

ipoc

Anno 3 · 1 · 2015

Periodico
di Attualità
sulla Clinica
e Terapia
delle Infezioni
Fungine

Infezioni nel Paziente Critico

a cura di
Francesco G. De Rosa



Anno 3 • Numero 1 • 2015

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

- » **Editoriale** **3**
Francesco Giuseppe De Rosa

- » **Epidemiologia
della candidemia
e della candidosi invasiva:
top three per il clinico** **5**
Lidia Dalfino

- » **Candidemia e candidiasi
invasiva: top three 2014
su microbiologia & biofilm** **22**
Maddalena Giannella, MD, PhD

- » **Candidemia
e candidosi invasive:
top three del 2014
in termini di trattamento** **31**
Massimo Crapis

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 2015 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.

Editoriale

Francesco Giuseppe De Rosa

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

Benvenuti alla lettura del primo numero di IPC del 2015. Abbiamo previsto tre contributi chiedendo agli Autori di scegliere tre articoli pubblicati nel corso del 2014 sull'epidemiologia, sulla microbiologia e sulla terapia delle candidemie e candidosi invasive (CI). Ritengo che il goal sia stato raggiunto e questo numero ci suggerisce delle considerazioni nei rispettivi àmbiti.

Nel primo articolo, Lidia Dalfino si sofferma su aspetti epidemiologici non unicamente intensivistici e sottolinea sia l'importanza del confronto di diverse realtà geografiche nella comprensione delle diverse specie di *Candida* in causa sia la crescente importanza di vari fattori di rischio per CI in ambiente internistico. Ci ricorda come non in tutti i lavori le variabili di sepsi grave e shock settico siano adeguatamente prese in considerazione e come la terapia iniziale appropriata sia difficile da implementare sul piano pratico, stante la vastità dei fattori di rischio, l'aspecificità del quadro clinico e l'assenza, al di fuori della Terapia Intensiva, di regole cliniche predittive o di score ad utilizzo pratico. Ci sono tanti dati riportati nei contributi spagnolo, brasiliano ed europeo commentati: emerge con forza anche il ruolo della stewardship, dei cateteri venosi centrali (CVC) e delle diverse infezioni endovascolari, argomenti dei quali ci siamo già occupati nei numeri precedenti.

Nel secondo articolo, Maddalena Giannella si sofferma sulle difficoltà di una standardizzazione diagnostica partendo dalla sostanziale bassa sensibilità delle emocolture ed esplorando, nei tre articoli scelti, l'utilità del beta-glucano in una popolazione di pazienti estremamente particolare come i trapiantati di fegato, i risultati dell'applicazione di una metodica come la nanotecnologia T2 magnetic resonance per la rilevazione di *Candida* in meno di tre ore da un campione di sangue ed infine uno studio sull'importanza del biofilm fungino. Questi tre articoli ci ricordano come il clinico sia alla continua ricerca di elementi diagnostici che consentano di aumentare la sensibilità e specificità diagnostica e come il progresso tecnologico possa essere adattato a tali neces-

sità. Ad esempio il dosaggio del beta-glucano in una popolazione di pazienti trapiantati di fegato bene si integra con la possibilità di tarare la durata della profilassi antifungina nei pazienti ad alto rischio, in una prospettiva di individualizzazione del rischio infettivo e delle strategie di profilassi e di terapia precoce.

Il terzo contributo di Massimo Crapis si basa sulla scelta di tre articoli “clinici” con particolare attenzione al lato terapeutico. Di rilievo il fatto che l’Autore si soffermi ancora sulla Consensus italiana con considerazioni personali ed un parallelismo rapido ma significativo con le linee guida europee ed americane. Ci sono dati sulla candidemia e CI “internistica”, sul contributo significativo di una popolazione di anziani sempre in aumento e sulle varie opzioni terapeutiche disponibili. Allorquando ci si confronta con il dato oggettivo di un frequente ritardo terapeutico in pazienti internistici con candidemia dobbiamo necessariamente ricordare come, a più riprese durante il ricovero ed anche precocemente rispetto al *range* temporale atteso di presentazione della CI, si presenti l’ipotesi di patologia invasiva da Candida nella diagnostica differenziale. Dal punto di vista della stewardship antimicrobica, penso che i fattori di rischio “internistici” vadano quotidianamente valutati nell’ottica di una riduzione delle probabilità di sviluppare una patologia opportunistica (gestione dei CVC ed entità e durata della terapia antibiotica concomitante), permettendo così di semplificare l’aspetto diagnostico e terapeutico precoce su sepsi, sepsi grave e shock settico. Il compito non è facile.

Iniziamo il 2015 con pochi stimoli sintetizzati da una letteratura scientifica ampia e validissima, ponendo umili basi per delineare la realtà quotidiana della candidemia e candidosi invasiva a 360 gradi, non solo in ambiente intensivistico.

Epidemiologia della candidemia e della candidosi invasiva: top three per il clinico

Lidia Dalfino

U.O Anestesia e Rianimazione II, A.U.O Policlinico, Bari

►► Premessa

La candidosi invasiva (CI) include uno spettro di patologie determinate da *Candida* spp. la cui espressione più frequente è la candidemia. Più di rado essa ha una localizzazione primitiva profonda, spesso addominale, che può associarsi o meno a candidemia.

Nel corso delle ultime due decadi la CI ha acquisito una importanza crescente nello scenario delle infezioni nosocomiali, mostrando una incidenza in progressivo aumento (1-5), parallelo ai progressi della ricerca scientifica. La crescente complessità delle procedure chirurgiche, l'aumentata intensità della immunosoppressione in ambito oncologico e trapiantologico, l'introduzione di sofisticate tecniche di supporto delle funzioni d'organo in ambito intensivistico, hanno contribuito ad allungare la sopravvivenza di pazienti colpiti da patologie un tempo a prognosi rapidamente infausta, ma ad alto rischio di contrarre infezioni da germi opportunisti, tra cui *Candida*.

A tutt'oggi, la candidemia è tra le infezioni del torrente circolatorio una di quelle a più alta mortalità (6-9) ed a più alta frequenza di inappropriata terapia (10). Sebbene colpisca pazienti di per sé ad alto rischio di prognosi infausta, è sempre più evidente come sull'*outcome* avverso della CI si possa incidere positivamente mediante il tempestivo avvio di una adeguata terapia antifungina.

Questo prevede la presenza di un alto indice di sospetto di infezione da *Candida* e la conoscenza delle specie di *Candida* con più alta probabilità coinvolte e del loro spettro di sensibilità agli antifungini, ostacolati l'uno dalla aspecificità delle sue manifestazioni cliniche e l'altra dalla lunga tempistica della diagnostica micologica colturale. Pertanto, oggi l'approccio più appropriato alla CI si fonda sulla stratificazione del rischio di infezione e sull'impiego di marcatori diagnostici non colturali (11). Tuttavia, se la CI è da

sempre confinata in specifici ambiti ospedalieri, come quello intensivistico, in cui le caratteristiche del paziente ad alto rischio di CI si vanno sempre più definendo (11), di recente è emerso che altri *setting* possono esserne colpiti. Inoltre, l'epidemiologia di *Candida* spp sta mutando, per un incremento delle forme da specie non-*albicans* (1), che peraltro mostrano una prevalenza relativa delle singole specie variabile a seconda del contesto considerato (12). Tali riscontri, oltre che importanza epidemiologica, hanno rilevanti implicazioni terapeutiche.

È proprio in quest'ottica che il contributo degli studi epidemiologici è indispensabile al clinico, fornendo dati aggiornati sui *setting* ospedalieri in cui la CI maggiormente si concentra, sulla distribuzione relativa delle specie di *Candida* coinvolte e sui fattori condizionanti la prognosi, al fine di adottare la strategia più efficace e di modificare in senso positivo l'*outcome* del paziente colpito da CI.

Recenti contributi della letteratura scientifica (13-17) hanno chiarito alcuni aspetti della epidemiologia della CI, consentendo l'analisi delle sue caratteristiche in contesti geografici diversi, in differenti *setting* clinici e con diversa metodologia di studio e fornendo al clinico importanti spunti per la gestione del paziente con CI sospetta o documentata.

Il contributo spagnolo. Lo studio CANDIPOP (13-15) è uno studio epidemiologico di popolazione guidato dal laboratorio, prospettico, osservazionale, multicentrico, di sorveglianza delle candidemie, condotto in Spagna dal 2010 al 2011 in 29 ospedali di 5 aree metropolitane (Barcellona, Bilbao, Madrid, Siviglia e Valencia) rappresentative del 20% della popolazione spagnola. Scopo dello studio è stato di definire l'incidenza di candidemia, la frequenza relativa ed il *pattern* di sensibilità ai farmaci antifungini delle specie di *Candida* coinvolte (13, 14) ed i fattori determinanti la prognosi a breve e lungo termine nei pazienti ospedalizzati (13). Una ulteriore analisi è stata dedicata ai pazienti ricoverati in Terapia Intensiva (TI) (15).

Il contributo brasiliano (16). Si tratta della analisi retrospettiva dei casi di candidemia identificati in 5 studi prospettici di sorveglianza epidemiologica guidata dal laboratorio ed insorti consecutivamente in pazienti ricoverati in 22 ospedali di terzo livello brasiliani, dal 2003 al 2012. Lo scopo è stato di valutare l'incidenza di candidemia, l'approccio terapeutico ed i determinanti prognostici della CI, mettendo a confronto i pazienti ricoverati in TI con quelli ospedalizzati in altri *setting*. Il periodo di osservazione è stato arbitrariamente suddiviso in due quinquenni (2003-2007 e 2008-2012), impiegati per valutare l'evoluzione nel tempo nella incidenza di candidemia, nell'approccio terapeutico e nell'*outcome* dei pazienti critici.

Il contributo europeo (17). Si tratta di uno studio di sorveglianza prospettico, multicentrico, osservazionale, guidato dal laboratorio, condotto

dalla Confederazione Europea di Micologia Medica (ECMM) dal 2006 al 2008 in 72 TI post-chirurgiche di 14 paesi europei ed avente l'obiettivo di definire le caratteristiche cliniche, l'epidemiologia ed i determinanti prognostici nel paziente critico chirurgico che sviluppa CI.

L'analisi dei dati emersi in merito ad incidenza della CI, caratteristiche demografiche dei pazienti in studio e fattori di rischio per CI, strategie terapeutiche adottate ed *outcome* dei pazienti, ha importanti implicazioni cliniche.

»» Candidemia e candidosi invasiva in cifre

L'epidemiologia della CI è stata oggetto di numerosi studi in tutto il mondo e l'ampia variabilità riscontrata nella sua incidenza annua, con oscillazioni comprese tra i 3 ed i 10 casi su 100.000 abitanti in Europa (13, 18-23) e tra i 5 ed i 26 casi su 100.000 abitanti negli Stati Uniti (24, 25), illustra la complessità dell'argomento.

