



Milano, 29 ottobre 2024

Infezioni fungine invasive

Best papers in infectious diseases 2024

Giulia Ladini

Scuola di specializzazione in Malattie Infettive
IV anno



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



OXFORD

Treatment Outcomes Among Patients With a Positive *Candida* Culture Close to Randomization Receiving Rezafungin or Caspofungin in the ReSTORE Study

Alex Soriano,^{1,2,●} Patrick M. Honore,^{3,●} Oliver A. Cornely,^{4,5,●} Methee Chayakulkeeree,^{6,●} Matteo Bassetti,^{7,8} Huang Haihui,^{9,●} Hervé Dupont,^{10,●} Young Keun Kim,^{11,●} Marin Kollef,¹² Bart Jan Kullberg,^{13,●} Nick Manamley,^{14,●} Peter Pappas,¹⁵ John Pullman,¹⁶ Taylor Sandison,¹⁷ Cecilia Dignani,^{18,●} Jose A. Vazquez,^{19,●} and George R. Thompson III^{20,●}

Luglio 2024



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Background

- ReSTORE trial ha dimostrato la non-inferiorità di rezafungina vs caspofungina nella mortalità a 30 giorni e cura globale a 14 giorni in casi di candidemia e candidosi invasiva.
- Candidemia e candidosi invasive sono gravi complicanze infettive correlate all'assistenza e in paziente con comorbidità. Grande impatto su mortalità, morbidità e sui costi sanitari.
- Prima linea di trattamento: Echinocandine, approvate a livello europeo e negli USA: efficaci e con pochi effetti avversi e interazioni farmacologiche rispetto alle altre classi di antifungini.
- Rezafungina appartiene alla famiglia delle echinocandine. Le sue proprietà farmacocinetiche (bassa clearance, prolungata emivita), permettono la somministrazione monosettimanale endovenosa.

Studio clinico

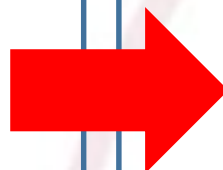
- **ReSTORE:** Studio di non-inferiorità multicentrico di fase 3, prospettico, randomizzato, doppio cieco, doppio placebo.
- **Identificazione di una popolazione con coltura positiva al momento della randomizzazione:** analisi di una sub-popolazione (analisi pre-pianificata)

Popolazione ReSTORE (mITT) N=187

Adulti >18 anni con candidemia e/o candidosi invasiva

Diagnosi micologica per isolamento su sangue o da altro sito sterile fino a 96 ore prima della randomizzazione.

Criteri di esclusione: infezioni osteoarticolari, endocarditi, miocarditi, meningiti, corioretiniti, candidosi correlate a TI; presenza di accessi vascolari non rimovibili; grave compromissione epatica; recente trattamento antifungino (>96 ore prima di randomizzazione), pazienti pediatrici

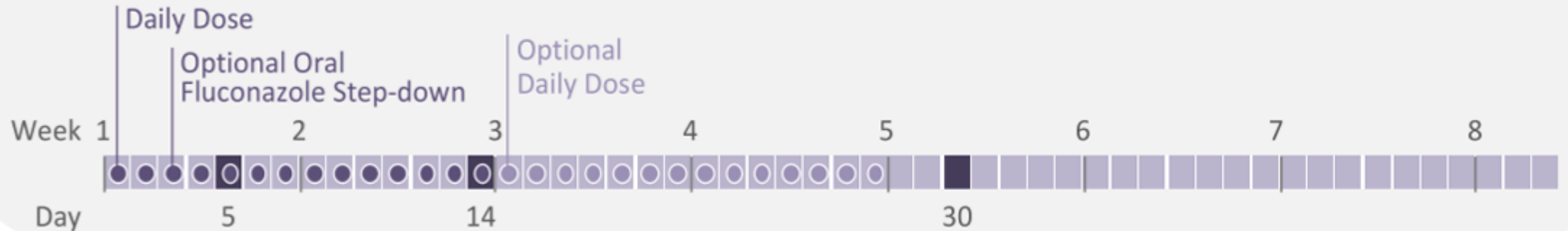


Sub-analisi (mITT2) N= 84

mITT +

Emocoltura positiva 12 ore prima della randomizzazione o entro 72 ore dalla randomizzazione

Coltura di altro sito sterile 48 ore prima della randomizzazione o entro 72 ore dalla randomizzazione



Outcome

- **Endpoint primario:** stabilire mortalità a 30 giorni e risposta globale a 5 e 14 giorni.
- **Endpoint secondari** di efficacia clinica: eradicazione micologica al giorno 5 e 14 di trattamento, con tempo di negativizzazione delle emocolture (**Time to first negative blood culture**, TTNBC), e la percentuale di colture negative a 24 e 48 ore dopo la prima dose di trattamento.
- **Endpoint di sicurezza:** monitoraggio degli eventi avversi legati al trattamento e legati ai principi attivi
- Analisi degli endpoint primari e secondari nella popolazione mITT2 con intervalli di confidenza 95% (2- sided CI 95%).

