

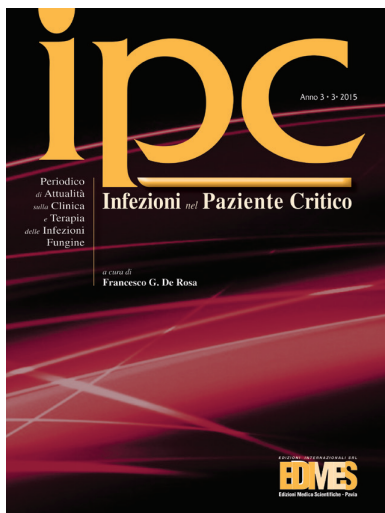
# ipoc

Anno 3 · 3 · 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 3 • 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**  
**Infezioni fungine invasive (IFI): Unmet needs nel 2016**  
*Francesco Giuseppe De Rosa*
  
- » **Unmet Needs in Terapia Intensiva** **5**  
*Francesco Bruno, Lidia Dalfino*
  
- » **Infezioni fungine in Oncoematologia** **26**  
*Alessandro Busca*
  
- » **Le infezioni da *Candida* in Medicina Interna** **38**  
*Lucia Marchionni, Paola Faggioli, Antonino Mazzone*

---

## 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 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.

# Infezioni fungine invasive (IFI): Unmet needs nel 2016

## Francesco Giuseppe De Rosa

*Professore Associato, Malattie Infettive, Vice-Direttore,  
Dipartimento di Scienze Mediche Università di Torino  
Dirigente Medico di Primo Livello, Ospedale Amedeo di Savoia*

In questo numero di IPC presentiamo una visione degli unmet needs oncoematologici, intensivistici ed internistici, partendo da considerazioni epidemiologiche e clinico-diagnostiche. Le infezioni fungine invasive (IFI) sono spesso gravate da una significativa morbidità e mortalità in quanto si manifestano per lo più come infezioni opportunistiche in ambiti di specifica vulnerabilità che sono riconosciuti in letteratura e nella pratica clinica quotidiana, come ad esempio durante le neutropenie gravi e prolungate caratteristiche delle malattie oncoematologiche.

È tuttavia ormai evidente che tali ambiti di vulnerabilità dell'ospite sono molteplici e non sono più nemmeno semplicemente riconducibili al setting assistenziale, sia esso oncoematologico, intensivistico o internistico. Indubbiamente, uno degli unmet needs della Medicina contemporanea è quello di definire degli specifici fattori di rischio che possano essere inquadrati in procedimenti diagnostico-terapeutici mutuati da altre esperienze. In questo senso sicuramente gli atteggiamenti terapeutici "empirici" antifungini nel paziente neutropenico persistentemente febbrile sono ancora praticabili, anche se in parte sostituibili da atteggiamenti "diagnostic-driven" o "pre-emptive" con l'utilizzo di TC polmonare, galattomannano e beta-glucano.

L'atteggiamento empirico in ambito intensivo ed in area critica viene sempre più spesso messo a confronto con strategie "pre-emptive" e terapie mirate anche sull'utilizzo dei biomarkers come il beta-glucano, permettendo di semplificare la terapia appena possibile, con significativi risparmi in termini di spesa, interazioni ed effetti collaterali della terapia antifungina.

In ematologia mettiamo in evidenza anche aspetti di suscettibilità molecolare come i polimorfismi di singoli nucleotidi (Single Nucleotide Polymorphisms - SNPs), aspetti di iniziale resistenza antifungina, per lo più agli azoli, strategie di terapia in pazienti non unicamente leucemici o trapiantati di midollo e strategie "ibride" che tengono anche conto del fattore temporale ovvero del possibile ritardo del contributo della diagnostica con biomarkers ed imaging in diversi setting assistenziali.



In Terapia Intensiva ci si sofferma sulle necessità di individualizzazione del rischio infettivo e sulla necessità di implementare strumenti che permettano, dal punto di vista dell'antimicrobial stewardship, di sospendere terapie antifungine iniziate per lo più empiricamente con l'utilizzo del Candida score; sulla complessità del paziente con supporto di funzioni vitali criticamente compromesse, circolazione extracorporea, alterazioni della volemia, ipoalbuminemia, traumi, cronicità dell'assistenza invasiva; sulla molteplicità dei fattori di rischio, anche oncoematologici.

In Medicina Interna dobbiamo solo sintetizzare le lezioni imparate nel paziente neutropenico e intensivistico, consci del fatto che i fattori di rischio del paziente internistico ospedalizzato sono molteplici, quasi sempre presenti, ed identificano immediatamente un "unmet need" nella necessità di stratificazione del rischio infettivo, utile sia nei pazienti ricoverati come in quelli dimessi in terapia domiciliare ed in quelli che vengono ricoverati di nuovo, con score arbitrari e da validare.

Abbiamo già dedicato tanta attenzione ai cateteri venosi centrali e ricordiamo il fattore di rischio da essi rappresentato congiuntamente al biofilm ed alla chirurgia per lo più addominale per quanto riguarda la *Candida* e alle malattie croniche polmonari per quanto riguarda *Aspergillus*.

Nei prossimi numeri di IPC continueremo nel tentativo di descrivere ed identificare i mutevoli e molteplici fattori di rischio per le IFI, cercando anche di metterli a confronto con le strategie di ottimizzazione della terapia antibatterica.

# Unmet Needs in Terapia Intensiva

**Francesco Bruno, Lidia Dalfino**

*Anestesia e Rianimazione II, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari*

## »»» Introduzione

L'editoriale con cui Francesco De Rosa presenta questo numero di IPC pone l'accento su tre specifici settings di pazienti in cui tuttora sussistono alcuni "unmet needs": i pazienti ricoverati in onco-ematologia, in Terapia Intensiva ed in Medicina Interna. Le infezioni fungine complicano la cura di questi pazienti ma possono assumere caratteristiche differenti in ciascun setting: nel paziente neutropenico questa complicanza è un evento in una certa misura prevedibile e pertanto le indicazioni e l'efficacia di una strategia profilattica sono largamente condivise; in questi casi i fattori di rischio sono meno "generici" di quelli che sono ritenuti validi negli altri settings e di solito l'esito degli esami colturali o la ricerca dei biomarkers hanno minore importanza per quanto riguarda l'inizio di un trattamento antifungino; non altrettanto si può affermare per i pazienti critici ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI) laddove le complicanze infettive raramente sono conseguenza di una condizione di neutropenia ed in cui il contemporaneo isolamento di batteri e funghi rende spesso problematica l'individuazione dell'agente eziologico responsabile. In tale setting il ruolo delle "clinical risk predictive rules" può acquisire maggiore significato ed utili risultano tutti gli strumenti capaci di dare un indirizzo diagnostico in tempi più brevi rispetto a quelli necessari per le indagini colturali i cui tempi di esecuzione sono raramente compatibili con l'avvio tempestivo di una terapia antifungina. Patologie croniche di lunga durata e prolungate permanenze in strutture sanitarie sembrano invece essere i tratti distintivi dei pazienti lungodegenti in reparti internistici dove di recente è stata dimostrata una incidenza di complicanze infettive di natura fungina sorprendentemente elevata e dove l'infezione fungina assume talora il significato di una complicanza inevitabile nel contesto di un prolungato trattamento di patologie non più reversibili.

Tornando ai fattori di rischio presenti in Terapia Intensiva va ricordato che in questo setting di pazienti critici la compromissione di organi ed appa-

ti convive con metodiche di monitoraggio e di trattamento contraddistinte da una sempre maggiore invasività: a gravi patologie si aggiungono le complesse metodiche di monitoraggio/trattamento richieste dalle stesse patologie e ciò rende sostanzialmente inscindibili queste due componenti. Il risultato è spesso rappresentato da un elenco di fattori di rischio così lungo da giustificare il modesto grado di evidenza che spesso viene attribuito alla loro reale utilità (1).

Nel suo editoriale, infine, Francesco De Rosa enfatizza l'importanza che soprattutto in ambiente intensivistico dovrebbe essere attribuita alla definizione di una *stewardship* antifungina (“*Right drug, right dose, right patients*”) capace di modificare la prognosi sfavorevole di queste infezioni attraverso la somministrazione dell'antifungino appropriato, il controllo della fonte dell'infezione e la definizione della durata del trattamento, con conseguente riduzione degli effetti collaterali, della possibilità di selezionare ceppi resistenti e dei costi ospedalieri (2).

### »»» Candidosi invasiva in UTI: le dimensioni del problema

La maggior parte delle ricerche sulle infezioni fungine, particolarmente se verificatesi in UTI, cita preliminarmente sia la quarta posizione che le candidemie occupano nella classifica delle più comuni infezioni ematogene (3) che la mortalità, sempre significativamente elevata, che queste infezioni comportano. La mortalità attribuibile alle infezioni da *Candida* (49%) (4) diviene ancor più elevata in presenza di segni di sepsi o di shock settico ed in tali casi un ritardo nel trattamento antifungino può sostanzialmente ridurre fino a precludere del tutto le possibilità di sopravvivenza (5). Tutto ciò pone l'accento sulla necessità di pervenire nel più breve tempo possibile ad una diagnosi che diviene certa solo allorquando si riesce ad identificare il fungo responsabile; poiché, come detto, i tempi necessari per pervenire alla identificazione dell'agente eziologico sono quasi sempre incompatibili con la tempestività richiesta perché un trattamento antifungino si riveli realmente efficace, fondamentale è conoscere l'incidenza delle infezioni fungine nell'ambito in cui si opera. Mentre, come già detto, sorprende l'elevata incidenza di infezioni fungine riscontrata fra pazienti ricoverati in ambienti internistici (6), una ricerca recentemente pubblicata, condotta nel quinquennio 2008-2013 allo scopo di valutare sia l'incidenza annuale di candidemie che la presenza di resistenza agli antifungini in due differenti aree metropolitane (25 ospedali di Atlanta e 15 di Baltimore), ne ha messo in evidenza una significativa riduzione (Atlanta -40%, Baltimore -56%) (7).

Questa riduzione, presente in tutte le fasce di età, risultava particolarmente significativa nei casi di candidemie classificate come “*Healthcare Associate Community Onset*” (HACO), insorte cioè in meno di tre giorni dal ricovero

in ospedale in pazienti con un recente, precedente ricovero in una struttura sanitaria. Le altre candidemie, quelle classificate come “*Hospital-Onset*” (*HO*) se registrate a distanza di più di tre giorni dal ricovero in ospedale o come “*Community-Associated*” (*CA*) negli altri casi, presentarono una diversa evoluzione: mentre fra il primo e l’ultimo anno risultavano significativamente ridotte le *HO* (Atlanta -44%, Baltimore -56%) e le *HACO* (Atlanta -10%, Baltimore -55%), le *CA* invece aumentarono in ambedue i siti (Atlanta +17%, Baltimore +25%). La causa della riduzione dell’incidenza di candidemia nelle due classi *HACO* ed *HO* ma non in quella *CA* è stata attribuita dagli autori ad un ipotetico miglioramento nelle prassi assistenziali ospedaliere. Conclusioni analoghe riguardano l’interpretazione della riduzione delle candidemie in pazienti portatori di cateteri venosi centrali (*CVC*) (-85%): la riduzione del numero di candidemie registrata solo fra pazienti portatori di *CVC* nel quinquennio in esame è stata messa in relazione ad una maggiore attenzione posta nella gestione dei *CVC* con l’emanazione di protocolli specifici. Quanto alle modificazioni delle specie isolate nel periodo considerato, anche in questo caso si è riscontrata una riduzione di tutte le specie con l’eccezione della *C. tropicalis* che nel solo comprensorio di Atlanta ha presentato un modesto incremento (+4%); contestualmente si è rilevata una riduzione del numero degli isolati resistenti al fluconazolo (Atlanta -10%, Baltimore -25%) ma non di quelli resistenti alle echinocandine che, al contrario, hanno presentato un aumento percentualmente molto evidente anche se numericamente ancora contenuto (Atlanta dall’1,2% al 2,9%; Baltimore dal 2,0% al 3,5%); fra questi i più numerosi erano rappresentati da *C. glabrata* che anche per quanto riguarda le *Candida MDR* costituiva la specie più rappresentata. La riduzione della percentuale di ceppi resistenti al fluconazolo ed il contestuale aumento di quella dei ceppi resistenti alle echinocandine sono ritenute conseguenza della pressione di selezione esercitata con l’impiego delle echinocandine come farmaco di prima scelta sia in terapia che in profilassi. Il ruolo della *C. glabrata* viene considerato degno di particolare attenzione in considerazione della frequenza di ceppi resistenti al fluconazolo e di mutazioni capaci di indurre resistenza anche alle echinocandine.