I recenti contributi epidemiologici spagnolo (13), europeo (17) e brasiliano (16) confermano l'influenza del contesto geografico sulla incidenza della CI, evidenziando peraltro l'ampia variabilità inter-centro osservabile all'interno di una stessa area geografica. Se, difatti, negli anni 2010-2011 in Spagna la CI ha mostrato un'incidenza annua di 8,1 casi su 100.000 abitanti, oscillazioni nelle stime di incidenza comprese tra i 6 e gli 11 casi su 100.000 abitanti sono emerse tra aree metropolitane differenti (13). Sebbene le ragioni delle discrepanze tra aree geografiche anche limitrofe non siano state completamente chiarite, è verosimile che ad esse contribuisca una distribuzione variabile dei fattori predisponenti alla CI nelle popolazioni studiate, legata a differenze nelle caratteristiche demografiche e/o cliniche dei pazienti o a differenti attitudini gestionali tra realtà locali differenti. Un esempio tra tutti riguarda l'età dei pazienti. È noto che la CI mostra due picchi di incidenza, uno in età neonatale e l'altro in età avanzata. In Spagna (16), ad esempio, l'incidenza di CI risultava essere di 96,4 casi su 100.000 nei bambini al di sotto di 1 anno di età e di 26,5 casi su 100 000 negli adulti in età compresa tra i 71 e gli 80 anni.

Pertanto, la distribuzione relativa delle diverse fasce di età nei campioni esaminati è una delle ragioni della variabilità nella stima della incidenza della CI riscontrata nei diversi studi.

La stessa variabilità emerge peraltro anche nella analisi di *setting* clinici analoghi. Lo studio di sorveglianza europeo (17) mostra che negli anni 2006-2008 l'incidenza di CI nelle TI post-chirurgiche è stata di 9 casi su 1.000 ricoveri, con una variabilità inter-centro compresa tra i 3 ed i 28 casi (17). Analoghi studi condotti in ambito intensivistico portano a stime di incidenza di CI che possono variare da 0,5 ad 11 casi/1.000 ricoveri/anno

(26-31). A differenza degli studi di popolazione, gli studi riguardanti una determinata tipologia di pazienti, come i pazienti ricoverati in TI, riflettono il rischio presente *a priori* nella popolazione selezionata. Quest'ultimo, a causa di peculiarità gestionali che possono influenzare la selezione di *Candida spp* (politica antibiotica ed antifungina, gestione dei *devices* endovasali), può peraltro essere specifico dei centri in cui lo studio viene condotto, giustificando così le discrepanze di incidenza osservate in *setting* apparentemente analoghi.

Sicuramente informativo per la pratica clinica è il dato riguardante l'evoluzione temporale del fenomeno, come emerso nella esperienza brasiliana (16), che mostra un significativo incremento della incidenza della candidemia in TI (dal 44% al 51%) in un arco temporale di 10 anni. Simili trend in aumento della incidenza di CI nel tempo emergono in studi di popolazione condotti negli Stati Uniti, ove si è passati da un'incidenza annua di 3,65 casi su 100 000 abitanti nel 2000 (24) a 13,3 e 26,2 casi negli anni 2008-2010 (25). Anche in Italia, studi mono o multicentrici testimoniano il passaggio dell'incidenza annua di CI da 0,38 casi nel periodo 1997-1998 (32) a 1,19 (33) ed 1,79 casi su 1.000 ricoveri (34) negli anni 2008-2010. Come detto in precedenza, il dato verosimilmente riflette l'ampliamento del bacino di pazienti a rischio di infezioni fungine, frutto dei progressi della ricerca scientifica.

La CI mostra dunque un *trend* in incremento ed ha caratteristiche epidemiologiche strettamente legate al contesto locale e difficilmente mutuabili da altre esperienze. Poiché la conoscenza dei *setting* clinici a più alto rischio di CI è una tappa indispensabile per l'identificazione del paziente con CI sospetta, da sottoporre precocemente ad esami diagnostici ed eventualmente ad una tempestiva ed appropriata terapia empirica antifungina (11), è indispensabile che il clinico disponga di dati epidemiologici locali aggiornati, in termini sia di incidenza che di evoluzione temporale nei diversi *setting* ospedalieri.

»» Distribuzione della CI in ospedale: quali i pazienti ad alto rischio?

È noto che lo sviluppo di CI durante l'ospedalizzazione prevede la presenza di una vulnerabilità di base e l'esposizione a fattori di rischio aggiuntivo (1) (*Tabella 1*).

Rispetto a pazienti non a rischio al baseline, il paziente a rischio di CI ha una probabilità di sviluppare candidemia che raddoppia per ogni classe di antibiotici ricevuta, è 7 volte maggiore in presenza di un catetere venoso centrale (CVC), 10 volte maggiore in presenza di colonizzazione multifocale e 18 volte maggiore in caso di necessità di emodialisi (35). Poiché la TI

Tabella 1 - Condizioni predisponenti e fattori di rischio aggiuntivo per CI (1, 13, 15-17, 35).

Condizioni predisponenti	Fattori di rischio aggiuntivo
Neonati prematuri o di basso peso, anziani (>65 anni)	CVC, PiCC, catetere arterioso
Diabete, insufficienza renale	Emodialisi
Chirurgia addominale complicata, pancreatite acuta necrotizzante	Esposizione ad antibiotici
	Nutrizione parenterale totale
Trapianto di organo solido Trapianto di cellule staminali emopoietiche	Immunosoppressori (inclusi gli steroidi)
Neoplasie solide ed ematologiche	Colonizzazione multifocale
Degenza in TI	

CVC: catetere venoso centrale; PiCC: catetere venoso centrale ad inserzione periferica; TI: Terapia Intensiva.

spesso ospita pazienti appartenenti alle popolazioni ad alta vulnerabilità ed esposti a molteplici fattori aggiuntivi, il ricovero in TI rappresenta in sé un fattore di rischio indipendente per CI (35), come emerge dai tre studi epidemiologici esaminati (15-17), in cui si osserva un'alta incidenza dei fattori di rischio aggiuntivo noti, primi tra tutti la pre-esposizione ad antibiotici, la presenza di CVC, la nutrizione parenterale totale (NPT) e la colonizzazione da *Candida* (Tabella 2). In questi pazienti il prolungato supporto delle funzioni d'organo, associato alla pressione selettiva esercitata dagli antibiotici ad ampio spettro, favoriscono una progressiva colonizzazione della cute e delle mucose da parte di *Candida* spp, passaggio cruciale per lo sviluppo di infezione (11). Alterazioni della integrità fisica delle barriere cutanee e mucose da parte di CVC o cateteri venosi centrali ad inserzione periferica (PiCC), ferite chirurgiche, traumi, sono elementi patogenetici chiave di facilitazione del passaggio in circolo di *Candida* spp. Negli studi di sorveglianza sia spagnolo (15) che europeo (17), oltre la metà dei pazienti critici era colonizzato da *Candida* spp (Tabella 2) (15, 17) e nella quasi totalità dei casi la specie colonizzante era la stessa che causava la CI (17), supportando l'utilità dell'indice di colonizzazione come predittore precoce di CI (11).

La chirurgia addominale è un fattore di rischio noto per CI e nei tre studi esaminati (13, 15-17) tale dato emerge con chiarezza, essendo una caratteristica presente in oltre la metà dei pazienti chirurgici, anche al di fuori della TI (Tabella 2) (13, 16). Nel paziente sottoposto a chirurgia

Tabella 2 - Caratteristiche demografiche e fattori di rischio per CI negli studi epidemiologici spagnolo, brasiliano ed europeo (13-17).

Popolazione in studio	SPAGNA 2010-2011		BRASILE 2003-2012		EUROPA 2006-2008
	Generale N=752	Critici N=164	Non critici N=745	Critici N=647	Critici chirurgici N=763
Età mediana (IQR)	63 (43-75)	63 (49-74)	58 (18-97)	66 (18-97)*	63 (0-91)
Diabete	161 (21,4)	40 (24,4)	170 (22,8)	154 (24,4)	118 (15,2)
Neoplasie	257 (34,3)	33 (20,1)	283 (38)	174 (26,9)*	204 (26,7)
Insufficienza renale	194 (25,8)		217 (29,1)	262 (40,5)*	-
Trapianto	48 (6,4)	14 (8,5)	27 (3,6)	3 (0,5)*	26 (3,3)
Immunosoppressori ^a	168 (22,3)	65 (38,7)	336 (49)	398 (61,5)*	176 (22,6)
Pre-esposizione ad antibiotici ^a	699 (93,5)	164 (97,6)	653 (87,7)	622 (96,1)*	511 (78,4)
Pre-esposizione ad antifungini ^a	160 (21,3)	54 (32,1)	-	-	129 (16,5)
Azoli	117 (73)	36 (66,6)	108 (14,5)	102 (15,8)	100 (78)
Echinocandine	45 (28)	25 (46,3)	-	-	9 (7,1)
Catetere venoso centrale	581 (77,5)	162/166 (97,6)	591 (79,3)	605 (93,5)*	776 (96,6)
Ventilazione meccanica	188 (25)	120 (71,4)	120 (16,1)	480 (74,2)*	468 (60)
Terapie di sostituzione renale	-	39 (23,2)	118 (15,8)	183 (28,3)*	142 (18,2)
Chirurgia ^b	382 (50,8)	111 (66,1)	328 (44)	336 (51,9)*	763 (100)
Chirurgia addominale	211 (55,2)	60 (54)	189 (57,6)	194 (57,7)	401 (52,5)
Nutrizione parenterale totale	365 (48,5)	106 (63)	157 (21,1)	140 (21,6)	346 (44,4)
Colonizzazione da Candida	284 (37,9)	95 (56,5)	-	-	234 (30,6)

I dati sono espressi come numerosità assoluta (%) - IQR: range interquartile;

^anelle 2-4 settimane precedenti; ^bnei tre mesi precedenti; *p<0,05 vs gruppo non critici.

addominale complicata, la CI insorge per diretto passaggio di flora intestinale nel peritoneo e la candidemia è un evento a volte tardivo. Questo rappresenta peraltro l'unico ambito per il quale si dispone di criteri specifici di definizione di alto rischio di CI, rappresentati da ripetuti interventi di chirurgia addominale, perforazione del tratto gastro-enterico o deiscenza di anastomosi (soprattutto gastro-esofagea), in pazienti esposti ad uno o più dei fattori di rischio aggiuntivo (*Tabella 1*) (36).