Risultati

- 84 pazienti sono risultati elegibili per sub-analisi (187 pazienti in ReSTORE).

Trattamento con rezafungina (N) : 38

Trattamento con caspofungina (N): 46

Mortalità a 30 giorni: **26.3% (10/38)** e **21.7% (10/46)** per pazienti deceduti o il cui stato non è noto.

Risposta globale:

- **Giorno 5:** **55.3% (21/38)** e **43.5% (20/46)**
- **Giorno 14:** **55.3% (21/38)** e **50.0% (23/46)**

Risultati

Eradicazione micologica

- **Giorno 5: 71.1% (27/38) e 50.0% (23/46)**
- **Giorno 14: 63.2% (24/38) e 54.3% (25/46)**

Solo 1 paziente classificato come “recidiva” (**relapse**) tra il giorno 5 e 14 di trattamento con caspofungina.

Tempo di negativizzazione è stato di **23.9** vs **60.5** hours (P = .094)

23.9 vs 27 h
nel trial originale

Percentuale di colturali negativi:

- **24 ore dopo l’inizio del trattamento: 55.2% (16/29) e 27.3% (9/33) (P = .0162)**
- **48 ore: 58.6% (17/29) e 43.8% (14/33) (P = .2460).**

Conclusioni

- Nel sottogruppo analizzato la differenza di trattamento è più marcata, soprattutto nei dati relativi a eradicazione di infezione e tempi di negativizzazione dei colturali.
- Endpoint primari sovrapponibili con popolazione del trial.
- Si conferma la possibile efficacia di rezafungina nel favorire una precoce e rapida eradicazione dell'infezione sfruttando le sue proprietà farmacocinetiche.
- Rapida eradicazione può proteggere nei confronti di insorgenza di nuove resistenze.

Limiti

- Basse numerosità di campione.
- Analisi pre-pianificata in corso di trial randomizzato.

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



OXFORD

Prosthetic Joint Infections due to *Candida* Species: A Multicenter International Study

Aurélien Dinh,^{1,✉} Martin McNally,² Emma D'Anglejan,¹ Christel Mamona Kilu,¹ Julie Lourtet,³ Rosemary Ho,² Matthew Scarborough,² Maria Dudareva,² Gerald Jesuthasan,² Cecile Ronde Oustau,⁴ Stéphane Klein,⁴ Laura Escolà-Vergé,⁵ Dolores Rodriguez Pardo,⁵ Pierre Delobel,⁶ Jaime Lora-Tamayo,⁷ Mikel Mancheño-Losa,⁷ Maria Luisa Sorlí Redó,⁸ José María Barbero Allende,⁹ Cédric Arvieux,¹⁰ Danguole Vaznašienė,¹¹ Thomas Bauer,¹² Anne-Laure Roux,¹³ Latifa Noussair,¹³ Stéphane Corvec,¹⁴ Marta Fernández-Sampedro,¹⁵ Nicolò Rossi,¹⁶ Adrien Lemaighen,¹⁷ Mauro José Costa Salles,¹⁸ Taiana Cunha Ribeiro,¹⁸ Julien Mazet,¹⁹ Milène Sasso,¹⁹ Jean-Philippe Lavigne,¹⁹ Albert Sotto,¹⁹ Etienne Canoui,²⁰ Éric Senneville,²¹ Pauline Thill,²¹ Olivier Lortholary,^{22,23} Fanny Lanternier,^{22,23} Laura Morata,²⁴ Alex Soriano,²⁴ Gérard Giordano,²⁵ Camille Fourcade,²⁶ Bernhard J. H. Franck,²⁷ Jochen G. Hofstätter,²⁷ Clara Duran,¹ and Eric Bonnet²⁶; for the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Implant Associated Infections (ESGIAI)^a

Settembre 2024



UNIVERSITÀ DI PAVIA

Background

- Infezioni di protesi rappresentano una delle complicanze più gravi di artroplastica (1-2%). Il infezioni dovute a funghi rappresentano circa 1,3% delle infezioni di protesi, di queste >90% sono dovute a *Candida spp*.
- *Candida spp*: capacità di creare biofilm su dispositivi protesici, questo rende l'infezione più difficile da eradicare
- Rischio per PJI da *Candida spp*: immunosoppressione (asplenia, neutropenia, agammaglobulinemia, tumori onco-ematologici, trapianto di organo solido o midollo, HIV con CD4<400 cell/mm³, Child Pugh C), precedente utilizzo di antibiotici, precedenti interventi chirurgici, precedente infezione da *Candida spp*.

Metodi:

- Studio multicentrico retrospettivo, coinvolti 19 centri in 7 paesi.
- Periodo di raccolta: 2010-2021. Pazienti inclusi quando almeno 1 anno di follow up.
- Definizione secondo Linee guida EBJIS 2021.
- Cura: assenza di segni e sintomi al follow up (2 anni)
- Fallimento:
 - ripresa dei sintomi/segni di infezione con isolamento di patogeno dopo avvio di strategia terapeutica medica-chirurgica
 - necessità di terapia soppressiva
 - morte
- Variabili categoriche espresse come frequenze assolute o percentuali. Variabili continue come mediane e range interquartile. $P < 0.05$ significativo.
- Analisi multivariata tramite regressione logistica tra variabili risultate statisticamente significative nell'analisi univariata ($P < 0.05$)

Risultati

- 269 casi inclusi nella cohorte

Characteristic	Cure (n = 156)	Failure (n = 113)	Total (n = 269)	P Value
Male patients	75 (48.1)	50 (44.2)	125 (46.5)	.534
Age, y, median (IQR)	71.5 (60.8–77.0)	75.0 (68.0–80.0)	73.0 (64.0–79.0)	.003*
BMI, kg/m ² , median (IQR)	28.4 (24.9–33.8)	30.4 (26.2–35.3)	29.4 (25.2–34.7)	.266
Charlson score, median (IQR)	3.0 (2.0–5.0)	4.0 (2.0–5.0)	4.0 (2.0–5.0)	.053
Immunosuppression	19 (12.2)	10 (8.8)	29 (10.8)	.385
Immunosuppressive treatments	14 (9)	10 (8.8)	24 (8.9)	.989
Diabetes	38 (24.4)	34 (30.1)	72 (26.8)	.295
Localization of prosthesis				
Hip	80 (51.3)	64 (56.6)	144 (53.5)	.385
Knee	69 (44.2)	47 (41.6)	116 (43.1)	.666
Shoulder	2 (1.3)	2 (1.8)	4 (1.5)	.744
Tibia (knee hemiprosthesis)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.7)	.227
Femur (hip hemiprosthesis)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.7)	.227
Ankle	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.4)	1.000
No. of previous surgeries, median (IQR)	3.0 (2.0–5.0)	3.0 (2.0–5.0)	3.0 (2.0–5.0)	.297
No. of previous surgeries due to infection, median (IQR)	1.0 (0.0–2.0)	1.0 (1.0–3.0)	1.0 (0.0–2.0)	.310
Time between previous surgery and index infection, d, median (IQR)	79.0 (32.5–543.8)	43.0 (21.0–234.5)	58.0 (24.0–383.3)	.008*
Previous surgery <1 mo	36 (23.1)	45 (39.8)	81 (30.1)	.004*
Previous surgery <3 mo	77 (49.4)	70 (61.9)	147 (54.6)	.046
History of previous infection				
Previous infection	116 (74.4)	88 (77.9)	204 (75.8)	.506
Previous infection due to <i>Candida</i> spp	9 (5.8)	4 (3.5)	13 (4.8)	.376

