

Riunione GdL Infezioni e Terapia di Supporto - Mandato 2024-2027
Coordinatore: Simone Cesaro

Orario: 10.30-16.00, 26 novembre 2025

Modalità ibrida, in presenza ed online

(Pad 29, Aula D, Ospedale Donna Bambino, AOUI Verona, Piazzale A. Stefani 1, 37126, VR)

Partecipanti

In presenza:

Centro	Referente per il GdL Dott. o dott.ssa	e-mail
Bari	Paola Muggeo	paola.muggeo@gmail.com
Bologna	Francesco Baccelli Martina Colli	f.bacelli92@gmail.com martina.colli@studio.unibo.it
Cagliari	Rossella Mura Eleonora Cracodici	rosamaria.mura@aob.it eleonora.cracodici@aov.it
Firenze	Stefano Frenos Francesca Trevisan	s.frenos@meyer.it francesca.trevisan@meyer.it
Milano INT	Cristina Meazza	Cristina.meazza@istitutotumori.mi.it
Monza	Antonella Colombrino Francesca Romani	antocolomb@gmail.com f.romani2@campus.unimib.it
Napoli Pausillipon	Maria Rosaria D'Amico (Trapianto) Pio Stellato (Ematologia)	mrdamico@tiscali.it p.stellato@santobonopausilipon.it
Parma	Angelica Barone Federica Cennamo	abarone@ao.pr.it fcennamo@ao.pr.it
Torino	Manuela Spadea	Manuela.spadea@gmail.com
Udine	Chiara Pilotto Ilaria Liguoro	chiara.pilotto@asufc.sanita.fvg.it ilaria.liguoro@asufc.sanita.fvg.it
Verona	Simone Cesaro Chiara Guardo Sara Tagliaferri Alice Giacomazzi Gloria Tridello Elena Pletto	simone.cesaro@aovr.veneto.it chiara.guardo@aovr.veneto.it sara.tagliaferri@studenti.univr.it alice.giacomazzi@aovr.veneto.it gloria.tridello@aovr.veneto.it elema.pletto@crc.vr.it
Brescia	Giulia Baresi	gbaresi@gmail.com

Online

Centro	Referente per il GdL Dott. o dott.ssa	e-mail
Ancona	Paola Coccia	paola.coccia@ospedaliriuniti.marche.it
Bolzano	Gianluca Boscarol	gianluca.boscarol@sabes.it
Ferrara	Simona Rinieri	simona.rinieri@gmail.com
Genova	Marcello Mariani Giulia Ferrando	marcellomariani@gaslini.org giuliaferrando@gaslini.org
Modena	Alessia Pancaldi	alessia.pancaldi@gmail.com
Padova	Manuela Tumino	manuela.tumino@aopd.veneto.it
Palermo	Serena Tropia	tropiaserena@yahoo.it
Pavia	Francesca Compagno	f.compagno@smatteo.pv.it
Pisa	Maria Vittoria Micheletti	Vittoria.micheletti@gmail.com

Rimini	Pietro Gasperini	gasperini.pietro@gmail.com
Roma BG	Federica Galaverna	federica.galaverna@opbg.net
San Giovanni Rotondo	Beatrice Maria Mongelli	bmongelli12@gmail.com
Taranto	Letizia Pomponia Brescia	brescia.letizia@gmail.com
Trento	Linda Meneghello Angelamaria Petrone	linda.meneghello@apss.tn.it angelamaria.petrone@apss.tn.it

tot partecipanti 40.

La riunione è stata organizzata dal Coordinatore in modalità ibrida (in presenza e web).

Il Coordinatore del GdL Infezioni e TS ricorda che ciascun Referente di Centro ha il compito di informare i propri colleghi che non partecipano al GdL Infezioni e TS, laddove ci siano studi di potenziale loro interesse.

Dopo i saluti iniziali la discussione inizia in orario secondo l'agenda del giorno.

Introduzione nuovi ingressi:

- da Padova dott.ssa Manuela Tumino al posto della dott.ssa Mariagrazia Petris
- da Napoli si riconferma dott. Pio Stellato, per UOC Ematologia Pediatrica-Pausillipon
- da Parma dott.ssa Federica Cennamo
- da Cagliari dott.ssa Eleonora Cracodici
- da Brescia dott.ssa Giulia Baresi
- Da Monza, dott.ssa Francesca Romani

Pubblicazioni GdL Infezioni e terapia di Supporto - 2025

Il Coordinatore espone le ultime pubblicazioni e quelle in procinto di pubblicazione:

- "The epidemiological landscape of bloodstream infections in children undergoing chemotherapy or haematopoietic cell transplantation: A retrospective study by Infectious Diseases Working Group of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP)". *Bacelli Francesco et al. (Br J Haematol. 2025 Nov;207(5):1982-1993)*
Relativo alle batteriemie raccolte retrospettivamente per il periodo 2018-2019.
- "Food Safety Practices and Foodborne Illness in Italian Pediatric Oncology and Ifematology Centers: A Survey on Behalf of the Infectious Disease Working Group of AIEOP", *Leardini Davide et al. (Pediatric Blood Cancer. 2025 Nov;72(11):e31782).*
Relativa sulla sicurezza del cibo e rischio di trasmissione. Pubblicata su Pediatric Blood Cancer, viene segnalato che è presente un editoriale da parte dell'Editore sul lavoro.
- Accettata la Survey sul Posaconazolo di Chiusaroli et al. pubblicata su Journal of Fungi
- In fase di arrivo Survey sulle infezioni fungine di *Martina Colli et al*, inizialmente curata da Grasso A. Vengono suggerite le seguenti riviste per la pubblicazione: Journal of Fungi, Pediatric Blood Cancer, Mycoses
- La dott.ssa *Nicoletta Abram* ha trasmesso la bozza del manoscritto relativo alle infezioni virali, la quale necessita ancora di revisione prima dell'invio definitivo.