Se in ambito intensivistico le già note caratteristiche del paziente ad alto

rischio di CI emergono con chiarezza nei tre contributi epidemiologici presi in esame (15-17), sono indispensabili alcune precisazioni in merito ad altri ambiti ospedalieri in cui la CI può rappresentare un problema. Difatti, nell'esperienza brasiliana (16) ed in quella spagnola (13) la CI ha riguardato pazienti ricoverati al di fuori della TI rispettivamente nel 52% e nel 81,7% dei casi. Dalla analisi del campione dello studio brasiliano (16), si evince che caratteristiche distintive di questi pazienti erano l'età meno avanzata e la presenza di uno stato di immunocompromissione conclamata legato a neoplasie, prevalentemente ematologiche, malattie autoimmuni, neutropenia, chemioterapia antitumorale, terapia con corticosteroidi ed altri immunosoppressori (Tabella 2) (16). Sebbene nello studio non vengano specificati i reparti di degenza dei pazienti, è verosimile ipotizzare che in molte realtà ospedaliere italiane pazienti con tali caratteristiche sarebbero assistiti in reparti di medicina generale o, meglio, specialistica (ematologia, oncologia, endocrinologia). Il dato richiama i risultati di recenti studi volti ad indagare la distribuzione della CI in ospedale, che evidenziano una allarmante presenza di pazienti con CI al di fuori dei reparti comunemente ritenuti ad alto rischio. Ad esempio, se in Italia negli anni '90 l'incidenza di candidemia nel paziente critico risultava essere di 100 volte superiore rispetto al paziente internistico e di 20 volte superiore rispetto al paziente chirurgico non critico (37), negli ultimi anni si è osservato un deciso incremento della incidenza di candidemia nel paziente ricoverato in medicina interna. A seconda delle casistiche, dal 39,7% (38) al 51,3% (39) al 67,6% (40) dei casi di candidemia insorta in ospedali italiani colpisce il paziente internistico. Tale aumento rispetto al passato sembra essere contestuale all'aumento del numero di ricoveri in questi reparti del cosiddetto anziano "fragile", ovvero di un paziente in età avanzata, con gravi patologie di base e multiple comorbidità (41, 42), spesso sottoposto a procedure invasive (CVC, Foley), terapie immunosoppressive (steroidi, anticorpi monoclonali) e nutrizione parenterale totale, tutti fattori di rischio aggiuntivo per CI. È importante sottolineare che a fronte di una gravità clinica e di una mortalità equiparabili o superiori a quelle del paziente ricoverato in TI, un trattamento precoce (<48 ore) ed appropriato veniva istituito solo nel 7,3% di questi pazienti (38).

Tuttavia, analoghi riscontri non emergono in altri contesti geografici. Da un recente studio multicentrico italo-spagnolo (43) emerge che se nei 3 centri italiani la maggior parte dei casi di CI si concentrava in medicina interna piuttosto che in TI (57% vs 16%, 67,8% vs 15,7%, 56,9% vs 12,9%), a Barcellona si osservava una equa distribuzione nei due setting (32%), mentre a Siviglia l'incidenza di CI in medicina era inferiore (28,4% vs 43,1%).

Quanto detto conferma che la distribuzione di *Candida* in ospedale sta mutando, ma sembra farlo con caratteristiche strettamente dipendenti dal contesto locale. Sebbene le ragioni di ciò siano da chiarire, è verosimile

che tra le principali vi sia la differente politica di assistenza sanitaria e di allocazione dei pazienti tra diverse realtà ospedaliere, che il clinico deve tener ben presente, al fine di evitare ritardi diagnostici o casi misconosciuti di CI. Poiché la strategia di approccio alla CI oggi raccomandata (44, 45) si fonda su una diagnosi precoce e sull'avvio tempestivo di una appropriata terapia antifungina, regole di predizione del rischio di infezione da *Candida* spp, che associno fattori di rischio clinici a marcatori surrogati e/o alla colonizzazione multifocale da *Candida*, analoghe a quelle proposte in ambito intensivistico (11), dovranno essere validate in altri settings a rischio di CI analogo, se non superiore a quello osservato in TI, come la medicina interna italiana. Questo anche al fine di migliorare la prognosi dei pazienti colpiti da CI.

»» Candidosi invasiva e candidemia: dai determinanti dell'outcome alla epidemiologia locale

La mortalità attribuibile alla CI è elevata e non ha mostrato significative riduzioni nel corso degli anni, sebbene essa oscilli entro un ampio *range*, compreso tra il 10% ed il 49% (6-9), verosimile espressione da un lato della difficoltà di stabilire con certezza se il paziente è deceduto *per* o *con* l'infezione fungina, dall'altro del contesto geografico e del setting considerato. In linea con tali considerazioni è il riscontro di un tasso di mortalità rispettivamente del 30% e del 52% nei pazienti ospedalizzati affetti da CI in Spagna (13) e Brasile (16), con punte del 47% (15) e del 70% (16) nei pazienti ricoverati in TI.

Molto più informativa è l'analisi dei predittori indipendenti di mortalità nel paziente critico affetto da CI (Tabella 3), che conferma come la prognosi di questi pazienti possa essere condizionata essenzialmente da tre elementi (46):

1. Gravità delle condizioni cliniche di base (età avanzata, APACHE II score, necessità di supporto respiratorio o renale o di nutrizione parenterale totale, immunodepressione).
2. Controllo della fonte di infezione (candidemia primaria, candidosi addominale, presenza di CVC, mancata rimozione delle linee endovasali).
3. Tempestivo avvio (entro 48 ore dalla prima emocoltura) di un trattamento antifungino appropriato per spettro di sensibilità e dose (13-17).

Sebbene la virulenza del micro-organismo infettante sia stata chiamata in causa come determinante della mortalità da CI (46), dallo studio di sorveglianza europeo (17) emerge che le specie associate a più alta mortalità

Tabella 3 - Predittori indipendenti di mortalità nei pazienti critici affetti da CI negli studi epidemiologici spagnolo, brasiliano ed europeo (15-17).

	OR	IC 95%
Spagna 2010-2011		
Mortalità precoce (<7 giorni)		
Candidosi addominale	8,15	1,75-37,9
APACHE II score	1,11	1,04-1,19
Terapia appropriata precoce e rimozione del CVC	0,27	0,08-0,91
Mortalità tardiva (7-30 giorni)		
Età	1,04	1,01-1,07
Candidemia primaria	2,51	1,06-5,95
Intubazione	7,24	2,24-23,4
Terapie di sostituzione renale	6,12	2,24-16,73
Brasile 2003-2012		
Età	1,03	1,01-1,05
Primo quinquennio di studio	2,49	1,22-5,08
Terapia steroidea	4	1,98-8,13
APACHE II score	1,05	1,01-1,09
Echinocandine in prima linea di terapia	0,20	0,07-0,58
Europa 2006-2008		
	HR	IC 95%
Età >60 anni	1,98	1,48-2,66
Esordio della CI in TI	2,10	1,31-3,37
Terapia steroidea	1,42	1,07-1,49
Mancato avvio di terapia antifungina	2,91	2,06-4,12
Nutrizione parenterale totale	1,38	1,06-1,8
Presenza di CVC	1,84	1,01-3,34
Mancata rimozione delle linee endovasali	1,55	1,08-2,23

OR: odds ratio; HR: hazard ratio; IC: intervallo di confidenza.

(rispettivamente del 58% e 44%) erano in realtà *C. krusei* e *C. glabrata*, specie definite a virulenza bassa o moderata (47). È verosimile ipotizzare che alla base di tale riscontro vi sia la chemio-sensibilità del patogeno, piuttosto che la sua virulenza. Nello studio europeo, le stesse specie di *Candida* erano quelle maggiormente responsabili delle CI ad esordio precoce, insorte entro 6-7 giorni dal ricovero in TI (17), ed un recente studio italiano ha mostrato

Tabella 4 - Caratteristiche cliniche, fonte della CI, distribuzione delle specie di *Candida*, prima linea di terapia ed outcome negli studi epidemiologici spagnolo, brasiliano ed europeo (13-17).

Popolazione in studio	SPAGNA 2010-2011		BRASILE 2003-2012		EUROPA 2006-2008
	Generale N=752	Critici N=164	Non critici N=745	Critici N=647	Critici chirurgici N=763
Onset time mediano (giorni) (IQR)	22 (13-39)	19 (12-34)	20 (0-159)	20 (0-188)	12 (0-190)
Sepsi grave o shock settico	240 (31,9)	98 (58,3)	-	-	-
Fonte della candidemia					
Primaria	423 (56,3)	93 (55,4)	-	-	637 (81,8)
Associata a catetere endovasale	258 (34,3)	58 (34,5)	-	-	-
Addome	25 (3,3)	10 (6)	-	-	-
Vie urinarie	40 (5,3)	2 (1,2)	-	-	-
Distribuzione di specie					
<i>C. albicans</i>	348 (45,4)	90 (52)	300 (40,3)	285 (44)	436 (54)
<i>C. parapsilosis</i>	191 (24,9)	41 (23,7)	162 (21,7)	111 (17,2)*	149 (18,5)
<i>C. glabrata</i>	103 (13,4)	22 (12,7)	68 (9,1)	64 (9,9)	111 (13,8)
<i>C. tropicalis</i>	59 (7,7)	10 (5,8)	140 (18,8)	141 (21,8)	49 (6)
<i>C. krusei</i>	15 (2)	7 (4)	21 (2,8)	16 (2,5)	20 (2,5)
Altre specie	50 (6,5)	3 (1,78)	22 (3)	12 (1,9)	41 (5,08)
Prima linea di terapia					
Echinocandine	203 (27,1)	84 (50)	33 (5,7)	52 (10,8)	125 (18,7)
Fluconazolo	346 (46,1)	60 (35,7)	395 (68,5)	295 (61,2)	402 (60)
LAmB	105 (14)	12 (7,1)	8 (1,4)	21 (4,4)	87 (13)
dAmB	-	-	106 (18,4)	106 (22)	-
Combinazione	17 (2,3)	3 (1,8)	-	-	-
No terapia	79 (10,5)	9 (5,4)	-	-	50 (6,5)
Mortalità precoce	93 (12,8)	27 (16,5)	-	-	-
Mortalità tardiva	220 (30,6)	77 (47)	389 (52,6)	450 (70,3)*	296 (38,8)

I dati sono espressi come numerosità assoluta (%) - IQR: range interquartile;

LAmB0: amfotericina B liposomiale, dAmB: amfotericina b desossicolato; *p<0,05 vs gruppo non-TI.

come la candidemia ad esordio precoce (≤ 10 giorni dal ricovero) si associ con più alta probabilità ad inappropriately della prima linea di terapia antifungina e sia un predittore indipendente di più alta mortalità (39).

Pertanto, gli studi presi in rassegna (13-17) riconfermano che l'unica strategia in grado di influire in misura sostanziale sulla prognosi dei pazienti critici affetti da CI consiste nella somministrazione precoce (entro 48 ore dal sospetto clinico e dal prelievo per la prima emocoltura) del farmaco antifungino appropriato per dose e spettro di sensibilità e nella precoce

rimozione della più probabile fonte di infezione in questi pazienti, ovvero il CVC. Gli stessi studi, tuttavia, mostrano come, sebbene l'efficacia di tale strategia sia ampiamente documentata (39, 48-52), il grado di aderenza ad essa nella pratica clinica sia ancora largamente subottimale. Nella recente esperienza spagnola (13), i pazienti ospedalizzati ricevevano un trattamento antifungino all'esordio della candidemia (prima emocoltura) solo nel 18% dei casi. Inoltre, nelle prime 48 ore dall'esordio un'alta quota di pazienti (43%) riceveva un trattamento antifungino non appropriato per dose (fluconazolo <400 mg/die per isolati sensibili) o per spettro di sensibilità (fluconazolo per isolati resistenti o per *C. glabrata* o *C. krusei*) o non riceveva affatto un trattamento antifungino.