Se dunque la riduzione dell’incidenza delle infezioni fungine è senza dubbio da considerarsi un risultato positivo determinato con ogni probabilità da una maggiore attenzione a questa problematica sia in termini di prevenzione che di diagnosi precoce ed appropriatezza del trattamento, non altrettanto si può affermare per quanto riguarda le modificazioni dei pattern di sensibilità agli antifungini che la somministrazione di specifici farmaci sembrano aver indotto nonostante per la loro attività in vitro possano essere considerati come farmaci molto efficaci sulle infezioni fungine che più di frequente si verificano nei pazienti critici.



La selezione di ceppi resistenti agli antifungini va considerata come un evento assolutamente sfavorevole data la disponibilità di un numero limitato di molecole utilizzabili in terapia intensiva ma forse circoscrivere la problematica della inefficacia di un trattamento antifungino alla sola ipotesi della insorgenza di resistenza per la pressione di selezione esercitata dai farmaci utilizzati potrebbe essere riduttivo.

### »» Appropriatazza terapeutica: l'annosa questione della tempestività

In un recente lavoro Kumar et al. (8) dopo aver doverosamente premesso che la *“Candidaemia is the fourth most common cause of bloodstream infection, with a high mortality rate of up to 40%”* aggiungono: *“despite the availability of potent antifungal drugs”* e *“with known risk factors as neutropenia, mucosal barrier injury ecc...”*. La difficoltà che tuttora si incontra nel trattamento di una infezione fungina e la consapevolezza che la risposta immunitaria dell'ospite resta cruciale nel condizionare l'outcome di una infezione da *Candida*, ha indotto a considerare obiettivo della ricerca l'identificazione di possibili modificazioni genetiche che compromettendo i normali meccanismi di difesa possono comportare una particolare suscettibilità alle infezioni da *Candida*. Questa ricerca, resa particolarmente gravosa dalla difficoltà intrinseca di riconoscere obiettivi così complessi e dalla necessità di arruolare un numero adeguato di pazienti con candidemia, ha comunque consentito di riconoscere non solo nuovi meccanismi di difesa contro le infezioni fungine ma anche di identificare tre loci le cui modificazioni possono portare ad un aumento del rischio di insorgenza di candidemia superiore di ben 19 volte!. Identificare i portatori di questi alleli consente di selezionare i pazienti a rischio e di intervenire, eventualmente, con un trattamento antifungino profilattico. Un polimorfismo delle citochine, attraverso un incremento nella produzione di IL-10 (anti-infiammatoria) o una riduzione di IL-12b (pro-infiammatoria), potrebbe inoltre spiegare la progressione di malattia e la persistenza di candidemia che possono verificarsi anche nel corso di un trattamento antifungino adeguato (9). In ogni caso la presenza di questi polimorfismi potrebbe aggiungersi a buon diritto al lungo elenco di fattori clinici di rischio che sussistono nel paziente ricoverato in UTI.

Ed è proprio per il discusso valore dell'utilità delle *“predictive rules”* nei pazienti critici che assumono grande rilievo tutte le metodiche che possono consentire di pervenire ad una diagnosi nel più breve tempo possibile. La diagnosi di infezione fungina invasiva diventa ancora più complessa in pazienti in condizioni critiche perché in questo caso i segni ed i sintomi della malattia possono essere indifferentemente modesti o drammatici, le procedure diagnostiche disponibili non sono sempre sufficientemente affidabili

ma è proprio in questi pazienti che il ritardo nell'inizio di un trattamento antifungino può compromettere del tutto la prognosi.

Numerose ricerche confermano che almeno un terzo dei pazienti con candidiasi non presenta un'emocoltura positiva (10, 11), che per ottenere una coltura positiva sono necessarie non meno di 48-72 ore e che nelle candidosi profonde o in pazienti in profilassi con fluconazolo le emocolture possono in ogni caso risultare negative (12, 13).

Se è vero che un trattamento antifungino attuato in modo tempestivo (14), con il farmaco giusto e con dosi che tengano conto delle condizioni e delle comorbidità del paziente in cui viene somministrato, può modificare l'outcome di una candidiasi invasiva (15) è evidente che per ottenere questo risultato è cruciale pervenire ad una diagnosi in un tempo che raramente è compatibile con quello necessario per acquisire l'esito di una emocoltura, soprattutto se è richiesta anche l'identificazione della specie. Per quest'ultima, come detto, l'impiego di tecniche convenzionali comporta tempi non inferiori alle 48/72 ore ed anche il ricorso a "spot" tests rapidi per l'identificazione della *C. albicans* o della *C. glabrata* non consente di ottenere risultati in tempi inferiori alle 24 ore (16).

Sicuramente inferiori sono i tempi richiesti dall'uso di metodiche molecolari utilizzabili su emocolture positive quali la PNA-FISH tests (tempo necessario 30-90 min) (17) e la Multiplex-PCR (18) o direttamente su campioni clinici come il SeptiFast (tempo necessario per l'identificazione su sangue: 7 ore circa) (19) o come il più recente T2MR. Questa ultima metodica si serve del contributo della risonanza magnetica per identificare in tempi inferiori alle 4 ore le cinque più comuni specie di *Candida*, con una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 100% e del 98% (20, 21). Fra i test che utilizzano metodiche di proteomica il MALDI-TOF-MS in circa 120 minuti è in grado di identificare la specie ma sempre su culture positive. Di grande aiuto può essere la ricerca di biomarkers di derivazione fungina come il 1,3  $\beta$ -D glucano (BDG) (10, 22) la cui determinazione è ottenibile in tempi brevi. Anche se la gran parte delle ricerche su questo biomarker sono state effettuate su pazienti immunocompromessi, uno studio recente suggerisce l'utilità della sua misurazione anche in pazienti critici con candidemia o candidiasi sistemica non candidemica (23) e ne riconosce l'utilità nel suggerire un trattamento empirico antifungino in pazienti critici chirurgici a rischio di insorgenza di candidiasi invasiva. Fra gli altri biomarkers sono compresi un antigene specifico della *Candida* (Cand-Tec *Candida* Assay), il *C. Albicans* Germ Tube Antibody (CAGTA), anticorpo utile nella diagnosi di candidiasi invasive in pazienti critici a rischio di sviluppare tale complicanza (24), il mannano/antimannano (M/AM), la Real-time PCR i cui risultati possono essere disponibili in poche ore o di biomarkers che derivano dall'ospite come la procalcitonina o la proteina C-reattiva. La associazione

fra alcuni test consente un deciso miglioramento della loro sensibilità e specificità (25). La validità della misurazione dei biomarkers come parametro da utilizzare per iniziare un trattamento antifungino è stato oggetto della ricerca condotta su pazienti critici chirurgici, un setting di pazienti in cui è frequente il ricorso ad un trattamento antifungino empirico. Scopo di questo studio è stato quello di identificare, secondo un protocollo che prende in considerazione anche le condizioni cliniche del paziente, i pazienti nei quali il trattamento empirico deve essere interrotto o quelli in cui questo trattamento deve proseguire utilizzando il fluconazolo o, nei casi più severi, una echinocandina, integrando il Candida score col valore del BDG (26).

Queste ricerche fanno ritenere che affinché il criterio del “timing” terapeutico corretto possa essere rispettato occorrerebbe non solo che ogni ospedale fosse capace di gestire tutte le metodiche di laboratorio necessarie per la misurazione dei biomarkers più sensibili e specifici per suggerire almeno un orientamento diagnostico presuntivo in poco tempo e che, per ottenere questo risultato, il laboratorio sia sempre operativo. Attualmente, seppure con motivazioni diverse, sembra che questi obiettivi siano difficilmente raggiungibili nella maggior parte degli ospedali e potrebbe essere utile orientarsi verso metodiche come la T2MR che sembra tecnicamente gestibile anche in un laboratorio di urgenza e non necessariamente in ambito microbiologico. Quanto ai “*Risk-based Prediction Models*” si deve precisare che sono utili soprattutto per l’elevato valore predittivo negativo che li accomuna mentre, con l’eccezione del Colonization Index di Pittet (27) e dell’indice proposto da Charles nel 2009 (28), hanno solo un modesto valore predittivo positivo. La numerosità dei “*Risk-based Prediction Models*” proposti per la definizione del rischio di infezioni fungine nei pazienti critici induce a ritenere che in definitiva non vi sia sufficiente consenso sui singoli fattori di rischio cui attribuire valore nella elaborazione del modello stesso.

### »»» **Gestione della terapia antimicrobica in UTI: pressione selettiva e resistenza ai farmaci antifungini**

Per quanto riguarda la scelta del farmaco da utilizzare, le numerose linee guida disponibili (IDSA, ESCMID) danno indicazioni capaci di orientare correttamente in tutte le infezioni fungine che possono verificarsi nei pazienti critici ma sussistono alcuni aspetti che presentano uno specifico interesse in questo setting di pazienti; fra questi è opportuno ricordare che la utilizzazione contemporanea di antibiotici, evento tutt’altro che raro in terapia intensiva, potrebbe favorire l’insorgenza di infezioni da *Candida*. Alcune ricerche hanno concluso che l’impiego di antibiotici può comportare un aumento del rischio di infezioni da *Candida* (29, 30) sebbene altri studi condotti su pazienti ricoverati in UTI non siano pervenuti alle mede-

sime conclusioni (31). Questa problematica è stata affrontata da un recente studio (32) condotto in pazienti critici sottoposti a due differenti protocolli di terapia antibiotica: il primo denominato “*high exposure*” ed il secondo “*standard exposure*”. Ambedue i protocolli di antibioticoterapia erano conformi alle linee guida della Surviving Sepsis Campaign ma nel gruppo “*high exposure*” era prevista la misurazione quotidiana del valore della procalcitonina; in presenza di variazioni in aumento di questo parametro era prevista un’estensione della copertura antibiotica con piperacillina-tazobactam o meropenem o una cefalosporina di terza generazione più ciprofloxacina e in caso di ulteriore aumento del valore della procalcitonina, con l’aggiunta di metronidazolo o di vancomicina. Da questo studio è emerso che nei pazienti che richiedevano un trattamento intensivo di tipo medico e l’utilizzazione di un regime di “*high exposure*” agli antibiotici, la prevalenza delle candidiasi invasive era maggiore che nei pazienti sottoposti a protocolli standard di antibioticoterapia (6,2% vs 3,3%, *hazard ratio* =1,9; 95% CI, 1,0-3,6;  $p=0,05$ ). In particolar modo risultavano esposti ad un maggior rischio di infezioni fungine invasive i pazienti che avevano ricevuto nei primi tre giorni di trattamento la ciprofloxacina; è stato ipotizzato che questo possa avvenire a causa delle profonde modificazioni che questo antibiotico induce sulla flora batterica intestinale o della sua capacità di indurre una condizione di immunodeficienza (32).

Un altro aspetto che è oggetto di numerose ricerche è quello che cerca di determinare in quale misura la scelta di un trattamento antifungino sia capace di selezionare alcune specie di *Candida* e di modificarne il pattern di sensibilità agli antifungini. Attualmente i maggiori problemi di resistenza riguardano la *C. glabrata*, per la sua ridotta sensibilità agli azoli e la capacità di sviluppare resistenza sia agli azoli che alle echinocandine (33), la *C. parapsilosis* e la *C. tropicalis*. L’incremento del numero di ceppi di *C. glabrata* resistenti agli azoli ed alle echinocandine, incremento verificatosi prevalentemente negli Stati Uniti ma segnalato anche in alcuni paesi europei ed in India, è attribuibile alla particolare facilità con cui questa specie esprime mutazioni capaci di rendere inefficace l’azione degli antifungini. La ridotta sensibilità all’azione delle echinocandine della *C. parapsilosis* potrebbe essere la causa della riduzione della prevalenza della *C. albicans* in favore della *C. parapsilosis* nelle candidiasi che si verificano in pazienti già trattati con echinocandine (34). Sebbene la resistenza della *C. parapsilosis* al fluconazolo sia ancora contenuta (35) non si può escludere che la diffusione di trattamenti profilattici con fluconazolo possa progressivamente portare ad un incremento della percentuale dei ceppi resistenti a questo antifungino. Anche per *C. tropicalis* è riportato in letteratura un incremento dei ceppi che hanno acquisito resistenza agli azoli: la percentuale di ceppi resistenti ha raggiunto il 7% in Danimarca (36) mentre una ricerca condotta

in numerose ICU dell'India ha segnalato l'emergenza di ceppi resistenti sia al fluconazolo che alle echinocandine (MDR) fra le *C. tropicalis* (37). Peraltro non mancano altre segnalazioni di ceppi che trattati con echinocandine hanno acquisito resistenza a questo antifungino (38); di questa problematica devono tenerne conto anche i laboratori di microbiologia che, considerato il ruolo di farmaco di prima scelta che le echinocandine rivestono nel trattamento di pazienti critici in condizioni instabili, dovrebbero verificarne sempre l'efficacia sulla specie fungina isolata (39).