Aggiornamenti:

Studio prospettico batteriemie "SUBITO", Cesaro/Tridello:

Il coordinatore riferisce che non ci sono stati aggiornamenti negli ultimi 3 mesi per impegni prioritari del Coordinatore stesso che conta di riprendere la scrittura nel mese di Dicembre 2025 (completamento risultati e Discussione).

Viene mostrato lo stato di avanzamento del pagamento dei centri relativo alla compilazione delle schede dello studio.

- 1) Restano in sospeso otto centri, in attesa di aggiornamento sulle procedure di pagamento: Torino, Monza, Pavia, Brescia, Trieste, Ferrara, Perugia, Ancona, Bari, Taranti e Cagliari
- 2) Pagamento ricevuto: Milano, Padova, Parma, Modena, Bologna, Firenze, San Giovanni Rotondo, Bolzano, Trento.

3) Pagamento in corso: Pisa, Roma, Napoli, Catania

4) Rinuncia al corrispettivo: Pescara

I Centri vengono invitati a contattare Cristina Marchesi (AIEOP):
cristina.marchesi@aieop.org/studiclinici@aieop.org

Riguardo lo studio il coordinatore segnala che resta aperta la questione delle colonizzazioni. Nelle schede raccolte sono presenti i dati sulla presenza o assenza di colonizzazione. Tuttavia, ai fini delle decisioni sulla terapia antibiotica empirica, è fondamentale sapere se il paziente sia colonizzato da ESBL o da batteri produttori di carbapenemasi.

Vengono mostrati i dati raccolti dello studio sulle sepsi: colonizzazione totale 24%, cioè 57 pazienti dei 239 totali (38 pazienti, pari al 16%, da ESBL, 19 pazienti, pari al 8%, da carbapenemasi). Dei 57 pazienti colonizzati 25, pari al 45%, hanno presentato una batteriemia Gram neg, (10 dei quali, pari al 53%, erano colonizzati da Carbapenemasi, 15 dei quali, pari al 40,5%, colonizzati da ESBL). Tali dati evidenziano come sia presente un rischio aumentato di sepsi nei pazienti colonizzati da ESBL e Carbapenemasi, richiedendo, pertanto, una terapia mirata.

Dai dati raccolti emerge che, in alcuni casi, non è specificato il tipo di colonizzazione. Si richiede quindi di aggiornare le informazioni, indicando se la colonizzazione fosse dovuta a batteri produttori di carbapenemasi o di ESBL per ottenere dei dati più accurati.

Infine, viene segnalata (dott.ssa Galaverna) la necessità di raccogliere informazioni sugli eventi di mortalità. Nei pochi casi di decesso, occorre verificare se i pazienti fossero colonizzati. Tra i deceduti, solo quattro presentavano infezioni da Gram negativi, ed è importante accertare se fossero colonizzati.

Conclusione: Si propone di aggiornare le schede dei centri in cui mancano dati sul tipo di germe colonizzante ed eventuali resistenze antibiotiche qualora presente come informazione. E, infine, di verificare le eventuali colonizzazioni dei pazienti deceduti.

Studio prospettico “SUBITO”: analisi delle FUO, Muggeo, Guardo/Tridello:

È stato raccolto database sulle infezioni nel periodo 2020-2023, sulla base di tali dati è in corso un lavoro sulle sepsi (Cesaro/Guardo) e un lavoro sulle FUO (Muggeo/Guardo).

Viene proposta (Muggeo) l'integrazione, nell'analisi dei casi di FUO in relazione alla terapia, dei seguenti parametri clinici e laboratoristici:

- valori di PCR e PCT al momento dell'esordio;
- durata della neutropenia, attualmente documentata come data di inizio/fine e come moderata/severa; proposta l'aggiunta del periodo di neutropenia antecedente alla febbre come ulteriore fattore di rischio;
- andamento della febbre, in particolare il valore massimo nelle prime 24-48 ore;
- condizioni cliniche iniziali, con particolare attenzione alla presenza di sepsi o shock

L'obiettivo è valutare in che modo tali variabili possano influenzare l'approccio terapeutico, in termini sia di durata complessiva della terapia sia delle modifiche terapeutiche (escalation o de-escalation).

Già presente analisi delle modifiche terapeutiche a 96 ore.

Per gli episodi di FUO il coordinatore propone la creazione di una tabella che includa:

- colonna: terapia in monoterapia
- colonna: terapia antibiotica in combinazione

Con le seguenti righe/variabili:

- età
- sesso
- caratteristiche demografiche
- caratteristiche della malattia di base
- durata totale della neutropenia
- durata della neutropenia antecedente alla febbre
- PCR
- PCT

- presenza di shock all'esordio

L'analisi dovrà valutare se tali fattori determinano:

- differenze tra i due gruppi (monoterapia vs combinazione),
- variazioni nella durata della terapia
- eventuali escalation, de-escalation o sospensione della terapia (dall'analisi descrittiva è emerso che nel 90% dei casi si tratta di modifiche di de-escalation/sospensione)

La durata mediana della terapia osservata è di 7 giorni. Si propone di analizzare le modifiche terapeutiche a: 48 ore (numero di escalation vs de-escalation), 96 ore, ampliando l'analisi già presente per le sepsi anche alle FUO.

Si evidenzia che, tuttavia, non è possibile valutare con precisione le motivazioni cliniche che hanno determinato le variazioni terapeutiche, mancando tali informazioni nel database.

In caso di sospensione della terapia, si propone, inoltre, di valutare la presenza di mucosite, attualmente riportata solo come complicanza. Si suggerisce di registrarla anche come potenziale fattore che ha influenzato la decisione terapeutica, pur riconoscendo il possibile rischio di dati non accurati.

I tempi proposti per l'aggiornamento dei dati sono entro la fine dell'anno.

Proposta per il futuro (Galaverna): valutare come la variazione della terapia si sia poi ripercossa a 7 giorni sulla febbre, se risolta o meno però si fa presente che questo dato non è presente.

Nuovi Studi, proposte

NUOVO Studio IFI, Chiusaroli/Spadea/Cesaro

Presenta lo studio dott.ssa Manuela Spadea.