Peraltro, lo studio di sorveglianza europeo (17) mostra che nel paziente critico chirurgico, nella metà dei casi addominale, la prima linea di terapia era in prevalenza (60%) rappresentata da fluconazolo. Tuttavia, tali studi riguardano periodi antecedenti alla divulgazione delle raccomandazioni europee (36, 44) che supportano l'impiego delle echinocandine come prima linea di terapia nel paziente critico con candidemia sospetta o documentata (44) e l'impiego delle echinocandine o della amfotericina B liposomiale nei pazienti critici con sospetta candidosi addominale (36).

Sebbene il livello di aderenza a tali standard risulti complessivamente basso, nello studio brasiliano (16) la valutazione comparativa dei 2 quinquenni di osservazione nei pazienti critici consentiva di evidenziare un significativo aumento dell'impiego delle echinocandine dal 2003 al 2012 (dal 5,9% al 18%), contestuale ad una significativa riduzione della mortalità (dal 76% al 61%) ed in Spagna (15) le echinocandine rappresentavano la classe di antifungini maggiormente impiegati (50%) come prima linea di terapia nel paziente critico (Tabella 4). Pertanto, è verosimile ipotizzare che studi futuri possano mostrare una maggiore appropriatezza nell'approccio alla CI.

La appropriatezza della terapia empirica antifungina è strettamente legata alle specie di *Candida* coinvolte ed al loro pattern di sensibilità ai farmaci antifungini che, come è noto, è specie-specifico. In linea generale, laddove *C. albicans* e *C. tropicalis* sono intrinsecamente sensibili a tutti gli antifungini impiegati per il trattamento della CI, *C. glabrata* ha una ridotta sensibilità e *C. krusei* è intrinsecamente resistente a fluconazolo.

Sebbene il 90-95% delle CI sia attribuibile a 5 specie di *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*) e *C. albicans* sia da sempre la specie più di frequente responsabile di CI, nelle ultime due decadi si è assistito ad un importante e progressivo incremento della CI da specie di *Candida* non-*albicans* (1, 25). I tre contributi epidemiologici presi in rassegna (13, 17) confermano tale riscontro. Se, difatti, la sorveglianza condotta nelle TI post-chirurgiche europee (17) ha nel complesso rilevato una lieve prevalenza di *C. albicans* sulle specie non-*albicans* (52%), nei più

Tabella 5 - Associazione tra fattori di rischio per CI e specie di *Candida non-albicans* (12, 14, 17, 55).

	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>
Neonati	✓			
Età avanzata (>65 anni)		✓		
CVC, PiCC	✓			
Età <65 anni	✓			
Nutrizione parenterale totale	✓			
Chirurgia addominale		✓		
Chirurgia extra-addominale	✓			
Trapianto di organo solido		✓		✓
Neoplasie solide		✓	✓	✓
Neutropenico onco-ematologico			✓	✓
Esposizione a steroidi			✓	✓
Esposizione a fluconazolo		✓	✓	✓
Esposizione ad echinocandine	✓	✓		

CVC: catetere venoso centrale; PiCC: catetere venoso centrale ad inserzione periferica.

recenti studi spagnolo (13, 15) e brasiliano (16) si osserva una distribuzione diametralmente opposta, con prevalenza delle specie non-*albicans* di *Candida* (Tabella 4).

Una delle principali ragioni chiamate in causa per giustificare tale *shift* verso le specie non-*albicans* di *Candida* è la pressione selettiva esercitata dal diffuso impiego di antifungini, specie di fluconazolo (Tabella 2), come emerge dallo studio brasiliano (16) in cui dal 2003 al 2012 si osserva un aumento di incidenza di CI in TI (dal 44% al 51%), attribuito ad un incremento di incidenza delle forme sostenute da *C. glabrata* (dal 7,8% al 11,1%), parallelo ad un aumento della esposizione agli azoli (da 11,6% a 22,3%). Analogamente, lo studio spagnolo (14) mostra che la CI è più di frequente sostenuta da *C. krusei* nei pazienti con storia di pregressa esposizione agli azoli (50% vs 15%) o da *C. parapsilosis* in caso di pre-esposizione ad echinocandine (12,4% vs 4%). L'esposizione ai farmaci antifungini è inoltre principale causa di selezione di resistenza in specie di *Candida* intrinsecamente sensibili e, sebbene la resistenza ai farmaci antifungini sia sempre stata considerata poco rilevante, negli ultimi anni il problema della ridotta sensibilità e della resistenza ai farmaci in isolati intrinsecamente sensibili ha iniziato a riguardare anche il mondo dei miceti. In effetti, nello studio spagnolo (14) la sensibilità complessiva a fluconazolo

risultava essere del 79,2%, in riduzione rispetto a casistiche analoghe. Il primo risvolto pratico di questa osservazione è che, oltre che l'identificazione di specie, è divenuto necessario eseguire di *routine* il test di sensibilità *in vitro* ai farmaci antifungini. Ma altre due importanti implicazioni cliniche emergono da tali riscontri. Essi sottolineano da un lato l'importanza del dato anamnestico della pregressa esposizione ai farmaci antifungini nella scelta empirica del trattamento antifungino (44, 45), dall'altro l'importanza di un oculato impiego dei farmaci antifungini e della necessità di implementazione di programmi di *stewardship* antifungina.

Sebbene nell'esperienza spagnola (14) la resistenza alle echinocandine risultasse estremamente bassa (<2%), la MIC₉₀ per *C. parapsilosis* risultava superiore rispetto alle MIC rilevate per le altre specie più frequenti. Tale riscontro avrebbe importanti implicazioni terapeutiche dal momento che all'avvio della terapia antifungina non si è a conoscenza della specie di *Candida* coinvolta. *C. parapsilosis* presenta un naturale polimorfismo del gene FKS1 responsabile delle più alte MIC per le echinocandine e i dati clinici presenti in letteratura non sembrano supportare l'ipotesi di una minore efficacia delle echinocandine su *C. parapsilosis*, rispetto a quella mostrata su altre specie di *Candida*. In una revisione di 5 studi clinici sulla monoterapia con caspofungina l'efficacia nelle infezioni da *C. parapsilosis* non differiva da quella mostrata nei confronti di altre specie non-*albicans* di *Candida* (53). Inoltre, una analisi post-hoc dello studio CANDIPOP (54) condotta su un campione di 190 pazienti con candidemia da *C. parapsilosis*, dei quali il 32,8% presentava fallimento clinico, ha dimostrato la assoluta ininfluenza su questo dell'impiego delle echinocandine in prima linea di terapia rispetto al fluconazolo.

Un altro fattore chiamato in causa per giustificare l'aumento delle CI da specie di *Candida non-albicans* è l'aumentata rappresentatività di alcuni tratti di vulnerabilità a CI e dei fattori di rischio aggiuntivo nei pazienti ospedalizzati (Tabella 5). I contributi epidemiologici spagnolo (14) ed europeo (17) mostrano che laddove l'età <1 anno, la presenza di cateteri endovasali, la chirurgia extra-addominale o il politrauma (17) espongono al rischio di CI da *C. parapsilosis* (14), l'età avanzata (>65 anni), le neoplasie solide e la chirurgia addominale complicata orientano verso una eziologia da *C. glabrata* (14, 17). Fattori di rischio specifici per specifiche specie di *Candida* sono stati identificati in vari studi epidemiologici (Tabella 5) (12, 55) e sono di indubbia utilità clinica per aumentare le probabilità di appropriatezza della terapia empirica antifungina.

Infine, differenze climatiche e/o demografiche (rappresentatività delle condizioni predisponenti) e/o nella pratica clinica (politica antibiotica ed antifungina, impiego dei CVC), influenzando la selezione di alcune specie di *Candida* nel microbioma dei pazienti, possono giustificare la specificità

geografica mostrata dalla distribuzione delle specie non-*albicans* di *Candida* (19, 31, 55, 56), che nei tre studi presi in esame (13, 15-17) viene riconfermata (Tabella 4), con prevalenza di *C. parapsilosis* al sud Europa (13-15, 17) ed in America Latina (16) e di *C. glabrata* in nord Europa (17). Tuttavia, sebbene si ritenga che sulle differenze nella frequenza relativa delle diverse specie di *Candida* possa influire il *setting* indagato (ospedale o TI), gli studi spagnolo (15) e brasiliano (16) mostrano che la distribuzione di specie nel paziente critico ricalca quella ospedaliera e confermano l'aumento di incidenza delle specie non-*albicans* di *Candida* anche in questo *setting* (15, 16).

»»» Conclusioni

In conclusione, la CI rimane una enorme sfida per il clinico, a causa dell'alta morbilità e mortalità a cui essa si associa. Un'alta variabilità delle sue caratteristiche epidemiologiche emerge in diverse aree geografiche, per diversi gruppi di età e per tipologia di pazienti. Inoltre, importanti variazioni nella distribuzione di specie ed una riduzione della sensibilità ad alcuni farmaci antifungini sono emerse negli ultimi anni.

Il dato certo è che la prognosi a breve termine della CI è migliorabile con misure appropriate. Pertanto, la conoscenza della epidemiologia locale è di estrema importanza per il clinico, nell'ottica di un trattamento antifungino precoce appropriato, finalizzato al miglioramento dell'outcome del paziente affetto da CI.

»»» Bibliografia

1. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16: 445-52.
2. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 73: 45-8.
3. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008–2009. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 561-6.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*. 2010; 36: 1-53.
5. Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Candida* spp. in the USA: specie distribution, clinical features and antifungal susceptibilities. *Int J Antimicrob Ag*. 2014; 43: 78-81.
6. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 634-43.
7. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 1172-7.

8. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 540-7.
9. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25: 628-33.
10. Shah DN, Yau R, Weston J, et al. Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2146-51.
11. 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.
12. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008; *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 323-31.
13. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, et al. On behalf of the CANDIPOP Project and GEIH-GEMICOMED (SEIMC) and REIPI. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: O245-54.
14. Guinea J, Zaragoza O, Escribano P, et al. On behalf of the CANDIPOP Project, GEIH-GEMICOMED (SEIMC), and REIPI. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011; *J Antimicrob Chemother.* 2014; 58: 1529-37.
15. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R. Impact of Therapeutic Strategies on the Prognosis of Candidemia in the ICU. On behalf of the Prospective Population Study on Candidemia in Spain (CANDIPOP) Project, Hospital Infection Study Group (GEIH) and Medical Mycology Study Group (GEMICOMED) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), and Spanish Network for Research in Infectious Diseases. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1423-32.
16. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period; *Intensive Care Med.* 2014; 40: 1489-98.
17. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 87e1-10.
18. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, et al. Candidemia in Norway: results from a nationwide study. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 1977-81.
19. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila V-J, et al. Secular trend in candidemia and use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 312.
20. 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: E343-53.
21. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20: 1149-55.
22. Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J Clin Microbiol.* 2013.
23. Ericsson J, Chrýssanthou E, Klingspor L, et al. Candidemia in Sweden: a nation-

- wide prospective observational survey. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E218-21.
24. 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.
 25. 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.
 26. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32: S87-91.
 27. 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.
 28. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, et al. *Candida albicans* versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg.* 2008; 106: 523-9.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. The ECCM Working Group on Candidemia. Epidemiology of candidemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECCM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 317-22.
 33. 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.
 34. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS ONE.* 2011; 6: e24198.
 35. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: S3-14.
 36. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 2092-106.
 37. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19: 602-7.
 38. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, et al. Candidemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E281-4.
 39. De Rosa FG, Trecarichi EM, Montrucchio C, et al. Mortality in patients with early- or late-onset candidemia. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 927-35
 40. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res.* 2014.
 41. Falcone M, Blasi F, Menichetti F, et al. Pneumonia in older frail patients: an up to date. *Intern Emerg Med.* 2012; 7: 415-24.

42. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, et al. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res*. 2014.
43. Bassetti M, Merelli M, Righi F, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Microbiol Infect*. 2013; 51: 4167-72.
44. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; 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.
45. 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*. 2012; 18: 19-37.
46. Arendrup MC. *Candida* and Candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J*. 2013; B4698.
47. Arendrup M, Horn T, Frimodt-Moller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal model. *Infection*. 2002; 30: 286-91.
48. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 150.
49. 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.
50. 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: 1724-32.
51. Ortega M, Marco F, Soriano A et al. *Candida* spp. Bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 5628.
52. 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.
53. Colombo AL, Ngai AL, Bourque M, Bradshaw SK, Strohmaier KM, Taylor AF, et al. Caspofungin use in patients with invasive candidiasis caused by common non-*albicans* *Candida* species: review of the caspofungin database. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 1864-71.
54. Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in *Candida parapsilosis* bloodstream infections: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 1413-21.
55. Lortholary O, Renaudt C, Sitbon K, et al. The french Mycosis Study Group. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units. (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med*. 2014; 40: 1303-12.
56. Pemán J, Cantón E, Miñana JJ, Florez JA, Echeverria J, Ortega DN, et al. Changes in the epidemiology of fungaemia and fluconazole susceptibility of blood isolates during the last 10 years in Spain: results from the FUNGEMYCA study. *Rev Iberoam Micol*. 2011; 28: 91-9.

Candidemia e candidiasi invasiva: top three 2014 su microbiologia & biofilm

Maddalena Giannella, MD, PhD

*Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Policlinico Universitario Sant'Orsola Malpighi, Bologna*

»» Introduzione

Negli ultimi anni sono stati pochi i progressi realizzati nella diagnosi delle più gravi e costose complicanze infettive tra i pazienti ospedalizzati, ovvero le infezioni fungine invasive. *Candida* spp. è tra le cause principali di infezione nosocomiale, in particolare tra i pazienti portatori di catetere venoso centrale (1, 2).

Nonostante la terapia antifungina, la candidemia si associa ad elevata mortalità, con tassi che possono superare il 40% (2, 3). Insieme al controllo tempestivo del focolaio di partenza, l'inizio precoce della terapia antifungina adeguata è un fattore determinante per migliorare la sopravvivenza dei pazienti con candidemia, specie tra coloro con sepsi grave e shock settico (4).

Le emocolture, attuale “*gold standard*” per la diagnosi di candidemia e candidiasi invasiva, anche quando realizzate con i più recenti sistemi automatizzati, hanno una bassa sensibilità (50%) per la diagnosi di candidiasi invasiva e, quando positive, tardano tra i 2 ed i 5 giorni per fornire l'identificazione e la sensibilità dell'agente causale (5). Tra le metodiche emergenti per la diagnosi di candidemia/candidiasi invasiva il MALDI-TOF consente di velocizzare l'identificazione del ceppo una volta che l'emocoltura diventi positiva, quindi è legato ai limiti di sensibilità della metodica colturale, mentre le metodiche molecolari, in particolare la PCR, non sono ancora standardizzate/bili per cui ad oggi sono scarsamente impiegate nella pratica clinica (6).

Uno dei test non colturali per la diagnosi di candidiasi invasiva più studiato ed utilizzato nella pratica clinica negli ultimi anni è la determinazione sierica del beta-D-glucano (BDG), un antigene panfungino della parete cel-

lulare. Oltre che nel paziente neutropenico, l'accuratezza del BDG per la diagnosi di candidiasi invasiva è stata analizzata principalmente in pazienti critici con patologie sottostanti mediche o chirurgiche (7, 8). Nei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva con patologia sottostante medica, in cui la prevalenza di candidiasi invasiva varia dal 5 al 10%, il BDG al cut-off di 80 pg/ml ha mostrato un valore predittivo positivo (VPP) ed un valore predittivo negativo (VPN) per la diagnosi di candidiasi invasiva rispettivamente del 72,2% e 98,7% (9). Nei pazienti critici con patologia chirurgica, ed in particolare chirurgia addominale complessa, in cui la prevalenza di candidiasi invasiva supera il 30-45%, il BDG al cut-off di 80 pg/ml è risultato meno accurato con VPP e VPN di 35-49% e 77-82%, rispettivamente (10, 11).

Ciò perchè il valore di 80 pg/ml in questa popolazione può essere espressione della mera colonizzazione da parte di *Candida* spp favorita dalla patologia addominale sottostante, o essere un falso positivo legato all'utilizzo concomitante di alcuni antibiotici o alla presenza di garze chirurgiche contenenti BDG (10, 11).

In questo setting, quindi, sarebbe necessario aumentare il cut-off del BDG a valori intorno a 200 pg/ml per avere maggiore accuratezza (10, 11). Un setting in cui la performance del BDG è stata poco studiata, ed in cui l'utilizzo di tale test potrebbe risultare molto utile per il rischio elevato di infezione fungina, la complessità del quadro clinico e l'importanza di una terapia precoce adeguata, è il trapianto di organo solido, ed in particolare il paziente sottoposto a trapianto di fegato.

Nel mese di dicembre 2014 è stato pubblicato su *Journal of Clinical Microbiology* il primo studio prospettico sull'utilizzo del BDG nella diagnosi di candidiasi invasiva nel paziente sottoposto a trapianto di fegato (12). Questo sarà il primo studio commentato di seguito.

Tra le metodiche più promettenti per la diagnosi rapida di candidemia vi è inoltre la nanotecnologia T2 magnetic resonance (T2MR), in grado di rilevare la presenza di *Candida* spp. in un campione di sangue in meno di 3 ore attraverso un processo di lisi, amplificazione e rilevazione di nanoparticelle supermagnetiche (13).

Tale tecnologia è stata impiegata per sviluppare una piattaforma automatizzata, T2Dx, al fine di poter essere applicata nella pratica clinica. Il test è stato già approvato dalla FDA e recentemente è stato pubblicato su *Clinical Infectious Diseases* il primo trial clinico sull'utilizzo della T2MR nella diagnosi di candidemia (14). Questo sarà il secondo studio commentato di seguito.

Infine, uno dei principali fattori di virulenza di *Candida* spp. è la capacità di produrre biofilm. Da qui il suo ruolo emergente nell'ambito delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria in pazienti che sono spesso, tempo-

raneamente o permanentemente, portatori di biomateriali. Infatti, è stato dimostrato che tra i pazienti con candidemia, il rischio che l'infezione sia sostenuta da ceppi in grado di produrre biofilm è maggiore in presenza di CVC, catetere vescicale e/o nutrizione parenterale (15).

La produzione di biofilm è un fattore indipendentemente associato a mortalità (16). Queste evidenze correlano con quanto detto all'inizio circa la rimozione precoce del focolaio infettivo, più frequentemente rappresentata dal CVC, in corso di candidemia come fattore associato a miglior outcome (4).

Tuttavia, la diagnosi di candidemia associata a CVC non è sempre facile. Le metodiche conservative, quali le emocolture differenziali di tempo, si sono dimostrate meno affidabili che nella diagnosi di batteriemia CVC correlata (17). Infatti, la metodica raccomandata con più enfasi dalle linee guida è la rimozione del CVC (18), ma ciò non è sempre possibile o realizzabile immediatamente.

Pertanto, una metodica che consenta di stabilire se il CVC è la fonte della candidemia senza la rimozione dello stesso potrebbe essere utile nella pratica clinica. Bouza et al. in un articolo pubblicato ad aprile 2014 su *Medical Mycology* hanno analizzato se la produzione di biofilm da parte di vari isolati di *Candida* spp dal sangue di pazienti con candidemia era predittiva o meno di candidemia CVC-correlata (19). Questo sarà il terzo studio commentato di seguito.

▄▄▄ CONTRIBUTION OF 1,3 BETA-D-GLUCAN TO THE DIAGNOSIS OF INVASIVE CANDIDIASIS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Levesque E. et al. J Clin Microbiol ahead of print on 17 December 2014

Obiettivo dello studio. Analizzare l'accuratezza di determinazioni seriate del BDG per la diagnosi di candidiasi invasiva nel paziente sottoposto a trapianto di fegato.

Metodologia. Studio prospettico monocentrico (Ospedale Henri Mondor, Francia), da gennaio a giugno 2013, su tutti i pazienti adulti ricoverati consecutivamente nell'unità di terapia intensiva dopo essere stati sottoposti a trapianto di fegato. Il protocollo di gestione del post-trapianto includeva una profilassi antifungina scelta sulla base dei fattori di rischio ed in accordo alle linee guida internazionali.

La durata della profilassi era di tre settimane. Come parte del protocollo di studio erano stati eseguiti settimanalmente prelievi per la determinazione del BDG e colture da tamponi superficiali per calcolare l'indice di colonizzazione da *Candida* spp, durante la degenza in terapia intensiva.

Risultati. Dei 56 pazienti trapiantati durante il periodo di studio, 4 furono

esclusi per mortalità precoce ed impossibilità ad eseguire il prelievo per il BDG. Nei 54 pazienti analizzati, l'indice di colonizzazione all'ingresso e durante la degenza in terapia intensiva risultò rispettivamente del 23% e 48% senza riscontrare differenza tra i pazienti che ricevevano o meno profilassi antifungina.

Sei episodi di candidiasi invasiva furono diagnosticati in 4 pazienti (8%). *C. glabrata* risultò la principale specie isolata sia nei casi di colonizzazione che nei casi di infezione.