Da molti studi emerge la necessità di considerare la somministrazione di fluconazolo con maggior attenzione di quanto si sia fatto fino ad oggi tanto per la sua ridotta efficacia su alcune specie fungine che per la sua capacità di selezionare specie fungine resistenti e, sebbene questa non sia specifica del solo fluconazolo, non si può non accennare a quanto è emerso dalla studio di Sinnollareddy et al. (41) che hanno studiato la farmacocinetica del fluconazolo, dell'anidulafungina e della caspofungina in pazienti critici; i dati ottenuti sono stati confrontati con quelli ricavati da precedenti ricerche. La metodica adottata in questo studio ha sicuramente reso difficile il reclutamento di pazienti ma ciò non ha impedito di pervenire ad alcune importanti conclusioni: i tre antifungini studiati presentano una farmacocinetica contraddistinta da un'alta variabilità ed in una percentuale significativa dei 15 pazienti critici trattati con una dose standard di fluconazolo (400 mg/die) non sono stati raggiunti i target PK/PD di efficacia. Seppure ricavati da un campione esiguo, i risultati di questa ricerca suggeriscono di utilizzare dosi di fluconazolo calcolate sul peso del paziente per evitare il rischio di una sotto-esposizione al farmaco con conseguente probabile insuccesso terapeutico e possibile selezione di ceppi resistenti (41). Analoga problematica insorge, in modo certamente più complesso, allorché nel trattamento dei pazienti critici si rende necessario il ricorso a tecniche di depurazione renale o di emofiltrazione perché le informazioni disponibili sul necessario raggiungimento degli obiettivi PK/PD sono ancora riferite a casistiche numericamente assai modeste e soprattutto non tengono conto della continua evoluzione di queste metodiche, evoluzione che potrebbe rendere non più attuali le indicazioni già date.

Poiché dunque la esposizione agli antifungini è una delle modalità attraverso cui *Candida* spp sviluppa resistenza a questi farmaci è evidentemente prioritario evitarne un uso inappropriato, possibilmente servendosi dell'ausilio di ogni metodica idonea a escludere una infezione fungina in corso o, se presente, a giungere nel più breve tempo possibile all'identificazione della specie in causa; per tali motivi è sempre utile cercare di determinare il reale impatto delle strategie terapeutiche adottate sulla prognosi della candidemia in UTI. Da uno studio condotto in UTI mediche e chirurgiche di 29 ospedali spagnoli è emerso che la elevata mortalità associata alle candidemie deve es-



sere messa in relazione prevalentemente alla gravità delle comorbidità presenti in ciascun paziente (40); viene sottolineata la necessità di una grande attenzione alla epidemiologia che necessita di un continuo aggiornamento perché possa guidare correttamente un trattamento antifungino empirico ed è proprio per mezzo di questo continuo aggiornamento che è stato possibile rilevare che la prevalenza della *C. parapsilosis* superava quella della *C. glabrata*, verosimilmente per la frequente presenza di fattori di rischio come la presenza di un catetere venoso centrale (CVC) e l'alimentazione parenterale nei pazienti ricoverati in UTI; tuttavia viene esclusa la possibilità che l'impiego delle echinocandine come farmaco di prima linea possa aver avuto un qualche ruolo sull'incremento della prevalenza di questa specie fungina. Da questo studio è emersa inoltre una ridotta sensibilità al fluconazolo (79,2%) e questo dato deve essere valutato con attenzione soprattutto allorquando non si conosca l'epidemiologia locale. La ricerca delle cause capaci di influenzare la mortalità (47% a 30 giorni) ha individuato la compromissione delle condizioni del paziente (APACHE II score), l'origine addominale della sepsi ed una corretta strategia terapeutica come i fattori determinanti; viene infine consigliata la rimozione del catetere venoso centrale tutte le volte in cui sia possibile, nonostante in letteratura vi siano opinioni divergenti in merito. Lo studio di Eschenauer et al. (39) ha evidenziato il ruolo decisivo che un elevato punteggio APACHE II, l'età avanzata ed una terapia immunosoppressiva rivestono come predittori indipendenti di mortalità ed ha confermato l'importanza delle condizioni dell'ospite nel determinare la prognosi della candidemia (39).

### »» Candidosi non candidemica: il paziente critico con peritonite da *Candida*

Accanto a queste considerazioni su alcuni aspetti del trattamento delle infezioni fungine in pazienti critici, riteniamo di grande utilità porre particolare attenzione alla complessa problematica rappresentata dalla peritonite che in Terapia Intensiva è la forma più frequente di infezione dopo la polmonite (42): rispetto ad essa si associa più spesso a shock ed insufficienza multi-organo (43) ed è gravata da più alta mortalità (44). Nei pazienti con peritonite, *Candida* spp viene isolata nel 30%-40% dei casi (45-47) e viene ripetutamente identificata come determinante della mortalità (47-50) che si attesta intorno al 48-75% dei casi (47, 51-53).

Nonostante l'alta incidenza e la prognosi spesso infausta, gli sforzi compiuti dalle Società Scientifiche internazionali (54, 55) nel definire il percorso diagnostico e terapeutico ottimale del paziente con infezione da *Candida* sospetta o documentata si sono prevalentemente concentrati sulla candidemia. Il riflesso di ciò nella pratica clinica è stato una riduttiva assimilazione

dei casi di peritonite alla candidemia, sebbene sia nota la differente fisiopatologia delle due forme e non sia chiaro quali aspetti relativi all'approccio sia diagnostico che terapeutico possano essere traslati dall'una all'altra forma.

Di recente, una *consensus* di esperti della Società Italiana di Terapia Intensiva e della Società Internazionale di Chemioterapia (SITI e ISC) ha per la prima volta affrontato l'argomento in maniera sistematica, tracciando il percorso diagnostico e terapeutico del paziente non immunocompromesso con peritonite secondaria e terziaria da *Candida* spp (56) (Tabella 1). Quasi contestualmente, una *consensus* di esperti della Società Francese di An-

**Tabella 1** - Principali suggerimenti e raccomandazioni sulla gestione del paziente con peritonite da *Candida* spp presunta o documentata da parte delle Consensus di esperti della Società Italiana di Terapia Intensiva/Società Internazionale di Chemioterapia (SITI/ISC) e della Società Francese di Anestesia e Rianimazione (SFAR).

	<b>Gestione delle infezioni addominali SFAR, 2015</b>	<b>Gestione della candidosi addominale SITI/ISC, 2013</b>
Setting	Peritonite comunitaria e nosocomiale.	Peritonite secondaria (localizzata o diffusa) o terziaria nel paziente immunocompetente.
Diagnostica microbiologica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esame diretto per miceti su campione intra-operatorio nei pazienti con peritonite comunitaria in shock settico (1+) ed in tutti i pazienti con peritonite nosocomiale (2+).</li> <li>- Esame colturale su campione intra-operatorio (2+).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esame diretto su campione intra-operatorio o da aspirazione percutanea (All).</li> <li>- Esame colturale su terreno selettivo per miceti di campione adeguato (1 ml di materiale liquido o &gt;1 g di tessuto) intra-operatorio o da aspirazione percutanea (All), con identificazione di specie (All) ed antimicrogramma (BIII).</li> <li>- Emocoltura per miceti ottenuta per venipuntura (All).</li> </ul>
Marcatori precoci	?	M/AM e BDG in presenza di alto rischio per CA <sup>a</sup> (BII).
Profilassi: indicazioni e farmaci di prima linea	?	Recente intervento di chirurgia addominale e perforazioni ricorrenti o deiscenza di anastomosi (BI). Farmaci di prima linea: FLC (BI); EC se alto rischio di resistenza ad azoli (CII).

Terapia empirica: criteri di avvio e farmaci di prima linea	Peritonite comunitaria o postoperatoria grave <sup>b</sup> ad alto rischio <sup>c</sup> (2+). Farmaci di prima linea: EC nel paziente critico o pre-esposto ad azoli o con fattori di rischio per infezione da <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> (opinione di esperti). Peritonite nosocomiale: presenza di miceti all'esame diretto del liquido peritoneale. Farmaci di prima linea: EC se infezione grave <sup>b</sup> (2+).	Alto rischio <sup>a</sup> (CIII). Positività di M/AM o BDG o PCR per <i>Candida</i> spp (BII). Farmaci di prima linea: - Paziente critico o pre-esposto ad azoli: EC o LAmB (AII). - Paziente colonizzato da <i>C parapsilosis</i> : LAmB o FLC (BII). - Paziente non critico, non esposto ad azoli, non colonizzato da isolati a ridotta sensibilità agli azoli: FLC o VRZ (BII).
Terapia mirata	Farmaci di prima linea: EC se infezione grave <sup>b</sup> o resistenza ad azoli (2+).	- Paziente critico o pre-esposto ad azoli: EC o LAmB (BII). - Infezione da <i>C parapsilosis</i> : LAmB o FLC: (BII). - Paziente non critico con CA da isolato sensibile: FLC o VRZ (BII).
Monitoraggio della risposta alla terapia	?	
Durata della terapia	?	
Step-down therapy	?	Passaggio a FLC o VRZ dopo 5-7 giorni di terapia con EC o LAmB, se stabilità clinica e specie sensibile.

<sup>a</sup>Uno dei seguenti: ripetuti interventi di chirurgia addominale, perforazioni gastro-enteriche ricorrenti e/o non trattate entro le 24 ore, deiscenza di anastomosi gastro-intestinale (soprattutto del tratto gastro-enterico superiore).

<sup>b</sup>Almeno 2 delle seguenti, in assenza di altre cause: 1) ipotensione attribuibile a sepsi; 2) lattati > ai valori normali; 3) diuresi <0,5 ml/kg/ora per più di 2 ore, nonostante adeguata fluido-terapia; 4) rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <250, in assenza di polmonite; 5) creatinina >2 mg/dl; 6) bilirubina >2 mg/dl; piastrine <100.000/mm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup>Almeno tre dei seguenti: compromissione emodinamica intra-operatoria, perforazione del tratto gastro-enterico superiore, sesso femminile, esposizione ad antibiotici nelle 48 ore precedenti l'esordio della peritonite.

Abbreviazioni. BDG beta-d-glucano; CA Candidosi Addominale; EC Echinocandine; FLC Fluconazolo; ISC Società Italiana di Chemioterapia; LAmB Amfotericina B Liposomiale; M/AM antigene Mannano/anticorpi Anti-Mannano; PCR Polymerase Chain Reaction; SFAR Società Francese di Anestesia e Rianimazione; SITI Società Italiana di Terapia Intensiva; VRZ Voriconazolo.

Livelli di evidenza e forza delle raccomandazioni

stesia e Rianimazione ha aggiornato le sue raccomandazioni sulla gestione delle infezioni addominali comunitarie e nosocomiali, affrontando alcuni aspetti relativi alla peritonite da *Candida* (57) (Tabella 1).

Indubbiamente tali lodevoli iniziative rappresentano un iniziale passo in avanti nel chiarire alcuni aspetti dell'approccio alla peritonite da *Candida*. Tuttavia, trattandosi di un ambito ancora molto poco studiato e con scarse evidenze scientifiche, diversi punti permangono irrisolti.

### »» Criteri di avvio della terapia antifungina empirica o presuntiva nel paziente critico chirurgico addominale

*La peritonite da perforazioni ricorrenti del tratto gastro-enterico e da descesa di anastomosi gastro-intestinali*

Si tratta delle condizioni che tradizionalmente lasciano spazio a pochi dubbi, soprattutto se interessano il tratto gastro-enterico superiore (Tabella 1). In tali circostanze, tralasciando il dibattito sulla definizione di questo tipo di approccio (se profilassi o terapia empirica), l'avvio della terapia antifungina è raccomandato (55) alla luce della efficacia emersa da uno studio oramai datato, randomizzato e controllato, in cui l'impiego di fluconazolo in pazienti chirurgici ad alto rischio si associava ad una incidenza di candidosi addominale significativamente ridotta rispetto al placebo (4% vs 35%) (58). È interessante notare che il più recente studio INTENSE (Invasive Candidiasis - Pre-emptive Treatment in High Risk Surgical Subjects), multicentrico, randomizzato e controllato, sull'impiego di micafungina *versus* placebo in 241 pazienti chirurgici ad alto rischio, non ha evidenziato alcuna differenza nell'incidenza di infezioni fungine invasive documentate nei due gruppi (8,9% vs 11,1%) (59).

