

Aspetti clinici e giuridici della gestione del neonato con infezioni fungine invasive

Vassilios Fanos^{1,2}, Angelica Dessì¹, Riccardo Fresa³

Terapia Intensiva Neonatale, Puericultura e Nido, ¹AOU Cagliari e ²Università degli Studi di Cagliari
³Studio Legale, Bologna

Abstract

Fungal infections are an important cause of morbidity and mortality in neonatology, especially in the case of neonates weighing ≤ 1500 grams (VLBW) at birth. In this review only those drugs indicated for paediatric use and commonly employed in neonatology are discussed in depth, which is to say fluconazole, amphotericin B, caspofungin and micafungin.

Firstly, a review of the literature is presented by the neonatologist as concerns criteria for clinical use, with special emphasis on the efficacy/tolerability balance, underscoring the need not only for early diagnosis but also timely treatment and above all one that is “appropriate” to the seriousness of the pathology.

Then the legal viewpoint concerning on-label and off-label antifungal therapies is presented. The choice of an antifungal drug for neonatal use cannot disregard certain preliminary considerations, in particular whether the drug has been properly tested for application in the neonatal field.

Micafungin is the only on-label echinocandin adequately studied and authorized by the EMA for use in neonates. From a strictly juridical standpoint the on-label choice is a sign of diligent and prudent professional conduct; it is preferable since it is advantageous for patients’ health and, in the case of litigation, provides the “best protection” for the physician. As concerns the use of off-label antifungals in neonatal intensive care, one of the requisites expressly prescribed by law is lacking, which is to say the “lack of a valid alternative” to their use.

Keywords

Newborn, antifungals drugs, fluconazol, amphotericin B, caspofungin, micafungin, on label, off label, law.

Corresponding author

Vassilios Fanos, Neonatal Intensive Care Unit, Puericulture Institute and Neonatal Section, AOU and University of Cagliari; email: vafanos@tin.it, vafanos@tiscali.it; tel.: +390706093403 (direct), +390706093438 (NICU).

How to cite

- Fanos V, Dessì A, Fresa R. [Clinical and juridical aspects of management of neonates with invasive fungal infections]. [Article in Italian]. J Pediatr Neonat Individual Med. 2012;1(1):IT1-12.
- Fanos V, Dessì A, Fresa R. Aspetti clinici e giuridici della gestione del neonato con infezioni fungine invasive. J Pediatr Neonat Individual Med. 2012;1(1):IT1-12.

Introduzione

Le infezioni fungine sono un'importante causa di morbosità e di mortalità per i neonati a termine e pretermine, in particolar modo per i neonati di peso alla nascita ≤ 1500 grammi (VLBW) sottoposti a cure intensive. Esse rappresentano il 10% di tutti i casi di sepsi nei neonati di età post-natale superiore alle 72 ore, interessano fra lo 0,004% e il 1,5% di tutti i neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale (TIN), fra il 2,6% e il 3,1% dei neonati VLBW e fra il 5,5% e il 10% dei neonati con peso alla nascita inferiore o uguale a 1000 grammi (ELBW) [1]. I 3/4 di tutte le infezioni in neonatologia si verificano negli ELBW [1]. La prematurità (bassa età gestazionale e basso peso alla nascita), il ricorso a procedure assistenziali invasive quali i cateteri vascolari, l'uso prolungato di antibiotici (in particolare cefalosporine di III generazione), l'impiego di lipidi nella nutrizione parenterale, la colonizzazione (specie se di particolari siti e in siti multipli) rappresentano fattori di rischio noti per le infezioni fungine neonatali [2, 3] (Tab. 1).

Si deve considerare che, nel corso degli ultimi anni, i reparti di TIN sono sempre più popolati da neonati di età gestazionale bassissima, spesso nati da gravidanze plurigemellari, che rappresentano pazienti specificamente ad elevato rischio di infezione fungina [1]. La necessità di mantenere a lungo un catetere vascolare favorisce l'instaurarsi di microtrombosi e/o la presenza di biofilm che svolgono il ruolo di reservoir sistemico di funghi.

Tra le sepsi fungine, quelle determinate da *C. albicans* sono la terza causa di infezione tardiva

(late-onset) nelle TIN. *C. albicans* e *C. parapsilosis* sono responsabili di oltre 9 casi su 10 di infezione fungina nel pretermine. La mortalità è estremamente elevata (stimata nei diversi studi osservazionali fra il 25% e il 60% dei neonati infetti) e dipende in modo molto significativo dalla precocità della diagnosi e dall'adeguatezza e tempestività del trattamento [1].

I principali sintomi delle infezioni da *Candida spp.* sono presentati in Tab. 2.

La sintomatologia delle infezioni sistemiche fungine è purtroppo molto aspecifica e difficilmente consente una diagnosi eziologica certa, come aspecifici sono gli esami ematochimici indicativi di infezione. Ancora oggi il "gold standard" nella diagnosi delle infezioni sistemiche fungine è l'emocoltura positiva. I tempi di positivizzazione (almeno 72 ore) e le difficoltà tecniche di realizzazione di emocolture di corretta esecuzione, per numero e quantità di prelievo, date le caratteristiche biologiche dei neonati a maggiore rischio infettivo, sono tali da ostacolare sensibilmente l'abilità dei neonatologi nel diagnosticare precocemente le infezioni sistemiche da funghi, provocando spesso ritardi nella terapia. In letteratura è infatti riportata una percentuale di positività dell'emocoltura inferiore al 50% nelle infezioni sistemiche fungine del neonato di basso peso [4]. Tutto questo spiega come mai spesso, al momento della diagnosi, l'infezione sia già diffusa agli organi, con formazione di ascessi in vari organi o apparati.

Candida spp. può causare infezioni d'organo quali meningite, endocardite, endoftalmite, coriorretinite, dermatite, osteomielite, peritonite. Inoltre le infezioni da *Candida spp.* sono specificamente

Tabella 1. Fattori di rischio associati a sepsi da *Candida spp.* nel neonato (da Fanos et al. [10], modificata).

Fattore di rischio	Rischio relativo
Peso molto basso alla nascita	+++
Trattamento antimicrobico ad ampio spettro	+++
Uso prolungato di cateteri vascolari	++
Alimentazione parenterale	++
Intervento chirurgico intestinale	++
Malnutrizione	++
Prolungata intubazione endotracheale	+
Uso di corticosteroidi	+
Uso specifico di cefalosporine di III generazione	+
Uso di H2 bloccanti	+

+++ = alto rischio, ++ = rischio moderato, + = basso rischio

Tabella 2. Segni e sintomi più frequenti di sepsi da *Candida spp.* nel neonato (da Fanos et al. [10], modificata).