Un totale di 242 campioni furono ottenuti per la determinazione del BDG, una media di 4.6 misurazioni per paziente. Non fu notata una correlazione tra l'indice di colonizzazione ed i valori di BDG, mentre la media del valore di BDG per i pazienti con candidiasi invasiva era significativamente più elevata tra i pazienti con candidiasi invasiva rispetto a coloro che non svilupparono infezione (285 vs 136 pg/ml, $p=0,02$). L'area sotto la curva ROC del BDG per la diagnosi di candidiasi invasiva fu di 0,72 (95%CI 0,63-0,81). Il cut-off discriminativo risultò 146 pg/ml con una sensibilità, specificità, VPP e VPN rispettivamente di 100%, 25%, 61% e 100%. Specificità e VPP risultarono 87% e 45%, rispettivamente, per due valori consecutivi di BDG maggiori o uguali a 146 pg/ml.

Il maggior numero di determinazioni falsamente positive (30%) fu rilevato per i campioni ottenuti durante la prima settimana post-trapianto. Nei pazienti che svilupparono candidiasi invasiva, il tempo medio intercorso tra l'inizio dei sintomi e la positività del BDG fu di 0 giorni (range -21 e +14 giorni). Dopo la diagnosi di candidiasi invasiva il picco massimo di BDG fu osservato dopo una media di 10 giorni. Inoltre, in tutti i pazienti si osservò un progressivo decremento del BDG dopo l'inizio della terapia antifungina ma con cinetica molto variabile.

Gli autori concludono che il BDG è uno strumento utile per escludere la diagnosi di candidiasi invasiva nel setting del trapianto di fegato grazie all'elevato VPN del test.

Suggeriscono di iniziare una terapia antifungina *pre-emptive* nei pazienti con due valori positivi consecutivi di BDG specie in presenza di un indice di colonizzazione elevato.

Personalmente, concordo con la prima conclusione ma non con la seconda. I criteri per l'inizio di una profilassi antifungina nel paziente sottoposto a trapianto di fegato sono stati ben descritti in letteratura ed applicati con successo nella pratica clinica (20-23).

Tuttavia, rimane da definire la durata ottimale della profilassi antifungina. Usando un test come il BDG, con un alto VPN, potremmo pensare di sospendere la profilassi antifungina in quei pazienti classificati ad alto rischio che presentino due valori consecutivi negativi del test durante il follow-up post-trapianto.

1

2 ■■■ T2 MAGNETIC RESONANCE ASSAY FOR THE RAPID DIAGNOSIS OF CANDIDEMIA IN WHOLE BLOOD: A CLINICAL TRIAL

Mylonakis E. et al. Clin Infect Dis advance access published in January 2015

Obiettivo dello studio. Validare la sensibilità e specificità della tecnica T2MR nella diagnosi di candidemia.

Metodologia. Arruolamento di tutti i pazienti adulti, ospedalizzati in 12 ospedali USA, dal 31 Luglio 2013 al 24 aprile 2014, in cui fosse necessario eseguire delle emocolture. Nei pazienti che acconsentivano di partecipare, oltre ai flaconi (aerobi, anaerobi) di emocolture venivano prelevati anche 3 campioni di sangue intero per l'analisi con T2MR.

In totale, furono analizzati i campioni (emocolture e sangue intero) di 1801 pazienti. Furono selezionati 300 campioni di sangue per essere preparati in accordo alla FDA. Di questi, 250 furono supplementati con concentrazioni variabili (<1 a 100 unità formanti colonie [UFC] /ml) di 5 specie di *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, e 50 furono usati come controlli negativi.

Il limite di rilevamento del sistema diagnostico fu definito come la più bassa concentrazione (UFC/ml) rilevata nel $\geq 95\%$ delle 20 repliche usando 2 ceppi per ogni specie di *Candida*.

I risultati del sistema diagnostico T2 *Candida* furono raggruppati in base al profilo di sensibilità antifungina: *C. albicans/C. tropicalis*, *C. glabrata/C. krusei*, e *C. parapsilosis*.

In parallelo alla determinazione T2Dx, le emocolture dei pazienti furono processate secondo le metodiche standard.

Risultati. La sensibilità globale della tecnica è stata del 91,1% con un tempo medio per l'identificazione a livello di specie di $4,4 \pm 1,0$ ore, variando dal 92,3% per *C. albicans/C. tropicalis*, 94,2% per *C. parapsilosis*, e 88,1% per *C. glabrata/C. krusei*. Il limite minimo di rilevamento del sistema è risultato di 1 UFC/ml per *C. tropicalis* e *C. krusei*, 2 UFC/ml per *C. albicans* e *C. glabrata*, e 3 UFC/ml per *C. parapsilosis*. La specificità globale è risultata del 99,4% con un tempo medio di risultato negativo di $4,2 \pm 0,9$ ore, variando dal 98,9% per *C. albicans/C. tropicalis*, 99,3% per *C. parapsilosis*, al 99,9% per *C. glabrata/C. krusei*. Nell'analisi per paziente, i valori complessivi di sensibilità e specificità sono stati del 91% e 98,1%, rispettivamente, con un VPP stimato del 72%-84% per una prevalenza di candidemia del 5%-10%, e rispettivi VPN di 99,5% e 99%.

Nei campioni analizzati prospettivamente (emocoltura, sangue intero) vi furono 4 pazienti con candidemia tutti positivi al T2Dx, e 31 casi discordanti (1,7%). In 2 di questi le emocolture furono positive ed il T2Dx ne-

negativo, negli altri 29 il T2Dx risultò positivo a fronte di emocolture negative. In quest'ultimo gruppo, un paziente aveva una candidiasi invasiva intra-addominale confermata dagli esami colturali intraoperatori, 4 erano colonizzati da *Candida* spp. in vari siti, i rimanenti erano tutti pazienti con molteplici fattori di rischio per candidiasi invasiva. La riproducibilità del test risultò del 98,5%.

Conclusioni. Questo primo studio clinico sulla performance di un test nanomolecolare per la diagnosi di candidemia rapida, accurata e diretta sul campione di sangue, rappresenta la potenziale opportunità di modificare negli anni futuri la gestione e la prognosi di questa emergente e grave complicanza infettiva. Dato il numero limitato di pazienti con candidemia presenti in questo studio, la sensibilità del T2MR dovrà essere stabilita attraverso ulteriori studi clinici, specie per stabilire se i casi discordanti con risultato positivo del T2MR ed emocolture negative siano dovuti ad una falsa positività del T2MR o, più probabilmente come ipotizzato dagli autori nella discussione, ad una falsa negatività delle emocolture (infatti i pazienti con emocolture negative e T2MR positivo avevano tutti dei chiari fattori di rischio per candidiasi invasiva).

►► IS BIOFILM PRODUCTION A PREDICTOR OF CATHETER-RELATED CANDIDEMIA?

Guembe M et al. Medical Mycology 2014; 52: 407-10

Obiettivo dello studio. Dimostrare se la produzione di biofilm da parte di ceppi di *Candida* isolati dalle emocolture di pazienti con candidemia è predittiva di infezione associata a CVC.

Metodologia. Analisi retrospettiva *in vitro* della produzione di biofilm, mediante piastre 96-well microtiter, da parte di 33 ceppi di *C. albicans*, 17 di *C. parapsilosis* e 4 di *C. glabrata* isolati dalle emocolture di 29 pazienti con candidemia CVC correlata e di 25 pazienti con candidemia non CVC correlata. La diagnosi di candidemia CVC correlata era stata definita come isolamento della stessa *Candida* spp. dalle emocolture e dall'esame colturale della punta del CVC. Dei 54 ceppi testati, 45 (83,3%) risultarono produttori di biofilm includendo: *C. albicans* 97%, *C. parapsilosis* 70,6% e *C. glabrata* 25%. Sensibilità, specificità, VPP e VPN della produzione di biofilm come predittore di candidemia CVC-correlata risultarono rispettivamente 75,9%, 16%, 51,2% e 36,4%. La proporzione di ceppi produttori di biofilm tra i pazienti con candidemia CVC-correlata e tra coloro con candidemia non CVC-correlata risultò 79,3% e 88% ($p=0,625$), rispettivamente.

Conclusioni. La maggior parte degli isolati da pazienti con candidemia sono produttori di biofilm, e questa caratteristica non è predittiva di in-

fezione CVC-correlata. L'elevata prevalenza della capacità di produrre biofilm tra gli agenti causali di candidemia, a prescindere se l'infezione sia associata o meno a dispositivo vascolare, sottolinea l'importanza nella scelta della terapia antifungina di optare per un farmaco attivo nei confronti del biofilm, echinocandine o amfotericina B liposomiale (24), specie nei quadri clinici più gravi.

»» Conclusioni

I lavori qui riportati sottolineano come negli ultimi anni ci sia stata una presa d'atto della scarsa sensibilità delle metodiche colturali standard, in particolare delle emocolture, per la diagnosi di candidiasi invasiva. Da qui una costante ricerca finalizzata ad ottimizzare le nostre capacità di identificare il paziente con candidiasi invasiva, sia attraverso scores di rischio clinico (es. Candida score) che attraverso test di laboratorio.

È noto come negli ultimi anni i laboratori di microbiologia stiano vivendo una profonda e costante rivoluzione dei processi diagnostici grazie all'introduzione di nuove metodiche rapide, altamente sensibili e specifiche, automatizzate e riproducibili.

Questo fenomeno ha interessato anche la micologia. Tra le nuove metodiche non colturali vi sono il beta-D-glucano ed il nuovissimo T2MR che, come riportato nei lavori commentati, si sono dimostrati potenzialmente molto utili per la diagnosi di candidiasi invasiva, anche in popolazioni ad alto rischio come quella del trapianto di organo solido. Il passo successivo, auspicabile a mio avviso, sarà di introdurre tali metodiche nella pratica clinica inserendole in algoritmi gestionali con lo scopo di governare la terapia antifungina, migliorare l'outcome dei pazienti ed essere costo-efficaci, ossia in programmi di "antifungal stewardship".

Per quanto riguarda la produzione di biofilm da parte di *Candida* spp., il clinico dovrebbe tener presente che si tratta di una capacità comune a varie specie di *Candida*, pertanto nel paziente critico e/o con presenza di corpi estranei è consigliabile sempre, quando possibile, rimuovere il corpo estraneo ed utilizzare; specie nella fase empirica iniziale, una molecola attiva anche nei confronti del biofilm.

»» Bibliografia

1. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1198-208.
2. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrysome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med.* 2014; 40: 1303-12.

3. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, 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.
4. Bassetti M, Righi E, Ansaldo F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 839-45.
5. 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.
6. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1240-8.
7. 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.
8. Leon 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.
9. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1->3)-beta-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care*. 2011; 15: R249.
10. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Ubeda A, Loza A, et al. 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.
11. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Fluckiger U, Siegemund M, et al. beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 1100-9.
12. Levesque E, El Anbassi S, Sitterle E, Foulet F, Merle JC, Botterel F. Contribution of (1,3)-Beta-D-Glucan (Bg) to the Diagnosis of Invasive Candidiasis after Liver Transplantation. *J Clin Microbiol*. 2014 Dec 17.
13. Neely LA, Audeh M, Phung NA, Min M, Suchocki A, Plourde D, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med*. 2013; 5: 182ra54.
14. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 Magnetic Resonance Assay for the Rapid Diagnosis of Candidemia in Whole Blood: A Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2015 Jan 12.
15. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 1843-50.
16. Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, Posteraro P, Losito AR, De Luca A, et al. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PLoS One*. 2012; 7: e33705.
17. Bouza E, Alcalá L, Muñoz P, Martín-Rabadán P, Guembe M, Rodríguez-Creixems M. Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal? *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: E129-35.
18. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O’Grady NP, et al. Clinical

- practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1-45.
19. Guembe M, Guinea J, Marcos-Zambrano L, Fernandez-Cruz A, Pelaez T, Munoz P, et al. Is biofilm production a predictor of catheter-related candidemia? *Med Mycol.* 2014; 52: 407-10.
 20. Silveira FP, Kusne S. Candida infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (Suppl. 4): 220-7.
 21. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., 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.
 22. Singh N, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13 (Suppl. 4): 228-41.
 23. Eschenauer GA, Kwak EJ, Humar A, Potoski BA, Clarke LG, Shields RK, et al. Targeted versus universal antifungal prophylaxis among liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2015; 15: 180-9.
 24. Ramage G, Robertson SN, Williams C. Strength in numbers: antifungal strategies against fungal biofilms. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 43: 114-20.

Candidemia e candidosi invasive: top three del 2014 in termini di trattamento

Massimo Crapis

Clinica di Malattie Infettive Azienda Ospedaliero - Universitaria
"S. Maria della Misericordia" di Udine

Introduzione

La candidemia e la candidosi invasiva (CI) rappresentano due tra le più importanti infezioni nosocomiali determinando elevati tassi di mortalità e morbosità, nonché incremento dei costi sanitari. Rappresentano infatti la quarta infezione nosocomiale negli Stati Uniti e la settima in Europa (1, 2). In letteratura sono disponibili molti dati epidemiologici e terapeutici inerenti candidemia e candidosi invasiva in pazienti ematologici, ricoverati in Terapia Intensiva o sottoposti ad interventi di chirurgia addominale (3, 4). Tuttavia molti meno dati sono reperibili sulla popolazione anziana nella quale l'incidenza appare in continua ascesa in relazione all'elevato numero di fattori di rischio: lunghi tempi di ospedalizzazione, complessità ed invasività delle cure (in particolare con utilizzo di *devices* intravascolari temporanei o a permanenza), aumento della colonizzazione oro-faringea da *Candida* spp conseguente l'assunzione di terapia antibiotica (5). In effetti i più recenti lavori testimoniano un netto incremento dell'incidenza di candidemia e candidosi invasiva nei reparti di Medicina Interna ove, è ovvio, si concentra la maggior parte dei pazienti anziani (6, 7). Peraltro, analizzando i dati di mortalità, emerge un altro elemento peculiare ovvero che proprio i reparti di Medicina Interna rappresentano i reparti a più elevata mortalità (8) anche nei confronti dei reparti di ICU ed ematologia ove statisticamente sono ricoverati i pazienti più critici. Una chiave di lettura di tale dato potrebbe essere rappresentata dall'approccio alla terapia antifungina. Sempre più lavori si concentrano sul fatto che gli aspetti cruciali in merito all'*outcome* dei pazienti riguardano la tempestività di avvio e l'adeguatezza della terapia (9, 10).

Proprio a tal proposito alcuni lavori recenti dimostrano come nei reparti di medicina interna il ritardo nell'avvio della terapia antifungina dalla positivi-

tà delle emocolture ed il relativo elevato tasso di mortalità rappresentino una problematica (7). Alla luce di quanto riportato, l'aspetto più critico pertanto è rappresentato da un adeguato e tempestivo approccio terapeutico.

»» Revisione della letteratura

Valutando quanto pubblicato nel 2014 sul tema inerente il trattamento di candidemia e candidosi invasiva, si repertano lavori di alto profilo e di potenziale grande impatto sulla pratica clinica. In particolare ci soffermeremo sui tre lavori che si sono distinti rispetto agli altri.

Ad aprile 2014 sono apparsi i risultati del consensus di esperti italiani sul tema del trattamento di candidemia e CI (11). Proprio tale lavoro merita la prima menzione tra le pubblicazioni del 2014 in quanto rappresenta una sintesi ragionata e calata nella realtà pratica delle principali linee guida in merito, ovvero le linee guida IDSA (12) ed ESCMID (13), rappresentando così uno strumento di grande utilità per quanti si occupano di tali problematiche nella vita di tutti i giorni.

Tale *Consensus* pone indubbiamente l'accento sul ruolo delle echinocandine come cardine nel trattamento di candidemia e CI. Tale preferenza viene motivata alla luce dell'attività fungicida, dell'azione nei confronti delle *Candida* che formano biofilm, nei confronti delle *Candida* resistenti agli azoli, del favorevole profilo di tollerabilità e delle poche interazioni farmacologiche. Tutte caratteristiche che le distinguono in maniera significativa rispetto agli azoli, in particolare a fluconazolo che invece le linee guida IDSA del 2009 ponevano sullo stesso piano delle echinocandine. Differenze significative in termini di *outcome* tra pazienti inizialmente trattati con echinocandine rispetto a fluconazolo sono confermate da vari studi (14, 15). Non vengono espresse nel *Consensus* preferenze in termini di scelta tra le diverse echinocandine e viene consigliato di scegliere in base alla propria esperienza personale tenuto conto delle differenze in termini di PK/PD. Un'alternativa accettabile, seppure più costosa e meno maneggevole, è rappresentata da amfotericina B in formulazione lipidica (liposomiale o in complessi lipidici) o, in secondo luogo, voriconazolo. Sconsigliato ormai l'utilizzo di amfotericina B desossicolato per gli effetti collaterali da cui è gravata. Una differenza importante, invece, rispetto alle linee guida ESCMID è rappresentata dalla "riabilitazione" del fluconazolo in termini di *de-escalation therapy*. Se infatti le linee guida ESCMID consigliavano di eseguire comunque 10 giorni di terapia con echinocandine, il consensus ITALIC considera fluconazolo un'alternativa accettabile alle echinocandine in caso di pazienti in condizioni cliniche stabili ed a fronte di isolamento di *Candida* sensibile agli azoli. La durata di trattamento della candidemia è identificata in 14 giorni dopo la prima emocoltura negativa con necessità pertanto di eseguire emocolture

una volta al giorno. La terapia della CI con localizzazione profonda potrebbe necessitare invece di tempi di terapia più lunghi.

Proprio per quanto riguarda alcuni tipi particolari di infezione localizzata sempre il consensus ITALIC offre importanti indicazioni nei confronti delle infezioni caratterizzate dalla formazione di biofilm. Tali infezioni rappresentano un aspetto di grande interesse alla luce del sempre più ampio ricorso a procedure operative che implicano il posizionamento di *devices* intravascolari. Peraltro va considerato che la *Candida* rappresenta uno tra i patogeni che produce maggiormente biofilm e, proprio grazie a questa proprietà, presenta spiccate caratteristiche di adesività ai *devices* intravascolari. A tal proposito il *Consensus* ITALIC ribadisce con forza un concetto già enfatizzato dalle linee guida ESCMID ovvero la necessità di rimozione del materiale protesico intravascolare come unica opzione in grado di assicurare una reale eradicazione dell'infezione. A supporto di ciò vi sono studi recenti che sottolineano l'impatto determinante della rimozione del materiale protesico sull'outcome delle infezioni invasive da *Candida* (16-18). Nei casi in cui non risulti possibile rimuovere il *device* o la rimozione debba essere differita per vari motivi, il *Consensus* ITALIC indica le echinocandine come terapia di scelta o, in alternativa amfotericina B liposomiale o in complessi lipidici, proprio per l'azione anti-biofilm che tali farmaci esplicano, contrariamente agli azoli che invece non possiedono questa proprietà (19). Poco lo spazio che gli esperti trovano per la *lock-therapy*, a causa delle poche evidenze in letteratura, in quei selezionati casi in cui un catetere venoso centrale non possa essere rimosso. Anche in tali casi comunque dovrebbe essere utilizzata un'echinocandina. Altro tipo di candidiasi invasiva, ove è sempre la formazione di biofilm ad essere cruciale, è rappresentata dall'endocardite da *Candida*. In tale contesto l'associazione "storica" tra amfotericina B liposomiale e flucitosina è stata sostanzialmente superata dalle echinocandine ed in particolare da caspofungin, in quanto rappresenta l'echinocandina con il maggior numero di pubblicazioni scientifiche a riguardo (20, 21).

Un contesto in cui le echinocandine non rappresentano un'opzione terapeutica valida, che pertanto risultano controindicate, è quello delle infezioni del sistema nervoso centrale ed infezioni intraoculari. In questi casi infatti è da preferire in generale un azolo (fluconazolo se accertata la sensibilità, voriconazolo nel caso in cui sia documentata una resistenza a fluconazolo) o, in seconda battuta, amfotericina B liposomiale con tempistiche che non sono ben definite. In tale tipo di infezione, infatti, risulta cruciale la capacità di un farmaco di attraversare la barriera emato-encefalica e le echinocandine non possiedono tale caratteristica (22).

Alcune questioni affrontate dal consensus ITALIC ma lasciate volutamente aperte sono state in particolare le indicazioni in merito alla terapia di combinazione, soprattutto in caso di infezioni localizzate e profonde (es. endo-

carditi o peritoniti). Non viene presa una posizione neppure nei confronti dell'eventuale beneficio dall'aumento di posologia delle echinocandine. Altra questione aperta è la tempistica di *de-escalation* a fluconazolo anche se, come sopra riportato, più che di tempistiche si dovrebbe parlare di condizioni cliniche del paziente con possibilità di semplificazione della terapia una volta risolte le condizioni di criticità clinica.

Il 2014 è stato anche l'anno di pubblicazione di un articolo che riguarda uno studio prospettico multicentrico su candidemia e CI in Terapia Intensiva (ICU) che ha coinvolto le 5 aree metropolitane più importanti della Spagna (Madrid, Barcellona, Siviglia, Bilbao e Valencia) da maggio 2010 ad aprile 2011 (23). Tale studio ha raccolto un totale di 168 episodi di candidemia. L'interesse è pertanto rappresentato dalla numerosità dei casi riportati il che permette di eseguire numerose speculazioni in merito. Nel 58,3% dei casi la candidemia si è manifestata sotto forma clinica di sepsi grave o shock settico. In relazione al trattamento emerge che in circa il 50% dei pazienti il trattamento è stato avviato con un'echinocandina, (tutto sommato un dato inferiore a quanto atteso in base alle linee guida dal momento che il 58% dei pazienti aveva una sepsi grave/shock settico), il 35,7% con fluconazolo e il 7,5% con amfotericina B liposomiale. Nel 5,4% non è stato avviato alcun trattamento mirato. In realtà il dato di maggiore interesse, riportato dall'articolo in questione, è rappresentato dalla tempistica di avvio del trattamento rispetto all'insorgenza di candidemia. Risulta infatti abbastanza eclatante, considerando che si trattava di pazienti ricoverati in Terapia Intensiva, il fatto che nel 53,6% dei 168 episodi la terapia antifungina è stata avviata ben più di 48 ore dopo l'effettivo inizio dell'episodio di candidemia. Dati di *real life* ben lontani da quanto auspicano i maggiori lavori di letteratura (9).