Characteristic	Cure (n = 156)	Failure (n = 113)	Total (n = 269)	P Value
Type of surgery				
DAIR	45 (28.8)	51 (45.1)	96 (35.7)	.004*
1-stage exchange	51 (32.7)	25 (22.1)	76 (28.3)	.071
2-stage exchange	54 (34.6)	24 (21.2)	78 (29)	.022*
Girdlestone resection	3 (1.9)	4 (3.5)	7 (2.6)	.454
Prosthesis removal	2 (1.3)	2 (1.8)	4 (1.5)	1.000
Amputation	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.7)	1.000
Microbiology analysis of index infection				
Positive blood culture	19 (12.2)	13 (11.5)	32 (11.9)	.895
Pluri-microbial	75 (48.1)	51 (45.1)	126 (46.8)	.598
Only due to <i>Candida</i> spp	74 (47.4)	57 (50.4)	131 (48.7)	.626
<i>Candida albicans</i>	78 (50)	72 (63.7)	150 (55.8)	.025*
<i>Candida glabrata</i>	11 (7.1)	10 (8.8)	21 (7.8)	.587
<i>Candida parapsilosis</i>	54 (34.6)	25 (22.1)	79 (29.4)	.026*
<i>Candida tropicalis</i>	10 (6.4)	5 (4.4)	15 (5.6)	.484
<i>Candida dubliniensis</i>	1 (0.6)	2 (1.8)	3 (1.1)	.574
<i>Candida metapsilosis</i>	3 (1.9)	1 (0.9)	4 (1.5)	.641
<i>Candida orthopsilosis</i>	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.7)	.511
<i>Candida krusei</i>	1 (0.6)	1 (0.9)	2 (0.7)	1.000
<i>Candida kefyr</i>	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.4)	1.000
<i>Candida lusitaniae</i>	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.4)	1.000

- Trattamenti hanno successo nel 58% dei casi, ma la **sostituzione della protesi** rimane la strategia associata a maggior successo terapeutico.
- **Scelta della terapia antifungina (attività anti-biofilm):** non associata a prognosi migliore, l'unico approccio significativo è la sostituzione della protesi.

Characteristic	Cure (n = 156)	Failure (n = 113)	Total (n = 269)	P Value
Antifungal susceptibility test				
Resistance to fluconazole	10 (6.4)	11 (9.7)	21 (7.8)	.327
Resistance to voriconazole	6 (3.8)	5 (4.4)	11 (4.1)	1.000
Resistance to posaconazole	4 (2.6)	1 (0.9)	5 (1.9)	.639
Resistance to AmB	2 (1.3)	2 (1.8)	4 (1.5)	1.000
Resistance to echinocandins	21 (13.5)	8 (7.1)	29 (10.8)	.169
Resistance to 5-fluorocytosine	3 (1.9)	2 (1.8)	5 (1.9)	1.000
Resistance to itraconazole	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.4)	.300
Antifungal treatments				
Azoles	116 (74.4)	88 (77.9)	204 (75.8)	.884
Echinocandins	46 (29.5)	37 (32.7)	83 (30.9)	.777
Azoles & echinocandins	9 (5.8)	7 (6.2)	16 (5.9)	.972
AmB	11 (7.1)	8 (7.1)	19 (7.1)	.910
5-flucytosine	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.4)	1.000
Echinocandins & 5-flucytosine	2 (1.3)	4 (3.5)	6 (2.2)	.407
Echinocandins & AmB	1 (0.6)	2 (1.8)	3 (1.1)	.580
Azoles & 5-flucytosine	5 (3.2)	1 (0.9)	6 (2.2)	.238
Azoles & AmB	0 (0)	1 (0.9)	1 (0.4)	.433

Factor	Univariable Analysis			Multivariable Analysis		
	OR	(95% CI)	P Value	OR	(95% CI)	P Value
Age >70 y	1.881	(1.140–3.138)	.014	1.811	(1.079–3.072)	.026
DAIR	2.113	(1.271–3.534)	.004	1.946	(1.157–3.285)	.012
Presence of <i>Candida parapsilosis</i>	0.537	(.305–.925)	.027	0.546	(.305–.958)	.037

Abbreviations: CI, confidence interval; DAIR, debridement, antibiotics, and implant retention; OR, odds ratio.

- Età avanzata e approccio DAIR (Debridement, Antibiotics, Implant Retention) associate a prognosi peggiore in caso di PJI
- Isolamento di *C. parapsilosis* ha prognosi migliore rispetto a isolamento di altre specie di *Candida*.

Conclusioni e questioni aperte

- Approccio multidisciplinare: necessaria impostazione di terapia medica e adeguata pulizia chirurgica, tenendo conto della comorbidità del paziente.
- Durata di trattamento: non ci sono linee guida precise, nello studio la durata media è di circa 3 mesi. Mancano dati su approcci terapeutici più brevi (terapia con attività antibiofilm + sostituzione di protesi).
- Utilizzo di spaziatori in cemento medicati con antifungino: poco utilizzato nello studio, ma logicamente aumenta la concentrazione locale di farmaco.