Manifestazioni cliniche	Frequenza
Deterioramento respiratorio	+++
Apnea e/o bradicardia	+++
Acidosi	+++
Instabilità termica	++
Distensione addominale	++
Intolleranza al cibo	++
Aspetto settico	++
Ipotensione e instabilità vasomotoria	+
Candidosi perianale	+
Epatomegalia e splenomegalia	+
Rash maculopapulare	+

+++ = alta frequenza, ++ = media frequenza, + = bassa frequenza

associate a una severa retinopatia della prematurità (ROP) [5]. Alterazioni dello sviluppo cerebrale sono molto più frequenti dopo infezione fungina rispetto a quelle batteriche. Anche in caso di una diagnosi e di una terapia attuate precocemente, i neonati con infezioni sistemiche fungine, quando sopravvissuti all'infezione, presentano con frequenza elevata gravi sequele neuroevolutive (disabilità motorie, neurosensoriali, intellettive, etc.) [6].

La scelta dei farmaci disponibili per il trattamento delle infezioni fungine invasive è piuttosto limitata, a causa della scarsità di dati nei neonati. I farmaci antifungini ideali per i neonati dovrebbero possedere le seguenti caratteristiche: un'azione significativa nei confronti del biofilm, una potente attività verso i ceppi di *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei* (che possono emergere a seguito di profilassi con fluconazolo), la possibilità di essere usati in monoterapia, una buona tollerabilità e scarse interazioni con altri farmaci [7].

Trattamento delle infezioni fungine invasive nel neonato

Diverse specialità antifungine sono oggi disponibili in commercio. Alcune, ormai usate da diversi anni – come amfotericina desossicolato e fluconazolo – sono però caratterizzate rispettivamente da una maggiore probabilità di sviluppo di eventi avversi e di resistenza. I nuovi agenti antifungini messi a disposizione dalla ricerca farmaceutica presentano invece migliori profili di tollerabilità e specificità d'azione (amfotericina B lipidica e liposomiale, micafungina).

Fino alla fine degli anni '90 gli azoli erano i farmaci più impiegati per trattare i pazienti con candidosi sistemica. L'introduzione delle echinocandine nei primi anni del XXI secolo segna una svolta nella terapia antifungina anche in campo neonatologico, poiché questi farmaci rispondono meglio dei precedenti ai fabbisogni assistenziali dei neonati [7, 8]. Tuttavia, solo alcuni degli antifungini disponibili presentano l'indicazione pediatrica e, ancora meno, in ambito neonatologico. In questa breve trattazione vengono approfonditi solo quei farmaci con un'indicazione pediatrica e una consuetudine d'uso in ambito neonatologico, ovvero fluconazolo, amfotericina B, caspofungina e micafungina.

Fluconazolo

Fluconazolo è un agente antimicotico sintetico che può essere usato per la cura di una varietà di

infezioni da *Candida spp.* e altre infezioni fungine. L'emivita di eliminazione plasmatica di fluconazolo è di circa 20 ore nei bambini dopo il periodo neonatale, e il volume di distribuzione è di circa 1 l/kg. Nei prematuri, l'emivita di eliminazione plasmatica di fluconazolo è prolungata (approssimativamente 70 ore) e il volume di distribuzione è maggiore rispetto ai nati a termine (1,2-2,3 l/kg). Nelle prime settimane dopo la nascita, la clearance plasmatica di fluconazolo aumenta e l'emivita di eliminazione plasmatica diminuisce. Questo farmaco è ampiamente utilizzato per la profilassi delle infezioni invasive nei neonati, ma ha un'attività limitata verso alcuni ceppi di *Candida spp.*, quali *C. krusei* e *C. glabrata*, e sul biofilm. Grazie al suo successo tra i pazienti immunocompromessi, la profilassi con fluconazolo è stata indicata come un possibile approccio per la riduzione dei tassi di colonizzazione e di infezioni fungine invasive tra i neonati a rischio. Ad oggi, 4 studi clinici prospettici randomizzati controllati e 8 studi retrospettivi di coorte hanno valutato l'efficacia di una profilassi con fluconazolo nei neonati. Sebbene la profilassi con fluconazolo sembri ridurre i tassi di colonizzazione e di infezioni fungine invasive, nessuno studio in questa revisione è stato in grado di dimostrare una significativa differenza a lungo termine nella morbilità o mortalità. Rimangono, inoltre, dei dubbi per quanto riguarda gli effetti collaterali associati a una prolungata esposizione alla terapia con fluconazolo [9].

Amfotericina B

Amfotericina B desossicolato (d-AmB) viene utilizzata nel trattamento delle infezioni fungine invasive, ma il suo uso è limitato dai frequenti effetti collaterali legati alla sua somministrazione, come l'epatotossicità, l'alcalosi metabolica, l'ipopotassiemia (relativamente comune) e la nefrotossicità, che si verifica entro 2 settimane dal trattamento ed è generalmente reversibile. Tuttavia, nei neonati prematuri il danno renale può preoccupare particolarmente perché c'è il rischio che sia duraturo e non reversibile [10]. La complicazione più seria è l'insufficienza renale acuta, ma è rara, mentre è più frequente la tubulotossicità, che comprende perdita tubulare di potassio e magnesio nelle urine, acidosi tubulare renale e perdita della capacità di concentrare le urine [3, 11].

La somministrazione per infusione continua sembra associarsi a minore nefrotossicità rispetto all'infusione intermittente. Fattori di rischio sono

rappresentati dall'uso di dosi cumulative, da una dose media totale elevata, dalla durata del trattamento, da un preesistente danno renale, dall'ipovolemia e dall'uso concomitante di altri farmaci potenzialmente nefrotossici. Inoltre vi è un certo grado di incertezza per quanto riguarda il dosaggio ottimale.

Per aumentarne le potenzialità terapeutiche e ridurre la tossicità, l'amfotericina B è stata inserita nei liposomi, costituiti da vescicole di fosfolipidi che rilasciano il farmaco lentamente nelle sedi opportune. Nonostante sia consigliata nel trattamento dei neonati, la somministrazione per via venosa si accompagna a effetti collaterali nel 30-50% dei casi, con una tossicità epatica del 27% e renale del 28% [12].

Echinocandine

Le echinocandine sono lipopeptidi semi-sintetici derivati dal metabolismo secondario di diverse specie di funghi. Tutte le echinocandine sono caratterizzate da una struttura centrale a cicloesapeptide. Tali composti inibiscono la sintesi dell'1,3- β -D-glucano, un componente chiave presente nella parete della cellula fungina ma non in quella di mammifero, attraverso l'inibizione dell'enzima 1,3- β -D-glucano sintetasi. L'esaurimento dell'1,3- β -D-glucano comporta quindi un'elevata fragilità osmotica e, in ultima analisi, la lisi e la morte cellulare. Le echinocandine dimostrano una potente attività in vitro e in vivo contro tutte le specie di *Candida spp.* (attività fungicida) e di *Aspergillus spp.* (attività fungistatica) e contro patogeni fungini meno comuni come *Paecilomyces spp.* e *Penicillium spp.*

Questa review considererà solo l'efficacia e la tollerabilità delle due echinocandine più studiate in pediatria e neonatologia: caspofungina e micafungina.