Tra i tipi di *Candida* isolati va rilevato che il 52% era rappresentato da *C. albicans* e tra le non-*albicans* quella maggiormente rappresentata era *C. parapsilosis*. Complessivamente la resistenza a fluconazolo è stata del 20,8%. Anche la rimozione precoce (entro le 48 ore) dei *devices* intravascolari (CVC) è avvenuta solo nel 47,5% dei casi. Tali elementi combinati insieme, ovvero l'avvio precoce (<48 ore) di terapia antifungina adeguata e la rimozione precoce (<48 ore) di CVC, si sono dimostrati significativi rispetto alla mortalità a 30 giorni sia all'analisi univariata (OR 0.26 CI 95% 0.08-0.78 p 0.017) che a quella multivariata (OR 0.27 CI 95% 0.08-0.91 p 0.035). Interessante notare che invece singolarmente, la terapia antifungina adeguata e la rimozione precoce di CVC, non si sono dimostrati significativi all'analisi univariata. La mortalità cumulativa dello studio è stata del 16,7% come mortalità a 7 giorni, 47% come mortalità a 30 giorni. Questo importante lavoro focalizza pertanto l'attenzione su due concetti chiave ovvero l'avvio precoce di terapia antifungina meglio se con un'echinocandina, soprattutto

nei pazienti critici, e la rimozione precoce del CVC. Soprattutto quest'ultimo fattore è in linea con ciò che anche altri lavori evidenziano (24, 25) come comunque si è rilevato anche in precedenza (17).

L'ultimo spunto degno di rilievo che emerge dalla revisione della letteratura del 2014 riguarda il tema dell'"*antifungal stewardship*". Questo concetto articolato e complesso deriva direttamente da quello più noto e diffuso ormai da tempo di "*antibiotic stewardship*" che si è reso necessario a fronte del dilagare delle resistenze batteriche (26, 27). Fino a poco tempo fa non aveva particolarmente senso parlare di "*antifungal stewardship*". Tuttavia tale problematica è diventata di estrema attualità a fronte della nuova epidemiologia, ovvero con la circolazione di ceppi di *Candida* azolo-resistenti ed ancor più recentemente echinocandine-resistenti (28) ovviamente correlati all'aumentare delle terapie antifungine eseguite, a loro volta conseguenza dell'incremento dei casi complessivi di candidemia e CI e di pazienti a rischio di esse. Tra i numerosi lavori usciti su tale tema nel 2014 (29, 30), risulta degno di maggior considerazione quello uscito su JAC da parte del gruppo di Madrid (31).

Gli autori che lavorano all'ospedale universitario di Madrid, che conta un totale di 1550 posti letto, hanno condotto un'osservazione sulla prescrizione prospettica di antifungini in 100 pazienti nel periodo tra dicembre 2010 a gennaio 2011. Sono stati valutati criticamente le indicazioni, le tempistiche e le scelte di tali terapie. Dall'analisi condotta è emerso che il 42% delle terapie sono state prescritte in reparti medici, il 25% nei reparti emato-oncologici, il 21% in ICU, il 12% in chirurgia. Tale dato conferma quanto già sottolineato in relazione al fenomeno di incidenza di questo tipo di infezioni nei reparti di medicina, contrariamente a quanto si potrebbe credere (6-8). Analizzando poi l'intento con cui veniva intrapresa la terapia antifungina, gli autori hanno rilevato che nel 42% si trattava di terapia empirica, 20% terapia *pre-emptive*, 15% terapia profilattica, 20% terapia mirata, 3% non definibile. Il farmaco più utilizzato è stato fluconazolo (58,3%), seguito da caspofungin (14,2%), micafungin (9,5%), amfotericina B liposomiale (4,7%), voriconazolo (3,9%) e posaconazolo (3,9%). Ciò che comunque sorprende è il fatto che fluconazolo sia stato scelto in maniera preponderante sia nei casi di terapia empirica (78%) che *pre-emptive* (70%). Analizzando l'adeguatezza di terapia gli autori rilevano un tasso di inappropriata complessiva (in particolare per scelta della molecola o dosaggio o durata della terapia) del 57%. Dato ancora più interessante è che la terapia è stata giudicata inappropriata nel 78% delle terapie empiriche e nel 50% delle terapie *pre-emptive*. Tutti questi aspetti confermano quanto già affermato in merito alla necessità di maggior aderenza alle linee guida soprattutto in ambito internistico in quanto sono proprio questi i principali motivi che contribuiscono a rendere

la candidemia e la CI delle patologie ad elevata mortalità (10). In aggiunta gli autori hanno anche valutato l'aspetto di farmaco-economia analizzando i costi legati alle terapie antifungine eseguite. Le conclusioni sono state che, su una spesa reale complessiva di € 219.364 (€ 2.194 per paziente), se le prescrizioni fossero state in accordo con le linee guida, si sarebbe assistito ad un risparmio complessivo di € 50.536.

Non trascuriamo il fatto che l'osservazione era limitata ad un mese; perciò se arbitrariamente moltiplicassimo tale cifra per dodici mesi si assisterebbe ad un risparmio annuo notevole. In tempi di *spending review* anche questo aspetto non deve essere trascurato.

In sintesi, questo lavoro seppur con i limiti di essere stato condotto per un periodo limitato ed in un unico centro ha permesso comunque di rilevare quanta necessità ci sia di ottimizzare la gestione della terapia antifungina nei confronti di patologie come la candidemia e la candidiasi invasiva. Se questo è quanto emerso in un centro di terzo livello come l'ospedale universitario di Madrid, è realistico pensare che lo scenario sia ben peggiore in centri meno specialistici. Tale studio pertanto rappresenta un primo passo verso la consapevolezza della necessità di incrementare le conoscenze e, soprattutto, le competenze in tema di infezioni fungine invasive.

»» Conclusioni

Da quanto sopra riportato emergono due aspetti. Da un lato appare chiara la necessità di uniformare gli atteggiamenti terapeutici al fine di migliorare la prognosi di due grandi problematiche, candidemia e CI, gravate ancora da una troppo elevata mortalità. Dall'altro, in maniera più consolatoria e costruttiva si può affermare che alcuni lavori pubblicati nel 2014 hanno il merito di fornire degli strumenti terapeutici e gestionali che promettono di migliorare sensibilmente la pratica clinica, ovviamente qualora vengano messe in pratica le misure suggerite. In particolare le conclusioni che la *Consensus ITALIC* ha elaborato rappresentano un'importante traccia su cui basarsi per poter ottenere il meglio dalle opzioni terapeutiche attualmente disponibili. Peraltro ci venga consentito un sano patriottismo nel sottolineare che si tratta di un lavoro tutto italiano con il merito di essere riuscito a far collaborare i maggiori esponenti italiani sul tema. Anche gli aspetti esaminati dagli altri due lavori sono degni di nota. Nel caso del lavoro di Puig-Asensio e collaboratori (23) la conferma su una casistica consistente per la problematica trattata, che l'avvio precoce di una terapia antifungina adeguata, ove per adeguata si intende soprattutto l'utilizzo di un'echinocandina, associata ad una precoce rimozione dell'eventuale CVC, nei casi di candidemia CVC-correlata, risultano cruciali per ottenere il miglior risultato. Infine il lavoro di Valerio e collaboratori (31) ha evidenziato come ormai si debba parlare

anche di “*antifungal stewardship*”, accanto al già noto concetto di “*antimicrobial stewardship*”. Dal sopracitato lavoro emerge come ciò sia vero sia in termini di insorgenza di resistenza sia in termini di razionalizzazione delle risorse da un punto di vista economico. Focalizzando inoltre l’attenzione su un concetto tanto caro agli infettivologi ovvero quello di collaborare trasversalmente al fine di ottimizzare le professionalità di ognuno. Sarebbe a dire la traduzione di un sogno: lavorare meglio, lavorare insieme e spendere meno. Ovviamente la strada per giungere ad una ideale gestione di candidemia e candidiasi invasiva è ancora lunga e tortuosa, tuttavia la letteratura del 2014 ci offre degli strumenti adeguati per affrontarla con maggior serenità.

» Bibliografia

1. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ 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.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004, 39: 309-317.
3. Heimann SM, Cornely OA, Wisplinghoff H et al. Candidemia in the intensive care unit: analysis of direct treatment costs and clinical outcome in patients treated with echinocandins or fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep 12.
4. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand 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.
5. Harrison DI, Muskett H, Harvey S et al. Development and validation of a risk model for identification of non-neutropenic, critically ill adult patients at high risk of invasive *Candida* infection: the Fungal Infection Risk Evaluation (FIRE) Study. *Health Technol Assess*. 2013; 17: 1-156.
6. Falcone M, Concia E, Iori I et al. Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a road-map for physicians. *Intern Emerg Med*. 2014; 9: 501-11.
7. Bassetti M, Merelli M, Righi E. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 4167-72.
8. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One*. 2011; 6: e24198.
9. 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.
10. 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.
11. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection*. 2014; 42: 263-79.
12. 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 Clinical Infectious Diseases. 2009; 48: 503-35.

13. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et al. for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37.
14. 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.
15. Ortega M, Marco F, Soriano A et al. *Candida* spp. bloodstream infection: influence of antifungal treatment on outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 562-8.
16. Garnacho-Montero JI, Díaz-Martín A, García-Cabrera E et al. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 206-13.
17. Kollef M, Micek S, et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1739-46.
18. 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.
19. Choi HW, Shin JH, Jung SI et al. Species-specific differences in the susceptibilities of biofilms formed by *Candida* bloodstream isolates to echinocandin antifungals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 1520-3.
20. Tacke D, Koehler P, Cornely OA. Fungal endocarditis. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26: 501-7.
21. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G. *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88: 160-8.
22. Andes D. Optimizing antifungal choice and administration *Curr Med Res Opin.* 2013; 29 (Suppl. 4): 13-8.
23. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1423-32.
24. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 1-45.
25. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 994-6.
26. Fishman N Antimicrobial stewardship. *Am J Med.* 2006; 119 (6 Suppl. 1): S53-61; discussion S62-70.
27. Rybak MJ Antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(10 Pt 2): 131S-135S.
28. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27: 484-92
29. Alfandari S, Berthon C, Coiteux V. Antifungal stewardship: implementation in a French teaching hospital. *Med Mal Infect.* 2014; 44: 154-8.
30. Reed EE, West JE, Keating EA et al. Improving the management of candidemia through antimicrobial stewardship interventions. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 78: 157-61.
31. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Muñoz P et al. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 1993-9.



CancidasTM I.V.
caspofungin

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

Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici



