



## I progetti della SIFO

*Nel numero 3 di quest'anno si è dato avvio a una nuova rubrica, intitolata "I progetti della SIFO" e dedicata alla presentazione dei programmi di ricerca e/o di formazione che la società sta realizzando o intende realizzare. Nello specifico, la rubrica darà spazio a tutte le iniziative che si sviluppano a livello nazionale e/o internazionale con un disegno multicentrico, che si configurano particolarmente rilevanti dal punto di vista terapeutico-clinico e/o specificamente strategici per la professione del farmacista.*

*Questo primo contributo è dedicato a un progetto collaborativo SIFO-ESCP sulle infezioni fungine severe. Il progetto è stato promosso dall'ESCP a seguito di una proposta inoltrata al Comitato scientifico dell'ESCP da due suoi membri SIFO (autrici del presente articolo). Attualmente il progetto è in fase di chiusura (i Paesi partecipanti sono stati 6 e i centri coinvolti 27), ma si è ritenuto comunque importante una sua presentazione nell'ambito di questa rubrica in quanto è il primo progetto sviluppato a livello europeo su proposta SIFO a cui è stato affidato anche il coordinamento generale; inoltre, si ritiene costituisca un importante esempio di studio osservazionale, con valutazione di esiti, da utilizzare come modello per altre aree critiche in riferimento a trattamenti e/o diagnosi.*

# Severe Fungal Infection Management & Patient's Outcome: an European Study

## Protocollo dello studio

Veronica Scurti, Francesca Venturini

Centro Studi SIFO

### Introduzione

Il progetto nasce dalla necessità di conoscenze in un'area di sostanziale ignoranza epidemiologica. È noto che la prevalenza di infezioni fungine, nei pazienti oncologici e/o immunodepressi, è in aumento e che il tasso di mortalità, specie per alcuni tipi di micosi, è molto alto<sup>1-4</sup>. D'altro canto, la gestione delle infezioni fungine presenta difficoltà sia diagnostiche che terapeutiche.

Nuovi test diagnostici sono stati messi a punto e resi disponibili, nuove formulazioni farmaceutiche sono state sviluppate per migliorare l'assorbimento e l'efficacia delle terapie standard (per es., amfotericina liposomiale). Importanti progressi sono stati "raggiunti" per comprendere la risposta immunitaria e l'epidemiologia di tali infezioni, ma rimane poco conosciuto quello che succede nella pratica clinica relativamente a:

- profilo clinico dei soggetti colpiti da infezioni fungine gravi;
- percorso diagnostico intrapreso, trattamenti attuati ed esiti ottenuti.

La somministrazione sistemica di antifungini rappresenta un "indicatore di una condizione di rischio" per cui sorvegliando i soggetti in trattamento sistemico

con antimicotici è possibile tracciare un quadro epidemiologico dei pazienti con infezione o a rischio di svilupparla.

Attualmente, l'uso delle terapie antifungine standard è limitato a causa della tossicità e della scarsa efficacia dovuta sia alla complessità e gravità dei pazienti infetti, sia al fenomeno della resistenza, che sta diventando una realtà anche nel settore degli antimicotici<sup>5</sup>.

Nuovi farmaci sono stati testati e alcuni hanno mostrato potenziali vantaggi; in particolare due molecole (caspofungina e voriconazolo), di recente immessi sul mercato, sembrano costituire una valida alternativa nei casi di "inefficacia" dei trattamenti già disponibili.

In riferimento proprio ai nuovi farmaci, una sorveglianza dei pazienti trattati con antimicotici, permette anche di valutare quale "impatto" hanno avuto sulla pratica clinica e quali sono i pazienti che necessitano, o per i quali si ritiene opportuno l'impiego, di una terapia "innovativa".

In Italia qualche anno fa, prima della immissione sul mercato di caspofungina e voriconazolo, è stato effettuato, grazie alla collaborazione di farmacisti ospedalieri e clinici di diversi ospedali, uno studio osservazionale prospettico sulle infezioni fungine severe che ha permesso di delineare un primo profilo della situazione<sup>6,7</sup>.

Il presente studio rappresenta un'estensione della precedente esperienza italiana; infatti, con la collaborazione dei Farmacisti ospedalieri della European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) si intende realizzare uno studio epidemiologico prospettico in differenti ospedali europei per avere un quadro più esteso e poter anche confrontare le diverse realtà.

### Obiettivi

Lo studio, interessato essenzialmente ai pazienti con tumori ematologici, si propone i seguenti obiettivi:

1. descrivere il profilo clinico dei pazienti in trattamento con antimicotici sistemici;
2. documentare le motivazioni relative alla scelta dell'agente antimicotico somministrato e il relativo percorso diagnostico;
3. valutare il decorso clinico e gli esiti in riferimento anche alle condizioni di base di ciascun paziente e all'approccio terapeutico adottato;
4. stabilire un network di Farmacisti ospedalieri in Europa.

### Disegno

È uno studio osservazionale, prospettico, multicentrico che prevede la registrazione di tutti i pazienti che iniziano un trattamento con antifungini nell'arco di 6 mesi di rilevazione.

In ciascun centro il farmacista, in accordo con i clinici responsabili e con gli infermieri di reparto, si occupa del reclutamento dei pazienti e della compilazione della scheda raccolta dati.

Per ogni paziente reclutato viene, infatti, compilata una scheda pre-definita e concordata che permette di seguire il paziente dal reclutamento alla dimissione sorvegliandone il decorso clinico.