Caspofungina

Caspofungina (CAS) è stata registrata per uso pediatrico sulla base di dati ottenuti da 171 pazienti. Contrariamente agli altri farmaci antifungini, per CAS il dosaggio più appropriato nel paziente pediatrico è risultato quello espresso per superficie corporea (mg/m^2), piuttosto che per peso corporeo (mg/kg) del paziente. Saez-Llorens et al. [13] hanno eseguito il primo studio prospettico sulla farmacocinetica e tollerabilità di caspofungina in neonati e piccoli lattanti. Tuttavia, no-

stante le segnalazioni degli ultimi 5 anni, i dati relativi ai pazienti pediatrici di età inferiore ad 1 anno sono ancora troppo scarsi per poterne consigliare un uso sistematico. Infatti si tratta di piccole casistiche, quali ad esempio quelle di Odio et al. (13 pazienti trattati) [14], Natarajan et al. (13 pazienti trattati) [15], Filippi et al. (2 pazienti trattati) [16], Natale et al. (1 caso trattato) [17] e Lopes et al. (1 caso trattato) [18].

Più recentemente, alcuni autori hanno eseguito una revisione dei casi di neonati pretermine con infezione fungina trattati con caspofungina dal 2003 al 2009. Su 27 casi trattati con il farmaco, 3 non hanno raggiunto la sterilizzazione e in altri 5 si è avuta una recidiva alla sospensione del trattamento con il farmaco [19].

Il dosaggio ottimale di CAS rimane incerto. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di CAS riporta vari dosaggi a seconda dell'età del paziente pediatrico. Per il neonato riporta: *“L'efficacia e la sicurezza di CAS non sono state sufficientemente studiate in studi clinici su neonati e lattanti di età inferiore a 12 mesi. Si raccomanda cautela quando si trattano pazienti in questa fascia di età. Dati limitati suggeriscono che si può prendere in considerazione la terapia con CAS al dosaggio di 25 mg/m^2 al giorno in neonati e lattanti (di età inferiore ai 3 mesi) e al dosaggio di 50 mg/m^2 al giorno in pazienti pediatrici da 3 a 11 mesi di età”*. In letteratura sono stati utilizzati vari dosaggi: una dose di 5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$ (50 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$) per 3 giorni, seguita da 2,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$ (25 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$) [20], una dose di 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$ (corrispondente a 9-14,5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$) per 2 giorni seguito da 2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$ (corrispondente a 18-29 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$) [14], ma anche una dose da 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$, talvolta con una dose da carico di 1,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$ [15], oppure 1,5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{die}$ (corrispondente a 13,5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{die}$).

L'uso di CAS è stato associato a un significativo, seppur transitorio, aumento nel sangue degli enzimi epatici e a ipercalcemia. Va infine tenuto presente che l'impiego di questo antifungino nel neonato è stato limitato finora a condizioni salvavita e che non esistono studi prospettici di follow up sui pazienti trattati.

Micafungina

Micafungina (MFG) è stata approvata negli Stati Uniti, in Canada, in Europa, in Giappone e in Asia. Questa echinocandina ha una vasta gamma di indicazioni cliniche sia negli adulti che nei bambini. Nei bambini (compresi i neonati) e adole-

scenti sotto i 16 anni di età, MFG è indicata per il trattamento di candidosi invasive e per la profilassi di infezioni da *Candida spp.* in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali e nei pazienti che si prevede possano manifestare neutropenia per 10 o più giorni [21]. In Italia, MFG è attualmente l'unica echinocandina il cui uso sia stato approvato anche nei pazienti pediatrici, inclusi i neonati, di età compresa tra 0 e 12 mesi [22]. MFG è attiva in vitro contro la maggior parte dei ceppi isolati di *Candida spp.* e di *Aspergillus spp.* e possiede una buona attività contro ceppi di *C. albicans* resistenti al fluconazolo e contro ceppi di *C. non-albicans* (es. *C. glabrata* e *C. krusei*) intrinsecamente resistenti al fluconazolo. La clearance risulta influenzata dall'età, con valori medi 5 volte superiori nei neonati prematuri (età gestazionale di 26 settimane), 3 e 1,3 volte nei bambini da 2 a 11 anni. MFG (100 mg/die o 2 mg/kg/die) si è dimostrata meglio tollerata e con la stessa efficacia di amfotericina B liposomiale (3 mg/kg) quale trattamento di prima linea della candidemia e della candidosi invasiva in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multinazionale. MFG e amfotericina B liposomiale sono state somministrate per una durata media del trattamento di 15 giorni (da 12 a 42 giorni nei bambini). Il successo globale del trattamento è risultato sovrapponibile per MFG e amfotericina B liposomiale. Tuttavia, esaminando i dati relativi alla popolazione dei neonati pretermine, con MFG si è ottenuto un successo globale del trattamento nel 100% dei casi vs. il 57,1% ottenuto con amfotericina B liposomiale (differenza non statisticamente significativa per l'esiguità del sottogruppo di pazienti) [23]. Durante il trattamento, MFG ha anche dimostrato un migliore profilo di sicurezza, con un'incidenza di eventi avversi che hanno determinato l'interruzione del trattamento significativamente inferiore rispetto al gruppo trattato con L-AmB (3,8% per MFG vs. 16,7% L-AmB). Inoltre, rispetto ad amfotericina B liposomiale, MFG ha determinato una minore influenza sulla velocità di filtrazione glomerulare stimata ($p < 0,001$) e una minore incidenza di reazioni correlate all'infusione ($p = 0,001$) [21].

In letteratura vi è ampia variabilità nel dosaggio di questo antifungino (da 0,75 a 15 mg/Kg) di non facile comparazione. Peraltro va poi considerato che esiste una differenza sostanziale tra neonato a termine e pretermine: nel primo caso può essere sufficiente proteggere il neonato a livello ematico, mentre nel secondo caso è necessario proteggere sia il sangue sia il sistema nervoso centrale, vista la

potenzialità del fungo di oltrepassare anche la barriera ematoencefalica [4]. I dati di Benjamin et al., relativi a 13 pretermine con sospetta candidemia o candidosi invasiva, indicano che un dosaggio di 7 mg/kg sotto i 1000 g e 10 mg/kg sopra i 1000 g sono adeguati [24].

Vanno poi fatte, a proposito di MFG, alcune considerazioni che sottolineano i suoi punti di forza in neonatologia.

La sua efficacia verso *C. glabrata* è tendenzialmente superiore agli altri farmaci antifungini, con possibilità di impiego anche nei centri dove si utilizza fluconazolo come profilassi e dove sono possibili candidemie resistenti agli azoli. Infatti lo studio registrativo di confronto MFG verso CAS evidenzia un trend di maggiore efficacia di micafungina su *C. glabrata*, che si avvicina alla significatività statistica (MFG 85,7% vs. CAS 66,7 $p < 0,07$) [25].