Tuttavia, la bassa incidenza di candidosi documentata nel gruppo controllo dello studio suggerisce come la popolazione target per questo tipo di approccio non sia ancora pienamente compresa e che un overuse di farmaci antifungini in questo setting non possa essere escluso. La *consensus* francese adotta un criterio più restrittivo nel definire il setting di avvio della terapia antifungina in via empirica, che viene identificato nei pazienti con peritonite comunitaria o postoperatoria, in sepsi grave, che presentino almeno tre criteri di rischio di infezione da *Candida* (perforazione del tratto gastro-enterico superiore, compromissione emodinamica intra-operatoria, esposizione ad antibiotici nelle 48 ore precedenti l'esordio della peritonite, sesso femminile) (57) (Tabella 1). L'indicazione nasce dalla evidenza indiretta che i suddetti criteri sono fortemente suggestivi di infezione fungina (60), che in presenza di tre di questi criteri la probabilità di isolare *Candida* nel liquido peritoneale è alta e che nella sepsi grave da peritonite la presenza di miceti si associa a prognosi avversa (61). Tuttavia, nessuno studio ha

validato i criteri di rischio suddetti e l'efficacia di tale tipo di approccio nel setting delle infezioni addominali. Pertanto, come per la candidemia, le incertezze nel definire il setting ad alto rischio di infezione nel quale avviare una "profilassi universale" sulla base dei soli criteri clinici permangono e rappresentano la spinta a proporre una strategia di tipo presuntivo anche nella candidosi addominale.

#### *La positività dei marcatori precoci di malattia*

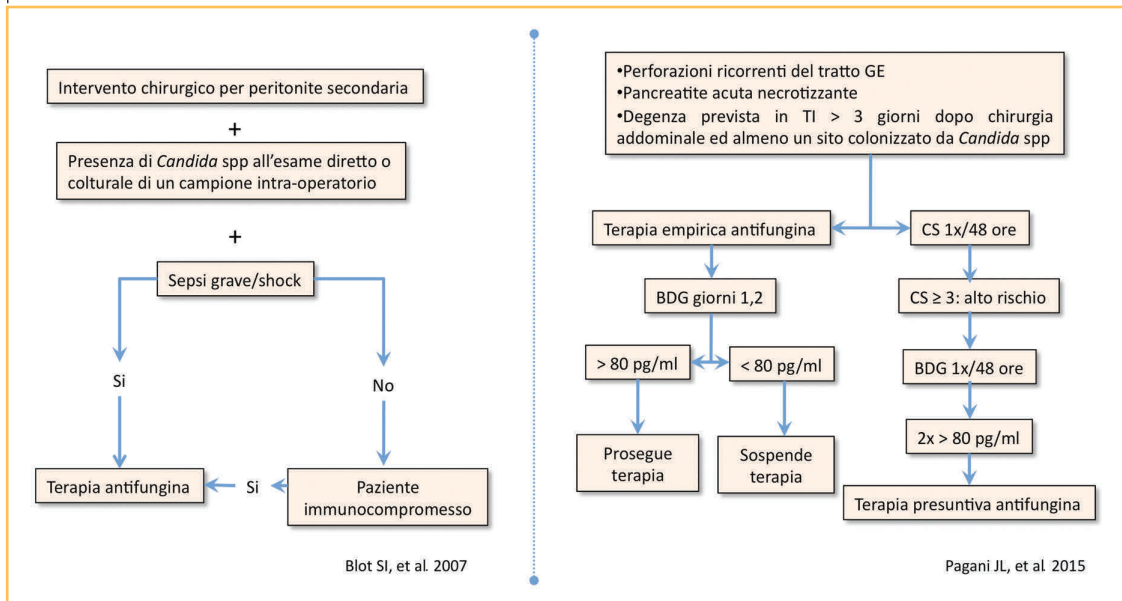
Se nella candidemia i biomarcatori offrono il vantaggio della tempestività, nella peritonite il loro potenziale ruolo è anche di supporto alla diagnosi, visto che la candidosi addominale si associa a candidemia solo in una bassa percentuale di casi. In questo campo, la ricerca ha indubbiamente fatto qualche passo in avanti nello studio del BDG, mostrando che la sua misurazione seriata può avere un potenziale ruolo nel supportare il tempestivo avvio della terapia nel paziente critico chirurgico ad alto rischio di sviluppare candidosi invasiva.

Studi preliminari mostrano che in pazienti con perforazioni gastro-intestinali ricorrenti, la sensibilità e la specificità di due determinazioni consecutive del BDG è del 65% e 78% rispettivamente, a fronte di una sensibilità del 7% delle emocolture.

Il BDG consente di discriminare tra colonizzazione ed infezione da *Candida* e consente di pervenire alla diagnosi con 6 giorni di anticipo rispetto alla diagnostica colturale (62). Inoltre, a differenza di M/AM e PCR, il BDG è risultato essere l'unico biomarcatore in grado di correlare con la presenza di candidosi invasiva documentata (59) e, in associazione ai CAGTA, esso ha mostrato un alto potere predittivo di candidosi addominale (63, 64). Secondo il panel di esperti SITI/ISC, quando disponibili, M/AM e BDG andrebbero dosati nel paziente con peritonite secondaria o terziaria che presenti almeno un fattore di rischio specifico per candidiasi addominale. Inoltre, l'avvio della terapia antifungina andrebbe preso in considerazione nel paziente con infezione addominale e positività dei biomarcatori, indipendentemente dalla presenza dei criteri di alto rischio (*Tabella 1*). Purtroppo, non vi è alcuno studio di validazione dell'impiego di M/AM in questo setting. Inoltre, il BDG non è di uso routinario e, sebbene promettente, l'impatto clinico del suo impiego è ancora da definire.

Indubbiamente, l'approccio di tipo presuntivo ha un razionale scientifico e ne è una dimostrazione l'evoluzione nella complessità degli algoritmi proposti per l'avvio della terapia antifungina nell'arco di pochi anni (*Figura 1*), nel tentativo di integrare gli strumenti a nostra disposizione (strategie di stratificazione del rischio e biomarcatori) per identificare il paziente che possa realmente beneficiare del trattamento antifungino (26) limitando al contempo un uso improprio di farmaci.





**Figura 1** - Algoritmi di gestione del paziente chirurgico addominale in Terapia Intensiva. Abbreviazioni. TI Terapia Intensiva; CS Candida Score; BDG beta-d-glucano.

Uno dei più recenti algoritmi proposti (*Figura 1*) prevede un primo step in cui il clinico, di fronte ad un paziente a rischio di candidosi addominale può decidere di avviare una terapia empirica antifungina ed impiegare il BDG per valutarne il prosieguo (BDG >80 pg/ml) o meno (BDG <80 pg/ml). In alternativa, egli può propendere per un atteggiamento di attesa, sfruttando una strategia di tipo presuntivo, avviando il monitoraggio del Candida Score (CS) ogni 48 ore. In caso di alto rischio (CS  $\geq 3$ ), egli avvierà il dosaggio del BDG e in caso di positività (>80 pg/ml) in due determinazioni consecutive, egli avvierà il trattamento antifungino. Sebbene sia auspicabile la dimostrazione della efficacia di questo approccio nell'immediato futuro, al momento permangono le perplessità suddette in merito all'impiego del BDG a cui si aggiunge il carico di lavoro poco sostenibile dai laboratori di molte realtà ospedaliere per la determinazione della colonizzazione multifocale presente nel Candida Score.

*La presenza di miceti all'esame diretto eseguito su campione intraoperatorio* Si tratta di un criterio di avvio della terapia condiviso dalle due *consensus* (*Tabella 1*), perché espressione di alto inoculo ed alta mortalità (65). Sebbene semplice e dai costi contenuti, tale approccio, verosimilmente per ragioni organizzative, sembra essere poco adottato nella pratica clinica e va sicuramente implementato. In che misura esso comporti un sovra-trattamento ed un overuse di farmaci antifungini resta da chiarire.

### »» Significato dell'isolamento di *Candida* in coltura su campione intra-operatorio

Alla ben nota bassa sensibilità (legata alla possibilità che il campionamento non sia ottimale o che i microorganismi vitali presentino distribuzione non uniforme o bassa carica) e lunga tempistica condivise con la candidemia, in questo setting si aggiunge la bassa specificità della diagnostica colturale. L'isolamento di *Candida* nel cavo peritoneale pone il clinico di fronte all'annosa questione della sua importanza fisiopatologica, a causa della impossibilità di distinguere i contaminanti dai veri patogeni. Tuttavia, se in scenari semplici, in cui l'isolamento avviene durante un evento addominale rapidamente risolto in un paziente altrimenti sano, *Candida* può essere considerata spettatore innocente, in scenari più complessi, in cui l'isolamento avviene in ambiente nosocomiale ed in un paziente in condizioni critiche, la sua presenza ha un significato prognostico negativo e (66) per quanto non sembri influire sulla mortalità (47), la terapia antifungina ha il ruolo di ostacolare la disseminazione e contribuire al controllo locale della infezione (66). In altri termini, è ora chiaro che è il tipo di paziente a condizionare la rilevanza dell'isolamento. Dal più recente studio multicentrico osservazionale sulla più ampia coorte di pazienti con peritonite da *Candida* riportata sinora (481 pazienti) emerge una mortalità del 48% nei pazienti ricoverati in TI, a fronte di una mortalità del 22,8% dei pazienti non critici, oltre che il ruolo della presenza di shock settico e della gravità clinica dei pazienti come predittori indipendenti di mortalità (15). Pertanto, nel setting della Terapia Intensiva, il suggerimento di prendere in considerazione l'avvio di un trattamento antifungino in caso di positività per *Candida* all'esame colturale eseguito su campione idoneo, indipendentemente dalla carica fungina e dalla associata crescita batterica (*Tabella 1*), nella pratica clinica ha oggi la forza di una raccomandazione.

### »» Prima linea di terapia nel paziente critico con peritonite da *Candida* sospetta o documentata

In entrambe le *consensus*, la prima linea di terapia nel paziente critico con peritonite prevede l'impiego di due agenti fungicidi, le echinocandine e l'amfotericina B liposomiale (LAmB). L'indicazione di due farmaci di prima linea è motivata dal fatto che spesso la candidosi addominale origina dal fallimento del controllo chirurgico della fonte di infezione e del trattamento antifungino di prima linea, in un contesto di limitate opzioni terapeutiche. La scelta dovrebbe essere guidata dalla eventuale presenza di disfunzioni d'organo e dal profilo di sicurezza dei farmaci. La raccomandazione è supportata da evidenze indirette da studi sulla candidemia. Tuttavia, il paziente

critico con peritonite è ad alto rischio di sotto-esposizione ai farmaci antimicrobici a causa di alterazioni farmacocinetico/farmacodinamiche (PK/PD) legate al “terzo spazio” dovuto alla alterata permeabilità capillare (ascite, edema) ed ai molteplici drenaggi, all’ipoalbuminemia, alla cospicua terapia fluidica ed alla frequente presenza di iperfiltrazione glomerulare. Allo stato attuale, non è noto in che misura tali alterazioni possano influire sul raggiungimento di concentrazioni ottimali dei farmaci antifungini di prima linea nel cavo peritoneale. I polieni hanno una moderata diffusibilità nel peritoneo e non vi sono studi sulla PK della LAmB nel paziente critico con peritonite. Inoltre, in un recente studio PK/PD condotto su un ristretto campione di pazienti critici (n=10) con candidosi addominale probabile o certa, micafungina ha mostrato una ampia variabilità farmacocinetica, una diffusibilità nel liquido peritoneale da bassa a moderata (30%) ed una probabilità di raggiungimento del target di efficacia PK/PD relativamente bassa per isolati meno sensibili di *Candida* (67). È auspicabile che studi futuri chiariscano la PK/PD dei farmaci antifungini in questo setting e suggeriscano strategie alternative di impiego di tali farmaci, in analogia a quanto accaduto per gli antibiotici.

### »» Step-down therapy, monitoraggio della risposta alla terapia e durata della terapia

La *consensus* SITI/ISC suggerisce una semplificazione del trattamento antifungino, con passaggio agli azoli dopo 5-7 giorni dall’inizio della terapia, se la specie isolata di *Candida* è sensibile agli azoli ed il paziente clinicamente stabile (*Tabella 1*). Sebbene il concetto di semplificazione terapeutica sia assolutamente condivisibile, soprattutto alla luce dei noti risvolti epidemiologici dell’impiego prolungato di terapie ad ampio spettro, tra i principali ostacoli alla sua adozione vi è l’assoluta mancanza di evidenze relative alla durata ottimale del trattamento antifungino nella peritonite da *Candida* ed al monitoraggio della risposta alla terapia. In questo ambito le incertezze sono assolute, non essendovi alcuna evidenza sull’utilità dei biomarcatori ed essendo il monitoraggio culturale sui drenaggi addominali assolutamente fuorviante e, quindi, non indicato, data l’alta probabilità di colonizzazione. Il panel SITI/SIC suggerisce di sospendere la terapia in presenza di miglioramento clinico dopo 10-14 gg nella peritonite da *Candida* documentata e dopo 3-5 gg nelle forme non documentate.

