

# ipoc

Anno 2 · 2 · 2014

Periodico  
di Attualità  
sulla Clinica  
e Terapia  
delle Infezioni  
Fungine

**Infezioni nel Paziente Critico**

a cura di  
**Francesco G. De Rosa**



Anno 2 • Numero 2 • 2014

### *Editorial Board*

Chiara Adembri  
Francesco Cristini  
Valerio del Bono  
Maurizio Sanguinetti

### *Coordinamento di Redazione*

Francesco Giuseppe De Rosa  
*Prof. Associato, Malattie Infettive  
Vice-Direttore,  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università di Torino  
Ospedale Amedeo di Savoia,  
Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino  
E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it*

### *Direttore Responsabile*

Paolo E. Zoncada

Autorizzazione Tribunale di Milano  
n. 27 del 30/01/2014

### **Editore**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

## SOMMARIO

- » **La Candidemia “internistica”:  
Epidemiologia, aspetti  
patogenetici e strategie  
terapeutiche** **3**  
*Francesco Giuseppe De Rosa*
  
- » **Epidemiologia  
delle Candidemie  
in Medicina Interna** **5**  
*Carlo Tascini, Emanuela Sozio,  
Elena Rosselli Del Turco*
  
- » **La terapia delle infezioni  
invasive da *Candida*  
nei pazienti internistici:  
ruolo del biofilm** **22**  
*Enrico Maria Trecarichi,  
Mario Tumbarello*
  
- » **Appropriatezza terapeutica  
nelle candidosi invasive  
in Medicina Interna:  
timing e strategie  
terapeutiche** **32**  
*Francesco Cristini*

## NORME REDAZIONALI

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style).

Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi.

Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.

*Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia S.r.l.*

*Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD S.r.l.*

*Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*



© Copyright 2014 Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

# La Candidemia “internistica”: Epidemiologia, aspetti patogenetici e strategie terapeutiche

**Francesco Giuseppe De Rosa**

*Prof. Associato, Malattie Infettive, Vice-Direttore,  
Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino*

Nel 1958 il Prof. Giuseppe Giunchi illustrò al convegno della Società Italiana di Medicina Interna i risultati di uno studio sulle micosi secondarie ai trattamenti antibiotici, dando un contributo epidemiologico, patogenetico e clinico all'argomento. Scrisse che le infezioni da miceti erano state materia di studio di un gruppo ristretto di ricercatori specializzati, con un grande ruolo dei micologi italiani, e che nei venti anni precedenti c'era stato un interesse più generale, dovuto al perfezionamento della pratica micologica, a nuove sostanze chemioantibiotiche antifungine ed all'aumentata frequenza di talune micosi, coincidente (talvolta) con il vastissimo uso degli antibiotici (1). Oggi il fenomeno della candidosi internistica viene riproposto con gli stessi termini e con gli stessi limiti metodologici, epidemiologici, patogenetici e clinici.

Il presente numero di IPC viene dedicato ad un argomento tanto vivo dal punto di vista culturale e quanto delicato dal punto di vista epidemiologico e clinico. È vivo perché cresce sia il numero dei pazienti con fattori di rischio “non modificabili” nei confronti della candidemia invasiva, come ad esempio l'immunocompromissione, il diabete mellito, sia il numero dei pazienti con fattori di rischio modificabili, ovvero oggetto di intervento preventivo, come le terapie antibiotiche protratte e la cateterizzazione venosa centrale. La domanda che ci poniamo direttamente è se oggi ci troviamo di fronte ad un fenomeno nuovo o semplicemente diverso rispetto a quanto i nostri illustri Colleghi abbiano osservato in precedenza. Penso che dobbiamo mettere in ordine, prima di rispondere, una serie di dati epidemiologici, clinici, diagnostici e terapeutici. L'epidemiologia delle candidemie in Medicina Interna, intendendo quindi tutti i reparti internistici, geriatrici, pneumologici, cardiologici, oncoematologici ed infettivologici, si caratterizza per un

esordio sostanzialmente tardivo rispetto al momento del ricovero, per un'età avanzata, comorbidità, terapie antibiotiche pregresse ed anche per un ritardo terapeutico che impatta sostanzialmente sulla mortalità. Nei quadri clinici con diagnosi entro i primi dieci giorni dal ricovero, il ritardo terapeutico è ancora più significativamente associato ad un outcome sfavorevole (2). Dal punto di vista clinico ricordiamo la sostanziale aspecificità dei segni e sintomi quando questi non siano riassumibili nei quadri clinici descritti nel numero precedente di IPC: manifestazioni cardiocircolatorie come le flebiti settiche e le endocarditi invasive addominali e settiche-intensivistiche.

In questo numero ci focalizziamo sull'epidemiologia, le opzioni terapeutiche e le strategie terapeutiche facendo riferimento alla Conferenza di *Consensus Italic* (3). Nell'impossibilità di rendere immediatamente comprensibile il fenomeno delle candidemie in Medicina Interna, dal momento che i quadri clinici sono spesso aspecifici, sembra preferibile descrivere i fattori di rischio, molteplici e variamente sovrappontenti, suddivisi in modificabili e non modificabili, entrando con rispetto nell'orbita dell'*antimicrobial stewardship* per quanto riguarda la doverosa riduzione della pressione selettiva esercitata dagli antibiotici sull'ecologia microbica ospedaliera e la gestione dei cateteri venosi centrali.

Il secondo numero del 2014 di IPC, nelle nostre intenzioni, amplifica la dimensione culturale delle candidemie allargando l'orizzonte alla parte più nobile dei nostri reparti: la Medicina Interna.

Arrivederci al prossimo numero.

### »» Bibliografia

1. Giunchi G. Micosi secondarie a trattamenti antibiotici, con particolare riguardo alle candidosi. Comunicazione al IX Congresso Nazionale, Taormina, Dicembre 1957. *Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie*, Volume X (1), Gennaio 1958.
2. De Rosa FG, Trearichi EM, Montrucchio C, Losito AR, Raviolo S, Posteraro B, Corcione S, Di Giambenedetto S, Fossati L, Sanguinetti M, Serra R, Cauda R, Di Perri G, Tumbarello M. Mortality in patients with early- or late-onset candidaemia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 927-35.
3. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection* 2014; 42: 263-79.

# Epidemiologia delle Candidemie in Medicina Interna

**Carlo Tascini<sup>1</sup>, Emanuela Sozio<sup>2</sup>, Elena Rosselli Del Turco<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Dirigente Medico I Livello, U. O. Malattie Infettive, Dipartimento di Gastroenterologia e Malattie Infettive; <sup>2</sup>Specializzanda in Medicina d'Urgenza, U.O. Medicina d'Urgenza Universitaria; <sup>3</sup>Tesista presso Medicina d'Urgenza Universitaria Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

In ospedale le *Candida* spp. rappresentano una delle più frequenti cause di infezione del torrente circolatorio.

L'incidenza delle candidemie è in crescita a causa del cambiamento demografico, dell'aumento del numero di pazienti fragili sottoposti ad interventi invasivi, della complessità delle tecniche chirurgiche che permettono di eseguire interventi che in passato non sarebbero stati effettuati, e del conseguente aumento del rischio infettivo.

L'aumento della sopravvivenza dei pazienti critici ha portato ad un incremento dell'impiego di procedure invasive, come l'utilizzo dei cateteri venosi centrali, sia quelli classici (CVC), sia quelli ad inserzione periferica (PICC), ed ad un aumentato uso di alimentazione parenterale ad infusione venosa, sia centrale che periferica (1, 2).

La candidemia è gravata da percentuali inaccettabili di mortalità globale ad essa attribuibile. Quest'ultima è stata descritta con percentuali variabili dal 5% al 71%, con una mortalità globale che è comunque sempre elevata e che, in alcuni studi, ha superato anche l'80% (3).

La candidemia è, inoltre, associata ad un aumento dei costi, sia dovuti alla complessità delle cure, sia all'allungamento dei tempi di degenza.

Allo scopo di ridurre la mortalità si è cambiato l'approccio ai pazienti con aumentato rischio di candidemia (4), instaurando prima possibile terapie antifungine e basandosi sui fattori di rischio del paziente o su test diagnostici aggiuntivi, oltre alle classiche emocolture, come la ricerca del beta-D-glucano e dell'antigene mannano di *Candida*.

Tali approcci sono stati mediati dalle strategie impiegate nei pazienti ematologici, anche se in ambito intensivistico la denominazione del tipo di terapia è stata non sempre chiara.

Recentemente lo *studio Italic* ha cercato di mettere ordine in tali definizio-

ni, individuando come: terapia anticandida empirica, quella instaurata nel paziente con fattori di rischio e sintomi, ma senza esami microbiologici positivi; la terapia pre-emptive come la terapia antifungina somministrata a pazienti con fattori di rischio senza sintomi, ma con esami sierologici per candida positivi; la terapia *presumptive* come la terapia iniziata in pazienti con fattori di rischio, sintomi ed esami sierologici positivi; terapia mirata, quella basata sulle emocolture positive (4).

Una terapia empirica non adeguata nella scelta, sia della molecola che del dosaggio, e, ancora più importante, una terapia ritardata, non tempestiva, possono determinare un notevole aumento di mortalità.

Morrel et al. hanno dimostrato che anche un ritardo di 12 ore può determinare un aumento di mortalità dal 20 al 50%, e che un ritardo di più di 48 o 72 ore comporta lo stesso significativo aumento di mortalità mostrato nelle esperienze di Bassetti e Hsu (5, 6).

Pertanto, nei pazienti a rischio e con sintomi di infezione sistemica, la puntuale ed appropriata terapia antimicotica potrebbe ridurre in modo significativo la mortalità attribuibile da candidemia.

Tale concetto è stato più volte confermato, specialmente quando si è preso in considerazione come “*starting point*”, ossia l’inizio del periodo per definire la tempestività della terapia, il momento in cui sono state prelevate le emocolture. Le emocolture sono state prelevate nel momento in cui il paziente presentava sintomi (ad esempio febbre non responsiva alla terapia antibiotica); pertanto in quel caso si può parlare di terapia “empirica”.

Considerando questo starting point, 5 su 6 report hanno confermato l’impatto della terapia tempestiva sulla mortalità; solo nel lavoro di Kludze-Forsen et al. questo fenomeno non è stato confermato (7-11).

Studiando lo shock settico in corso di candidemia, Kollef et al. hanno di nuovo confermato come la terapia antifungina tempestiva sia associata ad una riduzione della mortalità. Tale riduzione era influenzata anche dal controllo precoce della fonte della candidemia, specie la rimozione del CVC infetto. In questo caso Kollef ha scelto come starting point, per calcolare il periodo di inizio della terapia antifungina, l’inizio dello shock settico, che, però, può essere più tardivo rispetto al prelievo delle emocolture. Infatti, un paziente può iniziare a manifestare sintomi di infezione, come la febbre, ore o giorni prima dell’inizio dello shock. In questo caso potremmo parlare di terapia “empirica tardiva” (12).

Sempre nell’ambito dello shock settico da *Candida*, (13) invece, non sono riusciti a dimostrare un effetto benefico della terapia antifungina tempestiva sulla mortalità. In questa esperienza però è stato scelto come “starting point” il momento della positivizzazione della prima emocoltura; pertanto in questo caso si può parlare di “terapia mirata”.

È noto che le emocolture positive per candida hanno un tempo di positiviz-

**Tabella 1** - Esperienza del laboratorio di Malattie Infettive di Pisa (elaborazione del Dr Tagliaferri E.).

Specie	N emocolture +	TTP <sup>1</sup> media	TTP <sup>1</sup> range
<i>Candida albicans</i>	28	27,3	5,35-208,9
<i>Candida non albicans</i>	31	27,6	1,21-101,21
<i>Candida parapsilosis</i>	13	29	12,17-42,94
<i>Candida glabrata</i>	10	48,79	15,67-101,21
<i>Candida tropicalis</i>	6	8,86	4,35-18,57
Funghi filamentosi	4	75,99	22,77-113,73

<sup>1</sup>TTP: tempo di positivizzazione.

zazione (TTP) più lungo rispetto a quelle positive per batteri e che tale TTP può essere anche superiore alle 48 ore, come nel caso di *C. glabrata* (Tabella 1). Pertanto gli effetti della terapia mirata, anche tempestiva, in caso di shock settico possono essere mascherati dal ritardo fisiologico nell'apprendere la positività dell'emocoltura (13). Nel tentativo di individuare precocemente i pazienti con candidemia, sono state proposte delle regole predittive (*prediction rules*) per individuare il rischio di candidiasi invasiva (IC).

Tra questi score, quello più antico è il *colonization index* di Pittet et al., che si basa sul numero e sulla carica dei siti corporei colonizzati da *Candida*, definendo il rischio di IC.

Tale *score*, pensato solo per i pazienti chirurgici, tiene conto del fatto che è necessario un laboratorio di microbiologia motivato, che riesca routinariamente ad effettuare numerose colture per funghi ed in modo quantitativo (14). In seguito, basandosi su di una popolazione di pazienti in terapia intensiva (ICU), Ostrosky-Zeichner et al., hanno proposto uno *score* basato sull'uso combinato di:

- 1) Terapia antibiotica sistemica;
- 2) La presenza di CVC.

Più almeno due tra i seguenti fattori:

- 3) Alimentazione parenterale;
- 4) Dialisi;
- 5) Chirurgia maggiore;
- 6) Pancreatite;
- 7) Terapia steroidea;
- 8) Terapia immunosoppressiva.

Tale score ha un valore predittivo negativo (VPN) del 97%, ma, purtroppo, un valore predittivo positivo (VPP) solo del 10% (15, 16).

Inoltre, tale score non considera la presenza sintomi compatibili con un'infezione sistemica e tiene conto solo dei pazienti in ICU.

Un'ulteriore "*prediction rule*" è quella pensata da un gruppo di rianimatori



spagnoli e definito “*Candida score*” (CS). Tale score si basa su: la presenza di colonizzazione da candida (1 punto), e, quindi, è necessario, anche in questo caso, inviare la ricerca di candida su tampone rettale, orale, genitale inguinale; la presenza di CVC (1 punto); la recente chirurgia addominale (1 punto) e la sepsi severa (2 punti).

In questo score si tiene conto, pertanto, delle condizioni cliniche del paziente. Il CS è stato validato prima retrospettivamente, ed è stato visto che il rischio di candidemia era basso in coloro che avevano uno score  $<2,5$ , e successivamente in modo prospettico. Nel secondo lavoro, un valore  $\geq 3$  era associato ad un elevato rischio.

Il VPN di tale score per valori  $<3$  era molto elevato; pertanto, se un paziente aveva uno score di 2, era molto improbabile che sviluppasse la candidemia ma, purtroppo, il VPP di tale score era basso e se si usa il CS per trattare pazienti chirurgici, si rischia di trattare troppi pazienti per evitare poche candidemie (17, 18).