MFG presenta inoltre una buona attività nei confronti dei biofilms. Un recente studio condotto in vitro dimostra che micafungina inibisce significativamente la crescita di biofilm di *C. albicans* e *C. glabrata* rispetto a nessun trattamento ($p < 0,001$), ma soprattutto micafungina induce una maggiore inibizione dell'attività metabolica di biofilm di *C. glabrata* rispetto a caspofungina: a 72 ore dopo lock-therapy, micafungina ha indotto un livello medio di inibizione $> 90\%$ rispetto al 38% riscontrato con caspofungina [26].

Nonostante i dati in vitro suggeriscano una minore attività delle echinocandine su *C. parapsilosis*, i dati in vivo tendono a smentire tale affermazione. Infatti, negli studi registrativi di MFG verso CAS [25] o verso L-AmB [27], non si è mai evidenziata una differenza significativa fra i farmaci in studio nei confronti di particolari specie di *Candida spp.* Inoltre, una recente metanalisi che ha incluso 5 studi randomizzati comprendenti complessivamente oltre 1100 pazienti, suggerisce che le echinocandine sono tanto efficaci quanto gli altri antifungini nel trattamento della candidemia da *C. parapsilosis* [28].

MFG ha inoltre dimostrato un eccellente profilo di sicurezza a livello renale nel neonato, superando così i rischi teorici che sono connessi all'uso di altre classi di antifungini (come i polieni). Come tutte le echinocandine, MFG può portare ad innalzamenti transitori degli enzimi epatici, che solitamente si risolvono dopo la sospensione del trattamento con questo farmaco [29].

Queste caratteristiche, oltre alla sicurezza di usare un farmaco *on label*, rendono MFG il farmaco di scelta nella popolazione neonatale. Que-

sta indicazione è recentemente riportata anche nel lavoro di revisione di Caudle, che analizza tutti i lavori pubblicati sulle echinocandine in neonatologia fino al 2011 [29].

Status registrativo degli antifungini usati in neonatologia e il punto di vista del neonatologo

Fluconazolo ha indicazione in ambito pediatrico e, sul riassunto delle caratteristiche del prodotto, viene riportata la specifica dei dosaggi da adottare nei bambini di età superiore alle quattro settimane di vita e in bambini entro le prime quattro settimane di vita.

Relativamente alle varie forme di amfotericina B, nelle indicazioni registrative non esiste un riferimento specifico al paziente neonato: per quanto riguarda amfotericina B desossicolato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto riporta che la sicurezza e l'efficacia nei pazienti in età pediatrica non sono state stabilite con studi adeguati e ben controllati, anche se infezioni fungine sistemiche sono state trattate nei pazienti pediatrici senza alcuna segnalazione di particolari effetti indesiderati. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di amfotericina B liposomiale riporta che, con il farmaco, sono state trattate con successo sia le infezioni fungine sistemiche nei bambini, sia le presunte infezioni fungine nei bambini con neutropenia febbrile, usando un dosaggio simile a quello dell'adulto, basato sul peso corporeo.

Tra le echinocandine, anidulafungina non è autorizzata per l'uso nei bambini; caspofungina può essere utilizzata per il trattamento delle infezioni invasive nei pazienti pediatrici, ma non è ancora stata ampiamente studiata nei neonati e nei bambini con meno di 12 mesi di età e pertanto non ne è consigliato l'uso in età neonatale [7]. Appartiene a questo gruppo anche micafungina, che è l'unica echinocandina autorizzata per l'uso neonatale da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), sulla base di dati di efficacia e di farmacocinetica nelle popolazioni neonatali.

Il punto di vista del legale: dalla responsabilità sanitaria nella terapia farmacologica all'uso *off label* di farmaci per la cura dei neonati

Rischio e terapia farmacologica

Le considerazioni giuridiche connesse al tema in esame devono necessariamente prendere le mosse dalla più ampia e generale problematica della

colpa professionale nella terapia farmacologica, in particolare nelle fasi di prescrizione e somministrazione dei farmaci, nonché di monitoraggio del paziente nel corso del trattamento [30-32].

Una prima riflessione: ogni terapia farmacologica può rappresentare un potenziale "rischio" per il paziente in quanto, dovendo interagire con processi chimici e fisiologici del corpo umano, può essere causa di effetti collaterali anche imprevedibili. In altri termini i farmaci, pur essendo destinati a produrre un miglioramento nella salute del paziente, eliminando o contrastando le patologie in atto, possono tuttavia condurre a un risultato contrario alla finalità perseguita, introducendo a loro volta nell'organismo ulteriori possibili fattori di rischio.

La presenza di un intrinseco coefficiente di rischio nei medicinali giustifica la scelta operata dalla giurisprudenza di ritenere applicabile, all'attività di produzione e commercializzazione dei farmaci, la disciplina prevista per le "attività pericolose", dettata dall'art. 2050 del codice civile: si assume infatti che la produzione/commercializzazione di farmaci possa essere classificata come "pericolosa" in quanto caratterizzata dalla probabilità statistica di eventi dannosi, e dalla gravità dei danni ragionevolmente prevedibili (la norma citata collega la "pericolosità" dell'attività alla "sua natura" o alla "natura dei mezzi adoperati"). All'inquadramento nell'ambito di operatività dell'art. 2050 c.c. consegue la regola della *presunzione di responsabilità* per i danni arrecati, ed una prova liberatoria assai rigorosa, essendo posto a carico di chi fabbrica e/o commercializza i farmaci l'onere di dimostrare l'adozione di tutte le misure idonee ad evitare il danno. Pertanto non basta la prova negativa di non aver commesso alcuna violazione di legge o di regole di comune prudenza, bensì occorre la prova positiva di avere impiegato ogni cura o misura atta ad impedire l'evento dannoso, con la verifica dell'innocuità del medicinale attraverso quei metodi, anche sperimentali, di analisi e controllo che la scienza medica fornisce, indipendentemente dal loro costo o perfezionabilità (Cass. civ., sez. III, 27-1-1997, n. 814; nella giurisprudenza di merito T. Brescia, 31-3-2003 n. 614).

Va altresì ricordato – ed è questo il profilo che qui interessa – che parte della dottrina ha proposto di applicare la presunzione di responsabilità di cui all'art. 2050 c.c. anche all'ipotesi di prescrizione di farmaci *off label*, ritenendola anch'essa qualificabile come "attività pericolosa" [32]. Tale interpretazione non appare fuori luogo, tenuto conto sia del consolidato orientamento

giurisprudenziale sopra richiamato in materia di produzione/commercializzazione di farmaci, sia dell'applicazione dell'art. 2050 c.c. estesa anche alla sperimentazione clinica. In questo caso, la responsabilità del medico può sussistere non solo quando la terapia farmacologica *off label* abbia cagionato un danno al paziente, ma anche qualora non abbia prodotto alcun miglioramento/giovanimento alla sua salute: l'eventuale esonero da responsabilità dovrebbe richiedere la prova da parte del medico che la oggettiva criticità del caso rendeva "obbligata" la somministrazione di farmaci *off label*, e che la terapia tradizionale, c.d. *on label*, non lasciava invece ragionevolmente prevedere migliori risultati sulla patologia in essere.

Sul tema della terapia *off label* si tornerà successivamente, ma è sin d'ora opportuno richiamare l'attenzione sul particolare rigore con il quale viene valutata dalla giurisprudenza la condotta del professionista che prescrive farmaci *off label*, nonché sulla circostanza che detta prescrizione, ancorché autorizzata, rappresenta comunque un'eccezione alla regola.

Colpa professionale nella terapia farmacologica

Giova premettere che la valutazione della condotta del medico, per quanto attiene al profilo soggettivo della colpa, si basa su un giudizio *ex ante*, cioè collocato al momento in cui il medico è stato chiamato a operare la scelta terapeutica, considerando perciò tutti gli elementi che hanno consigliato di adottare un'opzione terapeutica e di scartarne un'altra, in particolare verificando la "consistenza scientifica" della scelta in concreto effettuata. La colpa professionale è legata, in genere, all'errore commesso dal medico in una delle fasi in cui si articola la prestazione sanitaria: la condotta colposa viene definita come quella contraria alle *leges artis*, cioè in violazione delle regole di diligenza, prudenza e perizia della scienza medica, che hanno la finalità di prevenire non il rischio intrinseco all'attività medica (in quanto detto rischio è consentito dall'ordinamento), ma l'*ulteriore potenziale rischio* evitabile mediante la fedele osservanza delle *leges artis*.

La valutazione della colpa in tema di responsabilità medica non può in ogni caso prescindere dalla considerazione che la scelta degli interventi terapeutici, purché tecnicamente validi, ricade nella c.d. *potestà discrezionale* del medico. La regola fondamentale è quella dell'autonomia e della responsabilità del medico che, previa ac-

quisizione del consenso informato del paziente, opera le scelte professionali basandosi (= *dovendosi* basare) sullo stato delle migliori conoscenze scientifiche a disposizione.

Essenziale riscontro normativo di tale potestà del medico si rinviene nell'art. 13 del codice di deontologia medica, ove si afferma che: 1) al medico è riconosciuta autonomia nella programmazione, nella scelta e nell'applicazione di ogni presidio diagnostico e terapeutico; 2) le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche; 3) il medico deve perseguire il beneficio del paziente secondo criteri di equità; 4) sono vietate l'adozione e la diffusione di terapie e di presidi diagnostici non provati scientificamente, o non supportati da adeguata sperimentazione e documentazione clinico-scientifica.

La c.d. *libertà di scelta terapeutica*, da tempo riconosciuta al medico dalla giurisprudenza, consente al professionista sia di prescrivere la terapia ritenuta più appropriata, sia di utilizzare terapie anche non strettamente tradizionali o diverse da quelle comunemente praticate, purché il medico si attenga sempre alle regole della prudenza e del rispetto delle conoscenze scientifiche (= aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche, come sopra ricordato).

Al principio della potestà/libertà di scelta terapeutica del medico, il citato art. 13 collega il principio del c.d. bilanciamento *rischio-beneficio*: eventuali rischi e controindicazioni della cura devono essere, cioè, bilanciati da (maggiori) e concrete possibilità di successo, ovvero dalla verosimile aspettativa di una buona riuscita del trattamento. Deve essere evitata, perciò, quella che viene definita la *temerarietà professionale* (fonte di colpa per imprudenza) che si sostanzia nella condotta che non consideri possibili complicazioni ed eventuali conseguenze dannose, ispirandosi, invece, ad un'ottimistica ma non adeguatamente fondata fiducia sulle potenzialità positive dell'intervento terapeutico scelto.

Si possono quindi individuare alcune essenziali direttive, che rappresentano per così dire le linee guida generali per il medico nella terapia farmacologica.

a. *Appropriatezza della prescrizione dei farmaci*. La "appropriatezza" di un farmaco deve essere valutata in considerazione anzitutto della sua *efficacia*: l'impiego di un farmaco è appropriato quando la sua prescrizione riguarda indicazioni cliniche per le quali è stata

dimostrata l'efficacia, a certe condizioni d'impiego (dose, durata, via di somministrazione, interazioni ecc.); e per "efficacia" si intende la capacità del farmaco, dimostrata in via sperimentale, di modificare positivamente, cioè in senso favorevole al paziente, l'evoluzione naturale di una malattia o di una condizione clinica. Il fatto che la modifica riguardi l'evoluzione naturale di una malattia indica che, per effetto del farmaco, ci si deve attendere un miglioramento rispetto a coloro che non sono sottoposti ad alcuna terapia.

- b. *Prudente valutazione del rapporto rischi/benefici.* Se i benefici per il paziente superano i rischi che lo stesso corre a seguito dell'assunzione del farmaco – in considerazione delle acquisizioni scientifiche e sperimentali, e in rapporto alle peculiari condizioni in cui si trova il paziente – il farmaco in concreto somministrato potrà essere considerato appropriato non solo in quanto efficace, ma anche sotto il profilo della sicurezza e della tollerabilità del farmaco per il paziente. La *sicurezza* e la *tollerabilità* del farmaco sono quindi correlati con il rischio di insorgenza di effetti collaterali, che deve essere "accettabile" rispetto al vantaggio/beneficio apportato al paziente e alla gravità della tipologia di patologia cui è destinato. In definitiva, proprio perché il medico ha il dovere di agire nell'interesse del paziente quale "garante" della sua vita e salute, spetta al medico valutare, sulla base dei dati offerti dalla migliore scienza ed esperienza, *quale* tra i farmaci sia nel caso specifico più appropriato, ovvero più *efficace*, *sicuro* e *tollerabile* per il paziente, e quindi per lui più vantaggioso in relazione al rapporto rischi/benefici. Tale valutazione altro non è che l'espressione della potestà di cura riconosciuta al medico dall'ordinamento giuridico e dalla stessa normativa deontologica (la giurisprudenza ha sottolineato la rilevanza di tale valutazione, affermando che "*costituisce colpa medica la scelta di un farmaco senza un'attenta valutazione e comparazione degli effetti positivi del medesimo rispetto ai possibili effetti negativi gravi, e colpa medica per omissione il mancato costante controllo, nel corso della cura, delle condizioni del paziente*", vedi Cass. pen., sez. IV, 13-3-2008, n. 17499).
- c. *Costante monitoraggio del paziente.* Non meno significativa è la fase, successiva alla prescrizione dei farmaci, di controllo dell'evo-

luzione delle condizioni di salute del paziente nel corso, e per effetto, della terapia farmacologica. Il medico, infatti, potrebbe trovarsi nella necessità di fare fronte a determinate complicanze, dovendo ad esempio modificare il dosaggio del farmaco, oppure somministrare un farmaco diverso. In ogni caso, fondamentale regola di prudenza a cui il medico deve attenersi è quella di non introdurre ulteriori/maggiori fattori di rischio nel paziente. Da notare che in giurisprudenza si è affermato che l'obbligo di monitoraggio assume connotazioni ancora più pregnanti qualora si tratti di farmaci prescritti per un'indicazione terapeutica diversa da quella contenuta nell'autorizzazione ministeriale d'immissione in commercio, vale a dire *off label* (Cass. pen., sez. IV, 24-6-2008, n. 37077).