Inoltre, in assenza di miglioramento clinico e di documentazione della certezza del coinvolgimento di *Candida*, il suggerimento è di sospendere la terapia nell’immediato. È verosimile che una strategia di questo tipo possa divenire *routine* solo quando l’intensivista sarà supportato da forti evidenze relative alla affidabilità degli strumenti diagnostici a sua disposizione. Sino

ad allora, di necessità si osserverà un atteggiamento di cautela e sovra-trattamento, come dimostrato nella analisi post-hoc dei pazienti con infezione addominale dello studio EPIC II (69) in cui, a fronte della presenza di infezione documentata nel 16% dei pazienti, il 30% di essi riceveva una terapia antifungina.

### »» Il controllo della fonte di infezione

Di primaria importanza nella gestione del paziente con peritonite è il controllo chirurgico della fonte di infezione che richiama la assoluta necessità di una stretta interazione tra intensivista, radiologo e chirurgo, come “fratelli in armi”, per affrontare con successo questa realtà multi-terapeutica (68).

### »» Conclusioni

Il richiamo alla necessità di una interazione fra “esperti” è quanto mai opportuno allorché si affronta una infezione fungiva invasiva in Terapia Intensiva perché in questo setting di pazienti alla gravità della patologia che ha richiesto il nostro intervento si associano condizioni che rendono la diagnosi ed il trattamento di questa grave complicanza ancora più complessi; per tali motivi il contributo di specialisti che realmente abbiano consuetudine con queste problematiche ed esperienza sufficiente per dirimere le tante incertezze che tuttora sussistono è sicuramente decisivo per assicurare la scelta di strategie capaci di assicurare la prognosi più favorevole e di limitare gli effetti avversi di decisioni talvolta frettolose e di strategie terapeutiche non adeguatamente ponderate.

### »» Bibliografia

1. Eggimann P, Que YA, Revelly JP, et al. Preventing invasive candida infections. Where could we do better? *Journal of Hospital Infection*. 2015; 89: 302-308.
2. Miyazaki T, Kohno S. Current recommendations and importance of antifungal stewardship for the management of invasive candidiasis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2015; 9: 1171-1183.
3. 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.
4. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial Candidiasis: Antifungal Stewardship and the Importance of Rapid Diagnosis. *Medical Mycology*. 2015; 1-22.
5. Skrobik Y, Laverdiere M. Why Candida sepsis should matter to ICU physicians. *Crit. Care Clin*. 2013; 29: 853-864.
6. Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 4167-4172.

7. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, et al. Declining Incidence of Candidemia and the Shifting Epidemiology of Candida Resistance in Two US Metropolitan Areas, 2008-2013: Results from Population-Based Surveillance. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0120452.
8. Kumar V, Cheng SC, Johnson MD, et al. Immunochip SNP array identifies novel genetic variants conferring susceptibility to candidaemia. *Nat. Commun.* 5: 4675.
9. Johnson MD, Platinga TS, van de Vosse E, et al. Cytokine gene polymorphisms and outcome of invasive candidiasis: a prospective color study. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 502-510.
10. 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: 1284-1292.
11. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 665-670.
12. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin. Infect. Dis*. 2012; 54: 1240-1248.
13. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensiv. Care Med*. 2009; 35: 55-62.
14. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1739-1746.
15. 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: 839-845.
16. Marcos JY, Pincus DH. Fungal diagnostics: review of commercially available methods. *Methods Mol Biol*. 2013; 968: 25-54.
17. Hall L, Le Febvre KM, Demil SM, et al. Evaluation of the Yeast Traffic Light PNA FISH probes for identification of Candida species from positive blood cultures. *J. Clin Microbiol*. 2012; 50: 1446-1448.
18. Griffin AT, Hanson KE. Update on fungal diagnostics. *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16: 415.
19. Chaidaroglou A, Manoli E, Marathias E, et al. Use of a multiplex polymerase chain reaction system for enhanced bloodstream pathogen detection in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32: 707-713.
20. Beyda ND, Alam MJ, Garey KW. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of Candida species using seeded blood samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 77: 324-326.
21. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. T2 Magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 892-899.
22. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al. Molecular and non-molecular, diagnostic methods for invasive fungal infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 490-526.
23. Lo Cascio G, Koncan R, Stringari G, et al. Interference of confounding factors on the use of (1,3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Europ J of Clin Microbiol & Infect Dis*. 2015; 34: 357-365.
24. Peman J, Zaragoza R, Quindos G, et al. Clinical factors associated with a Candida albicans germ tube antibody positive test in intensive care unit patients. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 60.
25. Martinez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, et al. Combination of Candida biomar-



- kers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 3107-3115.
26. Pagani JL, Revelly JP, Que YA, et al. The Role of Biomarkers for Starting Antifungals in the Intensive Care Unit. *Clinical Pulmonary Medicine.* 2015; 22: 286-293.
  27. Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994; 220: 751-758.
  28. Charles PE, Castro C, Ruiz-Santana A, et al. Serum procalcitonin levels in critically ill patients colonized with Candida spp: new clues for the early recognition of invasive candidiasis?. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 2146-2150.
  29. Herbert C, Villaran R, Tolentino J, et al. Prior antimicrobial exposure and the risk for bloodstream infection with fluconazole-non susceptible Candida strains. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42: 506-509.
  30. Barberino MG, Silva N, Rebouças C, et al. Evaluation of blood stream infections by Candida in three tertiary hospitals in Salvador, Brazil: A case-control study. *Braz J Infect Dis.* 2006; 10: 36-40.
  31. Chow JK, Gohn Y, Ruthazer E, et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008; 36: 1993-1998.
  32. Jensen JUS, Hein L, Lundgren B, et al. Invasive Candida Infections and the Harm From Antibacterial Drugs in Critically Ill Patients: Data from a Randomized, Controlled Trial to Determine the Role of Ciprofloxacin, Piperacillin-Tazobactam, Meropenem, and Cefuroxime. *Crit. Care Med.* 2015; 43: 594-602.
  33. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart RS, et al. Candida Glabrata: Multidrug resistance and increase virulence in a major opportunistic fungal pathogen. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012; 6: 154-164.
  34. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, et al. Antifungal use influences Candida species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2880-2886.
  35. Castanheira M, Messer SA, Jones RN, et al. Activity of echinocandins and triazoles against a contemporary (2012) worldwide collection of yeast and moulds collected from invasive infections. *Int J Antimicrob agents.* 2014; 44: 320-326.
  36. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 325-334.
  37. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 285-295.
  38. Jensen RH, Johansen HK, Arendrup MC. Stepwise development of a homozygous S80P substitution in Fks1p, conferring echinocandin resistance in Candida Tropicalis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 614-617.
  39. Eschenauer GA, Nguyen MH, Clancy CJ. Is Fluconazole or an Echinocandin the Agent of Choice for Candidemia. *Annals of Pharmacotherapy.* 2015; 49: 1068-1074.
  40. Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, et al. Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotics Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. *Critical Care.* 2015; 19: 33.
  41. Puig-Asensio M, Peman J, Zaragoza R, et al. Impact of Therapeutic Strategies on the Prognosis of Candidemia in the ICU. *Critical Care Med.* 2014; 42: 1423-1432.
  42. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302: 2323-2329.
  43. Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, et al. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care.* 2010; 14: R32.

44. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 420.
45. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobials peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg.* 2002; 137: 1341-1346.
46. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, et al. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med.* 2002; 30: 541-547.
47. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med.* 2006; 34: 646-652.
48. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, et al. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1061-1067.
49. Carneiro HA, Mavrakis A, Mylonakis E. *Candida* peritonitis: an update on the latest research and treatments. *World J Surg.* 2011; 35: 2650-2659.
50. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, et al. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med.* 2002; 30: 541-547.
51. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobials peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg.* 2002; 137: 1341-1346.
52. Calandra T, Bille J, Schneider R, et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet.* 1989; 2: 1437-1440.
53. Alden Sm, Frank E, Flancbaum L. Abdominal candidiasis in surgical patients. *Am Surg.* 1989; 55: 45-49.
54. 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: 503-535.
55. 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.
56. 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: 2092-2106.
57. Montravers P, Dupont H, Leone M, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015; 34: 117-130.
58. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1066-1072.
59. Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pre-emptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastro-intestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis.* 2015; advance access published September 2015.
60. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al. Can yeast isolation in the peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003; 31: 752-757.
61. Riche FC, Dray X, Laisne MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care.* 2009; 13: R99.
62. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, et al. Beta-glucan antigenemia anticipates diagno-

- sis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2013; 188: 1100-1109.
63. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, 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. *Int Care Med.* 2012; 38: 1315-1325.
  64. Bille J. New nonculture-based methods for the diagnosis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16: 460-464.
  65. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg.* 2002; 137: 1341-1346.
  66. Rex JH. *Candida* in the peritoneum: passenger or pathogen? *Crit Care Med.* 2006; 34: 902-903.
  67. Grau S, Luque S, Campillo N, et al. Plasma and peritoneal fluid population pharmacokinetics of micafungin in post-surgical patients with severe peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 2854-2861.
  68. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1682-1684.
  69. De Waele J, Lipman J, Sakr Y, et al. Abdominal infections in the intensive care unit: characteristics, treatment and determinants of outcome. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 420.

# Infezioni fungine in Oncoematologia

**Alessandro Busca**

SSCVD Trapianto di Cellule Staminali,  
AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

## »»» Introduzione

Le infezioni fungine invasive (IFI) rappresentano ancora oggi una delle principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da una patologia ematologica maligna, in particolare nei pazienti con leucemia mieloide acuta ed in quelli sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE). Negli ultimi anni l'epidemiologia ed i fattori di rischio per un'IFI hanno subito notevoli cambiamenti, così come è stato possibile documentare inequivocabili miglioramenti nelle strategie di diagnosi e trattamento delle IFI.

Ciò nonostante vi sono numerosi aspetti delle IFI nel paziente ematologico che richiedono particolare attenzione non essendo tuttora del tutto chiariti. Scopo del presente lavoro è quello di mettere in evidenza le problematiche correlate alle IFI che non soddisfano in pieno le aspettative diagnostico-terapeutiche dell'ematologo e meritano quindi una significativa implementazione.

## »»» Epidemiologia delle infezioni fungine invasive (IFI) in ematologia

Le attuali conoscenze sull'epidemiologia delle IFI in campo ematologico si basano su studi autoptici e su studi mono- o multi-centrici retrospettivi o in alcuni casi prospettici.

Un lavoro giapponese ha valutato le micosi profonde riscontrate in sede autoptica tra il 1989 ed il 2007 (1). I risultati di questo studio hanno evidenziato come globalmente le IFI siano progressivamente aumentate fino a stabilizzarsi poi negli anni più recenti (2007) su incidenze del 4,4-4,6%. La percentuale di *Candida* è andata declinando mentre la percentuale di *Asper-*

gilloso è aumentata fino a superare le candidi nel 1994. Questo studio non includeva solo pazienti ematologici: nel 1989 le leucemie e le mielodisplasie (MDS) erano le malattie più frequentemente interessate da IFI, essendo presenti nel 26% delle IFI autoptiche, mentre nel 2007 tale percentuale era scesa al 18% facendo posto ad altre patologie come tumori solidi e collageneopatie.

I limiti degli studi autoptici risiedono nella graduale, ma costante, riduzione del numero di autopsie effettuate, rendendo pertanto questi studi poco corrispondenti alla realtà epidemiologica, sia perché è aumentato il numero delle diagnosi precoci ante-mortem di IFI sia perché questi studi escludono tutti quei pazienti che sopravvivono all'infezione.

Tra gli studi *in vivo*, lo studio multicentrico retrospettivo italiano SEIFEM (2) condotto tra il 1999 ed il 2003 in 11.802 pazienti ematologici con esclusione dei pazienti sottoposti a trapianto di CSE ha evidenziato un'incidenza globale di IFI del 4,6% con una significativa prevalenza delle muffe (2,9%) rispetto ai lieviti (1,6%); il 58% di tutte le IFI sono state causate da *Aspergillo* mentre il 33% da *Candida* e 2/3 delle infezioni da *Candida* sono causate da ceppi non-albicans. Il 69% delle IFI sono insorte in pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) che determina un'incidenza del 12% nelle LMA.

Tre studi multicentrici, dei quali due sono americani ed uno italiano, hanno valutato l'epidemiologia delle IFI nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE. Lo studio *Path Alliance* (3), prospettico in 16 Centri USA, ha valutato le IFI tra 2004 e 2007: 250 IFI sono state registrate in 234 pazienti sottoposti a trapianto di CSE. Il 59% delle IFI era da *Aspergillo*, il 25% da *Candida* ed il 7% da zigomiceti. Oltre 2/3 delle infezioni sia da *Candida* che da funghi filamentosi, sono insorte in pazienti sottoposti a trapianto allogenico.