Per ovviare a questa limitazione gli stessi autori hanno associato al CS la determinazione del Beta-D-glucano e del CAGTA.

Il primo è un antigene panfungino con un altissimo VPN, quindi se risulta negativo è improbabile che ci sia un’infezione invasiva da candida. Il secondo è un anticorpo contro il germ tube di *Candida albicans*, che viene prodotto dal fungo solo quando la candida ha dato infezioni invasive. In caso di positività del CAGTA, un test BDG positivo con valori superiori a 80 pg/ml, ed un *Candida score*  $\geq 3$ , sono altamente indicativi di candidiasi invasiva.

Purtroppo questi esami sierologici sono stati studiati nei pazienti con candidiasi addominale più che con candidemia. Bisogna sottolineare ancora una volta che il CS è utile solo per una particolare categoria di pazienti, che sono quelli con recente storia di chirurgia addominale (19).

Gli score predittivi sono stati calibrati su categorie di pazienti particolari. Pittet e Leon hanno individuato, come categorie a rischio, i pazienti sottoposti recentemente a chirurgia addominale; Leon, inoltre, tra i pazienti chirurgici, ha individuato quelli con sepsi severa o shock, ovvero malati che raramente sono ricoverati in un reparto di chirurgia, in quanto già in condizioni precarie che ne hanno determinato, spesso, il trasferimento in ICU.

D’altro canto Ostrosky-Zeichner ha individuato i pazienti ricoverati in terapia intensiva, tra l’altro solo con i fattori di rischio e senza il quadro clinico della sepsi.

Attualmente, possiamo considerare che queste siano ancora le categorie a maggior rischio di candidemia?

In questo nostro lavoro cerchiamo di vedere quale è l’incidenza delle candidemie nei reparti di medicina e quali sono i preponderanti fattori di rischio di candidemia in questa categoria di pazienti, confrontandoli con gruppi di pazienti ricoverati in altri reparti, specie in ICU.

La candidemia, fino alla fine degli anni '90, colpiva specialmente pazienti immunocompromessi e pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva (20). Nell'ultimo decennio si è assistito ad un aumento dei casi nei reparti di medicina interna (3, 5).

Non esistono, come si è visto, degli score specifici, per tale setting di pazienti, utili ad individuare quelli più a rischio di candidemia.

Ma quale è l'incidenza delle candidemie negli ospedali ed in speciali setting?

### ►► Epidemiologia della candidemia dagli studi di popolazione

Il primo report sull'incidenza di candidemia basato sulla popolazione è del CDC, negli anni 1992-93. In accordo a questo studio l'incidenza annuale di candidemia era di 7,28/100.000 abitanti (21). In uno studio di Zilberberg et al., l'incidenza della candidemia era aumentata dal 3,65 per 100.000 abitanti nel 2000 a 5,56 per 100.000 abitanti nel 2005, con una differenza statisticamente significativa (22).

Negli anni, l'incidenza è ancora aumentata passando a valori di 13,3 e 26,2 casi per 100.000 abitanti ad Atlanta e Baltimora, nel periodo che andava dal 2008 al 2011 (23).

In Europa l'incidenza di candidemia a livello di popolazione è più basso rispetto a quello degli USA. Negli studi di sorveglianza nazionale eseguiti nei periodi 2004-2009 e 2010-2011, l'incidenza media era di 8,6 (minimo: 7,9, massimo 9,8) e 9,4 (minimo: 8,82, massimo: 10,05) casi per 100.000 abitanti (24). In Australia l'incidenza sarebbe ancora più bassa.

### ►► Dati di epidemiologia basati sugli ospedali

I dati di epidemiologia su base ospedaliera calcolano l'incidenza su casi per mille ricoveri all'anno o in giorni di ospedalizzazione (casi per 10.000 giorni di ricovero); risulta pertanto più semplice comparare le incidenze tra di loro. Come negli studi di comunità, anche negli studi su base ospedaliera ci sono differenze regionali.

Negli USA, durante il periodo 1996-2003, l'incidenza è stata di 1,9-2,4 candidemie per 1.000 ricoveri/anno (21).

Nei periodi 2008-2009, e poi 2009-2010, due studi multicentrici spagnoli hanno trovato incidenze pari a 1,09 e 0,92 per 1.000 ricoveri, studiando ospedali di terzo livello (25, 26).

In Italia vi è stato un incremento da 0,38 casi per 1.000 ricoveri, nel periodo 1997-1999, a 1,19 casi per 1.000 ricoveri, nel 2009 (27).

In Italia, Bassetti et al., studiando il fenomeno all'Ospedale S. Martino di Genova, hanno trovato incidenze tra 1 e 2 casi per 1.000 ricoveri, nel periodo 2008-2010 (28). In seguito, lo stesso autore ha comparato l'incidenza di 5

ospedali tra Italia e la Spagna, sempre nel periodo 2008-2010, trovando differenze da ospedale a ospedale e tra paesi, con valori che oscillavano da 0,8 a 2,53 casi per 1.000 ricoveri (29).

Nella nostra recente esperienza nell'ospedale di Pisa, abbiamo trovato incidenze superiori a 2 sia nel 2012 sia nel 2013.

Le stesse incidenze si ritrovano anche in Sud-America con un numero di casi di 1,18 per 1.000 ricoveri, nel periodo dal 2008-2010, con valori che oscillavano da 1,95 dell'Argentina a 0,33 del Cile (30).

Il Brasile, sebbene in passato abbia avuto incidenze elevate (2,49 casi/1.000 ricoveri), nell'ultimo periodo ha avuto una riduzione a 1,38 casi per 1.000 ricoveri (30, 31). Nella *Tabella 2* vengono riportate le incidenze per 1.000 ricoveri nelle varie esperienze.

### »» Dati di epidemiologia su popolazioni speciali di malati

I dati a disposizione riguardano soprattutto pazienti ricoverati in ICU o in gruppi speciali come i malati ematologici e quelli sottoposti a trapianto di organo solido, che non rientrano in questo lavoro orientato sui malati in me-

**Tabella 2** - Incidenza delle candidemie per 1.000 ricoveri.

Paese	Periodo	Casi/1.000 ricoveri anno	Voce bibliografica
USA	1996-2003	1,9-2,4	(21)
Spagna	2008-2009	1,09	(25)
Spagna	2009-2010	0,92	(26)
Italia	1997-1999	0,38	(27)
Italia	2009	1,19	(27)
Italia (Genova)	2008	1,18	(28)
Italia (Genova)	2009	1,77	(28)
Italia (Genova)	2010	2,37	(28)
Italia (Udine)	2008-2010	0,8	(29)
Italia (Trieste)	2008-2010	1,74	(29)
Italia (Roma)	2008-2010	2,53	(29)
Italia (Pisa)	2012	2,02	Questo lavoro
Italia (Pisa)	2013	2,15	Questo lavoro
Spagna (Barcellona)	2008-2010	1,55	(29)
Spagna (Siviglia)	2008-2010	1,12	(29)
America meridionale	2008-2010	1,18	(30)
Brasile	2003-2004	2,49	(31)
Brasile	2008-2010	1,38	(30)

dicina. Le ICU sono considerate reparti nei quali il rischio è aumentato. Lo studio multicentrico SENTRY, che coinvolgeva ICU in America ed Europa, ha mostrato che il 44,5% delle candidemie avvengono in ICU (32).

L'incidenza di casi per 1.000 ricoveri è molto variabile in ICU e dipende dal tipo di malati che vengono ricoverati in un dato reparto; se, ad esempio, vi sono più malati chirurgici l'incidenza sale ecc., e comunque essa varia da 0,5 a 6,7 casi per 1.000 ricoveri (33-37).

Nello studio multicentrico EPIC II, effettuato nel 2007, l'incidenza globale di candidemia in ICU era del 6,87 per 1.000 ricoveri (38).

In Italia, in un periodo di 20 anni, Tortorano et al. hanno trovato un'incidenza di 2,6 casi per 1.000 ricoveri. Poiché il periodo è abbastanza ampio, e l'incidenza è aumentata nel tempo, si può intuire come mai i casi siano pochi (39).

In un altro studio Italiano svolto in Puglia, l'incidenza era risultata di 16,5 per 1.000 ricoveri. Poiché l'osservazione è avvenuta nell'arco di 18 mesi, per anno si può ipotizzare un'incidenza di circa 11 casi per 1.000 ricoveri (40).

In Cina e Turchia l'incidenza in ICU risultava di 3,2 e 12,3 casi per 1.000 ricoveri (*Tabella 3*) (37, 41).

Le differenze in incidenza possono dipendere dall'area geografica e dalla combinazioni di fattori demografici: l'età incide con maggior incidenza nelle età estreme della vita; tra le comorbidità vediamo le malattie ematologiche, la chirurgia specialmente addominale, il diabete, l'insufficienza renale.

Anche la grandezza dell'ospedale può essere importante. Le pratiche sanitarie impiegate, come l'uso di cateteri venosi centrali, possono incidere pesan-

**Tabella 3** - Incidenza delle candidemie per 1.000 ricoveri nelle popolazioni speciali.

Paese	Periodo	Popolazione	Casi/1.000 ricoveri anno	Voce bibliografica
Multicentrico EPIC II	2007	ICU	6,87	(38)
Italia	1983-2002	ICU	2,6	(39)
Italia ICU-Aurora	2007-2008	ICU	16,5 (11 nell'anno)	(40)
Cina	2010-2011	ICU	3,2	(37)
Turchia	2004-2008	ICU	12,3	(41)
Corea	2003-2009	ICU	9,1	(42)
Pisa	2012	ICU	6,0 (range 0-22,9)	Questo lavoro
Pisa	2012	Medicina generale	5,22 (range 2,49-20,84)	Questo lavoro
Pisa	2012	Medicine specialistiche	3,79 (range 0-39,21)	Questo lavoro
Pisa	2012	Chirurgia	2,05 (range 0-7,06)	Questo lavoro
Pisa	2013	ICU	5,39 (range 0-10,47)	Questo lavoro
Pisa	2013	Medicina generale	5,2 (range 1,71-9,08)	Questo lavoro
Pisa	2013	Medicine specialistiche	4,34 (range 0-12,32)	Questo lavoro
Pisa	2013	Chirurgia	2,26 (range 0-6,39)	Questo lavoro

**Tabella 4** - Percentuali di pazienti con candidemie divise per reparto di degenza.

Autore	Paese	Periodo	Medicina interna	Chirurgia	ICU	Altre medicine	Voce bibliografica
Luzzati	Italia	1992-1997	6,3%	24,8%	68,7%	--	(43)
Martin	Francia	1998-2001	32%	23%	23%	22%	(44)
Horn	USA	2004-2008	66%	--	--	--	(3)
De Rosa EOC	Italia	2004-2008	51,3%	21,3%	27,3%	--	(45)
De Rosa LOC	Italia	2004-2008	41,7%	35,0%	23,1%	--	(45)
Bassetti	Italia	2008-2010	39,7%	32,1	19,7%	8,4%	(5)
Bassetti Totale	Italia/Spagna	2008-2010	49,7%	24,6%	19,6%	6,1%	(29)
Bassetti Udine	Italia	2008-2010	57%	17%	16%	10%	(29)
Bassetti Trieste	Italia	2008-2010	67%	16%	15%	0%	(29)
Bassetti Barcellona	Spagna	2008-2010	32%	27%	32%	8%	(29)
Bassetti Siviglia	Spagna	2008-2010	28%	17%	43%	10%	(29)
Tascini	Italia	2012-2013	37,6%%	23,8%	22,8%	18%	Questo lavoro

EOC: early onset candidemia LOC: late onset candidemia

temente sulle candidemie. Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento dei casi nelle medicine generali, ma dati sull'incidenza nelle medicine per 1.000 ricoveri non esistono.

Il fenomeno dell'aumento delle candidemie in medicina interna, seppur descritto più volte, è stato portato all'attenzione generale dagli studi del gruppo degli infettivologi di Genova (5).

In passato il fenomeno non era presente, infatti, Luzzati et al., studiando le candidemie avvenute nell'ospedale di Verona, nel periodo 1992-1997, trovarono che solo il 6,5% dei casi avveniva nei reparti di Medicina (43).

Invece Martin et al., nel 2005, avevano notato che le candidemie avvenute a Lione in Francia dal 1998 al 2001 si erano verificate in percentuale elevata nei reparti di medicina interna. Infatti le percentuali di isolamento erano 32% in medicina interna, 23% in ematologia, 23% in chirurgia e 22% in ICU (44). Horn et al., nel periodo 2004-2008 negli USA, rilevarono che il 66% delle candidemie avvenivano in medicina generale (3).

De Rosa et al. trovarono che, nel periodo 2004-2008, in due ospedali italiani (Molinette di Torino e Gemelli di Roma), la percentuale di candidemie era prevalente nelle medicine. Nei casi di candidemia precoce (early onset Can-

didemia EOC, avvenute nei primi 10 gg dal ricovero) le percentuali erano 51,4% nelle medicine, 21,3% nelle chirurgie e 27,3% nelle ICU. In caso di candidemie tardive (Late onset Candidemie LOC) le percentuali delle medicine erano più basse, sebbene sempre maggiori agli altri reparti (*Tabella 4*) (45). Nel periodo 2008-2010, Bassetti et al. hanno trovato, anche essi al S. Martino di Genova, che la maggior parte degli candidemie avveniva in medicina (*Tabella 4*) (5).

Lo stesso autore, in uno studio multicentrico tra Italia e Spagna, ha confermato il dato.

Comunque, guardando alla distribuzione delle candidemie tra i vari centri si può notare come, in Italia, la maggior parte dei casi avviene nelle medicine, a differenza della Spagna, dove numerosi casi si hanno in ICU. Infatti, a Siviglia, la percentuale di isolamenti in ICU superava quelli in medicina interna, mentre a Barcellona i due dati si equiparavano (*Tabella 4*) (29).

Anche nella nostra esperienza la percentuale maggiore dei casi, studiati tra il 2012 ed il 2013, avviene in medicina, sebbene con percentuali più basse rispetto ad altre esperienze italiane. Nel nostro caso una percentuale elevata si aveva in reparti di medicina specialistica, confermando indirettamente le osservazioni precedenti.

Guardando la *Tabella 4* si può pertanto desumere che molti dei casi si hanno in medicina, anche se non è nota quale è la vera incidenza delle medicine interne, poiché non ci sono dati di incidenza per 1000 ricoveri anno per tipologia di reparto.

Per ovviare a questa lacuna, abbiamo diviso i casi di candidemia, avvenuti negli anni 2012-2013, per i ricoveri avvenuti nei reparti di medicina generale, chirurgia, ICU e medicine specialistiche.

Infatti, poiché il numero dei ricoveri è minore nelle ICU, guardando solo alle percentuali delle candidemie per reparto di degenza, non si riesce a capire l'entità del fenomeno, ed essendo indubbiamente aumentati i casi in medicina, si potrebbe pensare che l'incidenza in ICU sia diminuita.

Secondo noi, la percezione nei rianimatori è che il fenomeno nei loro reparti sia diminuito a scapito delle medicine. Nelle medicine il fenomeno è in aumento e, ricoverando più malati, vengono oscurati, in parte, i casi in terapia intensiva, dove però il fenomeno non si è attenuato, come si vede dalla *Tabella 3*.

Infatti, come si nota dalla *Tabella 3*, l'incidenza per 1.000 ricoveri in medicina generale è simile a quella nelle ICU (6 e 5,39 contro 5,22 per 1.000 ricoveri in ICU e medicina generale).

L'incidenza delle ICU Pisane è simile a quelli dell'EPIC II e, se si guarda il range, ci sono delle punte con incidenze elevate, specie per quelle ICU che ricoverano pazienti chirurgici e pazienti trapiantati di organo solido.

Invece, nelle chirurgie l'incidenza è molto più bassa, intorno a 2, che è in

linea con l'incidenza generale del nosocomio Pisano. Si può pensare che i malati chirurgici più gravi, ormai, hanno già lasciato i reparti chirurgici per essere trasferiti nelle ICU, aumentando l'incidenza in tali reparti.

Ovviamente quando si calcola l'incidenza totale delle candidemie per 1.000 ricoveri per anno, di un intero nosocomio, si divide il numero dei casi per il totale dei ricoveri di quell'anno, comprendendo anche malati ricoverati per patologie con rischio bassissimo per candidemia.

Un altro modo per studiare l'incidenza delle candidemie è il numero per 10.000 giorni ricovero/paziente, che si calcola dividendo il numero delle candidemie per il totale annuo dei giorni di ricoveri, il tutto moltiplicato per 10.000 (Tabella 5).

Anche così si vede che il fenomeno è importante sia in medicina sia in ICU. Calcolando l'incidenza per reparto di provenienza si può meglio descrivere il fenomeno. In questo modo si è osservato che nelle medicine l'incidenza è di poco inferiore alle ICU, e, ricordando che tutte le *prediction rule* sono tarate su malati critici, o chirurgici con sepsi severa, si sente l'esigenza di avere score predittivi più adeguati al malato ricoverato in medicina.

**Tabella 5** - Incidenza delle candidemie nella popolazione ospedaliera in generale e nei vari reparti, espressa come casi per 10.000 giorni ricoveri all'anno.

Paese	Periodo	Popolazione	Casi/10.000 giorni ricovero	Voce bibliografica
Italia	1997-1999	Generale	3,1	(46)
Svezia	1997-1999	Generale	4,4	(46)
UK	1997-1999	Generale	3,0	(46)
America latina	2008-2010	Generale	2,3	(30)
Svizzera	1991-2000	Generale	0,49	(33)
Spagna	2002-2003	Generale	0,73	(47)
Italia	2009	Generale	1,2	(27)
USA	2001-2007	Ematologici	1,9	(48)
Italia	1983-2002	ICU	3,3	(39)
Germania	2006-2011	ICU	0,7	(49)
Turchia	2004-2008	ICU	23,1	(41)
Italia Trieste	2008-2011	Medicina	1,57	(50)
Italia Pisa	2012	Generale	3,27	Questo lavoro
Italia Pisa	2012	Medicina generale	10,04	Questo lavoro
Italia Pisa	2012	ICU	13,5	Questo lavoro
Italia Pisa	2013	Generale	3,53	Questo lavoro
Italia Pisa	2013	Medicina generale	10,38	Questo lavoro
Italia Pisa	2013	ICU	12,41	Questo lavoro

**Tabella 6** - Specie isolate nei reparti di Medicina Interna.

Specie Reparto	Bassetti (28)	Bassetti (5)	Bassetti (29)	Tascini 2012-2013 Questo lavoro
<i>C. albicans</i> Medicina	46,6%	47,4%	62%	52,7%
<i>C. parapsilosis</i> Medicina	29,3	29,2%	20%	26,3%
<i>C. tropicalis</i> Medicina	12,0	11,7 %	9%	8,3%
<i>C. glabrata</i> Medicina	6,0	6,6%	9%	5,5%

Per quanto riguarda le specie di *Candida* isolate in medicina, come nel resto dell'ospedale, anche a Pisa la specie prevalente è risultata *C. albicans*.

Nei lavori esclusivamente italiani del collega Bassetti, la percentuale era di poco al di sotto del 50%, invece, superava il 60% nel lavoro multicentrico italiano-spagnolo dello stesso autore (5, 28, 29).

Nella nostra esperienza *C. albicans* si colloca al primo posto con il 52,7%. Al secondo posto, si colloca *C. parapsilosis*, che come è noto, è la *Candida* con più spiccata predilezione per la plastica e per la produzione di biofilm. Essa si associa alla presenza di cateteri venosi centrali ed è pertanto prevalente in Medicina e specialmente in Italia. Contrariamente a quanto avviene negli USA dove la seconda *Candida* per isolamento è *C. glabrata*, che spesso ha una porta di entrata intestinale ed è frequentemente isolata nei malati chirurgici complicati. Nei dati italiani *C. glabrata* varia dal 5 al 9%. Al terzo posto si colloca *C. tropicalis*, che è una delle specie a più alta mortalità, data la sua invasività e la capacità di formare biofilm (Tabella 6).

Nei pazienti con candidemia abbiamo frequentemente riscontrato la presenza di un catetere venoso centrale, che in medicina è risultata del 77%. Inoltre, di questi, l'83% dei cateteri venosi sono rappresentati dai PICC, ossia cateteri venosi centrali ad inserzione periferica. I PICC vengono spesso usati per infusioni di liquidi, o per nutrizione parenterale periferica, e che permangono anche a domicilio, o nelle RSA, dopo la dimissione dall'ospedale per acuti. Percentuali simili sono stati ritrovati da Luzzati et al. nella loro esperienza a Trieste, dove, in due differenti lavori, la presenza del CVC si aveva rispettivamente nel 55% e nel 61,9% dei casi (50, 51).

### ►► Fattori predisponenti e fattori di rischio della candidemia nei pazienti ricoverati nei reparti di Medicina

In medicina è incrementato il numero dei pazienti anziani, con malattie gravi, numerose comorbidità e fattori di rischio. Queste condizioni sono riunite



nella definizione di paziente anziano fragile, che è un malato con depressione del sistema immunitario e spesso con reazioni infiammatorie, anche a stimoli infettivi, spropositate (52).

I fattori di rischio in medicina interna sono: l'età avanzata (>65 anni), le procedure invasive, il catetere urinario, la malnutrizione, il diabete mellito di tipo II. Quest'ultimo predispone all'infezione per la riduzione delle funzioni dei neutrofili, per i possibili focolai infettivi come il piede diabetico, per le comorbidità come l'insufficienza renale associata.

La terapia steroidea e la terapia immunosoppressiva rappresentano altri fattori di rischio.

Tutti questi fattori di rischio possono spiegare perché, in medicina, i pazienti con candidemia hanno un APACHE II score maggiore dei pazienti con candidemia in ICU (5).

Rispetto ai pazienti ICU, inoltre, essi hanno un'età maggiore, una prevalenza di candida non-albicans, un'elevata incidenza di tumori e la presenza di un catetere venoso centrale.

A proposito del catetere venoso centrale, questo è associato molto frequentemente a candidemia; in queste situazioni la candidemia è complicata da trombosi dei vasi dove il CVC è posizionato, pertanto, il doppler venoso di tali vasi deve sempre essere effettuato. Infatti, la dimostrazione della presenza di trombosi può spiegare perché il paziente può rimanere febbrile pur con una terapia anti-fungina efficace (53).

Per quanto riguarda il PICC, si deve considerare che molti pazienti in medicina, a scopo di accelerare la dimissione, vengono dimessi presso ospedali di Comunità o RSA senza che questo venga rimosso allo scopo di proseguire la terapia infusioneale o di effettuare alimentazione parenterale periferica.

Luzzati et al. hanno elegantemente dimostrato che l'alimentazione parenterale, non solo quella centrale ma soprattutto quella periferica, è un fattore di rischio di candidemia, specie se proseguita per più di 4 giorni. Questo fattore di rischio rimane significativo anche nel subset di malati ricoverati in medicina (51).

L'alimentazione parenterale potrebbe inoltre portare al blocco della peristalsi ed ad alterazione della parete intestinale con possibile traslocazione delle candida nel torrente circolatorio (51).

La maggior parte dei cateteri venosi, posizionati nei pazienti da noi studiati, erano PICC. Se tale catetere viene utilizzato per l'alimentazione, in comunità oltre che in ospedale, il rischio di candidemia potrebbe aumentare.

Essendo infatti il PICC molto più lungo del CVC non si può escludere che si infetti e che non ne risulti anche una trombosi più cospicua di quella associata al CVC centrale.

Inoltre bisogna considerare che in tutte le ICU, tranne quelle che ricoverano malati sottoposti a chirurgia addominale, si tende ormai ad effettuare l'alimen-

tazione enterale e non parenterale; pertanto, questo fattore risulta molto più importante in medicina che in ICU (54).

La terapia antibiotica ad ampio spettro è molto importante. Si associano a candidemia l'uso dei glicopeptidi, degli aminoglicosidi, dei carbapenemici e piperacillina/tazobactam.

Luzzati et al. hanno quantificato la probabilità di identificare i pazienti con candidemia considerando, come fattori di rischio, l'uso di nutrizione parenterale per più di 4 giorni e di terapia antibiotica; in tal modo hanno predetto la candidemia nel 58% dei casi (51).

Anche la diarrea da *C. difficile*, risultando dall'alterazione del microbioma intestinale e provocando un'inflammatione della parete, potrebbe essere una causa predisponente alla traslocazione di *Candida* al torrente circolatorio (55). Tornando alla mancanza di una prediction rule per la medicina, noi vorremmo proporre uno score, che riprende quello di Falcone et al. (53), ma modificato nel tentativo di ottenere un punteggio.

Sepsi	Punti 1
Sepsi severa/Shock settico	Punti 2
Uso di glicopeptidi, aminoglicosidi, carbapenemici, piperacillina/tazobactam al momento dell'inizio dei sintomi, indipendentemente dalla durata	Punti 2
Uso di altri antibiotici all'inizio dei sintomi, indipendentemente dalla durata	Punti 1
PICC	Punti 2
CVC o Porth o CVC a permanenza	Punti 1
Parenterale periferica	Punti 2
Parenterale centrale	Punti 1
Steroidi	Punti 1
Catetere urinario	Punti 1
Chemioterapia nel mese precedente	Punti 1
Pancreatite	Punti 2
Diabete mellito scompensato	Punti 2
Insufficienza renale in dialisi	Punti 1
Colonizzazione da <i>Candida</i>	Punti 1
Colonizzazione da <i>C. tropicalis</i>	Punti 2
Beta-D- gliucano positivo	Punti 3
Mannano/Anti-mannano	Punti 3
PCT normale o Bassa (<3)	Punti 1
Colite da <i>C. difficile</i>	Punti 1
Due o più ricoveri nei tre mesi precedenti	Punti 1
Altra immunosoppressione	Punti 1

Pensiamo che uno *score* di 10 o superiore possa essere una soglia al disopra della quale iniziare la terapia antifungina tempestiva.

Il nostro auspicio è che si possa, al più presto, validare lo score ed il suo valore soglia, che ci aiuti a identificare precocemente i pazienti con candidemia in medicina.

### » Bibliografia

1. Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10: 550-5.
2. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis.* 1995; 20: 1531-4.
3. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman J, Steinbach WJ, Olyaei AJ et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 1695-1703.
4. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, del Bono V, Cristini F, Tascini C, Bassetti M, Viale P. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection.* 2014; 42: 263-79.
5. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E281-284.
6. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L.A. Multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1765-70.
7. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3640-545.
8. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 25-31.
9. Patel GP, Simon D, Scheetz M. The effect of time to antifungal therapy on mortality on candidemia associated septic shock. *Am J Ther.* 2009; 16: 508-11.
10. Grim SA, berger K, Teng C et al. Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 707-14.
11. Kludze-Forson M, Eschenauer GA, Kubin CJ et al. The impact of delaying the initiation of appropriate antifungal treatment for *Candida* bloodstream infection. *Med Mycol.* 2010; 48: 436-9.
12. Kollef M, Micek ST, Roubinian N et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2009; 54: 1739-46.
13. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al. A multi center study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Medicine Epub haed of print* 8 may. 2014-07-01.
14. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994; 220: 751-8.
15. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol.* 2005; 43: 235-43.

16. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26: 271-6.
17. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34: 730-7.
18. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the “Candida score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009; 37: 1624-33.
19. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Ubeda A, Loza A, Martín-Mazuelos E, Blanco A, Jerez V, Ballús J, Alvarez-Rocha L, Utande-Vázquez A, Fariñas O. Value of  $\beta$ -D-glucan and *Candida albicans* germ tube antibody for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1315-25.
20. Eggimann P, Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16: 465-9.
21. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20: 133-63.
22. Zilderberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 978-80.
23. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: Results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 1352-61.
24. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E343-E353.
25. Cisterna R, Ezpeleta G, Tellaria O, et al. Spanish Candidemia Surveillance Group. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream *Candida* infections in 40 tertiary care hospital in Spain. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 4200-06.
26. Pemán J, Cantón E, Quindós G, et al. FUNGEMYCA Study Group. Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1181-7.
27. Tortorano AM, Prigitano A, Lazzarini C, et al. A 1-year prospective survey of candidemia in Italy and changing epidemiology over one decade. *Infection.* 2013; 41: 655-62.
28. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One.* 2011; 6: e24198.
29. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, Parra A, Treçarichi EM, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Tumbarello M. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 4167-72.
30. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, et al; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013; 8: e59373.

31. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Brazilian Network Candidemia Study. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 2816-23.
32. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: Comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 38: 65-9.
33. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 (Suppl. 2): S87-S91.
34. Playford GE, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: Risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2034-9.
35. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg.* 2008; 106: 523-29.
36. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. AmarCand Study Group. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009; 37: 1612-8.
37. Guo F, Yang Y, Kang Y, et al. China-SCAN Team. Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1660-8.
38. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011; 39: 665-70.
39. Tortorano AM, Caspani L, Rigoni AL, Biraghi E, Sicignano A, Viviani MA. Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect.* 2004; 57(1): 8-13.
40. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: Results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection.* 2013; 41: 645-53.
41. Yapar N, Akan M, Avkan-Oguz V, Ergon M, Hancer M, Doluca-Yucesoy M. Risk factors and the incidence of candidemia in the intensive care unit: A 5-year cross-sectional study. *Proceedings of Twentieth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); April 10-14, 2010; Vienna, Austria: Wiley-Blackwell; 2010.*
42. Han SS1, Yim JJ, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, Lee SM. Clinical characteristics and risk factors for nosocomial candidemia in medical intensive care units: experience in a single hospital in Korea for 6.6 years. *J Korean Med Sci.* 2010; 25: 671-6.
43. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarin L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C, Concia E. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19: 602-7.
44. Martin D, Persat F, Piens MA, Picot S. *Candida* species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24: 329-33.
45. De Rosa FG, Trecarichi EM, Montrucchio C, Losito AR, Raviolo S, Posteraro B et al (2013) Mortality of patients with early- or late-onset candidaemia. *J Antimicrob Chemother* 68: 927-35.

46. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 317-22.
47. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, et al. Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 1829-35.
48. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*. 2009; 115: 4745-52.
49. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro Surveill*. 2013; 18 (24).
50. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, Rosin C, Maurel C, Borelli M. Epidemiology and out come of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevantly in medical wards. *Aging Clin Exp Res* 2014 [Epub ahead of print].
51. Luzzati R, Cavinato S, Giangreco M, Grana G, Centonze S, Deiana ML et al. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a matched case-control study. *Mycoses* 2013; 56: 664-71.
52. Falcone M, Blasi F, Menichetti F, Pea F, Violi F. Pneumonia in older frail patients: an up to date. *Intern Emerg Med*. 2012; 7: 415-24.
53. Falcone M, Concia E, Iori I, Lo Cascio G, Mazzone A, Pea F, Violi F, Venditti M. Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a road map for physicians. *Intern Emerg Med*. 2014 [Epub ahead of print].
54. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G. A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33: 277-316.
55. Guastalegname M, Russo A, Falcone M, Giuliano S, Venditti M. Candidemia subsequent to severe infection due to *Clostridium difficile*: is there a link? *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 772-4.

# La terapia delle infezioni invasive da *Candida* nei pazienti internistici: ruolo del biofilm

**Enrico Maria Treçarichi, Mario Tumbarello**

*Istituto di Clinica delle Malattie Infettive,  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

## »» Introduzione

La maggior parte dei microrganismi nel loro *habitat* naturale aderiscono alle superfici immersi in un ecosistema costituito da biofilm piuttosto che come organismi liberi (in forma planctonica) (1-4). Il *biofilm* rappresenta una comunità strutturata di cellule batteriche o fungine racchiuse in una matrice polimerica autoprodotta ed adesa ad una superficie inerte o vivente (5). Recentemente, è stato progressivamente riconosciuto il ruolo dei biofilm microbici nella patologia umana ed è stimato che circa il 65% di tutte le infezioni nell'uomo sono associate a biofilm (6-10). La presenza del biofilm comporta importanti conseguenze nella gestione clinica di tali infezioni dal momento che le cellule sessili immerse nel biofilm sono caratterizzate da tratti fenotipici radicalmente diversi da quelle omologhe in forma planctonica, soprattutto in termini di resistenza agli agenti antimicrobici e protezione da difese dell'ospite (5, 11). La maggior parte dei quadri di infezione da *Candida* spp sono associati alla formazione di biofilm su dispositivi medici impiantabili le cui superfici ne favoriscono la formazione causando una percentuale significativa dei casi di candidiasi invasiva (1, 4).

Il sempre più frequente ricorso all'uso di vari dispositivi medici ha notevolmente facilitato la gestione di gravi condizioni mediche e chirurgiche nella medicina moderna. Tuttavia, il posizionamento di materiali artificiali in diverse sedi anatomiche è stato accompagnato dalla crescente capacità dei microrganismi, tra cui in particolare *Candida* spp., di colonizzare i dispositivi e formare biofilm per proteggersi dai farmaci antimicrobici e dalle difese dell'ospite, causando quadri di infezione persistente. Tutti i tipi di dispositivi medici, in particolare shunt, protesi in qualsiasi sede anatomica, stent, tubi endotracheali, pacemaker e cateteri si sono dimostrati in grado

di favorire la colonizzazione e la formazione di biofilm da parte di *Candida* spp. (Tabella 1).

L'impianto di cateteri venosi centrali (CVC), in particolare, è ad oggi diventato pratica comune per la somministrazione di fluidi, farmaci e nutrizione parenterale in generale nei pazienti internistici come pure per il monitoraggio dello stato emodinamico nei pazienti critici.

Purtroppo, il crescente utilizzo di tali dispositivi nella gestione del paziente è stato accompagnato da un costante incremento del rischio di infezioni correlate al catetere.

Attualmente i CVC rappresentano la principale origine di sepsi nosocomiali, con conseguente significativo aumento dei costi ospedalieri, della durata della degenza e della morbilità (4, 12). Mediante microscopia elettronica è stato dimostrato che il biofilm è presente in quasi tutti i CVC sede di infezione (13) e i lieviti (soprattutto *Candida* spp.) rappresentano una frequente causa di infezioni da CVC, con il secondo più alto tasso di infezione e la più alta mortalità (14).

### ►►► Biofilm di *Candida* spp. e meccanismi di resistenza ai farmaci antifungini

In generale, la formazione del biofilm da parte di *Candida* spp. (*C. albicans*, in particolare) è caratterizzata da quattro fasi:

- 1) aderenza della parete cellulare del fungo mediante proteine di membrana ad una superficie;
- 2) moltiplicazione cellulare con formazione di un sottile strato di lieviti sulla superficie colonizzata;
- 3) maturazione del biofilm attraverso lo sviluppo di pseudoife e ife con produzione ed escrezione di molecole costituenti la matrice extracellulare;
- 4) dispersione delle cellule (lieviti) nel biofilm e possibilità di fuoriuscita delle stesse dal biofilm per colonizzare ulteriori superfici a distanza (15).

Tale processo viene completato all'incirca entro 24-48 ore e porta progressivamente alla formazione di diverse microcolonie di biofilm talora distinte e separate da canali che permettono la circolazione delle sostanze nutritive (15). Il biofilm è considerato un meccanismo di sopravvivenza dei microrganismi in quanto è stato chiaramente dimostrato che le cellule associate a biofilm sono molto meno sensibili agli agenti antimicrobici. È stato osservato che per neutralizzare le forme sessili di *Candida* spp., caratterizzate da un tasso di attività metabolica ridotto almeno del 50%, sono necessarie concentrazioni circa 5-8 volte superiori di farmaci antifungini nei biofilm rispetto alle corrispettive cellule planctoniche; analogamente le forme sessili di *Candida* spp. presentano minime concentrazioni inibenti (MIC) ai



**Tabella 1** - Dispositivi impiantabili in cui il biofilm di *Candida* spp. si sviluppa più frequentemente. Modificato da (4).

Dispositivo impiantabile	Usò per anno	Rischio di infezione (%)	Principali specie di <i>Candida</i> coinvolte
Cateteri venosi centrali e periferici	5 milioni	3-8	Albicans, glabrata, parapsilosis
Cateteri per emodialisi e dialisi peritoneale	240.000	1-20	Albicans, parapsilosis
Cateteri urinari	Decine di milioni	10-30	Albicans, glabrata
Tubi endotracheali	Milioni	10-25	Albicans
Dispositivi protetici intracardiaci	400.000	1-3	Albicans, glabrata, parapsilosis
Protesi mammarie	130.000	1-2	Albicans
Protesi articolari	600.000	1-3	Albicans, glabrata, parapsilosis
Shunt neurochirurgici	40.000	6-15	Albicans
Protesi fonatoria	Migliaia	50-100	Albicans, tropicalis
Dentiere	>1 milione	5-10	Albicans, glabrata

farmaci antifungini da 30 a 20.000 volte maggiori rispetto alle forme planctoniche (16-19).

I meccanismi di resistenza ai farmaci antifungini da parte di *Candida* spp. sono molto complessi. In generale, la resistenza agli antifungini nelle forme cellulari planctoniche è di tipo irreversibile e basata su un cambiamento genetico derivante da esposizione prolungata ad una molecola (per esempio estrusione attiva attraverso produzione di pompe di efflusso).

Le forme sessili di *Candida* spp. invece, sono in grado di resistere ai farmaci mediante caratteristiche fisiche che forniscono un fenotipo di resistenza indipendentemente da alterazioni genetiche definite. Gli esatti meccanismi di resistenza ai farmaci antifungini associati alla produzione di biofilm da parte di *Candida* spp. non sono completamente conosciuti.

I principali meccanismi di resistenza ad oggi ipotizzati e/o dimostrati sono rappresentati da:

- 1) difficoltà da parte degli agenti antifungini nel penetrare gli strati superficiali del biofilm;
- 2) presenza all'interno della matrice del biofilm di enzimi capaci di bloccare e/o idrolizzare le molecole antifungine;
- 3) riduzione del tasso di moltiplicazione e crescita di *Candida* spp. all'interno del biofilm e alto numero di cellule "persistente" (metabolicamente inattive);
- 4) espressione di geni di resistenza biofilm-specifici (1, 15, 20).

### »» Attività dei farmaci antifungini nei confronti di isolati di *Candida* spp. immersi in biofilm

Fin dai primi studi effettuati *in vitro* sull'attività delle varie molecole o classi di farmaci antifungini nei confronti delle forme di *Candida* spp. associate a biofilm, è emersa e di seguito costantemente confermata, la scarsa efficacia degli azoli, in particolare fluconazolo e voriconazolo (21-25).

I primi studi *in vitro* avevano dimostrato inoltre una scarsa efficacia sulle forme sessili di *Candida* spp. dei polieni; in particolare l'amfotericina B risultava attiva a concentrazioni molto elevate, tossiche *in vivo* (21). Studi successivi hanno riportato dati contrastanti sull'efficacia dell'amfotericina B nei confronti del biofilm (23, 24). Tuttavia è stata dimostrata un'elevata attività nei confronti delle forme sessili di *Candida* spp. delle formulazioni lipidiche di anfotericina B (in particolare Amfotericina B liposomiale) (25, 26). Recentemente, Ramage et al. hanno riportato che l'amfotericina B liposomiale possiede un'attività fungicida nei confronti delle forme sessili di *C. albicans* responsabili di candidemie rapida (12 ore) ed efficace (>90%) con effetto dose-dipendente (25).

Pressoché la totalità degli studi condotti fino ad oggi *in vitro* sull'attività nei confronti delle forme sessili di *Candida* spp. hanno dimostrato una ottima efficacia delle molecole appartenenti alla classe delle echinocandine (caspofungina, micafungina e anidulafungina) alle concentrazioni clinicamente terapeutiche (20-29). La maggior parte degli studi sono stati condotti sul biofilm di *C. albicans* (20, 22, 25, 27, 28); uno studio condotto da Choi et al. ha riportato una simile attività di caspofungina e micafungina, risultate efficaci contro il biofilm associato a *C. albicans* e *C. glabrata*, ma meno attive contro quello prodotto da *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* (23). In un più recente studio condotto da Fiori et al. su un ampio campione di isolati di *Candida* spp., tuttavia, è stata riportata simile e ottimale efficacia di anidulafungina e caspofungina nei confronti di tutte le specie più frequenti di *Candida* (compresa *C. krusei*).

### »» Impatto clinico del biofilm associato a *Candida* spp.

In generale, i dati in letteratura riguardanti l'impatto clinico della produzione di biofilm in pazienti con infezioni invasive da isolati di *Candida* spp. sono assai scarsi. In uno studio condotto nel quinquennio 2000-2004 in un singolo ospedale universitario italiano, è stato analizzato un campione di 294 pazienti con diagnosi di sepsi da *Candida* spp., di cui 80 (27,2%) producevano biofilm. Le specie di *Candida* più frequentemente isolate erano *C. albicans* (57,1%), *C. parapsilosis* (21,7%), *C. tropicalis* (9,5%) e *C. glabrata* (8,8%). Il tasso di mortalità globale a 30 giorni dei pazienti con

candidemia è risultato pari al 52,3%. La frequenza di produzione di biofilm variava tra i vari isolati di *Candida* a seconda delle specie: il 71,4% degli isolati di *C. tropicalis* produceva biofilm, così come il 23,1% di *C. glabrata*, il 22,6% di *C. albicans* e il 21,8% *C. parapsilosis*. Nell'analisi multivariata i fattori associati ad un maggiore rischio di mortalità sono risultati la terapia antifungina empirica inadeguata (OR, 2,35; IC, 1,09-5,10; P=0,03), l'infezione da isolati di *Candida* spp. produttori di biofilm (OR, 2,33; IC, 26-4,30; P=0,007) e un alto valore di score APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III score) (OR, 1,03; IC, 1,01-1,15; P<0,001) (Tabella 2) (30).

Dall'analisi della mortalità stratificata per i differenti isolati di *Candida* spp. è risultata un'associazione statisticamente significativa con la produzione di biofilm solo per le sepsi causate da *C. albicans* (P<0,001) e *C. parapsilosis* (P=0,003). Inoltre, una ulteriore stratificazione dei casi di sepsi da *Candida* spp. ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra la mortalità e l'entità di produzione di biofilm determinata mediante metodica semi-quantitativa.

Per la prima volta, tale studio ha dimostrato che, oltre ai fattori di rischio per mortalità già noti, la produzione di biofilm da parte degli isolati di *Candida* spp. risulta associata ad un incremento significativo della mortalità, probabilmente in relazione ad una ostacolata o ritardata efficacia della terapia antifungina in termini di eradicazione dei microrganismi dal sangue (30).

In un successivo studio condotto dallo stesso gruppo è stato analizzato l'impatto delle diverse terapie antimicotiche sull'outcome dei pazienti con candidemia causata da isolati di *Candida* spp. produttori di biofilm ed è stato dimostrato che la terapia con farmaci ad elevata attività anti-biofilm (echinocandine o amfotericina B) piuttosto che con azoli (fluconazolo o voriconazolo) era associata in modo statisticamente significativo con la sopravvivenza dei pazienti. L'utilizzo di farmaci ad elevata attività anti-biofilm per il trattamento dei casi di candidemia da isolati di *Candida* spp. produttori di biofilm era inoltre significativamente associato ad una minore durata dell'ospedalizzazione: 15 giorni (mediana) nel gruppo dei pazienti trattati con farmaci ad elevata attività anti-biofilm rispetto a 32 giorni (me-

**Tabella 2** - Fattori per la mortalità in pazienti con sepsi da isolati di *Candida* spp. produttori e non di biofilm. Modificato da (30).

Variabili	Odds Ratio (intervallo di confidenza, 95%)
Terapia antifungina empirica inadeguata	2,35 (1,09-5,10)
Infezione da isolati di <i>Candida</i> spp. produttori di biofilm	2,33 (1,26-4,30)
Alto APACHE III score	1,03 (1,01-1,15)

**Tabella 3** - Specifici fattori di rischio per l'acquisizione di sepsi da isolati di *Candida* spp. produttori e non di biofilm. Modificato da (12).

Variabili	Odds Ratio (intervallo di confidenza, 95%)
<b>Sepsi da isolati di <i>Candida</i> spp. produttori di biofilm</b>	
Presenza di Catetere Venoso Centrale	6,44 (3,21-12,92)
Nutrizione parenterale totale	5,21 (2,5-10,48)
Diabete mellito	4,47 (2,03-9,83)
Presenza di catetere urinario	2,40 (1,18-4,91)
<b>Sepsi da isolati di <i>Candida</i> spp. non produttori di biofilm</b>	
Nutrizione parenterale totale	8,41 (3,70-19,08)
Presenza di Catetere Venoso Centrale	5,73 (2,55-12,84)
Antibioticoterapia nei 30 giorni precedenti	4,48 (1,55-12,93)
Interventi chirurgici nei 30 giorni precedenti	2,45 (1,04-5,81)

diana) nel gruppo di quelli trattati con azoli ( $P=0.006$ ) (12). Nello stesso studio sono stati anche analizzati gli specifici fattori di rischio per l'insorgenza sepsi da isolati di *Candida* spp. produttori di biofilm e la presenza di un catetere venoso centrale (OR, 6,44; IC, 3,21-12,92;  $P<0,001$ ) e/o di un catetere urinario (OR, 2,40; IC, 1,18-4,91;  $P=0.01$ ), il diabete mellito (OR, 4,47; IC, 2,03-9,83;  $P<0,001$ ) e la nutrizione parenterale totale (OR, 5,21; IC, 2,59-10,48;  $P=0,001$ ) sono risultati fattori di rischio indipendenti per la comparsa di candidemie associate a biofilm (12) (Tabella 3).

### ►► Gestione dei dispositivi medici sede di infezione da *Candida* spp.

In generale, il trattamento di un'infezione legata alla presenza di un materiale bioprotesico richiede (oltre alla terapia medica) quasi sempre la rimozione e/o sostituzione dello stesso, anche se talora tale indicazione non è supportata da evidenze scientifiche di qualità adeguata. In particolare, la rimozione dei CVC nei pazienti con candidemia è fortemente raccomandata sia nei pazienti non neutropenici che neutropenici (31), sebbene manchi un trial clinico disegnato con lo specifico obiettivo primario di valutare questo aspetto. Recentemente, Nucci et al. hanno condotto una sub-analisi unendo i dati da due trial clinici condotti su pazienti affetti da candidemia (842 in totale) al fine di esaminare gli effetti della rimozione precoce del CVC (entro 24 o 48 ore dopo l'inizio del trattamento), dimostrando che la rimozione precoce del CVC non era associata ad alcun beneficio sulla so-

pravvivenza né su altri outcome secondari; da segnalare che tutti i pazienti inclusi nell'analisi erano in trattamento antimicotico con micafingina, caspofungina o amfotericina B liposomiale (32). Tale risultato è stato preso come riferimento da chi sostiene che la rimozione del CVC non sia sempre necessaria, pur dovendo riconoscere una certa nota di cautela statistica e sottolineare che la variabile analizzata riguardava la rimozione "precoce"; inoltre, nello studio di Nucci il modello impiegato nell'analisi ed i fattori analizzati tendevano più a mettere in evidenza il ruolo dei fattori prognostici in pazienti con candidemia piuttosto che rispondere specificamente alla domanda se la rimozione precoce possa essere associata ad un beneficio clinico (33). Successivamente, una review elaborata includendo i dati di sette trial clinici già pubblicati con un totale di 1915 pazienti affetti da candidemia, ha dimostrato che le variabili indipendentemente associate ad un maggiore rischio di mortalità all'analisi multivariata erano età avanzata (odds ratio (OR), 1,01; 95% intervallo di confidenza (IC), 1,00-1,02; P=0,02), elevato score APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II (OR, 1,11; 95% IC, 1,08-1,14; P=0,0001), terapia immunosoppressiva (OR, 1,69; 95% IC, 1,18-2,44; P=0,001) e infezione da *Candida tropicalis* (OR, 1,64; 95% IC, 1,11-2,39; P=0,01); al contrario, la rimozione del CVC (OR, 0,50; 95% IC, 0,35-0,72; P=0,001) e la terapia con echinocandina (OR, 0,65; 95% IC, 0,45-0,94; P=0,02) risultavano associate ad una significativa diminuzione della mortalità (34). Anche alla luce di quanto detto, le ultime linee guida sul trattamento delle candidiasi invasive elaborate dalla Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive (ESCMID) raccomandano la rimozione precoce del CVC in pazienti con candidemia neutropenici e non, e solamente qualora ciò dovesse risultare impossibile, la prescrizione di una terapia antimicotica con echinocandine o amfotericina B liposomiale (35, 36).

### »»» Conclusioni

Certamente lo sviluppo di nuove strategie per la diagnosi, la prevenzione ed il trattamento delle infezioni da *Candida* spp. associate alla formazione di biofilm, è un'area di ricerca attualmente molto attiva. Attualmente sono stati riportati interessanti dati *in vitro* sull'efficacia nei confronti di infezioni da *Candida* spp. associate a produzione di biofilm di farmaci antifungini usati in combinazione con inibitori della heat shock protein 90 (Hsp90), calcineurina oppure DNAsi (la matrice del biofilm fungino contiene DNA extracellulare). Inoltre c'è un crescente interesse ad esaminare l'attività anti-biofilm di vari prodotti naturali, peptidi antimicrobici e della terapia fotodinamica. Inoltre, per quel che concerne specificamente i CVC, sono stati riportati dati promettenti sull'efficacia di lock-therapy (utilizzo di so-

luzioni a base di altissime concentrazioni di farmaci antifungini all'interno del lume del catetere) ed innovativi biomateriali e rivestimenti che sfavoriscono la formazione di biofilm fungino (1).

## ▄▄ Bibliografia

1. Pierce CG, Srinivasan A, Uppuluri P, Ramasubramanian AK, López-Ribot JL. Antifungal therapy with an emphasis on biofilms. *Curr Opin Pharmacol.* 2013; 13: 726-30.
2. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M & Marrie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987; 41: 435-64.
3. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8: 881-90.
4. Ramage G, Martínez JP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem. *FEMS Yeast Res.* 2006; 6: 979-86.
5. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol.* 1995; 49: 711-45.
6. Khardori N, Yassien M. Biofilms in device-related infections. *J Ind Microbiol.* 1995; 15: 141-7.
7. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999; 284: 1318-22.
8. Donlan RM. Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7: 277-81.
9. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 167-93.
10. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003; 11: 30-6.
11. Gilbert P, Das J, Foley I. Biofilm susceptibility to antimicrobials. *Adv Dent Res.* 1997; 11: 160-7.
12. Tumbarello M, Fiori B, Treccarichi EM, Posteraro P, Losito AR, De Luca A, Sanguinetti M, Fadda G, Cauda R, Posteraro B. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PLoS One.* 2012; 7: e33705.
13. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet.* 1998; 351: 893-8.
14. Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19: 1-8.
15. Mathé L, Van Dijck P. Recent insights into *Candida albicans* biofilm resistance mechanisms. *Curr Genet.* 2013; 59: 251-64.
16. Baillie GS, Douglas LJ. *Candida* biofilms and their susceptibility to antifungal agents. *Methods Enzymol.* 1999; 310: 644-56.
17. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum M. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture and drug resistance. *J Bacteriol.* 2001; 183: 5385-94.
18. Lewis RE, Kontoyiannis DP, Darouiche RO, Raad II, Prince RA. Antifungal activity of amphotericin B, fluconazole, and voriconazole in an in vitro model of *Candida* catheter-related bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3499-505.
19. Ramage G, Vande Walle K, Wickes BL, López-Ribot JL. Standardized method for in vitro antifungal testing of *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2475-9.

20. Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol.* 2012; 2012: 528-1.
21. Ramage G, VandeWalle K, Bachmann SP, Wickes BL, López-Ribot JL. In vitro pharmacodynamic properties of three antifungal agents against preformed *Candida albicans* biofilms determined by time-kill studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3634-6.
22. Uppuluri P, Srinivasan A, Ramasubramanian A, Lopez-Ribot JL. Effects of fluconazole, amphotericin B, and caspofungin on *Candida albicans* biofilms under conditions of flow and on biofilm dispersion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 3591-3.
23. Choi HW, Shin JH, Jung SI, Park KH, Cho D, Kee SJ, Shin MG, Suh SP, Ryang DW. Species-specific differences in the susceptibilities of biofilms formed by *Candida* bloodstream isolates to echinocandin antifungals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 1520-3.
24. Fiori B, Posteraro B, Torelli R, Tumbarello M, Perlin DS, Fadda G, Sanguinetti M. In vitro activities of anidulafungin and other antifungal agents against biofilms formed by clinical isolates of different *Candida* and *Aspergillus* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 3031-5.
25. Ramage G, Jose A, Sherry L, Lappin DF, Jones B, Williams C. Liposomal amphotericin B displays rapid dose-dependent activity against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 2369-71.
26. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 1773-80.
27. Jacobson MJ, Piper KE, Nguyen G, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of anidulafungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52: 2242-3.
28. Jacobson MJ, Steckelberg KE, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of micafungin against planktonic and sessile *Candida albicans* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 2638-9.
29. Rosato A, Piarulli M, Schiavone BP, Catalano A, Carocci A, Carrieri A, Carone A, Caggiano G, Franchini C, Corbo F, Montagna MT. In vitro effectiveness of anidulafungin against *Candida* sp. biofilms. *J Antibiot (Tokyo).* 2013; 66: 701-4.
30. Tumbarello M, Posteraro B, Trearichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R, de Gaetano Donati K, La Sorda M, Spanu T, Fadda G, Cauda R, Sanguinetti M. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 1843-50.
31. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 503-35.
32. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, Kovanda L, Lortholary O. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2010; 51: 295-303.
33. Koh GC, et al. Early removal of central venous catheters and outcomes from candidemia. *Clin Infect Dis.* 2010; 51: 1347; author reply 1348-50.
34. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ; Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a

- patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1110-22.
35. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl. 7): 53-67.
  36. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.



# Appropriatezza terapeutica nelle candidosi invasive in Medicina Interna: timing e strategie terapeutiche

**Francesco Cristini**

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica di Malattie Infettive,  
Alma Mater Studiorum, Università degli Studi di Bologna*

## »» Introduzione

La candidiasi invasiva (CI) rappresenta la principale patologia fungina sistemica in ambito ospedaliero, specialmente la candidemia, che ne rappresenta la forma clinica di gran lunga più frequente. Complicanza infettiva tutt'altro che rara nell'ambito delle Unità di Terapia Intensiva (UTI), negli ultimi anni sta crescendo l'evidenza che la candidiasi invasiva sia un problema pan-ospedaliero e non solo confinato a specifici contesti clinici come classicamente lo sono appunto le UTI, motivo per cui vi è sempre più la necessità che il livello di attenzione verso la patologia e di conseguenza la conoscenza dei principi gestionali cresca anche nelle unità operative diverse da quelle classiche, in particolare nei reparti di Medicina Generale e Specialistica (1). L'importanza di ciò deriva dal fatto che è ormai ben noto come la terapia empirica iniziale inappropriata o l'inizio tardivo del trattamento peggiori significativamente l'*outcome* clinico del paziente affetto da CI (2-4).

Una preziosa guida alla gestione clinica e terapeutica del paziente con CI arriva dalle linee guida attualmente disponibili nella letteratura scientifica, in particolare le linee guida IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) del 2009 (ora in fase di revisione e futura nuova edizione prevista nel 2015) e le linee guida europee ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) del 2012 (5, 6). Pur considerando la completezza e la ricchezza di tali pubblicazioni, è evidente che le raccomandazioni gestionali riportate risultano carenti in alcuni ambiti specifici, soprattutto in merito ai criteri di terapia empirica e alle indicazioni sulla profilassi nei pazienti non immunodepressi, derivanti non da mancata completezza delle due pubblicazioni ma da carenza di evidenze scientifiche nella letteratura. Tali

**Tabella 1** - Definizione delle diverse categorie di diagnosi di candidiasi invasiva.

Il termine Candidiasi Invasiva (CI) indica sia la candidemia che le infezioni profonde.
Definizione delle categorie diagnostiche (livello diagnostico secondo la <i>tabella 2</i> ):
CI accertata: evidenza colturale di <i>Candida</i> o evidenza di cellule lievitriformi o ife e pseudoife all'esame istologico o all'esame microscopico diretto, da campione proveniente da sito normalmente sterile, escluse quindi le urine, l'escreato, il BAL, i tamponi delle mucose e della cute.
CI probabile: presenza simultanea di una patologia di base a rischio per CI, fattori di rischio per CI, con o senza segni/sintomi di infezione, con almeno un biomarker positivo (ad es BDG, mannano/antimannano).
CI possibile: presenza simultanea di una patologia di base a rischio per CI, fattori di rischio per CI, con segni/sintomi di infezione, ma senza alcuna conferma microbiologica.

linee guida, soprattutto quelle europee, sono inoltre molto orientate nelle loro raccomandazioni verso i pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva, per cui alla gran parte delle diagnosi di CI, che vengono formulate nei reparti non intensivistici e talvolta anche in paziente non critici per infezione, non corrispondono raccomandazioni formulate *ad hoc*.

Per tale motivo è stata recentemente condotta in Italia una *consensus* sulle strategie gestionali della CI nel paziente non immunodepresso, supportata dalla Società Italiana di Terapia Antimicrobica (SITA), in cui numerosi professionisti sono stati coinvolti con l'intento di formulare raccomandazioni orientate verso una utenza professionale più ampia rispetto a quella (7). La peculiarità della pubblicazione che ne è seguita è essenzialmente un taglio molto schematico alle raccomandazioni formulate, basato su una chiara suddivisione delle strategie gestionali indagate, soprattutto in ambito di terapia empirica, *preemptive* e presuntiva, ossia in ambito di terapia della CI possibile e probabile, campo ostico in ambito intensivistico e ancor più in ambito internistico per la forte carenza di evidenze cliniche (*Tabella 1*). La non inclusione dei pazienti immunodepressi nella discussione e nella formulazione delle raccomandazioni è stata dettata dall'obiettivo di rendere le raccomandazioni più uniformi e meno dispersive, e dalla esistenza di linee guida gestionali *ad hoc* in ambito oncoematologico e trapiantologico, sicura fonte di preziose informazioni qualora in una unità operativa di Medicina Interna vi fosse un paziente con queste caratteristiche cliniche (8).

Un importante limite delle linee guida internazionali e quindi anche della *consensus* italiana è rappresentato dal fatto che le raccomandazioni più forti derivano da una letteratura essenzialmente basata sulla candidemia (9, 10). Le evidenze sulle candidiasi profonde sono in effetti scarse, e le raccomandazioni terapeutiche si fondano su schemi terapeutici dettati dalla esperienza clinica più che da studi comparativi, del tutti mancanti in tale ambito. Da

considerare inoltre che verosimilmente il problema delle candidiasi profonde è sottostimato, alla luce della notevole difficoltà diagnostica di tali forme cliniche di infezione, dovuta essenzialmente ai limiti delle attuali metodiche diagnostiche di laboratorio (11, 12).

### ►► Profilassi

La profilassi antifungina è la somministrazione di un farmaco ad un paziente con fattori di rischio per CI ma senza segni e sintomi di infezione in atto (Tabella 2). Le Unità operative di Medicina Interna sono classicamente caratterizzate da una estrema eterogeneità dei pazienti ricoverati, pertanto non esistono criteri generali specifici per tali unità operative in merito alla indicazione o meno a profilassi antifungina. La profilassi antifungina è infatti prevista solamente in specifiche e peculiari popolazioni di pazienti. Mentre l'ambito oncologico, oncoematologico e trapiantologico in linea generale prevede in determinate e selezionate condizioni il ricorso alla profilassi antifungina, codificata formalmente dalle specifiche linee guida internazionali (8), nella popolazione generale di pazienti non severamente immunodepressi non vi è alcuna evidenza che tale pratica preventiva sia di utilità clinica. Un ambito clinico relativamente moderno di immunodepressione è rappresentato dalla popolazione di pazienti sottoposti a terapie con farmaci che modificano la risposta immune (farmaci "biologici"). Tale questione rappresenta un capitolo molto importante e di grande interesse della medicina moderna, non solo nell'ambito dei notevoli benefici clinici che tali farmaci sono stati in grado di portare a molti pazienti affetti da severe patologie croniche, ma anche per il rischio talvolta elevato ed ancora poco conosciuto di infezione opportunistica. Nonostante tale riconosciuto aumentato rischio

**Tabella 2** - Strategie di trattamento.

Strategia di trattamento	Livello diagnostico	Fattori di rischio (compresa la multicolonizzazione)	Segni clinici	Biomarkers	Diagnosi microbiologica
Profilassi	NA <sup>3</sup>	+	-	NA <sup>3</sup>	NA <sup>3</sup>
<i>Pre-emptive</i>	Probabile	+	-	+ <sup>1</sup>	-
Empirica	Possibile	+	+	-/ND <sup>4</sup>	-/ND <sup>4</sup>
Presuntiva	Probabile	+/-	+	+	-/ND <sup>4</sup>
Mirata	Accertata	+/-	+/- <sup>2</sup>	+/-/ND <sup>4</sup>	+

<sup>1</sup>Solo teorico, in quanto la ricerca di biomarkers nel paziente asintomatico per sospetta infezione fungina ha una utilità ancora non chiarita, soprattutto nel paziente senza immunodepressione.

<sup>2</sup>L'assenza di segni clinici nel paziente con diagnosi accertata è evento infrequente.

<sup>3</sup>NA: non applicabile

<sup>4</sup>ND: non disponibile

**Tabella 3** - Fattori di rischio di candidiasi invasiva nelle medicine interne<sup>1</sup>.

Provenienza da ICU
Comorbosità multiple ed età avanzata
Terapie immunosoppressive
Insufficienza renale richiedente emodialisi
Neutropenia
Colonizzazione multi-sito da <i>Candida</i> spp.
Lunga durata di ospedalizzazione
Pregressi episodi di infezione da <i>Candida</i>
Nutrizione parenterale totale e presenza di catetere venoso centrale
Diabete mellito
Precedente terapia antibiotica prolungata
Trapianto di organo solido
Malattia onco-ematologica e trapianto di cellule staminali, GVHD (graft-versus-host disease)
Recente chirurgia (soprattutto addominale), trauma e ustionati

<sup>1</sup>Adattato da (7).

per lo sviluppo di talune infezioni, maggiore per alcuni farmaci biologici rispetto ad altri, il capitolo delle infezioni fungine è stato ancora molto poco esplorato, soprattutto l'ambito delle infezioni invasive da *Candida*, su cui sono quasi del tutto assenti in letteratura esperienze cliniche, e verso cui non sono mai pertanto state formulate indicazioni di profilassi.

Allo stato attuale delle conoscenze disponibili la profilassi antifungina nei pazienti internistici non immunodepressi non è pertanto indicata, anche in presenza dei fattori di rischio generici (Tabella 3).

### ►► Terapia *pre-emptive*/empirica/presuntiva (CI possibile/probabile)

Come riportato dalla Tabella 2 la terapia *pre-emptive* si configura come la somministrazione di un farmaco antifungino ad un paziente con *biomarkers* positivo per *Candida* (Beta-D-Glucano o mannano/anti-mannano) ma senza segni/sintomi di infezione. Come già evidenziato in tabella questa situazione è al momento più teorica che pratica in quanto non sono ancora disponibili palesi evidenze cliniche che indichino la provata utilità della ricerca di *biomarkers* di candidiasi in un paziente asintomatico per infezione, seppur ricoverato in UTI (Unità di Terapia Intensiva) ed in presenza di fattori di rischio. Tale pratica appare pertanto, allo stato attuale delle conoscenze, ancor più marginale nel paziente asintomatico per infezione ricoverato in ambito internistico. La somministrazione di un farmaco antifungino ad un paziente con segni/sintomi di infezione e quadro clinico compatibile con CI

e con fattori di rischio per CI, viene definita empirica se non vi è alcun dato di positività microbiologica (anche dei *biomarkers*), mentre viene definita presuntiva se vi è positività del *biomarker*. Tale differenziazione tra terapia empirica e presuntiva pare ridondante e confondente nella pratica clinica, in quanto in entrambe le condizioni le colture sono negative oppure sono ancora pendenti. La positività di un *biomarker* aumenta semplicemente la probabilità che vi sia realmente una infezione invasiva da *Candida* rispetto al caso in cui tale parametro manca o non è ancora disponibile (11-13).

La stragrande maggioranza dei lavori che hanno studiato i fattori di rischio per candidiasi invasiva ed il ruolo dei *markers* surrogati di diagnosi (*biomarkers*) sono stati condotti su pazienti ricoverati in terapia intensiva in quanto è in tale popolazione di pazienti che vi è la più alta probabilità di fattori di rischio (14-20). È inoltre in questo *setting* che sono stati formulati gli *scores* di rischio per CI, fra tutti lo *score* di Leon, i *prediction rules* (di Ostrosky-Zeichner), ed il *colonisation index*, che ormai fanno parte della routine gestionale quotidiana del paziente critico ricoverato in UTI (21-23). La stratificazione del rischio nel paziente ricoverato in Medicina Interna è pertanto più difficile in quanto tali ausili diagnostici spesso mancano e, se sono comunque presenti i fattori di rischio in un paziente febbrile, spesso manca il sospetto clinico.

La necessità della corretta selezione dei pazienti meritevoli di terapia antifungina prima della diagnosi deriva dal fatto che è ampiamente dimostrato come l'approccio empirico senza alcuna stratificazione del paziente porti ad eccesso di utilizzo di farmaci antifungini senza risultati tangibili (24), mentre la terapia antifungina mirata sull'isolato microbico sia spesso tardiva rispetto all'insorgenza dei sintomi ed il ritardo terapeutico della CI purtroppo è causa di elevata mortalità (2-4, 25). La terapia antifungina basata sulla positività dei *biomarkers*, pur configurandosi come opzione terapeutica più precoce della terapia mirata, richiede che il servizio di microbiologia esegua il test e che il risultato sia disponibile in tempi brevi, ossia entro una tempistica compatibile appunto con una terapia precoce, e che si considerino i già citati limiti della ricerca del BDG (Beta-D-Glucano) in termini di valore predittivo di infezione.

L'approccio terapeutico empirico, chiamato *fever-driven* nelle linee guida ESCMID (quindi basato sul criterio clinico, ossia la febbre non responsiva a terapia antibatterica) e l'approccio *diagnostic-driven* (basato sulla positività dei *biomarkers*) sono in ogni caso opzioni gestionali perseguibili anche in ambito internistico, ma gli studi clinici non sono conclusivi, i livelli di evidenza non sono ottimali, sebbene vengano da popolazioni di pazienti critici ricoverati in UTI (6). Da ciò si evince come l'indicazione a terapia antifungina empirica o presuntiva in ambito internistico sia un terreno ancor più inesplorato.

Un approccio ragionevole al paziente internistico, che abbia i fattori di rischio per CI e con quadro clinico compatibile con CI potrebbe essere quello basato sul livello di gravità dell'episodio infettivo in atto. È ampiamente dimostrato infatti come una diagnosi di sepsi (ossia un paziente con infezione accertata o sospetta ma clinicamente stabile) abbia una mortalità relativamente bassa se comparata alla mortalità della sepsi severa e dello shock settico (26).

Tali evidenze rendono accettabile in ambito internistico un approccio terapeutico antifungino in *escalation* nel paziente clinicamente stabile ma non responsivo a terapia empirica antibatterica di prima linea, una volta refertata la positività dei *biomarkers* laddove disponibili. Nel paziente clinicamente stabile, ma laddove non vi sia la disponibilità di richiedere i *biomarkers*, un atteggiamento terapeutico di attesa degli accertamenti colturali rimane una opzione ragionevole, sino a quando ovviamente le condizioni cliniche del paziente non si deteriorino.

Nel caso invece di un paziente febbrile in condizioni cliniche critiche, ossia emodinamicamente instabile o con nuova insufficienza d'organo, e che abbia ovviamente i fattori di rischio per CI (*Tabella 3*), l'approccio empirico *ab initio* è sicuramente più protettivo soprattutto laddove non siano disponibili quale ausilio diagnostico precoce i *biomarkers* surrogati di infezione fungina. Nella stessa condizione di paziente clinicamente instabile con possibile CI, in cui però siano disponibili nell'armamentario diagnostico microbiologico anche i *biomarkers* risultati positivi, l'approccio "presuntivo" potrebbe essere teoricamente plausibile.

Il grande limite dei *markers* surrogati di infezione fungina è nel fatto che i loro valori di *cut-off* non sono stati studiati e validati nelle popolazioni di pazienti internistici, ma solo in ambito intensivistico dove peraltro rimangono ancora molti dubbi sulle migliori modalità di esecuzione ed interpretazione di tale *test*, pertanto la bontà di tale tipologia di approccio in ambito internistico è tutta da dimostrare.

In definitiva, il parametro microbiologico definitivo (l'esito delle emocolture ma anche del *biomarker*), non dovrebbe essere il criterio fondamentale di inizio di una terapia antifungina in un paziente anche internistico che abbia un quadro clinico compatibile con infezione fungina in una condizione di sepsi grave, in quanto il tempo d'attesa di un risultato microbiologico non è compatibile con la necessità di una terapia precoce. È infatti ampiamente dimostrato anche nella CI che il ritardo terapeutico, la terapia antifungina inadeguata ed il mancato controllo della fonte di infezione, peggiorano sensibilmente la prognosi nel paziente grave per infezione (27-29). Un altro aspetto da considerare in ambito di infezione severa (sepsi grave e shock settico) è che il risultato di un test diagnostico più rapido rispetto alle emocolture, come lo è la determinazione dei *biomarkers*, in talune circostanze

non può essere refertato a poche ore dal campionamento anche nei laboratori di Microbiologia più attrezzati, soprattutto se il campionamento di sangue avviene in orari o giornate in cui il servizio di Microbiologia non è a pieno regime. Considerato l'alto valore predittivo negativo del BDG tale indagine si configura pertanto nel paziente con infezione severa come un utile strumento di *stewardship* per una *de-escalation* terapeutica, in caso di negatività, in un paziente settico già in terapia antifungina empirica, piuttosto che uno strumento di *escalation* terapeutica in un paziente febbrile non responsivo a terapia antibatterica.

La scelta della molecola iniziale in ambito di terapia empirica/*pre-emptive* è argomento di difficile inquadramento in ambito internistico. In terapia empirica le linee guida IDSA raccomandano la scelta della molecola secondo gli stessi principi della terapia mirata, in cui le molecole di prima linea sono rappresentate dalle echinocandine oppure dal fluconazolo, ed il criterio di scelta, anche qui, è quello clinico. Le echinocandine sono raccomandate nel paziente con infezione severa oppure nel paziente con precedente esposizione ad azoli, mentre fluconazolo continua a rappresentare un presidio terapeutico valido nel paziente clinicamente stabile ed in assenza di fattori di rischio per fluconazolo-resistenza (precedente esposizione ad azoli o *setting* clinico ad alta prevalenza di resistenza ad azoli) (5, 30).

La durata della terapia empirica/*preemptive* non è chiaramente codificata, ma le raccomandazioni sono quelle di proseguirla almeno sino ad esito definitivo degli esami colturali e sierologici (*biomarkers*) in caso di negatività, ed in caso di diagnosi definitiva diversa da CI.

### »» Terapia mirata

Gli studi comparativi delle tre echinocandine disponibili hanno stabilito la loro efficacia nella terapia della candidemia, per cui i farmaci hanno ottenuto l'indicazione specifica (31-33).

Analisi successive e *reviews* degli studi registrativi hanno indagato ulteriormente l'*outcome* dei pazienti trattati con echinocandina rispetto ai farmaci comparatori ed il risultato è stato una complessiva superiorità delle echinocandine in termini di sopravvivenza rispetto ai farmaci comparatori (33-36). Tali evidenze hanno quindi portato le echinocandine ad essere i farmaci di riferimento e di prima linea, con il massimo livello di evidenza (*Tabelle 4, 5, 6, 7*) nella terapia della CI.

Ciò che non è mai stato chiarito è se una echinocandina sia superiore ad un'altra, e i dati al momento disponibili depongono per una sostanziale parità di efficacia clinica, in particolare un unico *trial* comparativo randomizzato è stato condotto per la valutazione di micafungina verso caspofungina ed il risultato è stato di equivalenza di efficacia (37). La sostanziale differenza

**Tabella 4** - Criteri di terapia mirata iniziale della candidemia in medicina interna<sup>1</sup>.

Situazione <sup>2</sup>	Molecola <sup>3</sup>	Note
Presenza di cellule lievitriformi in crescita da emocolture. Paziente clinicamente instabile:	Echinocandina <sup>4</sup> oppure amfotericina B in formulazione lipidica <sup>4</sup>	È il referto che spesso precede l'isolamento colturale, la tipizzazione e l'antimicogramma.
Presenza di cellule lievitriformi in crescita da emocolture. Paziente clinicamente stabile:	Echinocandina oppure amfotericina B in formulazione lipidica in settings clinici ad alta prevalenza di specie fluco-R, o in pazienti ad alto rischio di specie fluco-R, come i pazienti già pretrattati con azoli.	Esempi di pazienti ad alto rischio sono i pazienti oncologici o onco-ematologici che sono stati sottoposti a precedente profilassi o terapia con azoli. Oppure un paziente trapiantato di organo solido o di cellule staminali, già pre-trattato con azoli. O un paziente proveniente da UTI <sup>5</sup> pretrattato con azoli.
	Fluconazolo negli altri casi	Fondamentale per la scelta di fluconazolo è che il catetere venoso centrale sia subito rimosso e che l'esito definitivo della coltura sia assicurato in tempi rapidi.
<i>Candida albicans</i> fluco-S Paziente clinicamente instabile:	Echinocandina oppure amfotericina B in formulazione lipidica	
<i>Candida albicans</i> fluco-S Paziente clinicamente stabile:	Fluconazolo	Fondamentale per la scelta di fluconazolo è che il catetere venoso centrale sia subito rimosso.
<i>Candida</i> spp fluco-R	Echinocandina oppure amfotericina B in formulazione lipidica	Indipendentemente dal livello di gravità del paziente.
<i>Candida parapsilosis</i> fluco-S Paziente clinicamente instabile:	Amfotericina B in formulazione lipidica	
	Echinocandina	<i>C. parapsilosis</i> ha MIC sensibilmente più elevate di altre specie verso le echinocandine, ma la rilevanza clinica non è mai stata documentata. Molti esperti preferiscono pertanto le amfotericine.
<i>Candida parapsilosis</i> fluco-S Paziente clinicamente stabile:	Fluconazolo	Fondamentale per la scelta di fluconazolo è che il catetere venoso centrale sia rimosso quanto prima.

