGE IN A

REFERENCE HOSPITAL IN LIMA, PERU. Published online 2020. doi:10.22541/au.160029879.92716195

98. Döring M, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi KM, et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;34(6):1189-1200. doi:10.1007/s10096-015-2340-y
99. Zimmermann P, Brethon B, Roupret-Serzec J, et al. Isavuconazole Treatment for Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients. *Pharmaceuticals*. 2022;15(3). doi:10.3390/ph15030375

Capitolo 8. RINGRAZIAMENTI

In conclusione, mi preme ringraziare il dottor Lorenzo Chiusaroli che con pazienza e dedizione mi ha accompagnato in questo studio, senza far mai pesare i miei dubbi e le mie incertezze. A lui va la mia gratitudine e la mia stima, per aver dato risposta alle mie domande e per avermi fatto appassionare ancor più a questa ricerca.