- d. *Il consenso informato del paziente.* Nessun dubbio può esservi sulla doverosità, deontologica e giuridica, dell'informazione che il medico deve dare al paziente in ordine alla terapia ritenuta più appropriata, soffermandosi in particolare sui possibili effetti collaterali e quindi sul rapporto rischi/benefici, sulle eventuali alternative e sul perché la terapia scelta debba ritenersi preferibile per quel determinato paziente.

La responsabilità del sanitario nella prescrizione di farmaci *off label*

Si è in precedenza ricordato che al medico è riconosciuta libertà e autonomia terapeutica. Tale principio ha un fondamento costituzionale, laddove viene affermata la libertà di ricerca scientifica e il fine pubblico-istituzionale di promuoverla (articoli 9 e 33 della Costituzione). La c.d. potestà di cura del medico è stata ribadita, come si è detto, nell'art. 13 del codice deontologico del 2006, ed è proprio in questo articolo che viene sancita anche la facoltà del medico di prescrivere farmaci *off label*, definendone al tempo stesso i limiti di ammissibilità: documentare con dati scientifico-sperimentali l'efficacia dei trattamenti che il medico vuole porre in essere ("*la prescrizione di farmaci, sia per indicazioni non previste dalla scheda tecnica sia non ancora autorizzati al commercio, è consentita [...] purché la loro efficacia e tollerabilità sia scientificamente documentata*"); monitorare gli effetti della terapia *off label* ("*il medico si assume la responsabilità della cura ed è tenuto a monitorarne gli effetti*"); acquisire il consenso informato scritto del paziente [33-36].

La libertà terapeutica del medico non è illimitata. La problematica relativa alla prescrizione dei farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate è stata infatti oggetto di alcuni interventi normativi, che hanno circoscritto i margini della discrezionalità del medico: 1) la legge 23-12-1996, n. 648 ha introdotto la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN e nel caso in cui “*non esista valida alternativa terapeutica*”, farmaci “*innovativi*” inseriti in un apposito elenco aggiornato periodicamente dalla Commissione Tecnico Scientifica dell’AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; 2) la legge 8-4-1998 n. 94 (c.d. legge “Di Bella”, art. 3, comma 2°) ha dettato i limiti generali alla prescrizione *off label*, da effettuarsi solo “*in singoli casi*”, e subordinandone la liceità a tre presupposti: a) l’impossibilità, in base a dati documentabili, di trattare il paziente utilmente *in label*, cioè con medicinali per i quali sia già stata approvata una certa indicazione terapeutica, o una certa via o modalità di somministrazione; b) l’impiego *off label* deve essere noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale; c) la previa acquisizione del consenso informato del paziente.

Anche le leggi finanziarie si sono occupate del tema: 1) la legge 27-12-2006 n. 296 (Finanziaria 2007), al fine di prevenire l’uso indiscriminato di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche, ha vietato la prescrizione *off label* delle “*terapie farmacologiche a carico del SSN, che, nell’ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all’immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento*”; 2) la legge 24-12-2007, n. 244 (Finanziaria 2008) prescrive che l’uso di terapie *off label* a carico del SSN è consentito solo nell’ambito di sperimentazioni cliniche, ribadendone il divieto nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico, quale alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino invece autorizzati farmaci *ad hoc*. L’art. 2, comma 348°, prevede che in nessun caso il medico curante possa prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio, ovvero un medicinale industriale per un’indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata,

quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda.

Dall’insieme dei dati normativi appena riassunti, è possibile trarre alcune indicazioni, in punto di responsabilità del medico per la prescrizione di farmaci *off label*.

Anzitutto la scelta di prescrivere farmaci *off label* è, e rimane, un’eccezione alla regola: si tratta di una scelta “anomala” che – ancorché consentita dalla legge e dalla deontologia – non può essere generalizzata o essere adottata come prassi operativa, ma deve invece rimanere circoscritta in relazione a ipotesi specifiche e individualmente ben definite, rigorosamente sulla base di criteri dettati dal beneficio per il paziente, il c.d. *best interest*.

In secondo luogo, quanto alla valutazione del predetto beneficio, appare evidente che non deve essere considerato in termini per così dire astratti o assoluti, ma previa comparazione con la terapia approvata, vale a dire quella *on label*: il medico deve documentare, in ragione di provati elementi di esperienza scientifica, che l’adozione di una cura per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate è in grado di apportare, nel caso concreto e a quel determinato paziente, un *vantaggio maggiore/addizionale* rispetto alla terapia “tradizionale”, ovvero quella già approvata dal Ministero. Il che significa che in sede di eventuale contenzioso, il medico deve dare la prova che la prescrizione del farmaco *off label* era obbligatoria, o perché mancava per la malattia manifestata un farmaco già autorizzato, o perché il farmaco con l’indicazione autorizzata si era rivelato inefficace in casi precedenti o sullo stesso paziente (si è ricordata, nel paragrafo introduttivo, la tesi interpretativa che qualifica la prescrizione di farmaci *off label* come attività pericolosa).

Non va peraltro dimenticato un ulteriore profilo, che non attiene al rapporto con il paziente, ma alla responsabilità del medico rispetto al Servizio Sanitario Nazionale. La prescrizione di farmaci *a carico* del SSN, in assenza delle condizioni cliniche autorizzate, costituisce infatti un illecito che comporta una *responsabilità contabile* da parte del medico, che deve quindi risarcire il c.d. danno erariale al SSN, in conformità alla legge n. 425/1996 e alla consolidata giurisprudenza del Consiglio di Stato e delle corti contabili. In ambito ospedaliero, il Direttore di Struttura Complessa è identificato quale responsabile del danno erariale per l’ipotesi di protocolli che prevedano l’uso diffuso e sistematico

di farmaci *off label*; eguale responsabilità è posta direttamente a carico del medico ospedaliero, che utilizzi in modo diffuso e sistematico farmaci *off label*, senza averne informato il Direttore di Struttura Complessa. In nessun caso, quindi, la prescrizione *off label* può costituire riconoscimento del diritto del paziente all'erogazione dei medicinali a carico del SSN (naturalmente fanno eccezione i casi previsti dalla legge 23-12-1996, n. 648, relativi all'uso compassionevole di medicinali inseriti in apposito elenco, la cui prescrizione è vincolata da uno specifico Piano Terapeutico e può essere effettuata solo da strutture specializzate ospedaliere, universitarie o IRCSS) [37, 38].