Limiti:

- Studio retrospettivo, periodo in studio esteso: eterogeneità nei trattamenti e nelle tecnologie disponibili.

J Antimicrob Chemother 2024; **79**: 1786–1793
<https://doi.org/10.1093/jac/dkae158>

Breaking the mould: challenging the status quo of clinical trial response definitions for invasive fungal diseases—a debate

Johan Maertens¹, Monica Slavin ², Martin Hoenigl³, George R. Thompson III ⁴, Malcolm Richardson⁵
and Cornelia Lass-Flörl^{6*}



2023-2024:

Dibattito sulla necessità di aggiornamento delle definizioni di successo e fallimento terapeutici per infezioni fungine invasive

The image shows the cover of the *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. The title is at the top in white serif font on a blue background. Below it, a central white box contains the following information:

- TIMM** Trends in Medical Mycology logo.
- Welcome to the **Shionogi symposium** at TIMM 2023.
- Breaking the mould: challenging the status quo of clinical trial response definitions for invasive fungal diseases - a debate**
- Chair: Professor Cornelia Lass-Flörl
- Moderator: Professor Malcolm Richardson

To the left of this central box is a video inset showing Prof. Cornelia Lass-Flörl speaking. To the right is a graphic with a circular inset showing a lightbulb with fungal hyphae inside, surrounded by various medical and scientific icons like a microscope, pills, and a vial. The bottom left features the **OXFORD UNIVERSITY PRESS** logo, and the bottom right features the **BRITISH SOCIETY FOR ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY** logo.

Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria

Brahm H. Segal¹, Raoul Herbrecht²², David A. Stevens^{9,10}, Luis Ostrosky-Zeichner⁴, Jack Sobel⁷, Claudio Viscoli^{28,29}, Thomas J. Walsh¹², Johan Maertens³⁰, Thomas F. Patterson⁵, John R. Perfect², Bertrand Dupont²³, John R. Wingard⁸, Thierry Calandra²¹, Carol A. Kauffman⁶, John R. Graybill⁵, Lindsey R. Baden¹⁵, Peter G. Pappas¹¹, John E. Bennett¹³, Dimitrios P. Kontoyiannis³, Catherine Cordonnier²⁴, Maria Anna Viviani²⁷, Jacques Bille²⁰, Nikolaos G. Almyroutdis¹, L. Joseph Wheat¹⁴, Wolfgang Graninger^{25,26}, Eric J. Bow¹⁶, Steven M. Holland¹³, Bart-Jan Kullberg^{18,19}, William E. Dismukes¹¹, and Ben E. De Pauw¹⁷

Settembre 2008

Consenso internazionale per l'inquadramento di infezioni fungine invasive.

Obiettivo: trovare criteri standard con cui condurre studi clinici ed epidemiologici su infezioni fungine invasive (IFI) in pazienti con problematiche onco-ematologiche e SOT.

Definizioni di successo e fallimento terapeutico in base a:

- Riscontri clinici (segni, sintomi)
- Esami colturali (clearance dei colturali)
- Esami radiologici (evidenza di malattia all'imaging)

Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

J. Peter Donnelly,¹ Sharon C. Chen,² Carol A. Kauffman,³ William J. Steinbach,⁴ John W. Baddley,⁵ Paul E. Verweij,⁶ Cornelius J. Clancy,⁷ John R. Wingard,⁸ Shawn R. Lockhart,⁹ Andreas H. Groll,¹⁰ Tania C. Sorrell,¹¹ Matteo Bassetti,¹² Hamdi Akan,¹³ Barbara D. Alexander,¹⁴ David Andes,¹⁵ Elie Azoulay,¹⁶ Ralf Bialek,¹⁷ Robert W. Bradsher Jr.,¹⁸ Stephane Bretagne,¹⁹ Thierry Calandra,²⁰ Angela M. Caliendo,²¹ Elio Castagnola,²² Mario Cruciani,²³ Manuel Cuenca-Estrella,²⁴ Catherine F. Decker,²⁵ Sujal R. Desai,²⁶ Brian Fisher,²⁷ Thomas Harrison,²⁸ Claus Peter Heussel,²⁹ Henrik E. Jensen,³⁰ Christopher C. Kibbler,³¹ Dimitrios P. Kontoyiannis,³² Bart-Jan Kullberg,³³ Katrien Lagrou,³⁴ Frédéric Lamoth,³⁵ Thomas Lehnbecher,³⁶ Jurgen Loeffler,³⁷ Olivier Lortholary,³⁸ Johan Maertens,³⁹ Oscar Marchetti,⁴⁰ Kieren A. Marr,⁴¹ Henry Masur,⁴² Jacques F. Meis,⁴³ C. Orla Morrissey,⁴⁴ Marcio Nucci,⁴⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁴⁶ Livio Pagano,⁴⁷ Thomas F. Patterson,⁴⁸ John R. Perfect,⁴⁹ Zdenek Racil,⁵⁰ Emmanuel Roilides,⁵¹ Marcus Ruhnke,⁵² Cornelia Schaefer Prokop,⁵³ Shmuel Shoham,⁵⁴ Monica A. Slavin,⁵⁵ David A. Stevens,⁵⁶ George R. Thompson III,⁵⁷ Jose A. Vazquez,⁵⁸ Claudio Viscoli,⁵⁹ Thomas J. Walsh,⁶⁰ Adilia Warris,⁶¹ L. Joseph Wheat,⁶² P. Lewis White,⁶³ Theoklis E. Zaoutis,⁶⁴ and Peter G. Pappas⁶⁵

Settembre 2020

Necessità di aggiornamento del documento:

- Dati non comprendono pazienti con IFI acquisita in Unità di Terapia Intensiva (UTI) e pazienti pediatrici.
- Nuovi dati sulla valenza di test laboratoristici: Beta-D-Glucano e Galattomannano
- Tecniche di diagnosi microbiologica tramite polimerasi chain-reaction (PCR)
- Mancanza di definizione per infezioni da *Pneumocystis j.*, necessità di approfondimento per definizioni di criptococcosi e micosi endemiche

Obiettivi: allargare i criteri di inclusione con nuove definizioni

Nuova classificazione di evidenza di IFI

- Provata
- Probabile
- Possibile

Proposte di aggiornamento

Revisione dei criteri di successo terapeutico: considerazioni sul paziente «stabile»

Table 1. EORTC/MSG clinical trial definitions of global responses to antifungal therapy¹¹

		Clinical		Radiological	Mycological
		Survival ^a	Signs and symptoms	Abnormalities	Evidence of disease eradication
Success	Complete response	✓	Resolution	Resolution	✓
	Partial response	✓	Improvement	Improvement	Clearance of culture or reduced fungal burden ^b
Failure	Stable	✓	Minor/no improvement Composite of all criteria does not show evidence of progression		
	Progression		Composite of all criteria shows evidence of progression		
	Death	X ^c			

Rivalutazione dei tempi di controllo: portare rivalutazione degli endpoint a 3-6 mesi. Attuale rivalutazione a 6-12 settimane è troppo breve per aspettarsi dei miglioramenti significativi.

Nuovi metodi di valutazione del paziente: riconsiderare l'introduzione di PET/TC (imaging), tecniche di PCR (laboratorio) nella diagnosi e monitoraggio delle IFI

Limiti (argomentazioni **CONTRO** la revisione)

- La definizione di successo vs fallimento deve mantenersi distinta in base ad evidenze a supporto dei casi per permettere la conduzione di studi clinici secondo criteri standardizzati e adeguati.
- Se mancano criteri di successo radiologico e microbiologico, la risoluzione dei sintomi può essere legata alla sola risposta immunitaria del paziente nei confronti dell'IFI e meno alla terapia antifungina in atto (BIAS outcome clinici)
- Riflessione sull'accesso nei paesi in via di sviluppo a tecniche di diagnosi e cura avanzate.
- Mancano validazioni sull'utilizzo di PCR e Galattomannano in pazienti pediatrici, HIV+, SOT.

Conclusioni

**Prima del dibattito: 45% (56/125)
In dubbio sulla validità dei
Criteri del 2008.**

**Dopo il dibattito: 84% (86/102)
PRO aggiornamento.**

- Fondamentale che le definizioni riflettano l'evoluzione e avanzamento nelle tecniche e terapie disponibili.
- Approfondire infezioni fungine più rare o forme extrapolmonari
- Stabile clinicamente: possibile successo terapeutico?
- Modificare i tempi di rivalutazione, soprattutto nelle terapie di salvataggio.
- **Assicurare valenza e utilità globale delle nuove definizioni.**

Grazie per l'attenzione!