Lo studio americano TRANSNET (4) condotto in 23 centri trapianto americani tra il 2001 ed il 2006 ha analizzato 983 IFI probabili e provate. L'incidenza cumulativa delle IFI è stata globalmente del 3,4% con una significativa differenza tra trapianto allogenico da fratello HLA-identico (5,8%) e da donatore volontario (7,7%) rispetto al trapianto autologo (1,2%). L'*Aspergillo* invasivo è stata responsabile del 43% delle IFI, le candidosi invasive del 28% delle IFI e le mucormicosi sono state responsabili dell'8% delle IFI. Risultati sovrapponibili sono stati riportati dallo studio monocentrico di Seattle (5) con un'incidenza globale del 13,1% di IFI provate e probabili, rappresentate per l'87% da *Aspergillo* invasive.

Più di recente lo studio prospettico del GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) ha valutato le IFI in un gruppo di oltre 1.800 pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CSE tra il 2008 ed il 2010. Globalmente l'incidenza di IFI è stata dell'8,3% ad un anno dal trapianto ed il 57% delle IFI si è verificato nei primi 40 giorni dopo trapianto; l'81% delle IFI erano

Aspergilloso e solo l'11% candidemie (6). Questi dati epidemiologici evidenziano come i pazienti con **leucemia acuta** e quelli sottoposti a trapianto **allogenico di CSE** costituiscano i pazienti a più alto rischio di IFI.

Possiamo anche affermare che le infezioni fungine invasive nei pazienti affetti da una patologia ematologica maligna e nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE sono dovute in circa due terzi dei casi a funghi filamentosi in particolare all'Aspergillo e nel restante terzo dei casi alla *Candida* con un aumento delle infezioni da *Candida non-albicans*, verosimilmente conseguente alla pressione esercitata dall'uso esteso del fluconazolo. Circa il 2-10% delle IFI, a seconda delle casistiche e dei pazienti analizzati, sono dovute a funghi rari quali Mucor e Fusarium.

Più di recente, si comincia a cogliere **un trend nuovo in letteratura**, diverso da quello descritto dai precedenti registri, come quello riportato dal registro austriaco dove viene riportato come a una più attenta analisi della casistica ematologica quasi il 40% delle Aspergilloso sia diagnosticata in pazienti non leucemici. Un dato analogo viene presentato in un'esperienza francese multicentrica in cui il 22% delle Aspergilloso sia stata diagnosticata in pazienti con malattie linfoproliferative croniche (7).

Un'altra patologia alla quale si stanno rivolgendo le attenzioni dei clinici sono le leucemie linfoblastiche acute (LLA). Pochi sono infatti gli studi epidemiologici che hanno valutato l'incidenza delle IFI in questo ambito e per lo più si tratta di studi che risalgono a diversi anni addietro. Più di recente, sono stati pubblicati i risultati preliminari di uno studio prospettico multicentrico che ha valutato l'incidenza di IFI in pazienti con LLA randomizzati a due differenti tipi di profilassi: amfotericina B liposomiale (L-AmB) 5 mg/kg 2 volte/settimana vs placebo (8). I risultati preliminari hanno evidenziato un'incidenza di IFI dell'8% nel gruppo L-AmB e del 12% nel gruppo placebo: questi dati non sono molto diversi dalla percentuale di IFI riportata nello studio di Cornely nei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA) in profilassi con azoli convenzionali (8%).

### »» Fattori di rischio

Numerosi fattori di rischio sono stati identificati come potenziali variabili in grado di influenzare la possibilità di sviluppare un IFI nei pazienti con LAM e nei pazienti sottoposti a trapianto di CSE (*Tabella 1*). L'analisi di questi fattori di rischio si presta ad alcune considerazioni. La prima è che alcuni di questi fattori di rischio sono conosciuti al momento della diagnosi di LAM ovvero al momento del trapianto di CSE (ad es. età, neutropenia, tipo di trapianto, stato della malattia) e pertanto possono guidare il clinico ad una più corretta profilassi o terapia, viceversa altri fattori (presenza di infezioni virali, GVHD, ricostituzione immunologica) non possono essere



**Tabella 1** - Principali fattori di rischio per le infezioni fungine invasive nei pazienti con leucemia acuta e nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (REFF).

<b>Leucemie Acute</b>	<b>Trapianto di cellule staminali emopoietiche</b>
Età avanzata >65 anni	Età avanzata
Neutropenia alla diagnosi	Stato avanzato della malattia
Malattia refrattaria o in recidiva	Trapianto da donatore alternativo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Donatore volontario</li> <li>- Sangue placentare</li> <li>- Donatore aploidentico</li> </ul>
Concomitante patologia polmonare	Diabete
Pregressa infezione fungina	Concomitante infezione virale <ul style="list-style-type: none"> <li>- Citomegalovirus</li> <li>- Parainfluenza</li> </ul>
	Ipoalbuminemia
	Sovraccarico di ferro
	Presenza di GVHD acuta/cronica
	Ricostituzione immunologica <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenia</li> <li>- Monocitopenia</li> <li>- Linfocitopenia</li> <li>- Alterata funzione PMN</li> </ul>
	Terapia immunosoppressiva <ul style="list-style-type: none"> <li>- Steroidi</li> <li>- Anticorpi monoclonali (Basiliximab; Alemtuzumab)</li> <li>- Siero anti-linfocitario</li> </ul>
	Genetica <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polimorfismo TLR-4</li> <li>- Polimorfismo dectin-1</li> <li>- Deficit pentraxina</li> </ul>
	Pregressa infezione fungina
	Catetere venoso centrale
	Ricovero in terapia intensiva

conosciuti se non nel momento in cui si sviluppano e di conseguenza non possono essere impiegati in modo proficuo ai fini di una migliore prevenzione o trattamento.

Una seconda considerazione che merita essere fatta riguarda i fattori di rischio genetici. Si parla di fattori di rischio genetici, anziché biologici, per differenziarli da quelli che sono legati alla pratica clinica, come per esempio nel caso specifico del paziente trapiantato possono essere lo stadio della malattia, il regime di condizionamento, ecc. In questo caso, invece, ci si riferisce

ai fattori genetici intrinseci al paziente e che non modificano la pratica clinica. Tra le varianti genetiche più rilevanti vi sono i **polimorfismi di singoli nucleotidi** (*Single Nucleotide Polymorphisms* - SNPs) i quali, a causa di una sostituzione aminoacidica, portano alla produzione di una proteina modificata che potrebbe avere una funzione ridotta, come ad esempio una maggior predisposizione alle infezioni. Numerosi studi pubblicati in questi ultimi anni (9) hanno evidenziato il potenziale ruolo di polimorfismi nucleotidici come rischio per le IFI. Tra questi è opportuno ricordare lo studio condotto dal gruppo di Seattle che ha valutato i polimorfismi del TLR4 in oltre 300 coppie donatore/ricevente un trapianto di CSE da donatore volontario (10). Il TLR4 interviene nella risposta immune all'infezione da Aspergillo in quanto il fungo attiva l'immunità naturale tramite TLR2 e TLR4. Lo studio ha evidenziato che è presente un aplotipo del TLR4 nel donatore in grado di predire il rischio di Aspergillosi invasiva nel ricevente dopo trapianto; se si associa la presenza di questo aplotipo con la positività per il CMV è possibile identificare una popolazione di pazienti con oltre il 20% di incidenza di Aspergillosi invasiva, mentre l'assenza dell'aplotipo e la negatività del CMV identifica una popolazione in cui il rischio di infezione fungina è pressochè assente. Allo stesso modo lo studio dei polimorfismi della pentraxina che ricopre un ruolo bene noto nella risposta immune ai funghi ha evidenziato come un determinato aplotipo (h2/h2) nel donatore influenzi in modo significativo il rischio di Aspergillosi invasiva (37% vs 15% e 14% per gli altri aplotipi) (11). Sebbene questi studi pionieristici aprano nuove prospettive per una più accurata selezione dei pazienti a rischio di IFI, il ruolo di questi markers genetici in associazione o meno ai test non-colturali (galattomannano, betaglucano) non è ancora definito, così come non è ancora definito in quale modo è possibile impiegare questi marcatori nella pratica clinica.

### »»» Armamentario terapeutico per il trattamento delle IFI in ematologia

I principali farmaci antifungini impiegati nel trattamento delle infezioni fungine invasive (IFI) appartengono alla classe dei Polieni, dei Triazoli e dell'Echinocandine.

I Polieni hanno come sito d'azione l'ergosterolo, costituente essenziale della membrana (o parete?) cellulare dei funghi, che riveste un ruolo fondamentale nel modulare la fluidità della membrana e nel favorire la divisione cellulare. L'ergosterolo è strutturalmente simile al colesterolo presente nelle cellule dei mammiferi e pertanto vi è una potenziale tossicità per le cellule dei mammiferi, tuttavia i polieni vengono incorporati nella membrana cellulare fungina contenente ergosterolo in modo molto selettivo e solo in minima parte nelle cellule contenenti colesterolo. La principale molecola

appartenente alla classe dei polieni è l'amfotericina B (AmB) introdotta nella pratica clinica nel 1955 e prodotta dallo *Streptomyces nodosus*. L'azione dell'AmB si esplica attraverso il legame con l'ergosterolo con conseguente aumento della permeabilità cellulare, fuoriuscita di ioni potassio ed altre sostanze dell'ambiente intracellulare, cui segue stress ossidativi e morte cellulare. Gli azoli agiscono invece attraverso l'inibizione dell'enzima 14 $\alpha$ -lanosterolo demetilasi, necessario per la sintesi dell'ergosterolo. Le echinocandine inibiscono la  $\beta$ -1-3 glucano sintetasi, enzima necessario per sintesi del  $\beta$ -1-3 glucano, struttura importante assieme alla chitina della parete cellulare dei funghi. Il glucano è il principale componente della parete cellulare dei funghi, essendo presente per il 30%-60% della parete cellulare della *Candida*. L'alterazione strutturale della parete cellulare che deriva dalla mancanza del  $\beta$ -1-3 glucano determina la lisi cellulare della *Candida* ed il blocco della crescita delle ife di Aspergillo. Poichè le cellule dei mammiferi non hanno una parete cellulare, le echinocandine hanno scarsi effetti tossici nell'uomo. La *Tabella 2* riassume il meccanismo d'azione dei principali farmaci antifungini.

**Tabella 2** - Principali farmaci antifungini e meccanismo d'azione.

Classe di farmaco antifungino	Principali molecole	Attività in vitro	Meccanismo d'azione
Polieni	Amphotericina B (AmB) AmB-liposomiale (AmB-L) AmB in complesso lipidico (ABLC)	Fungicida su lieviti e muffe Fungicida su lieviti e muffe Fungicida su lieviti e muffe	Legame all'ergosterolo presente nella membrana cellulare (parete cellulare?) del fungo causando la formazione di canali che favoriscono la fuoriuscita di ioni e materiale intracellulare provocando la morte cellulare
Azoli	Fluconazolo Itraconazolo Voriconazolo Posaconazolo	Fungistatico su <i>Candida</i> Fungistatico sui lieviti; Fungicida su Aspergillo Fungistatico sui lieviti; Fungicida su Aspergillo Fungicida su <i>C. krusei</i> e <i>C. lusitaniae</i> , fungistatico su altre specie di <i>Candida</i> ; Fungicida su Aspergillo	Inibizione dell'enzima 14 $\alpha$ -lanosterolo demetilasi, necessario per la sintesi dell'ergosterolo costituente della membrana cellulare
Echinocandine	Caspofungin Micafungin Anidulafungin	Fungicida su lieviti*; Fungistatico su Aspergillo Fungicida su lieviti*; Fungistatico su Aspergillo Fungicida su lieviti*; Fungistatico su Aspergillo	Inibizione della $\beta$ -1-3 glucano sintetasi, enzima necessario per sintesi del $\beta$ -1-3 glucano, struttura della parete cellulare dei funghi.

\*: principalmente su *Candida* spp.. Non c'è attività su Criptococchi.

### »» Interazioni tra farmaci

Uno degli aspetti più importanti da tenere in considerazione nella scelta della terapia antifungina sono le possibili interazioni con altre terapie in corso. I farmaci antifungini possono infatti alterare l'efficacia e la sicurezza di terapie concomitanti attraverso differenti meccanismi. Il primo è il potenziale effetto tossico aggiuntivo: l'esempio tipico è la nefrotossicità indotta dai polieni che può associarsi e quindi peggiorare la funzionalità renale già compromessa da concomitanti farmaci quali inibitori della calcineurina, aminoglicosidi e antivirali. Il secondo meccanismo è di tipo farmacocinetico legato alle modificazioni dell'assorbimento o dell'eliminazione dell'antifungino o del farmaco che interagisce con l'antifungino. Così modificazioni del pH gastrico possono alterare l'assorbimento dell'antifungino, come avviene ad esempio nel caso del posaconazolo nella formulazione in sospensione orale, che viene assorbito in modo ottimale in presenza di pH acido per cui la concomitante somministrazione di inibitori di pompa può ridurre in modo significativo l'assorbimento del farmaco.