Viene riferito che lo studio è stato presentato nell'ambito dei pazienti adulti da Criscuolo, come componente pediatrica riferisce che sarebbe richiesta un'adesione come AIEOP e non come singoli centri.

Il background si basa sul lavoro di Criscuolo in ECIL, ovvero sulla revisione delle linee guida riguardo i principi di escalation e de-escalation therapy per la terapia empirica della FUO.

Lo studio valuta l'effettiva applicazione delle raccomandazioni ECIL10 nella terapia antibiotica nei pazienti neutropenici con neoplasia ematologica, cioè mira a capire quanto siano effettivamente applicabili nella pratica clinica.

Viene descritto lo studio.

Caratteristiche dello studio: studio prospettico multicentrico non interventistico, durata dell'arruolamento di 3 mesi, diversi centri dislocati sul territorio nazionale, revisione critica bedside delle caratteristiche cliniche e della terapia antibiotica.

L'obiettivo primario:

- applicazione delle raccomandazioni ECIL10 per la sospensione precoce della terapia antibiotica nei pazienti neutropenici con leucemia acuta e nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico, valutata come percentuale di pazienti con i criteri di inclusione che effettivamente sospendono la terapia antibiotica

Obiettivi secondari:

- valutazione della necessità di riprendere la terapia antibiotica endovenosa, di accesso in ICU e della mortalità legata a infezione a 30 giorni
- modifica della prescrizione degli antibiotici durante il protocollo (survey pre e post)
- valutazione del risparmio dell'uso di carbapenemici e dei giorni di neutropenia liberi da terapia antibiotica

Criteri di inclusione, attualmente validi nei pazienti adulti e che verranno modificati in caso di adesione, gli attuali sono:

- pazienti con età >18 aa con neutropenia secondaria a diagnosi di leucemia acuta o trapianto allogenico
- neutropenia febbrile e necessità di terapia antibiotica endovenosa in regime di ricovero
- assenza di isolamenti microbiologici
- assenza di segni e/o sintomi di infezione localizzata
- assenza di alterazioni radiologiche suggestive di infezione
- terapia antibiotica eseguita per >72h e apiressia da >48h
- stabilità emodinamica
- indici predittivi di sepsi normali

- assenza di concomitanti e pregressi (>1 mese) isolamenti microbiologici MRD

Criteri di esclusione:

- pazienti non neutropenici
- terapia antibiotica ad ampio spettro per via orale e/o in regime ambulatoriale
- isolamento microbiologico documentato
- segni e/o sintomi di infezione localizzata
- alterazioni radiologiche suggestive di infezione
- iperpiressia persistente nonostante terapia antibiotica
- instabilità emodinamica
- indici predittivi di sepsi alterati
- concomitanti o pregressi (<1 mese) isolamenti microbiologici con caratteristiche di multiresistenza

Si precisa che, alla luce di tali criteri, per l'arruolamento vanno considerati gli eventi di FUO.

Informazioni richieste:

- diagnosi di HM
- dati demografici
- precedente chemioterapia
- eventuale profilassi antibiotica
- dati ematochimici
- terapia antibiotica empirica
- esami microbiologici e radiologici
- denominatore con numero di pazienti in terapia antibiotica in regime di ricovero

Vengono mostrati i centri degli adulti che attualmente hanno aderito.

Lo studio verrà approvato a Roma. Potenziale inizio il prossimo anno.

Si discute sull'eventuale partecipazione.

Si ragiona sulla durata dell'arruolamento di soli 3 mesi. Tale durata, nel contesto pediatrico, potrebbe risultare troppo breve permettendo di raccogliere solo un piccolo numero di pazienti, si valuta la possibilità di allungare il numero dei mesi di arruolamento (dott.ssa Muggeo). D'altronde anche un piccolo campione potrebbe risultare utile nel contesto di uno studio con numeri maggiori (dott Baccelli).

Si ragiona sui criteri di inclusione, se estendere anche ai casi di pazienti con patologia ematologica benigna sottoposti a trapianto, se invece questo possa creare delle differenze rispetto al campione dell'adulto che comprende solo LA e trapianti in LA.

Il coordinatore comunica che il dott. Marchesi ha riferito telefonicamente che non vi è un sample size.

Si ragiona su come anche l'eventuale non aderenza alle linee guida; quindi, la mancata sospensione dell'antibioticoterapia a 48 ore in caso di FUO, evidenzerebbe la non applicabilità delle linee guida nella pratica clinica (dott.ssa Spadea).

Dal momento che lo studio riguarda principalmente pazienti adulti e che l'analisi dei dati e la stesura del manoscritto sono di competenza del gruppo dell'adulto, il coordinatore ritiene comunque possibile la partecipazione del gruppo. Inoltre, si può partire dai dati dello studio retrospettivo sull'analisi delle FUO e confrontarli con quelli che emergeranno dallo studio prospettico.

Si decide una deadline di 10 giorni in cui discutere l'eventuale partecipazione nei singoli centri per confermare l'adesione.

CompaRativE analysiS of antifungal ProphylaxIs approaches in pedIatric patients with Hematology-Oncology diseases: RESPIRO.

Presenta dott.ssa Manuela Spadea.

Descrizione dello studio.

Background e Scopo

- Pochi studi pediatrici hanno esplorato l'incidenza delle infezioni fungine invasive (IFI) nei pazienti in profilassi antifungina.
- Non esistono strategie chiaramente definite per la profilassi nella popolazione pediatrica.

Obiettivo primario

- Descrivere la comparsa di breakthrough IFI in pazienti pediatrici in ematologia, oncologia e trapianto, con o senza profilassi antifungina, con particolare riferimento ai diversi protocolli terapeutici.

Obiettivi secondari ed esplorativi

- Valutare la sopravvivenza libera da IFD (proven/probable IFD) nei diversi sottogruppi di pazienti (stratificati per malattia di base, intensità del ciclo chemioterapico, trapianto di cellule staminali ematopoietiche, immunoterapia).
- Descrivere l'outcome dei breakthrough IFD in termini di sopravvivenza a 30 e 90 giorni.
- Identificare i fattori di rischio per l'acquisizione di IFI in questa coorte, con particolare attenzione ai pazienti trattati con immunoterapia.
- Valutare le pratiche correnti di uso degli antifungini come profilassi, le motivazioni della scelta, la frequenza del therapeutic drug monitoring, gli effetti avversi e l'appropriatezza della prescrizione antifungina.