*Reparti:* sono preferibilmente da coinvolgere i reparti di: Ematologia e Oncologia.

*Criteri di inclusione:* tutti i pazienti con patologia ematologica maligna trattati con terapia antifungina sistemica con una diagnosi di infezione fungina severa accertata, o sospetta.

*Durata reclutamento:* 6 mesi.

*Scheda Raccolta Dati:* composta da 4 sezioni corrispondenti ad altrettanti momenti di rilevazione: reclutamento, 7° e 15° giorno di degenza, dimissione. Le informazioni da raccogliere nei diversi momenti di rilevazione sono relativi al reclutamento, al follow-up a 7 e 15 giorni, al termine del trattamento e alla dimissione.

### Reclutamento

1. Dati demografici: sesso ed età.
2. Condizione clinica: patologia/e di base, presenza o meno di altre patologie rilevanti, diagnosi di infezione fungina ovvero motivo del trattamento con antimicotici

ci sistemici e della scelta del tipo di farmaco utilizzato. N.B.: per la diagnosi di infezione fungina si chiede di far riferimento a un International Consensus<sup>2</sup> che in base alla presenza o meno di segni clinici e criteri microbiologici, permette di definire il grado di certezza e il tipo di infezione. Tale classificazione, raccomandata negli studi epidemiologici, è utilizzata per poter ottenere gruppi comparabili di pazienti sulla base dello stesso schema terapeutico. I clinici devono solo, in base alle analisi e ai test effettuati (non ne sono richiesti in più), classificare i loro pazienti.

3. Trattamento farmacologico: farmaci antifungini somministrati (principio attivo, dosaggio, via di somministrazione, data di inizio del trattamento; criterio di selezione del particolare principio attivo); eventuali altre terapie effettuate.

### Follow-up a 7 e 15 gg

1. Condizione clinica del paziente.
2. Cambiamenti della terapia antifungina (in caso affermativo, richiesta delle motivazioni di tale cambiamento).

### Termine del trattamento antifungino

Sezione da riempire nel caso in cui il trattamento antifungino venga sospeso durante la degenza, registrando informazioni sulla condizione del paziente.

### Dimissione

1. Diagnosi di dimissione.
2. Outcome (paziente vivo o morto).
3. Condizione Clinica.
4. Eventuali trattamenti antifungini somministrati a domicilio.

### Organizzazione

Lo studio sarà condotto in differenti Nazioni Europee. La Segreteria Scientifica Organizzativa è situata in Italia, presso il Centro Studi SIFO, Consorzio Mario Negri Sud. Per ciascun Paese che partecipa al progetto sarà identificato un coordinatore che dovrà facilitare i contatti tra il Centro Studi SIFO e gli Ospedali del suo Paese. Sarà adeguatamente informato circa le modalità operative dello studio e la raccolta dati.

Ciascun Coordinatore dovrà:

- informare i farmacisti sulle modalità di raccolta dati;
- raccogliere le schede raccolta dati, provvedere al controllo di qualità dei dati e alla spedizione al Centro Studi SIFO;
- fungere da referente per eventuali richieste e informazioni.

In ognuno degli ospedali partecipanti si dovrà stabilire un Gruppo di lavoro formato da: “farmacista senior”, responsabile del Gruppo di lavoro che coordina il reclutamento dei pazienti in collaborazione con i clinici e gli infermieri; ciascun farmacista senior potrà avvalersi della collaborazione di Farmacisti Specializzandi per la raccolta dei dati.

La Segreteria Scientifico-Organizzativa dovrà:  
– provvedere a “formare” i coordinatori nazionali, provvedere al controllo di qualità dei dati e dell’elaborazione degli stessi, scrivere il Report finale.

### **Analisi statistiche**

Un archivio elettronico per tutti i dati raccolti è stato approntato utilizzando il Programma File Maker Pro 6. L’analisi dei dati sarà effettuata utilizzando il SAS per Windows, versione 8.2.

Saranno effettuate statistiche descrittive sulle caratteristiche dei pazienti (dati epidemiologici, condizione clinica, trattamenti farmacologici, ecc.).

Analisi univariate e multivariate saranno utilizzate per determinare la presenza di correlazione tra le caratteristiche dei pazienti (demografiche, cliniche, ecc.), le patologie, l’approccio terapeutico e l’esito.

La correlazione tra i parametri selezionati e l’esito dei pazienti, sarà valutato con analisi di “sopravvivenza”, effettuate secondo il metodo Kaplan-Meier.

Se la grandezza del campione lo permetterà, inoltre, si valuterà la “variabilità” tra i vari Paesi partecipanti.

### **Bibliografia**

1. Lortholary O, Charlemagne A, Bastides F, et al. A multi-centre pharmacoepidemiological study of therapeutic practices in invasive fungal infections in France during 1998-1999. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 456-64.
2. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
3. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, et al. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 947-53.
4. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5.
5. Marr KA. Empirical antifungal therapy: new options, new tradeoffs. *N Engl J Med* 2002; 346: 278-80.
6. Gruppo di studio SIFS (a cura di). Sorveglianza delle Infezioni Fungine Severe (SIFS): primo rapporto. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2003; 17: 3-15.
7. Quitadamo E. Sorveglianza sulle Infezioni Fungine Severe (Progetto SIFS). Dalle “evidenze” degli RCT alla valutazione clinico epidemiologica. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 2000; 14: 123-38.