A livello epatico il sistema dei citocromi P450 può ridurre o stimolare il metabolismo di determinati farmaci. Gli azoli come già detto vengono metabolizzati dai citocromi P450: farmaci che accelerano l'attività metabolica dei citocromi (isoniazide, rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale) possono determinare un abbassamento dei livelli plasmatici degli azoli. D'altra parte gli azoli sono inibitori del sistema dei citocromi P450, per cui la somministrazione contemporanea degli azoli può determinare l'aumento delle concentrazioni sieriche di numerosi farmaci come ipoglicemizzanti orali, anticoagulanti orali, inibitori della calcineurina, inibitori di mTOR, numerosi antibiotici e chemioterapici quali la vincristina.

Da ricordare anche l'interazione farmacologica tra azoli e inibitori delle tirosin chinasi (TKI) quali imatinib, dasatinib, nilotinib e sorafenib. Per quanto riguarda le echinocandine le interazioni farmacologiche sono quasi irrilevanti se si esclude una particolare attenzione nell'associazione di caspofungina e inibitori della calcineurina: l'AUC di caspofungin è aumentata di circa il 35% nel caso di concomitante somministrazione di ciclosporina, mentre nel caso di tacrolimus, i livelli ematici dell'immunosoppressore si riducono di circa il 26%.

### »» Interazioni tra farmaci antimicotici e test diagnostici non colturali

Uno degli aspetti più controversi è la possibile interazione tra azoli "mold-active" quali posaconazolo e voriconazolo impiegati nella profilassi delle IFI ed i test non colturali quali galattomannano (GM) e betaglucano ormai

entrati nella routine diagnostica dei pazienti ematologici con sospetta infezione fungina. Il primo lavoro pubblicato nel 2005 aveva di fatto evidenziato una riduzione del 30% della sensibilità del test GM in caso di somministrazione di agenti *mold-active* (12). Tuttavia un recente studio condotto su 121 pazienti ematologici in profilassi con posaconazolo ha definito due possibili scenari: pazienti nei quali il GM è stato eseguito come monitoraggio due volte/settimana e pazienti nei quali il GM veniva eseguito sulla base di un sospetto clinico. Nel primo caso il valore predittivo positivo era solo del 12%, mentre nel secondo gruppo di pazienti il valore predittivo positivo e negativo erano rispettivamente del 100% e 90%, per cui gli autori del lavoro raccomandano nei pazienti in profilassi con posaconazolo un uso del GM basato sul sospetto diagnostico più che come test di sorveglianza (13).

### »» Resistenza agli azoli

Sono stati descritti due principali meccanismi di resistenza. Il primo, identificato inizialmente in Olanda, è quello considerato dipendente dall'esposizione ambientale in quanto identificata in pazienti che non avevano ricevuto azoli. Il meccanismo di resistenza per *A. fumigatus* è quello che coinvolge il gene *cyp51A*. Questo gene codifica per l'enzima 14 $\alpha$ -demetilasi che catalizza la biosintesi dell'ergosterolo, componente essenziale della membrana cellulare dei funghi; gli azoli inibiscono la 14 $\alpha$ -demetilasi causando un accumulo di lanosterolo che a sua volta determina una instabilità della membrana cellulare del fungo. Una modificazione del gene *cyp51A* causa una alterazione strutturale dell'enzima che impedisce il legame con gli azoli. L'alterazione del gene consiste in una sostituzione aminoacidica al codone 98 della leucina per istidina in combinazione con la duplicazione di 34 basi della regione promoter (14). Vi sono poi altre mutazioni identificate più di recente quali la TR34 che conferisce resistenza a tutti gli azoli e la TR46 che conferisce un'elevata resistenza a voriconazolo ed una moderata resistenza a itraconazolo e posaconazolo. (15). Il secondo tipo di resistenza è quello identificato dal gruppo di Manchester in pazienti in trattamento cronico con azoli; in questi casi non è risultato essere coinvolto il gene *cyp51A* ma altri geni. In realtà i dati relativi alla resistenza ad azoli in pazienti ematologici è molto limitata.

Alanio et al. hanno valutato la prevalenza della resistenza agli azoli in 118 campioni di *A. fumigatus* isolati da 89 pazienti ematologici: solo un campione è risultato avere una MIC elevata (=16 mg/L per *A. fumigatus*) per itraconazolo, ottenuto da un paziente che non aveva mai ricevuto azoli (16). Più di recente Steinmann et al. hanno retrospettivamente valutato l'incidenza della resistenza agli azoli in una coorte di 762 pazienti ematologici sottoposti a trapianto di cellule staminali (17). In 27 pazienti è stato possibile isolare *A.*

*fumigatus* e otto pazienti presentavano un'Aspergillosi invasiva resistente agli azoli: in 7 su 8 casi l'infezione è risultata fatale e 5 di questi pazienti erano in profilassi con azoli.

In conclusione, al momento non abbiamo dati sufficienti per affermare se il problema della resistenza agli azoli rappresenti un problema per i pazienti ematologici e pertanto sono necessari studi prospettici di sorveglianza multicentrici su tutto il territorio nazionale.

### »» Strategie di trattamento delle IFI

Numerose strategie di trattamento delle IFI sono state sviluppate nel corso degli ultimi anni.

La profilassi delle IFI trova giustificazione nel fatto che le IFI presentano una elevata mortalità in particolare nei pazienti ematologici ad alto rischio come i pazienti con LAM e quelli sottoposti a trapianto di CSE (6). Tuttavia questo tipo di strategia ha i limiti dei costi elevati e della possibilità di trattare pazienti che potrebbero anche non sviluppare mai una IFI, potendo viceversa sviluppare manifestazioni di tossicità insite nei trattamenti con farmaci antifungini, senza considerare la possibilità di favorire fenomeni di farmaco resistenza.

La terapia fever-driven una volta definita come terapia empirica si basa sull'inizio di una terapia antifungina sulla base unicamente di una febbre non responsiva ad una terapia antibiotica ad ampio spettro. Questo tipo di approccio si basa sulla dimostrazione dell'importanza di iniziare precocemente una terapia antifungina mentre una eccessiva dilazione peggiora in modo significativo le possibilità di cura dell'infezione. Anche in questo caso i costi molto elevati della terapia e la possibilità di trattare pazienti che in realtà non hanno una IFI sono elementi che rendono criticabile questa strategia.

Più di recente è stata introdotta la strategia di trattamento diagnostic-driven, ovvero una terapia basata sull'inizio del trattamento antifungino in presenza di elementi suggestivi per una diagnosi di IFI.

Numerosi sono i differenti approcci diagnostic-driven che sono stati indagati nel corso di questi ultimi anni. La terapia antifungina è stata iniziata in presenza della positività del galattomannano (18), della PCR (19), di una TC con lesioni suggestive di IFI (20) ovvero in presenza di sintomi compatibili con una possibile IFI (21). Sebbene questi studi abbiano dimostrato la fattibilità di questo approccio, non tutti ne hanno dimostrato la superiorità rispetto al trattamento empirico in termini di efficacia clinica e soprattutto questo approccio deve essere riservato ai centri con comprovata esperienza e adeguati strumenti diagnostici.

Sulla base di queste considerazioni è stata di recente proposta una strategia alternativa che considera il fattore "tempo" come elemento essenziale per



un corretto approccio al paziente ematologico con neutropenia febbrile persistente.

Tale approccio definito come “hybrid approach” si basa su di un precoce inizio della terapia antifungina che deve essere necessariamente associata ad un work-up diagnostico molto aggressivo con l’obiettivo di definire quanto prima l’eziologia fungina o meno della febbre. La terapia potrà poi essere modellata ovvero anche sospesa man mano che i risultati delle indagini diagnostiche definiscono la causa della febbre.

## »» Conclusioni

I progressi consistenti che sono stati compiuti negli ultimi anni nel campo della diagnostica e del trattamento delle IFI, hanno migliorato in modo significativo la prognosi dei pazienti ematologici con IFI. Permangono tuttavia alcuni aspetti che non soddisfano a pieno le aspettative dei clinici, in particolare relativi a patologie ematologiche maligne, quali le patologie linfoproliferative e le LLA, per le quali il rischio e la relativa strategia diagnostica di un’IFI non sono ancora definiti con criteri univoci così come vi sono nuovi fattori di rischio identificati di recente che possono influenzare l’atteggiamento dei clinici per quanto riguarda la necessità o meno di una profilassi *mold-active*.

Le numerose interazioni tra i farmaci antifungini ed i concomitanti trattamenti ematologici e le terapie legate alle altre patologie internistiche concomitanti, anche con alcuni test diagnostici non-colturali, rappresentano senza dubbio un *unmet need* per quanto riguarda la terapia antifungina e l’accurata valutazione diagnostica da parte dei clinici.

La possibile emergenza di resistenza ai farmaci antifungini, in particolare agli azoli, è un aspetto che in campo ematologico è ancora poco documentato e per questo richiede uno stretto monitoraggio clinico-epidemiologico.

Nonostante i numerosi studi che sono stati condotti in questi ultimi anni, non esiste al momento una strategia diagnostico-terapeutica antifungina nel paziente ematologico con fattori di rischio o febbre persistente che soddisfi totalmente le esigenze dei clinici. Nuovi approcci diagnostici e terapeutici sono in via di definizione mentre altri, più utilizzati, sono in via di ottimizzazione.

## »» Bibliografia

1. Kume H, Yamazaki T, Togano T et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in annual of pathological autopsy cases in Japan. *Med Micol J.* 2011; 52: 117.

2. Pagano L, Caira M, Candoni A et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006; 91: 1068.
3. Neofytos D, Horn D, Anaissie E et al. Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48: 265.
4. Kontoyiannis D, Marr K, Park BJ et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001-2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50: 1091.
5. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of Invasive Mold Infections in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Biological Risk Factors for Infection According to Time after Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47: 1041-1050.
6. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A. Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Prospective Study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transpl*. 2014; 20: 872.
7. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K. Epidemiological trends in invasive Aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1882-1889.
8. Cornely O. A Double-Blind, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Prophylactic Liposomal Amphotericin B (AmBisome®) for the Prevention of Invasive Fungal Infections in Subjects Receiving Remission-Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia (AmBiGuard trial). Abstract 3646, 56th ASH Annual Meeting. 2014.
9. Kontoyiannis DP. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: the unfinished tale of imperfect success. *BMT*. 2011; 46: 165.
10. Bochud PY, Chien JW, Marr KA. Toll-like receptor 4 polymorphisms and Aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1766-1777.
11. Cunha C, Aversa F, Lacerda JF, Busca A, Kurzai O, Grube M, Loffler J, Maertens J, Bell AS, Inforzato A, Barbati E, Almeida B, Sousa PS, Barbui A, Potenza L, Caira M, Rodrigues F, Salvatori G, Pagano L, Luppi M, Mantovani A, Velardi A, Romani L, Carvalho A. Genetic PTX3 deficiency and Aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014; 370: 423-432.
12. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of the Aspergillus Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1762.
13. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I. Serum Galactomannan-Based Early Detection of Invasive Aspergillosis in Hematology Patients Receiving Effective Antimold Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2014; 15: 1696.
14. Verveij PE, Mellado E, Melchers WJ et al. Multiple-triazole-resistant Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1481-1483.
15. Van der Linden JWM, Campos SMT, Kampinga GA et al. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 513-520.
16. Alanio A, Sitterle E, Liance M et al. Low prevalence of resistance to azole in *Aspergillus fumigatus* in a French cohort of patients treated for haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 371-374.
17. Steinmann J, Hamprecht A, Vehreschild MJGT et al. Emergence of azole-resistant

- invasive Aspergillosis in HSCT recipients in Germany. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 5: 1522-1526.
18. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G et al. Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1242.
  19. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after Allo-SCT. *BMT 2008*; 1-9.
  20. Dignan FL, Evans SO, Ethell ME et al. An early CT-diagnosis-based treatment strategy for invasive fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line: an effective strategy with low mortality.
  21. Cordonnier C, Pautas C, Maury S et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2009; 48: 1042-1051

# Le infezioni da *Candida* in Medicina Interna

**Lucia Marchionni, Paola Faggioli, Antonino Mazzone**

*Dipartimento di Area Medica Azienda Ospedaliera di Legnano*

## »»» Introduzione

A partire dagli anni '80 si è registrato un costante incremento delle infezioni fungine (1, 2) e non solo nelle classi di pazienti fino ad allora considerate a rischio (pazienti affetti da patologie ematologiche, neutropenici, portatori di deficit immunitari, pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive o a trapianto, etc...), ma anche nei pazienti ricoverati nelle comuni divisioni di medicina interna/geriatria dove più frequentemente vengono ospedalizzati pazienti anziani, fragili e tipicamente affetti da multicomorbidità (3-5). In un recente studio italiano, la prevalenza di candidemia nei reparti internistici varia dal 24% al 57% e la mortalità nei pazienti sottoposti a trattamento specifico è di circa 39%, maggiore (49%) nei pazienti non trattati (6).