Lo studio sul paziente inizia a partire dall'inizio della profilassi fino alla sua interruzione, includendo quindi tutta la durata della terapia. In caso di comparsa di breakthrough, verrà descritta l'infezione. Perché un'IFI possa essere inclusa nello studio, essa deve manifestarsi tra il 4° giorno dall'inizio della profilassi e fino al 7° giorno successivo alla sua interruzione. Inoltre, sarà valutato l'outcome a 12 settimane dalla diagnosi di IFI

Criteri di inclusione

- Pazienti pediatrici (da 3 mesi fino a 21 anni di età)
E
- Patologie ematologiche, tra cui leucemia linfoblastica acuta (ALL) a rischio standard o alto, ALL recidivata, leucemia mieloide acuta (AML), linfoma, sindromi mielodisplastiche o altre malattie ematologiche OPPURE pazienti che ricevono terapia con cellule CAR-T entro i primi tre mesi dall'inizio del trattamento OPPURE pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).
E
- Assunzione di agenti antifungini a scopo profilattico per una durata minima di quattro giorni
E
- Genitore/i tutore/i in grado di fornire il consenso informato.

Criteri di esclusione

- Pazienti che hanno ricevuto meno di 4 giorni di terapia antifungina OPPURE affetti da tumori solidi OPPURE con informazioni incomplete sull'endpoint primario nei documenti archiviati per i pazienti inclusi nella fase retrospettiva.

La timeline dello studio sarebbe:

approvazione del comitato etico a 4 mesi con inizio arruolamento, fine arruolamento a 24 mesi, follow-up per l'ultimo bambino incluso nello studio a 30 mesi, analisi dei dati a 34 mesi, stesura manoscritto a 40 mesi.

Inoltre, prevede una fase retrospettiva comprensiva di tutte le IFI e non solo breakthrough, nel periodo compreso da gennaio 2024 a dicembre 2025, con l'obiettivo di ampliare la casistica pediatrica.

Mentre la fase prospettica inizierebbe a gennaio 2026 con fine a dicembre 2028

Il coordinatore propone di ridurre la tempistica della fase retrospettiva ad un solo anno, 2025, e a 1 o 2 anni la fase prospettica.

Si specifica che ci sarà una sola scheda per paziente, in cui verranno inseriti tutti gli episodi di IFI verificatesi durante la profilassi.

Vengono proposte delle modifiche nei criteri di arruolamento, il coordinatore propone di inserire solo pazienti ad alto rischio di sviluppare IF, che quindi usano in profilassi farmaci anti-mold. Proposta di includere: LAL alto rischio, LAM, recidive, LAL adolescenti indipendente dal rischio, mielodisplasia, aplasie midollari, trapianti allogenici, CAR-T (eventualmente sui CAR solo analisi descrittiva, anche come studio ancillare).

Il coordinatore propone la presentazione del protocollo al CE di Verona. In caso di approvazione verranno elaborate le CRF. Verosimile approvazione per maggio 2026. Il coordinatore propone di iniziare, anche prima dell'approvazione, a raccogliere i dati del 2025 per la fase retrospettiva ed eventualmente del 2026 per la fase prospettica (inviandoli dopo l'approvazione).

Aggiornamenti Studi in corso o lavori in pubblicazione

Survey IFI profilassi, Colli/Baccelli

Presenta dott.ssa Martina Colli.

Riferisce che lo studio si trova in fase di revisione.

Si tratta di uno studio osservazionale prospettico del 2021-2022 sull'utilizzo della profilassi fungina nei centri AIEOP, in quali patologie e quale molecola; vengono illustrati i risultati.

È emersa un'ampia eterogeneità tra i centri; è emerso che la profilassi antifungina è eseguita nel 62% dei pazienti analizzati con però forte variabilità tra i centri e le patologie, non vi è un'indicazione uniforme.

L'adozione è risultata elevata nei gruppi ad alto rischio (AML: 98%, ALL-Rel: 92%, ALL-HR: 91%, Allo-HSCT: 100%), pratica coerente con linee guida internazionali (IDSA, ECIL, COG).

Inoltre, è emersa che viene eseguita profilassi anche in gruppi a rischio intermedio/basso (per cui non sarebbe indicata), con percentuali di utilizzo molto alte in ALL-IR (53%), ALL-SR, HL, solid tumors (fino al 35% dei centri).

Riguardo il tipo di farmaco utilizzato viene riferito che vi è molta eterogeneità tra i centri e che non sempre vi è aderenza alle linee guida:

- Fluconazolo: molto usato in ALL-SR, ALL-IR, HL, auto-HSCT
- Liposomal Amphotericin B: usato soprattutto in ALL/alto rischio
- Posaconazolo = prima scelta nei pazienti ad alto rischio. Usato soprattutto in AML, ALL-Rel/AML-Rel, allo-HSCT

Mentre vi è un utilizzo limitato di altri agenti come: Voriconazolo, NHL-B-Rel, Echinocandine (rare, usate solo in contesti selezionati), Isavuconazolo: usato in 1 centro (Allo-HSCT).

Viene mostrata l'incidenza complessiva delle IFD pari al 4,7%. Tassi più elevati nelle categorie ad alto rischio (MDS: 1%, ALL-Rel / AML-Rel: 12-13%, SAA/AA: 10.7%, NHL-B-Rel: 18.7%, Allo-HSCT: 7.7%). Eventi di IFD sono emerse anche in categorie a rischio intermedio (ALL-SR: 9.5%, ALL-IR: 5.5%) Invece categorie con incidenza molto bassa (<1%) sono risultate essere HL, HL-Rel, Auto-HSCT, Solid Tumors.

La dott.ssa Colli, segnala che, nell'ultima revisione, è stato indicato di verificare il tipo di profilassi effettuata dal paziente che ha sviluppato IFI, a partire dalla CRF. Tuttavia, non è possibile estrapolare questa informazione, poiché durante l'episodio non è specificato quale profilassi fosse in corso; è riportato solamente quale profilassi era praticata in quel centro.

Presentazione studi:

Clinical and microbiological characterization of pediatric onco-hematologic patients colonized by resistant bacteria, Francesco Baccelli

Presenta lo studio il dott. Baccelli.

Viene descritto il disegno dello studio e i criteri di inclusione:

- studio prospettico
- età 0-18 anni
- colonizzazione da germe resistente:
 - GN: ESBL enterobacteriales, CPE (KPC (A), OXA-48-like (D), MBL [VIM, NDM, IMPS] (B), DTR Pseudomonas aeruginosa, CRAB, Stenotrophomonas maltophilia
 - GP: VRE, MRSA
- diagnosi di patologia onco-ematologica maligna o TCSE (auto e
- colonizzazione riscontrata nel periodo 2026-2028
- dati clinici (patologia di base, terapie oncologiche, episodi di NF e BSI, presentazione clinica, terapia antimicrobica e solo ematologia o anche tumori solidi outcome)
- dati microbiologici (evoluzione colonizzazione)
- centralizzazione campioni feci

Vengono discussi i seguenti punti:

CE Bologna o Verona/ studio AIEOP? Si opta per studio multicentrico spontaneo (da definire se Verona o Bologna come CE)

Eventuale inclusione adulti? Si decide di mantenere età pediatrica ma allargando il limite superiore di età a 21 anni.

Definizione colonizzazione: considerare tampone rettale solo molecolare o inserire anche colturale? Si opta per considerare il molecolare, in caso di tampone colturale positivo si esegue analisi molecolare (se non disponibile in struttura con centralizzazione del campione presso laboratorio che esegue l'analisi), se positiva il paziente verrà incluso.

Considerare anche altri tampone (aspirato gastrico positivo, tamponi nasale, nasofaringeo)? Si decide di includere solo tampone rettale molecolare e tampone naso-faringeo.

Includere solo GN o anche GP (es VRE)? Si decide solo GN, includendo anche i casi di pregressa infezione (3 mesi).

Solo pazienti con patologia ematologica o anche tumori solidi? si decide di includere entrambi.

L'obiettivo primario dello studio è l'analisi del rischio (incidenza) di batteriemia/BSI (traslocazione) da germi resistenti e dei fattori di rischio di traslocazione (correlati a patologia di base, terapie oncologiche, presentazione clinica) nei pazienti oncoematologici pediatrici colonizzati.

Gli obiettivi secondari:

- descrivere il decorso clinico, le terapie antimicrobiche (empirica target) e l'outcome degli episodi febbrili nei pazienti colonizzati (neutropenie febbrili, FUO/BSI/CDI)
- caratterizzazione microbiologica estesa della composizione del microbiota intestinale (dominanza ceppi, alfa e beta-diversità, resistoma) dei pazienti colonizzati e analisi della correlazione tra composizione e traslocazione

Riguardo l'ultimo punto il dottor. Baccelli propone di eseguire un primo prelievo fecale al momento del riscontro del tampone positivo e il secondo durante l'episodio febbrile.

Viene definito, quindi, come si procederebbe nella pratica clinica: una volta riscontrato un paziente colonizzato, viene raccolta una CRF "base" (patologia di base, terapia oncologiche) ed eseguito un prelievo di campione fecale. Successivamente, durante l'episodio febbrile, viene raccolta la CRF "episodio febbrile" (ultime terapie oncologiche, dati microbiologici e clinici dell'episodio febbrile, terapie antibiotiche e outcome) ed eseguito un altro prelievo di campione fecale.

Il coordinatore propone di rendere lo studio retrospettivo sull'obiettivo primario. La parte prospettica invece servirebbe per l'obiettivo secondario sulla caratterizzazione del microbiota.

Viene discusso se considerare tutti gli episodi febbrili o solo i casi di sepsi (dott.ssa Galaverna). Si decide di includere tutti gli episodi febbrili, non solo i casi di sepsi. Il dottor Baccelli spiega che in questo modo sarà possibile valutare, nei pazienti colonizzati, se durante la febbre si verifica traslocazione batterica e identificare eventuali differenze nel microbiota. L'obiettivo è confrontare il microbiota nei pazienti colonizzati che, durante un episodio febbrile, non sviluppano traslocazione, rispetto a quelli che invece la sviluppano, al fine di individuare caratteristiche associate al rischio di sepsi. Inoltre, per i pazienti colonizzati con FUO trattati secondo le linee guida con antibiotico mirato alla colonizzazione, ma senza isolamento del germe in quel momento, si analizzerà il microbiota presente al momento dell'episodio febbrile.

Si discute su quale possa essere il momento migliore per eseguire la raccolta del campione fecale.

Il coordinatore propone: al momento del riscontro di tampone positivo, al primo episodio febbrile, un ulteriore campione in fase stazionaria senza febbre.

Altra proposta (dott. Baccelli) primo campione al momento del primo tampone positivo, i successivi campioni ad ogni episodio febbrile, o con eventuale definizione di un numero massimo di campioni da raccogliere.

I campioni di feci potranno in ogni caso essere conservati ad una temperatura di -80° e inviati successivamente.

Si concorda che questo punto necessita di una definizione più precisa.

Interviene la Dott.ssa Tumino, ricordando l'avvio dello studio MICROMETA sul microbiota dei pazienti trapiantati, che prevede la raccolta di campioni fecali. Si sottolinea il possibile rischio di avere più analisi sullo stesso paziente e di campionamenti effettuati a breve distanza temporale.

Durante la discussione viene evidenziata la mancanza di una definizione univoca riguardo al momento in cui un paziente possa essere considerato non più colonizzato, in termini di numero di tamponi negativi e intervallo di tempo tra essi.