Aspetti giuridici della gestione del neonato con infezioni fungine invasive

Ci si è soffermati sulla disciplina della prescrizione *off label* dei farmaci perché in neonatologia, come in pediatria, l'utilizzo di farmaci con modalità *off label* è piuttosto diffuso: si tratta di farmaci non autorizzati all'uso nel neonato (ad esempio, farmaci autorizzati solo per pazienti adulti), oppure di farmaci autorizzati ma *off label* per quanto riguarda età (ad esempio, riservati all'età pediatrica, 2-17 anni), dose, modalità di somministrazione e indicazioni terapeutiche. Le ragioni di tale diffusione sono dovute all'obiettiva carenza – e ciò anche per quanto riguarda i farmaci antifungini – di studi sperimentali clinici sulla popolazione con meno di 12 mesi, compresi i prematuri e i neonati a termine, studi che tuttavia devono essere necessariamente alla base del profilo di efficacia e di sicurezza di ogni farmaco regolarmente autorizzato: di conseguenza, la mancanza di dati scientifico-sperimentali sulla farmacocinetica e farmacodinamica in ambito neonatale induce all'uso *off label* di farmaci, in particolare per quanto concerne età e dosaggio.

È necessario procedere ad un primo distinguo, ovvero se la prescrizione *off label* sia resa obbligatoria dalla impossibilità di trattare il neonato *in label* per mancanza di un farmaco specifico, oppure se la prescrizione *off label*, a fronte dell'esistenza di una terapia autorizzata *ad hoc*, sia motivata dalla sua ritenuta preferibilità sotto il profilo dell'efficacia e sicurezza del farmaco.

1. Nel primo caso, se vi sono patologie non coperte da alcun trattamento autorizzato disponibile, o se i trattamenti esistenti sono ritenuti insufficienti/inefficaci, il medico dovrebbe avere a supporto, come richiesto dalla legge, pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale,

che legittimino l'uso del farmaco, fermo restando, quale imprescindibile obbligo di carattere generale, il costante monitoraggio del paziente nel corso del trattamento, soprattutto in relazione al rischio di reazioni avverse al farmaco (in tal senso si è espressa di recente la Corte di Cassazione, 6-3-2012 n. 17222, nell'affermare la responsabilità del medico per omesso ricovero di un neonato in unità di terapia intensiva e omesso monitoraggio dei parametri vitali).

2. Nel secondo caso, il medico decide di adottare un farmaco non autorizzato per la cura di una determinata patologia nella popolazione neonatale, benché vi sia, nello specifico, un altro farmaco espressamente autorizzato per l'uso neonatale. A prescindere dalla necessaria esistenza, anche in questa ipotesi, di pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale che possano giustificare, in via generale, tale opzione *off label*, va rilevato che il medico potrebbe esporsi a responsabilità anche solo qualora il farmaco non produca un miglioramento nelle condizioni di salute del paziente. Inoltre, in sede di contenzioso, il medico è chiamato ad assolvere un onere probatorio assai severo: dimostrare il “perché” della sua scelta, cioè le ragioni (evidentemente scientifico-sperimentali) che nel caso concreto dovevano far ritenere più efficace la terapia *off label*, e che la terapia tradizionale – quella autorizzata per l'uso neonatale – non lasciava invece ragionevolmente prevedere migliori risultati sulla patologia in essere.

Conclusioni

È stato evidenziato, nella prima parte di questa pubblicazione, che le infezioni fungine sono un'importante causa di morbosità e di mortalità per i neonati a termine e pretermine: da qui l'esigenza non solo di una diagnosi precoce, ma anche di un trattamento tempestivo e soprattutto adeguato, vale a dire “appropriato” alla gravità della patologia.

Per ridurre i tassi di incidenza e mortalità legati alle patologie da *Candida spp.*, ed in particolare alle candidosi invasive, è fondamentale puntare su un approccio che tenga conto del quadro epidemiologico e che sia basato su farmaci ad ampio spettro e con profilo di tollerabilità accettabile. Se è vero, come in precedenza descritto, che l'appropriatezza di un farmaco è rappresentata dal trinomio efficacia-sicurezza-tollerabilità, sulla base delle evidenze prodotte dalla sperimentazione, la scelta del farmaco antifungino per uso neonatale

non può prescindere da alcune essenziali preliminari valutazioni: se il farmaco è stato studiato adeguatamente in ambito neonatale; in caso affermativo, quali sono i dati che emergono dagli studi clinici; quali sono i possibili effetti collaterali a cui il farmaco può essere associato; quali eventi avversi può determinare il farmaco.

Quest'analisi sull'esperienza clinica del farmaco, in una prospettiva strettamente giuridica, è indice di condotta professionale improntata a diligenza e prudenza, in quanto consente di adottare una terapia che, alla luce dei dati acquisiti, e in relazione alle peculiari condizioni in cui si trova il neonato, rispetta il rapporto rischio/beneficio per il paziente perché – in considerazione dei requisiti di efficacia, sicurezza e tollerabilità del farmaco – risulta essere preferibile in quanto vantaggiosa per la salute del paziente. A ciò si aggiunga che tale condotta costituisce, in ipotesi di contenzioso, la “migliore tutela” per il medico, in quanto conforme alla scienza ed esperienza del momento in cui è stata effettuata la scelta del trattamento terapeutico: nessun addebito di colpa professionale potrà essere mosso al medico, anche qualora la terapia non dovesse ottenere esito positivo, e ciò a differenza, come sopra evidenziato, della cura *off label*.

Micafungina è l'unica echinocandina che è stata studiata in un'ampia casistica di pazienti pediatrici, inclusi i neonati, e conseguentemente autorizzata da EMA in questa specifica popolazione di pazienti.

Pertanto, per quanto riguarda l'impiego di antifungini *off label* in terapia intensiva neonatale, viene a mancare il requisito, previsto espressamente dalla legge, della “assenza di una valida alternativa” per il loro uso. L'uso di farmaci diversi da micafungina può pertanto essere ipotizzato e concretizzato solo in situazioni cliniche del tutto particolari, ove tale uso possa ritenersi scelta “obbligata” dal caso di specie, dopo aver informato i genitori, avere ottenuto il loro consenso, e monitorizzando strettamente il decorso clinico del paziente in termini di efficacia e tollerabilità.

Bibliografia

- Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995-2004. *Pediatrics*. 2006;117(5):1680-7.
- Vazquez JA. Invasive oesophageal candidiasis: current and developing treatment options. *Drugs*. 2003;63(10):971-89.
- Khoory BJ, Vano L, Dall'Agnola A, Fanos V. *Candida* infections in newborns: a review. *J Chemother*. 1999;11(5):367-78.
- Manzoni P, Maestri A, Leonessa M, Mostert M, Farina D, Gomirato G. Fungal and bacterial sepsis and threshold ROP in preterm very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006;26(1):23-30.
- Bharwani SK, Dhanireddy R. Systemic fungal infection is associated with the development of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: a meta-review. *J Perinatol*. 2008;28(1):61-6.
- Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD, Duara S, Poole K, Laptook A, Goldberg R; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006;117(1):84-92.
- Manzoni P, Benjamin DK, Hope W, Rizzollo S, Del Sordo P, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Castagnola E, Farina D. The management of *Candida* infections in preterm neonates and the role of micafungin. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(Suppl 2):24-7.
- Tezer H, Canpolat FE, Dilmen U. Invasive fungal infections during the neonatal period: diagnosis, treatment and prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(2):193-205.
- Reed BN, Caudle KE, Rogers PD. Fluconazole prophylaxis in high-risk neonates. *Ann Pharmacother*. 2010;44(1):178-84.
- Manzoni P, Rizzollo S, Franco C, Gallo E, Galletto P, Boano E, Mostert M, Benjamin DK, Jacqz-Aigrain E, Farina D. Role of echinocandins in the management of fungal infections in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(Suppl 3):49-52.
- Fanos V, Mussap M, Antonucci R, Cuzzolin L, Tomé T, Guimarães H. Renal safety of antifungal drugs and non steroidal anti-inflammatory drugs in the newborns. In: Fanos V, Chevalier R, Faa G, Cataldi L. *Developmental Nephrology: from Embryology to Metabolomics*. Quartu Sant'Elena: Hygeia Press, 2011.
- Turkova A, Roilides E, Sharland M. Amphotericin B in neonates: deoxycholate or lipid formulation as first-line therapy – is there a ‘right’ choice? *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(2):163-71.
- Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Jafri HS, Chatterjee A, Ruiz G, Raghavan J, Bradshaw SK, Kartsonis NA, Sun P, Strohmaier KM, Fallon M, Bi S, Stone JA, Chow JW. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2009;53(3):869-75.
- Odio CM, Araya R, Pinto LE, Castro CE, Vasquez S, Alfaro B, Sáenz A, Herrera ML, Walsh TJ. Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(12):1093-7.
- Natarajan G, Lulic-Botica M, Rongkavilit C, Pappas A, Bedard M. Experience with caspofungin in the treatment of persistent fungemia in neonates. *J Perinatol*. 2005;25(12):770-7.
- Filippi L, Poggi C, Gozzini E, Meleleo R, Mirabile L, Fiorini P. Neonatal liver abscesses due to *Candida* infection effectively treated with caspofungin. *Acta Paediatr*. 2009;98(5):906-9.
- Natale F, Castronovo A, Regoli D, De Curtis M, Manzoni P. Successful treatment with caspofungin of refractory *Candida krusei* candidemia in a very low birth weight preterm infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):452.
- Lopes A, Rocha G, Vilan A, Guedes MB, Guimarães H. [Successful caspofungin treatment of invasive refractory candidiasis in the

- extremely low birthweight neonate]. [Article in Portuguese] *Acta Med Port.* 2010;23(4):719-22.
19. Meng-Ju L, Po-Ren H, Chun-Yi L, Hung-Chieh C, Ping-Ing L, Luan-Yin C, Li-Min H. Disseminated candidemia refractory to caspofungin therapy in an infant with extremely low birth weight. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(1):46-50.
 20. Yalaz M, Akisu M, Hilmioğlu S, Calkavur S, Cakmak B, Kultursay N. Successful caspofungin treatment of multidrug resistant *Candida parapsilosis* septicaemia in an extremely low birth weight neonate. *Mycoses.* 2006;49(3):242-5.
 21. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungal. *Ann Pharmacother.* 2009;43(10):1647-57.
 22. Chen Q, Lin MH, Chen ML, Liu ZY, Chai D, Wang R. Efficacy and safety of micafungin for invasive candida infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(2):345-51.
 23. Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, Konja J, Diekmann-Berndt H, Koblinger S, Groll AH, Arrieta A; Micafungin Invasive Candidiasis Study Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(9):820-6.
 24. Benjamin DK Jr, Smith PB, Arrieta A, Castro L, Sánchez PJ, Kaufman D, Arnold LJ, Kovanda LL, Sawamoto T, Buell DN, Hope WW, Walsh TJ. Safety and pharmacokinetics of repeat-dose micafungin in young infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):93-9.
 25. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE; NIAID Mycoses Study Group. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5):634-43.
 26. Cateau E, Berjeaud JM, Imbert C. Possible role of azole and echinocandin lock solutions in the control of *Candida* biofilms associated with silicone. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(4):380-4.
 27. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, Nucci M, Leelarasamee A, Jacobs F, Decruyenaere J, Pittet D, Ullmann AJ, Ostrosky-Zeichner L, Lortholary O, Koblinger S, Diekmann-Berndt H, Cornely OA; Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007;369(9572):1519-27.
 28. Kale-Pradhan P, Morgan G, Wilhelm SM, Johnson LB. Comparative efficacy of echinocandins and nonechinocandins for the treatment of *Candida parapsilosis* infections: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2010;30(12):1207-13.
 29. Caudle KE, Inger AG, Butler DR, Rogers PD. Echinocandin use in the neonatal intensive care unit. *Ann Pharmacother.* 2012;46(1):108-16.
 30. Fresa R. La colpa professionale in ambito sanitario. Torino: UTET Giuridica, 2008.
 31. Bilancetti M. La responsabilità penale e civile del medico. Torino: CEDAM, 2010.
 32. Fiori A, Marchetti D. Medicina legale della responsabilità medica. Milano: Giuffrè, 2009.
 33. Massimino F. La prescrizione di farmaci off label. *Danno e Resp.* 2003;10:925.
 34. Massimino F. Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione di farmaci off label. *Danno e Resp.* 2010;12:1104.
 35. Guidi B, Nocco L, Di Paolo M. La prescrizione off label: dentro o fuori la norma? *Resp Civ Prev.* 2010;10:2165.
 36. Iadecola G. Prescrizione di farmaci off label e responsabilità penale del medico. *Dir Pen Proc.* 2006;9:1137.
 37. Chindemi D. Responsabilità contabile e danno erariale della ASL e del medico. *Resp Civ Prev.* 2011;6:1400.
 38. Siringano A, Cannovo N, Ricci G. La responsabilità amministrativa del medico nei confronti dell'Azienda Ospedaliera. *Riv It Med Leg.* 2011;1:103.