<sup>1</sup>In base alle raccomandazioni delle linee guida e ad altre opinioni di esperti documentate.

<sup>2</sup>In ognuna delle situazioni in tabella si intende che il paziente non sia portatore di devices diversi dal CVC. In casi diversi la scelta della molecola va individualizzata su singolo paziente così come il work up diagnostico.

<sup>3</sup>Per posologie vedi *tabella 5*.

<sup>4</sup>Livello di evidenza diverso per le echinocandine e per le amfotericine lipidiche nelle diverse linee guida: A1 per tutte le echinocandine in entrambe le linee guida internazionali, IDSA e ESCMID; B1 per amfotericina liposomiale (C11 amfotericina in complessi lipidici) per nelle linee guida ESCMID; A1 nelle linee guida IDSA (5,6). <sup>5</sup>UTI Unità di Terapia Intensiva.



delle tre diverse echinocandine è rappresentata dalle differenti caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche e metaboliche, i cui dettagli esulano dagli obiettivi di tale pubblicazione, e dalle indicazioni cliniche per cui i farmaci sono stati approvati, in virtù dei diversi studi condotti con i diversi

**Tabella 5 -** Posologie dei principali farmaci nella candidemia.

	Posologia <sup>1</sup>	Adeguamento posologico se insuff. renale	Adeguamento posologico se insuff. epatica	Evidenza ESCMID (SoR - QoE) <sup>2</sup>
Amfotericina B Liposomiale (L-AMB)	3 mg/kg/die	NO	NO <sup>3</sup>	B-I
Amfotericina B complessi lipidici	5 mg/kg/die	NO	NO	C-II
Fluconazolo	400–800 mg/die	SI <sup>4</sup>	NO <sup>5</sup>	C-I
Voriconazolo	Giorno 1: 2 x 6 mg/kg/die Dal giorno 2: 2 x 3 mg/kg/die	NO <sup>6</sup>	SI <sup>7</sup>	B-I
Anidulafungina	Giorno 1: 200 mg Dal giorno 2: 100 mg	NO	NO	A-I
Caspofungina	Giorno 1: 70 mg Dal giorno 2: 50 mg	NO	SI <sup>8</sup>	A-I
Micafungina	100 mg/die	NO	NO <sup>9</sup>	A-I

<sup>1</sup>In caso di funzioni renale ed epatica non alterate.

<sup>2</sup>Strength of recommendation - quality of evidence (vedi tabelle 6 e 7)

<sup>3</sup>Assenza di dati in merito.

<sup>4</sup>50% della dose se la clearance della creatinina è <50 ml/min. 100% della dose post-dialisi nei pazienti dializzati.

<sup>5</sup>Somministrare con cautela.

<sup>6</sup>Nella formulazione infusiva se GFR <50 ml/min vi è rischio di accumulo di ciclodestrina, pertanto tale formulazione non è raccomandata. Nessuna limitazione di utilizzo invece per la formulazione per os.

<sup>7</sup>Child-Pugh A e B: dose da carico immodificata, 50% della dose dal giorno 2. Child-Pugh C: non vi sono dati.

<sup>8</sup>Child-Pugh A: dose standard. Child-Pugh B: dose da carico immodificata, mg 35/die dal giorno 2. Child-Pugh C: non vi sono dati.

<sup>9</sup>Child-Pugh C: non vi sono dati.

**Tabella 6 -** Sistema di gradazione per il livello di raccomandazione delle linee guida IDSA.

Categoria, grado	Definizione
Forza della raccomandazione	
A	Buona evidenza per supportare una raccomandazione per o contro l'uso
B	Moderata evidenza per supportare una raccomandazione per o contro l'uso
C	Scarsa evidenza per supportare una raccomandazione.
Qualità dell'evidenza	
I	Evidenza da ≥1 trials controllati e randomizzati.
II	Evidenza da ≥1 trials clinici ben disegnati, senza randomizzazione; da studi di coorte o di caso-controllo, (preferibilmente da >1 centri); da multiple serie storiche; o da drammatici risultati da studi non controllati.
III	Evidenze da opinion di esperti, basate su esperienza clinica, studi descrittivi, o reports di consensus di esperti

**Tabella 7** - Sistema di gradazione per il livello di raccomandazione delle linee guida ESCMID.

Categoria, grado	Definizione
Forza della raccomandazione	
A	Forte raccomandazione d'uso
B	Moderata raccomandazione d'uso
C	Marginale raccomandazione d'uso
D	Uso non raccomandato
Qualità dell'evidenza	
I	Evidenza da $\geq 1$ trials controllati e randomizzati
II	Evidenza da $\geq 1$ trials clinici ben disegnati, senza randomizzazione; Da studi di coorte o di caso-controllo, (preferibilmente da $>1$ centri); da multiple serie storiche; o da drammatici risultati da studi non controllati
III	Evidenze da opinion di esperti, basate su esperienza clinica, studi descrittivi, o reports di consensus di esperti

farmaci (38, 39). Escludendo il trattamento della candidiasi invasiva del paziente adulto non neutropenico, indicazione che tutte le tre echinocandine condividono, ognuna si distingue formalmente per una serie di indicazioni specifiche. A tal proposito per i dettagli si rimanda alla *Tabella 8*.

Come previsto dalla letteratura scientifica, con livello di evidenza differente nelle linee guida europee rispetto a quelle americane, fluconazolo continua ad essere una opzione terapeutica. In ambito di criticità, come le UTI, fluconazolo è una scelta terapeutica prevista per *step-down therapy* nelle infezioni sostenute da ceppi fluco-S nei casi già stabilizzati clinicamente, solitamente da una terapia di prima linea basata su echinocandine.

In ambito internistico fluconazolo ancora oggi può rappresentare una opzione terapeutica di prima linea nella CI sostenuta da ceppi fluco-S, in casi selezionati caratterizzati da stabilità clinica ed in cui il CVC viene rimosso. In casi specifici il cui il CVC non sia rimovibile in tempi brevi, le raccomandazioni attuali sono quelle di utilizzare in prima linea una echinocandina o una amfotericina in attesa della rimozione, anche in caso di ceppi fluco-S ed indipendentemente dal livello di gravità clinica del malato, in virtù della dimostrata superiorità di tali farmaci nell'ambito della terapie di infezioni associate ai *biofilms* (58).

Le formulazioni lipidiche di amfotericina B, voriconazolo, e le terapie di associazione (comprendenti solitamente anche flucitosina) sono opzioni terapeutiche condivise da tutte le linee guida e *Consensus*, rappresentate soprattutto dalle raccomandazioni sulle forme di candidosi profonda, spesso entità cliniche più ostiche da trattare rispetto alla candidemia e che richie-

**Tabella 8** - Indicazioni cliniche in Europa delle diverse echinocandine<sup>1</sup>.

	Micafungina <sup>2</sup>	Caspofungina	Anidulafungina
Candidiasi invasiva			
Pazienti adulti	Si	Si	Si
Pazienti neutropenici	Si	Si	Si
Pazienti pediatrici	Si	Si	No
Neonati	Si	Si <sup>3</sup>	No
Proflassi in pazienti trapiantati di cellule staminali ematopoietiche o pazienti con neutropenia attesa $\geq 10$ giorni			
Pazienti adulti	Si	No	No
Pazienti pediatrici	Si	No	No
Neonati	Si	No	No
Candidiasi esofagea in pazienti adulti			
	Si	No	No
Terapia di salvataggio aspergilloso invasiva			
Pazienti adulti	No	Si	No
Pazienti pediatrici	No	Si	No
Terapia empirica della neutropenia febbrile			
Pazienti adulti	No	Si	No
Pazienti pediatrici	No	Si	No

<sup>1</sup>Valide solo in Europa fino alla data della stesura della presente pubblicazione; potrebbero essere modificate o ampliate in futuro alla luce degli studi clinici in fieri.

<sup>2</sup>“La decisione di utilizzare Micafungina deve tenere conto del rischio potenziale di sviluppare tumori epatici. Micafungina deve perciò essere usata solo se l'utilizzo di altri antifungini non è appropriato”, così recita la scheda tecnica. Da segnalare che il dato è emerso solo da studi su animali trattati con posologie di farmaco molto elevate. Tale limitazione all'utilizzo di micafungina è il risultato di un warning dell'EMA, non presente in aree geografiche regolamentate da diverse agenzie regolatorie sull'utilizzo dei farmaci.

<sup>3</sup>Dati clinici limitati nei neonati e lattanti.

dono sovente farmaci dotati di caratteristiche farmacologiche caratterizzate da alta diffusibilità nei tessuti. Schematicamente, tali forme cliniche di candidiasi possono avere patogenesi sia endogena che esogena, potendo essere il risultato di una candidiasi disseminata, ossia una candidemia che si complica con una localizzazione profonda, oppure secondarie ad inoculo diretto di *Candida* nel sito di infezione, nel caso di una infezione post-traumatica o post-chirurgica.

L'aspetto gestionale fondamentale di tali forme cliniche è la quasi costante necessità di un approccio terapeutico multi-disciplinare, in cui l'approccio medico spesso è complesso, in termini di necessità di monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci in talune condizioni cliniche e per taluni farmaci, ed in cui l'opera del chirurgo è spesso fondamentale nella eradicazione della infezione.

L'ambito delle candidosi profonde è argomento complesso, e le linee guida rappresentano sicuramente il primo riferimento nella gestione dei pazienti affetti da tale patologia (5-7). Per le forme cliniche più rare è inoltre essen-

**Tabella 9** - Principali forme cliniche di candidiasi profonda e cenni gestionali<sup>1</sup>.

Sito di infezione	Forme cliniche principali	Cenni di terapia antifungina <sup>2</sup>	Note
Apparato cardiovascolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endocardite su valvola native</li> <li>- Endocardite su valvole protesica</li> <li>- Infezioni di devices intracardiaci</li> <li>- Tromboflebite settica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Echinocandina</li> <li>- AmfoB lipidica +/- flucitosina</li> <li>- Fluconazolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Più spesso a patogenesi endogena, possibile anche esogena (post-chirurgica)</li> <li>- Spesso necessità di intervento cardiocirurgico e rimozione dei devices, se ragionevolmente fattibile.</li> <li>- Fluconazolo in terapia soppressiva cronica per i casi non operabili se il ceppo di <i>Candida</i> è sensibile</li> </ul>
Oculari	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corioretinite</li> <li>- Endoftalmite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voriconazolo</li> <li>- AmfoB lipidica</li> <li>- Fluconazolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Più spesso a patogenesi endogena, possibile anche esogena (post-chirurgica)</li> <li>- Necessario follow up stretto oftalmoscopico.</li> <li>- In caso di vitreite severa talvolta necessarie instillazioni intra-vitreale di amfo-desossicolato o vitrectomia.</li> </ul>
SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningite</li> <li>- Ascetti cerebrali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voriconazolo</li> <li>- AmfoB lipidica +/- flucitosina</li> <li>- Fluconazolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forme endogene nei neonati pretermine di basso peso.</li> <li>- Negli adulti quasi esclusivamente forme esogene (post-chirurgiche).</li> </ul>
Apparato urinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cistite</li> <li>- Pielonefrite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fluconazolo</li> <li>- AmfoB lipidica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La candiduria asintomatica nel paziente con catetere vescicale indica la rimozione del catetere o sostituzione, non indica terapia.</li> <li>- La candiduria con sintomi, con o senza catetere vescicale, è meritevole di approfondimento diagnostico, ed in assenza di diagnosi alternativa alla candidiasi la terapia potrebbe essere indicata.</li> </ul>
Apparato scheletrico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteomielite</li> <li>Artrite settica</li> <li>Infezione di protesi articolari</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voriconazolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quasi esclusivamente a patogenesi esogena.</li> <li>- Anche fluconazolo o amfoB in casi selezionati.</li> <li>- Spesso necessaria bonifica chirurgica nelle osteomieliti, sempre nelle artriti settiche. Rimozione delle protesi articolari. Se non fattibile, necessaria terapia soppressiva cronica.</li> </ul>

<sup>1</sup>Tratto da (7).<sup>2</sup>Sceita basata su diversi fattori, soprattutto: gravità clinica sistemica o locale, antimicogramma, eventuali intolleranze o tossicità farmacologiche, necessità di terapia medica di lungo corso.

ziale riferirsi anche alla letteratura scientifica, che è continuamente arricchita anche da *case report* e *case series* e che possono fornire informazioni aggiuntive ad un argomento in cui le conoscenze sono scarse (40-50).

La *Tabella 9* rappresenta una sintesi delle raccomandazioni più recenti provenienti dalla letteratura scientifica e dalla *Consensus* italiana (7) sulle principali forme cliniche di candidiasi invasiva.

### »» Follow-up clinico del paziente con diagnosi di candidemia (Tabella 10)

#### *Esame ecocardiografico*

Le linee guida sulla candidiasi invasiva indicano l'esecuzione di un esame ecocardiografico nel paziente con diagnosi di candidemia. Nonostante l'accordo generale su tale indicazione, non vi è uniformità e mancano indicazioni precise sul *timing* ideale di esecuzione, sulla tipologia di esame (trans-toracico o trans-esofageo) o sulla necessità di eseguire l'accertamento più di una volta.

Mentre le linee guida ESCMID raccomandano un ecocardiogramma trans-esofageo, altre fonti sono meno categoriche ed indicano la necessità di un esame ecocardiografico senza specificarne la metodica. Nella *Consensus* italiana sulla CI (ITALIC) l'indicazione a tale accertamento viene riservata a situazioni peculiari, ossia solo nel caso vi sia una candidemia persistente, definita come la persistenza di positività emocolturale dopo almeno quattro giorni di terapia antifungina adeguata in base all'antimicogramma e nonostante la rimozione del CVC, se presente alla diagnosi. Alla luce della segnalazione in letteratura di endocarditi da *Candida* "tardive", ossia insorte a distanza dalla diagnosi di candidemia e dopo la sospensione della terapia antifungina, nella *Consensus* italiana viene raccomandato un *follow-up* ecocardiografico sino a sei mesi dalla diagnosi di candidemia.

**Tabella 10** - Work up diagnostico della candidemia documentata, in medicina interna<sup>1</sup>.

Indagine	Note
Ecocardiogramma	Molti esperti raccomandano il trans-esofageo in prima battuta. Utile confronto con il cardiologo.
Emocolture in corso di terapia antifungina	È auspicabile che il CVC venga rimosso quanto prima se presente alla diagnosi. Riposizionamento solo in caso di necessità, in altra sede.
Esame del fondo dell'occhio	Non chiaro se debba essere ripetuto. Sicuramente va ripetuto nei casi dubbi o sospetti.
Ecodoppler venoso	A carico del distretto venoso dove era posizionato il CVC.

<sup>1</sup>Adattato da (6).

### ***Emocolture di controllo***

Dopo la diagnosi di candidemia devono essere eseguite emocolture di controllo durante la terapia antifungina sino a negatività documentata. Tutte le linee guida indicano che tale accertamento deve essere eseguito quotidianamente durante il trattamento, ma nella pratica clinica tale indicazione viene molto criticata in quanto l'esecuzione di emocolture ogni giorno può significare il prelievo di un notevole quantitativo di sangue, soprattutto in pazienti gravi, già sottoposti quotidianamente a plurimi prelievi ematici. L'esecuzione delle emocolture almeno ogni 48 ore pare pertanto ragionevole.

### ***Esame fondoscopico dell'occhio***

In tutti i pazienti con diagnosi di candidemia è indicato l'esame fondoscopico dell'occhio, alla ricerca di eventuale localizzazione corioretinica o endoftalmitica, anche nel paziente che non riferisce disturbi del *visus*. La necessità di ripetere o meno l'indagine non è ben chiarita, pertanto tale decisione è ragionevole che debba essere presa caso per caso, in relazione al livello di sospetto clinico. Mentre una candidemia fugace o subito responsiva a terapia antifungina raramente si complica con una localizzazione oculare, una candidemia persistente ha un rischio maggiore, e ancor più nel paziente compromesso non in grado di riferire eventuali disturbi del *visus*.

### ***Ecodoppler venoso***

Come per l'esame ecocardiografico non c'è accordo di raccomandazione su tale indagine diagnostica, ma il criterio della persistenza di candidemia nonostante terapia antifungina congrua potrebbe essere ragionevole, in quanto il riscontro di trombosi venosa non è infrequente in tale situazione clinica, con le ovvie ricadute in termini di scelta terapeutica, *follow up* clinico e soprattutto durata della terapia. Il sito da indagare in prima battuta è il distretto venoso sede del posizionamento del CVC, anche se rimosso.

### ***Rimozione del CVC (catetere venoso centrale), se presente alla diagnosi***

Nel paziente con candidemia e presenza di un CVC le linee guida concordano con la indicazione alla sua rimozione. In merito al *timing* della rimozione non sono date indicazioni, ma è ragionevole presupporre che debba essere eseguito appena possibile (51).

Nei pazienti portatori di cateteri venosi a permanenza spesso la rimozione non è eseguibile in tempi rapidi, pertanto le raccomandazioni più recenti indicano una terapia antifungina con farmaci attivi sul *biofilm*, almeno sino al momento della rimozione del *device*, quindi le echinocandine e le amfotericine, che d'altra parte rappresentano molto spesso il farmaco di scelta in linea generale per la loro maggiore attività antifungina (*Tabella 4*), criteri di scelta della terapia antifungina iniziale).

### »» Durata di trattamento e criteri di *step-down therapy*

La durata del trattamento di un episodio di candidemia è di 14 giorni a partire dal giorno della negativizzazione provata delle emocolture di controllo. Per le infezioni complicate, su *devices* non rimovibili, e nelle forme di candidiasi profonda la durata di trattamento è maggiore, in rapporto alla diagnosi d'organo ed allo specifico caso clinico.

Per *step-down therapy* si intende la semplificazione della terapia antifungina di prima linea (spesso una echinocandina, talvolta una formulazione lipidica di amfotericina B) verso un regime terapeutico basato su azoli, preferibilmente per via orale.

Tale approccio terapeutico è condiviso da tutte le linee guida sulla candidiasi negativa, sebbene non sia mai stato chiarito quale sia il *timing* ideale della semplificazione dopo la terapia di prima linea. Le ultime linee guida europee (ESCMID) indicano la semplificazione terapeutica dopo un tempo minimo di trattamento iniziale con echinocandina di 10 giorni, mentre le linee guida IDSA prevedono la possibilità di semplificare il trattamento dopo 5 giorni di prima linea terapeutica. Vista tale incertezza proveniente dalle principali linee guida, nelle raccomandazioni della *Consensus ITALIC* pubblicata si è optato per un criterio di *step-down* non standard ma variabile a seconda del caso clinico, in relazione alla considerazione di più fattori clinici, relativi al paziente, al sito di infezione ed al patogeno isolato. A maggior ragione in caso di localizzazione profonda di CI, in cui le tempistiche di trattamento non seguono le regole della candidemia ma tempi di trattamento *ad hoc* in base al tipo di localizzazione di infezione, e secondo le regole dettate dalle linee guida di trattamento.

In merito alla diagnosi di candidemia, quindi escluse le localizzazioni profonde di infezione, i criteri condivisi dagli esperti per poter praticare una *step-down* terapeutica, indipendentemente dal tempo di terapia di prima linea, sono i seguenti:

- miglioramento clinico e stabilizzazione delle condizioni cliniche generali;
- negativizzazione provata delle emocolture di controllo;
- sensibilità *in vitro* a fluconazolo o voriconazolo documentata all'antimicrogramma;
- possibilità di assumere la terapia per via orale e nessun deficit noto di assorbimento del farmaco;
- rimozione del CVC, se presente al momento della diagnosi.

Nel paziente con i criteri clinici elencati ma in cui l'assunzione della terapia per via orale sia difficile da praticare, uno *shift* di trattamento verso fluconazolo o voriconazolo per via infusiva rappresenta comunque un vali-

do approccio di *step-down* nel caso il regime terapeutico iniziale fosse una echinocandina o una formulazione lipidica di amfotericina B.

Il paziente che non migliora clinicamente nonostante terapia iniziale congrua in base all'antimicogramma e le indagini clinico-strumentali di routine risultano negative (emocolture di controllo, rimozione del CVC, ecocardio, *fundus oculi*, ecodoppler) va indagato clinicamente alla ricerca di eventuali diagnosi alternative alla candidiasi. Nel caso di un paziente che presenta persistente positività delle emocolture nonostante rimozione del catetere vascolare, indipendentemente dal fatto che vi sia stato un miglioramento clinico, vanno eventualmente ripetute le indagini strumentali di *routine* di localizzazione secondaria di candidiasi (*in primis* endocardite, endoftalmite, tromboflebite), e va individualizzata la diagnostica relativamente a nuovi sintomi d'organo qualora insorgessero, e che potrebbero indicare una localizzazione di infezione di difficile eradicazione con sola terapia medica sistemica.

Ovviamente i criteri gestionali del fallimento clinico non sono standardizzabili ma vanno individualizzati sullo specifico caso clinico in relazione alla infinita variabilità clinica di ogni singolo paziente. Particolare attenzione diagnostica deve essere riservata ai pazienti portatori di *devices* non rimovibili o di difficile rimozione, come i *devices* cardiaci (*pace-makers* o defibrillatori), le protesi valvolari cardiache, le protesi ed endoprotesi vascolari, le artroprotesi, in cui il fallimento della terapia antifungina potrebbe indicare una localizzazione di infezione a carico del *device*, condizione clinica potenzialmente non eradicabile se non con un approccio anche interventistico laddove eseguibile.

## »» Conclusioni

La candidiasi invasiva nelle sue diverse forme cliniche è ancora oggi una patologia di complessa e difficile gestione clinica. I *settings* classici e storici, quelli essenzialmente della terapia intensiva, della chirurgia generale e dei pazienti immunodepressi da tempo affrontano tale problematica in quanto ben nota e consolidata, ma è ormai chiaro dagli studi epidemiologici più recenti che tale patologia colpisce non raramente anche i pazienti internistici, in virtù della complessità sempre crescente di tale popolazione di pazienti. Se l'incidenza è ovviamente sensibilmente più bassa rispetto alle unità di Terapia Intensiva, il maggior numero dei casi di candidiasi invasiva sono infatti diagnosticati proprio nelle Medicine Interne (52-55).

A complicare ulteriormente il già difficile inquadramento clinico del paziente internistico con CI vi sono gli interessanti risultati di due lavori condotti in Italia. Un recente studio sull'analisi della mortalità della candidemia ha identificato nell'ambito delle candidemie precoci (definite come insorte



entro dieci giorni dal ricovero), un numero consistente di casi HCA (*health-care associated*), 21 casi su 183 candidemie precoci, ed un numero non trascurabile di casi comunitari, ossia insorti entro 48 ore dal momento del ricovero, 9 su 183. Lo studio ha confermato l'esistenza del problema, già riportato da altri studi, ma nella analisi della mortalità emerge, come ragionevolmente atteso, un tasso significativamente più elevato di terapia empirica iniziale inappropriata nelle candidemie precoci rispetto a quelle tardive (56).

Il secondo studio citato, molto recente, ha indagato l'eziologia infettiva del paziente cirrotico con infezioni del torrente ematico (BSI, *bloodstream infections*) all'ingresso in ospedale, in cui è stata evidenziata una incidenza di candidemia del 10% su un totale di 162 BSI (16/162), 15 causate da *C. albicans* ed una da *C. glabrata* sensibile a fluconazolo, configurando il paziente cirrotico pur in assenza di altri fattori di rischio come individuo *per se* a rischio di candidiasi invasiva (57). Il dato significativo di incidenza di candidemia in questa peculiare popolazione di pazienti fa riflettere sulle raccomandazioni terapeutiche classiche che provengono dalle linee guida internazionali sulla gestione delle complicanze infettive del paziente cirrotico, in cui la terapia empirica antifungina non viene contemplata. Tale pressoché inedita evidenza, sicuramente meritevole di ulteriori e future indagini epidemiologiche, aggiunge complessità ad una materia già difficile e complessa, configurando le Medicine Interne di stampo gastroenterologico ed epatologico come le unità operative mediche probabilmente a maggior incidenza di candidiasi invasiva, ed in cui il livello di sospetto clinico e di *skill* specifico dovrebbe essere particolarmente elevato.

## »» Bibliografia

1. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, et al. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E281-4.
2. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3640-5.
3. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 25-31.
4. Taur Y, Cohen N, Dubnow S, et al. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 184-90.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: 503-35.
6. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 18: 19-37.

7. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection*. 2014; 42: 263-79.
8. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl.) 7: 53-67.
9. Kullberg BJ, Verweij PE, Akova M, et al. European expert opinion on the management of invasive candidiasis in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1-12.
10. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16: 470-4.
11. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1284-92.
12. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What’s new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 808-19.
13. Eggimann P, Marchetti O. Is (1-3)-beta-D-glucan the missing link from bedside assessment to pre-emptive therapy of invasive candidiasis? *Crit Care*. 2011; 15: 1017.
14. Lain A, Elguezal N, Moragues MD, et al. Contribution of serum biomarkers to the diagnosis of invasive candidiasis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008; 8: 315-25.
15. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1-3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections-a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 1864-70.
16. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 654-9.
17. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, et al. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 750-70.
18. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, et al. Clinical performance of the (1,3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial *Candida* bloodstream infections. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18: 2113-7.
19. Koo S, Bryar JM, Page JH, et al. Diagnostic performance of the (1-3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1650-9.
20. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, et al. (1,3)-beta-D-Glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 521-6.
21. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994; 220: 751-8.
22. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26: 271-6.
23. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. Usefulness of the “*Candida* score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009; 37: 1624-33.
24. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 83-90.
25. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, et al. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60: 613-8.

26. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care. Medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20: 864-74.
27. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1739-46.
28. Hsu DI, Nguyen M, Nguyen L, et al. A multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 1765-70.
29. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 839-45.
30. Shah DN, Yau R, Lasco TM, et al. Impact of prior inappropriate fluconazole dosing on isolation of fluconazole-nonsusceptible *Candida* species in hospitalized patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3239-43.
31. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 2020-9.
32. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet.* 2007; 369: 1519-27.
33. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2472-82.
34. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1110-22.
35. Ha YE, Peck KR, Joo EJ, et al. Impact of first-line antifungal agents on the outcomes and costs of candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3950-6.
36. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 261.
37. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 883-93.
38. Glöckner A. Treatment and prophylaxis of invasive candidiasis with anidulafungin, caspofungin and micafungin: review of the literature. *Eur J Med Res.* 2011; 16: 167-79.
39. Spreghini E, Orlando F, Tavanti A, et al. In vitro and in vivo effects of echinocandins against *Candida parapsilosis sensu stricto*, *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis*. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 2195-202.
40. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, et al. *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88: 160-8.
41. Shoham S, Shaffer R, Sweet L, et al. Candidemia in patients with ventricular assist devices. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: e9-12.
42. Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest.* 2002; 122: 302-10.
43. Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al. Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: E99-109.
44. Nagao M, Saito T, Doi S, et al. Clinical characteristics and risk factors of ocular candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 73: 149-52.

45. Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 262-8.
46. Riddell J 4th, Comer GM, Kauffman CA. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: 648-53.
47. Hariprasad SM, Mieler WF, Holz ER, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122: 42-7.
48. Shah CP, McKey J, Spirn MJ, et al. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 466-8.
49. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, et al. Candida urinary tract infections-treatment. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: S457-66.
50. Slenker AK, Keith SW, Horn DL. Two hundred and eleven cases of Candida osteomyelitis: 17 case reports and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 73: 89-93.
51. Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, et al. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13: 788-93.
52. Kung HC, Wang JL, Chang SC et al. Community-onset candidemia at a university hospital, 1995-2005. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 355-63.
53. Gulia J, Aryal S, Saadlla H et al. Healthcare-associated candidemia: a distinct entity? *J Hosp Med* 2010; 5: 298-301.
54. Shorr AF, Gupta V, Sun XW et al. Burden of early-onset candidemia: analysis of culture-positive bloodstream infections from a large US database. *Crit Care Med* 2009; 37: 2519-26.
55. Sofair AN, Lyon GM, Huie-White S et al. Epidemiology of community-onset candidemia in Connecticut and Maryland. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 32-9.
56. De Rosa FG, Trecarichi EM, Montrucchio C, et al. Mortality in patients with early- or late-onset candidaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68: 927-35.
57. Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014; 61: 51-8.
58. Trecarichi EM, Tumbarello M. La terapia delle infezioni invasive da Candida nei pazienti internistici: ruolo del biofilm. *IPC*. 2014; 2: 22-31.



# Cancidas™ I.V.

caspofungin

*Prima della prescrizione, consultare il riassunto  
delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*

*Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici*