Vengono definite le responsabilità che avrebbe il centro promotore (Bologna) (approvazione CE, disseminazione CRF, raccolta dati e analisi, organizzazione spedizioni/recezione campioni, analisi molecolare tampone rettale «centralizzato»? , approvvigionamento tamponi (Danastool"), analisi microbiologica (16S, metagenomica) e quelle dei centri partecipanti (arruolamento pazienti, CRF «base», CRF «episodi», prelievo campione fecale tot pazienti all'arruolamento (provetta coprocultura), prelievo campione fecale al momento

dell'episodio febbrile (provetta coprocultura + Danastool"), congelamento campioni fecali base + episodi (freezer -80°C), spedizione ogni 6-12 mesi.

Vengono quindi definiti i costi delle analisi (per un paziente: provetta Danastool® 5 euro, sequenziamento 16S 50 euro, metagenomica 150 euro, metatrascrittomica 450 euro) e delle spedizioni (1-2/anno 30-50 euro).

I costi sarebbero a carico del centro di Bologna, e si inizierebbe eseguendo l'analisi 16S, più economica, e solo in casi selezionati quella metagenomica.

A carico dei singoli centri sarebbero i costi di spedizione.

Viene proposta una SURVEY / CASE SERIES RETROSPETTIVA:

- N° pazienti colonizzati
- N° BSI
- Metodiche di analisi (es. tampone molecolare vs colturale, emocoltura)

Si conclude decidendo di iniziare a far circolare la survey. Mentre per lo studio vanno definiti meglio alcuni punti.

Studio osservazionale retrospettivo sull'uso in Real-World di Inotuzumab Ozogamicin in pazienti pediatrici e adolescenti/giovani adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) refrattaria o recidivata (INO-REALWORLD), P. Stellato

Presenta lo studio il dott. Stellato. Si tratta di uno studio multicentrico osservazionale farmacologico, nessun farmaco o intervento clinico verrà somministrato ai pazienti, né sono previste procedure o visite aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

I criteri di inclusione sono:

- Pazienti con diagnosi di LLA-B CD22 positiva refrattaria o in recidiva, di età compresa tra 0 e 21 anni al momento del trattamento con Inotuzumab dal 1° gennaio 2016 al 31 dicembre 2024
- Pazienti trattati con Inotuzumab Ozogamicin dal 1° gennaio 2016 al 31 dicembre 2024 al di fuori di clinical trials
- Firma del consenso informato al protocollo e al trattamento dei dati sensibili da parte dei genitori/paziente

Si segnala che dei centri che avevano risposto manca il contratto di: Torino, Genova, Padova, Bologna, Pisa, Perugia, Pescara, Taranto, Catania. Verona e Firenze in trattativa. Monza alla firma.

Viene mostrata la CRF.

Viene mostrata la proposta di emendamento di dicembre 2025:

Prolungamento dello studio fino a gennaio 2026

Integrazione dei centri partecipanti eventualmente assenti e interessati

Integrazione della eCRF

Creazione di una sezione dedicata agli eventi infettivi:

1. Febbre/Neutropenia Febbrile
2. Quando si è verificato
3. Tipo di infezione: CLBSI/CRBSI/MBI-LCBI/FUO/GI/UTI/URTI/CARV etc ..
4. Patogeno identificato
 - a) Antibiotogramma/antimicogramma?
 - b) Caratteristica di interesse: MRSA/MSSA/KPC/MDR?
5. Terapia di profilassi antibiotica/antifungina/antivirale
6. Terapia antibiotica/antifungina/antivirale non in profilassi

Si sottolinea l'importanza di ricevere notizie dai centri che avevano mostrato interesse ma che non hanno più dato risposta.

Nuovi studi

VOD in Chemioterapia, Cesaro/Esposto/Tridello

Presenta lo studio la dott.ssa Esposto.

Introduzione sulla VOD: la SOS (sindrome da ostruzione sinusoidale) o VOD (malattia veno-occlusiva epatica) è riconosciuta principalmente come complicanza nel contesto del TCSE con alta mortalità nelle forme moderate-severe. Ma può occorrere anche in contesti non-trapiantologici.

Tuttavia, sono presenti pochi dati sull'incidenza della VOD nel contesto non trapiantologico. Su tali basi nasce l'idea di questo studio.

Sono stati utilizzati i criteri diagnostici e la valutazione del grading definita dell'EBMT.

Vengono esposti i risultati dei casi raccolti tra il 2012 e il 2024: in totale 12 casi, 6/12 LLA (incidenza 4,8%, 6/126), 6/12 LMA (incidenza 21,6%, 8/37), con le seguenti caratteristiche:

- Età media alla diagnosi 5 anni (range 0.3-17.4).
- In induzione in 8/12 (67%)
- Durante il consolidamento in 3 pazienti (25%)
- In reinduzione in 1 paziente (8%).
- Gravità: 2 moderata, 6 grave, 4 molto grave.
- Terapia con Defibrotide: 11/12 (1 no per sanguinamenti)
- Mortalità: 3/12 casi (25%).
- 2/3 correlate a SOS (SOS related-mortality rate 17%) entrambe LMA

Dei 2 casi di morte correlata a VOD la VOD è risultata la causa di morte (pazienti di età < 1 aa).

Vengono mostrati centri che hanno aderito allo studio VOD in chemio: BO, GE, PE, FR, PD, NA, TO, CA, CT PG, BA, PIFI, TS, NA, MZ, RI, PV.

Sono stati riportati in totale 39 casi, di cui 11 in LLA-LMA.

Viene proposto uno studio retrospettivo sul farmaco, con periodo di riferimento dal 2010, volto a includere tutti i casi di VOD insorti dopo chemioterapia.

Si segnala che la scheda dello studio è già stata inviata.

Si precisa che devono essere raccolti tutti i casi, indipendentemente dalla terapia ricevuta, indicando nella scheda se il paziente ha ricevuto Defibrotide o altri trattamenti.

Viene inoltre riportato l'interesse del gruppo tedesco a partecipare allo studio.

Lo studio viene approvato.

Survey sull'uso di linfociti T virus-specifici per infezioni virali dopo trapianto allogenico di cellule staminali Faraci/Ferrando

Presenta la dott.ssa Giulia Ferrando.

Introduzione dello studio. L'idea nasce dalla mancanza di dati circa l'utilizzo dei linfociti T virus-specifici.

Scopo di questa survey è valutare l'utilizzo dell'infusione di linfociti antivirali nei confronti di agenti infettivi virali nei centri trapianto pediatrici del territorio nazionale.

Le caratteristiche di inclusione sono:

- avere avuto una riattivazione virale da qualsiasi virus (CMV, EBV, Adenovirus, BK, JC) post trapianto allogenico (qualsiasi tipologia e donatore) nella quale sono stati richiesti e infusi linfociti antivirali
- la preparazione dei linfociti può avvenire con metodiche differenti
- I linfociti possono essere ottenuti da una linfocitoferesi parentale o da terza parte

Viene mostrata la scheda e definito il programma:

una volta compilata la scheda cartacea verrà inviato un file excel con tutte le variabili relative ai pazienti trattati con linfociti antivirali, secondo le seguenti tempistiche:

- Invio scheda per fine di novembre e compilazione per fine dicembre
- Compilazione file per fine gennaio 2026
- Febbraio restituzione dei risultati
- Scrittura del paper per aprile 2026

Si discute se includere nella survey soltanto i linfociti T virus-specifici oppure, in modo più ampio, tutti i linfociti T manipolati non antigen-specifici, così da comprendere anche i linfociti CD45RO+.

Vengono valutati i centri con possibili casi da arruolare: Napoli (Pausillipon) e Roma; Padova (2 casi con linfociti T virus-specifici, altri con CD45RO); Monza (possibile disponibilità); Bologna (2-3 casi); Torino (solo protocolli sponsorizzati).

Il coordinatore propone di ridefinire le domande della survey per considerare in generale i linfociti T manipolati, includendo i CD45RO.

La proposta viene approvata; si attende la preparazione della survey. Lo studio sarà successivamente presentato al GDL Trapianti per vedere se disponibile a fare uno studio congiunto e per cercare di ottenere la massima partecipazione dei centri trapianto.

Machine learning/AI ai data base infezione, Baccelli, Chiusaroli

Presenta lo studio il dottor Baccelli. Si tratta di uno studio sull'applicazione dell'AI nella predizione della resistenza antibiotica.

È stato evidenziato come l'uso dell'Intelligenza Artificiale possa contribuire in modo significativo al miglioramento della gestione delle infezioni, consentendo di analizzare grandi quantità di dati clinici e microbiologici, prevedere la resistenza antimicrobica prima dei risultati di laboratorio, migliorare la tempestività e l'appropriatezza diagnostica (utilizzo di test rapidi) e terapeutica.

Vengono specificati gli obiettivi dello studio:

- AIM 1: Sviluppare un modello di AI capace di predire la suscettibilità alle principali classi antibiotiche nelle BSI da Gram-negativi e Gram-positivi
- AIM 2: sviluppare un modello di AI capace di adeguare l'appropriatezza empirica antibiotica
- AIM 3: sviluppare un modello di AI capace di predire i fattori di rischio per batteriemia

Viene definito il disegno dello studio:

- Studio retrospettivo multicentrico (22 centri italiani di oncoematologia pediatrica).
- Dati raccolti dall'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) attraverso i progetti SPERANZA e SUBITO.
- Periodo: gennaio 2018 - giugno 2023.
- Suscettibilità antibiotiche analizzate:
 - Cefalosporine di terza generazione (3GC)
 - Piperacillina/tazobactam (PIP/TAZ)
 - Aminoglicosidi (AG)
 - Carbapenemi (C)

Viene mostrato che le variabili che hanno contribuito maggiormente alla predizione della resistenza sono state: profilassi antibiotica, colonizzazione rettale MDR, ricovero in ICU

Viene spiegato che il significato è che da queste variabili il modello di AI predice la resistenza con maggiore accuratezza, dando risultati più affidabili.

Sono stati esposti i risultati sui singoli antibiotici.

Esposizione punti di forza:

- Buona capacità predittiva, soprattutto per carbapenemi.
- Studio multicentrico: generalizzabile, buona validità esterna.
- Confermata l'importanza di colonizzazione rettale e profilassi antibiotica.
- Nested cross-validation: maggiore robustezza del modello.
- Variabili cliniche semplici: modello facilmente trasferibile nella pratica clinica.
- Possibilità di applicare questo approccio per sviluppare modelli per caratteristiche epidemiologiche di altri contesti.

Esposizione dei limiti:

- Campione relativamente piccolo di isolati resistenti: performance e complessità del modello limitate.
- Uso di dati secondari raccolti in altri studi, con possibili limiti di completezza e omogeneità.
- Bias di selezione per esclusione pazienti con dati incompleti.
- Implementazione dell'AI complessa nei centri con infrastrutture informatiche limitate.

Si tratta del primo studio su popolazione pediatrica.

Vengono esposti i passi futuri:

- Obiettivo 1 Gram negativi → stesura del manoscritto
- Obiettivo 1 Gram positivi → analisi in corso
- Obiettivo 2 → revisione della suscettibilità ai farmaci utilizzati e successiva analisi
- Obiettivo 3 → definizione del disegno dello studio

Proposta di studio

Studio Nirsevimab, Cesaro

Il coordinatore propone la ripresa dello studio anche per la stagione 2025–2026. Per i centri interessati a partecipare è disponibile una scheda di adesione. Il coordinatore segnala che, per l'anno in corso, l'iniziativa è condotta in collaborazione con il GDL Immunodeficienze. Il protocollo dello studio retrospettivo sarà disponibile a breve.

L'obiettivo dello studio è valutare l'utilizzo di Nirsevimab nei pazienti immunocompromessi: il farmaco è attualmente commercializzato per i bambini da 1 anno fino ai 24 mesi immunocompromessi, mentre risulta off-label sopra i 24 mesi e oltre i 6 kg.

Sono state inviate la scheda di adesione e la CRF.

Si è in attesa dell'approvazione della CRF da parte del Prof. Badolato.

Aggiornamenti Studi in corso o lavori in pubblicazione

Lattoferrina, Decembrino

La dottoressa Decembrino presenta lo studio. Lo studio è volto a valutare l'efficacia della lattoferrina come profilassi per ridurre il rischio di neutropenia febbrile. Lo studio, randomizzato e in doppio cieco, ha coinvolto 9 centri AIEOP e ha arruolato bambini all'esordio di LAL, LAM o linfoma non-Hodgkin, ai quali è stata somministrata lattoferrina 200 mg in monosomministrazione oppure placebo.

I dati analizzati hanno mostrato una riduzione di circa il 40% del rischio di neutropenia febbrile nei pazienti con neutrofili $<100/\text{mmc}$, con una tendenza alla significatività anche nei soggetti con valori $>500/\text{mmc}$. L'analisi ha inoltre evidenziato un effetto maggiore sulle FUO rispetto alle infezioni microbiologicamente documentate, suggerendo un possibile ruolo antinfiammatorio della lattoferrina.

Il lavoro è stato sottomesso a Haematologica e ha ricevuto revisioni positive. Considerato il carattere preliminare dello studio, è stato utilizzato un intervallo di confidenza dell'80%, pertanto si ritiene necessario confermare i risultati su una coorte più ampia. È stata proposta la sottomissione come lettera all'editore, effettuata nella giornata del 25/11.

Si valuterà la possibilità di avviare un secondo studio con una struttura organizzativa più semplice. È stato pubblicato anche un sottostudio sul microbiota, che ha dimostrato una riduzione dei patogeni nei pazienti trattati con lattoferrina.

Si segnala che i centri di Cagliari e Bari hanno già introdotto la lattoferrina nella loro pratica clinica

Proposta di studio

Aminoglicosidi ed ototossicità, Abram (per assenza della dott.ssa Abram viene esposto dal Coordinatore)

Viene presentata una proposta di studio che nasce dalla considerazione dell'elevato utilizzo di aminoglicosidi e della loro nota ototossicità. Si pone quindi il quesito dell'adeguatezza del monitoraggio audiometrico nei pazienti trattati, soprattutto alla luce della loro lunga sopravvivenza e del rischio di esiti permanenti.

Viene riportato uno studio da cui emerge che è risultato statisticamente significativo nell'analisi della ototossicità da aminoglicosidi:

- esposizione agli aminoglicosidi in termini di:
 - giorni totali di terapia (>50)
 - dose cumulativo $> 1200 \text{ mg/kg}$,
 - dose massima giornaliera
- in associazione all'uso di amfotericina
- in caso di accesso in ICU

Lo studio proposto prende avvio da una serie di quesiti clinici:

Qual è l'incidenza del danno acustico da aminoglicosidi?

Quali sono i fattori di rischio associati?

Ha senso screenare i pazienti che probabilmente riceveranno aminoglicosidi alla diagnosi?

Ha senso monitorare i pazienti esposti ad alte dosi cumulative?

Esistono dosi (o livelli ematici) predittive di danno?

Si intravedono difficoltà di fattibilità relativamente al tipo di reclutamento dei pazienti.

Da aggiornarsi per definire il disegno dello studio.

Aggiornamenti Studi in corso o lavori in pubblicazione

Update Studio HCV e Trapianto allo, D'Amico/Tambaro

Presenta la dott.ssa D'Amico. Viene riferito che in data 1° ottobre è stata inviata la documentazione e il parere del Comitato Etico relativo allo studio. Dai centri che hanno risposto alla survey, sono pervenute le seguenti schede: 3 da Genova, 1 da Firenze (Meyer), 4 da Perugia, 5 da Napoli, 3 da Verona, 1-3 da Torino. Tutti i centri stanno ora procedendo con l'invio dei contratti. Per quanto riguarda i centri che avevano risposto inizialmente: Brescia, Catania e Milano non avevano casi; tuttavia, Brescia segnala un caso (trapiantato nel 2022). Mancano le schede di Monza (1-3 casi, trapianti) e di Roma (2 casi) e quindi di Brescia. Il totale dei pazienti inseriti è di circa 25.

Si segnala inoltre che da Padova mancano 2-3 schede a causa della mancata firma del consenso, poiché i pazienti sono tornati nei loro paesi di origine. Si discute su come procedere, si valuta la possibilità che il Centro Comitato proceda alla raccolta dati documentando che si è tentato di contattare i pazienti senza ottenere risposta (procedura accettata da alcuni Comitati Etici, incluso quello di Padova, per alcuni studi). Si resta in attesa di aggiornamenti.

Cefiderocol, Muggeo

La dottoressa Muggeo riferisce che il lavoro è stato revisionato e inviato a JAHC. Sono state suggerite alcune alternative per la sottomissione: European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Pediatric Infectious Disease Journal, Bacteria, MDPI e Journal of Clinical Medicine.

Survey Isavuconazolo e stewardship, Chiusarolo

Riferisce che sono in corso le stesure dei manoscritti, soprattutto sull'Isavuconazolo, sarà pronto a breve.

Parvovirus B19, Cesaro

Il dottor Cesaro propone uno studio sulle infezioni da Parvovirus B19 e da Bordetella. In particolare, per il Parvovirus B19 non sono disponibili dati sull'impatto delle immunoglobuline sulla viremia; pertanto, si propone di raccogliere dati sulle variazioni di viremia nei pazienti prima e dopo il trattamento con immunoglobuline.

Interviene il Dott. Gasperini, che riferisce di un caso di paziente trapiantato per patologia mieloide con aplasia della linea rossa, affetto da infezione da Parvovirus B19 e trattato con immunoglobuline, con buona risposta. Si concorda di raccogliere dati sulla viremia pre e post trattamento con Ig. Aggiornamenti alla prossima riunione.

La riunione termina alle 16.00 circa

Redatto da S. Cesaro/ S. Tagliaferri (Oncoematologia Pediatrica di Verona)