## »»» Fattori di rischio

Sono infatti stati identificati nuovi fattori di rischio emergenti associati allo sviluppo di micosi:

- le sempre più avanzate procedure invasive medico-chirurgiche,
- la somministrazione di antibiotici a largo spettro;
- il posizionamento di devices endovascolari;
- la somministrazione di nutrizione parenterale;
- la presenza di diabete mellito;
- la necessità di emodialisi;
- recenti interventi chirurgici a livello addominale;
- lo stato di immunosoppressione;
- la terapia steroidea (7-12).

Questi fattori di rischio sono di gran lunga presenti nelle divisioni internistiche. Le infezioni da *Candida* sono inoltre più frequentemente diagnosticate in popolazioni di pazienti sempre più anziani, con un aumento dell'età descritto via via progressivo nel tempo.

L'identificazione dei pazienti ad alto rischio per infezioni fungine invasive rappresenta il primo obiettivo per ridurre la mortalità ad esse correlata. In-

dividuaire questa categoria di pazienti è più semplice nei casi di Aspergillosi invasiva trattandosi solitamente di pazienti affetti da patologie onco-ematologiche, in particolare leucemie acute e mielodisplasie, o pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche o di organo solido. Meno facilmente identificabili sono i pazienti ad alto rischio di infezioni da *Candida* spp. I fattori di rischio predisponenti allo sviluppo di micosi invasive nei pazienti ricoverati nelle divisioni internistiche sono elencati nella *tabella 1*.

Questi fattori infatti sembrano a vario titolo essere associati a una diminuzione delle attività fagocitarie di macrofagi, monociti e neutrofilo, e ad una diminuzione della chemiotassi e dell'attività T-cell mediata (10).

Questo dato ha rafforzato l'idea che l'aumento dell'incidenza di candidemia negli ultimi anni sia correlata non solo all'aumento numerico dei pazienti immunocompromessi ma anche all'invecchiamento della popolazione generale (13, 14).

Questi dati assumono una particolare rilevanza per i medici internisti in quanto il tasso di mortalità attribuita alle forme di micosi sistemiche è molto alto così come il costo e la durata del ricovero ospedaliero (15).

### »»» **Eziologia e quadri clinici**

La principale causa di micosi invasiva è *Candida* spp., lievito ubiquitario di cui sono note diverse specie, alcune saprofiti dell'uomo, altre, circa un decimo, patogene. Le possibili manifestazioni cliniche delle infezioni sostenute da *Candida* vanno da forme superficiali, a carico di cute e mucose, a forme invasive: la candidiasi sistemica e la candidemia. Quest'ultima, in particola-

**Tabella 1** - Fattori di rischio per infezione fungina in ambito internistico.

Età >65 anni
Presenza di cateteri venosi centrali e altri devices
Nutrizione parenterale totale
Malnutrizione
Terapie antibiotiche protratte
Cirrosi epatica
Diabete mellito
Insufficienza renale cronica / Emodialisi / Trapiantati di rene
BPCO
Connettiviti
Terapia steroidea
Terapie immunospressive / Chemioterapia
Neoplasie solide

re, rappresenta l'entità nosologica più semplice da monitorare, essendo determinata dalla presenza e dall'isolamento di *Candida* spp. dal sangue.

Le micosi hanno un'ampia variabilità clinica di presentazione:

- infezioni cutanee superficiali;
- infezioni del tratto gastro-enterico e genito-urinario;
- infezioni del torrente circolatorio
- infezioni invasive con possibile coinvolgimento di organi profondi in particolare polmone, fegato e milza.

L'agente patogeno nella maggior parte dei casi è costituito da *Candida albicans*. Attualmente sta emergendo una minore frequenza di isolamento di *C. albicans* a favore dell'incremento relativo della frequenza di isolamento delle specie *non-albicans*, in particolare di *C. parapsilosis* e *C. glabrata*, seguite da *C. tropicalis* e *C. krusei* (13).

Le motivazioni non sono completamente chiare, un ruolo importante sembra sia da attribuirsi all'ampio impiego di fluconazolo effettuato a partire dagli anni '80. Tuttavia la *C. albicans* si mantiene ancora sensibile al fluconazolo, mentre le specie che più spesso risultano resistenti o con ridotta suscettibilità a fluconazolo sono *C. glabrata* e *C. krusei*.

La presentazione clinica di una infezione da *Candida* è estremamente variabile, dall'assenza di segni e sintomi specifici fino ad una condizione di shock settico, pertanto deve essere mantenuta alta l'attenzione verso questa condizione.

In particolare una infezione fungina sistemica deve essere sospettata nei confronti di una febbre persistente con peggioramento clinico in un paziente ricoverato in una divisione di medicina interna e appartenente a quella classe di pazienti definiti a rischio.

### »» Unmet needs

Non vi sono segni o sintomi caratteristici che possano indirizzarci alla diagnosi precoce, ad eccezione delle localizzazioni oftalmiche, riconoscibili ad un esame del *fundus oculi* (l'incidenza di endoftalmite da *Candida* è circa 3,7-25% ed è una complicanza troppo spesso non riconosciuta) (16).

L'emocoltura è tuttora considerata il "gold standard" per la diagnosi (17) e vengono raccomandati tre prelievi per campioni microbiologici con un volume complessivo di 40-60 ml per un periodo di incubazione di almeno 5 giorni. La sensibilità dell'esame è circa 50-75%, minore nei pazienti neutropenici o nei pazienti in corso di trattamento antifungino, inoltre il tempo medio richiesto per identificare e allestire i test di suscettibilità varia dalle 24 alle 72 ore per le varie specie fungine. Pertanto, al fine di ottenere una diagnosi più tempestiva, sono state individuate altre metodiche basate sul dosaggio



**Tabella 2** - Terapia della candidemia e candidiasi invasiva in pazienti adulti (ESCMID 2012).

Classe farmacologica	Dosaggio (ev)/day	Grado di raccomandazione
Anidulafungina	200/100 mg	AI
Caspofungina	70/50 mg	AI
Micafungina	100 mg	AI
Amfotericina B liposomiale	3 mg/kg	BI
Voriconazolo	6-4 mg/kg	BI
Fluconazolo	400-800 mg	CI

dei metaboliti e dei biomarkers fungini come il 1,3- $\beta$ -d-glucano (BDG), polisaccaride di membrana presente sia nella *Candida* che nell'Aspergillo (18). L'uso routinario del BDG appare peraltro ostacolato dall'alta percentuale di falsa positività e dal costo.

Un altro biomarker di infezione da *Candida* è la determinazione del manna-antimannano che è dotato di una elevata sensibilità, ma minore specificità (19, 20). È da segnalare del resto che il ritardo nell'avviare la terapia antimicotica empirica è fattore di rischio indipendente di mortalità ospedaliera (21). Il trattamento delle candidosi prevede l'utilizzo di varie categorie di farmaci antimicotici: echinocandine (anidulafungina, caspofungina, micafungina), amfotericina B formulazione liposomiale, fluconazolo e voriconazolo con raccomandazione AI secondo le Linee Guida IDSA 2009. Già secondo tali linee guida le echinocandine erano da preferirsi nei pazienti con patologia infettiva moderato-severa, riservando l'utilizzo di fluconazolo a particolari e definite condizioni come nei pazienti in buon compenso emodinamico e senza precedenti esposizioni a fluconazolo o con patologie del sistema nervoso centrale o per infezioni da *C. parapsilosis*.

Differenti raccomandazioni sono invece emerse con la pubblicazione delle Linee Guida ESCMID del 2012 in cui la sola terapia con echinocandine è diventata di prima linea (22).

La terapia con echinocandine rispetto ai triazolici nei vari trials clinici ha dimostrato una superiorità in termini di riduzione della mortalità e di negativizzazione delle emocolture. Anche nei pazienti affetti da candidiasi sistemica provocata da ceppi di *Candida albicans* sensibili a fluconazolo il trattamento con anidulafungina si è dimostrato più efficace rispetto allo stesso fluconazolo (23, 24).

Questa classe di farmaci ha un'azione concentrazione-dipendente, è attiva contro i ceppi produttori di biofilm e fungicida rispetto a *Candida* spp. (eccetto *C. parapsilosis*), possiede azione inibente il 1,3- $\beta$ -glucano e anidulafungina ha il più alto volume di distribuzione. Complessivamente le echinocandine presentano un buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

Nei casi di candidemia non complicata si consiglia di proseguire la terapia

antifungina per 14 giorni in seguito alla risoluzione della candidemia e dei sintomi correlati all'infezione invasiva (almeno un campione di emocoltura negativa). Il trattamento antifungino potrebbe essere semplificato passando a fluconazolo orale dopo 10 giorni di terapia endovenosa in quei casi che presentino un rapido miglioramento clinico associato a negativizzazione precoce delle emocolture. Nei pazienti portatori di devices endovascolari, il trattamento andrebbe comunque prolungato al fine di scongiurare il rischio di endocardite (25).

Infine, nei casi di infezione disseminata, si rende necessario un trattamento protratto per almeno 4 settimane. È da ribadire come il controllo della fonte infettiva (ad esempio la rimozione di CVC infetto) e il trattamento antifungino precoce sono entrambi fattori correlati alla sopravvivenza del paziente. Anche il trattamento eradicante con echinocandine è fattore associato positivamente alla sopravvivenza (6).

### »» Conclusioni

Gli unmet needs per candidosi invasive e candidemie in medicina interna sono sia diagnostici che terapeutici e meritano di essere sviluppati sia sotto forma di strategie diagnostiche che terapeutiche.

Dal punto di vista diagnostico occorre sviluppare strategie di stratificazione del rischio cercando di pesare opportunamente il contributo dei vari fattori, validare i concetti di terapia pre-emptive e presumptive. Dal punto di vista terapeutico occorre trovare un giusto bilanciamento tra la moltitudine dei fattori di rischio, l'aspecificità del quadro clinico e l'assenza di score dedicati per allocare al meglio le risorse, implementando talvolta la terapia empirica, talvolta la terapia pre-emptive e talvolta la terapia mirata, cercando poi di semplificare laddove la specie isolata è sensibile, il paziente migliorato, le emocolture negativizzate o il beta-glucano rientrato nei limiti della normalità. Il compito non è facile.

### »» Bibliografia

1. Becksague CM, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal-infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis.* 1993; 167: 1247-1251.
2. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 239-244.
3. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging.* 2000; 17: 295-302.
4. Gobbens RJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging.* 2010; 14: 175-181.
5. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59: 255-263.

6. De Rosa FG et al. The effect on mortality of fluconazole or echinocandins treatment in candidemia in internal medicine wards. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0125149.
7. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 990-996.
8. Luzzati R, Cavinato S, Giangreco M et al. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial Candidemia in elderly patients: a matched case-control study. *Mycoses*. 2013; 56: 664-671.
9. Caccese R, Carfagna P, Pistilli N et al. *Candida* thrombophlebitis of central veins: case report and review. *Med Mycol*. 2012; 50: 299-304.
10. Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20: 849-875.
11. Rychly DJ, Di Piro JT. Infections associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 1181-1192.
12. Bassetti M et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015; 41: 1601-1610.
13. Bassetti M et al. Clinical and Therapeutic aspects of Candidemia: A five year single centre study. *PlosOne*. 2015; 10: e0127534.
14. Luzzati R et al. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging Clin Exp Res*. 2014.
15. 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.
16. Donahue et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology*. 1994; 101: 1302-1309.
17. Cuenca-Estrella M, Verweij PE et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl. 7): 9-18.
18. Posteraro B, De Pascale M, Tumbarello M 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.
19. Hsu JL, Ruoss SJ, Bower ND et al. Diagnosing invasive fungal disease in critically ill patients. *Crit Rev Microbiol*. 2011; 37: 277-312.
20. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*. 2010; 14: R222.
21. Bassetti M et al. Candidemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: 281-284.
22. Cornely O. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* disease: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18, S7: 19-37.
23. Andes DR 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: 1110-1122.
24. Reboli 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.
25. Falcone M et al. Italian study on endocarditis. *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88: 160-168.



**Cancidas**<sup>TM</sup> I.V.  
caspofungin

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

*Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici*

ABOUTPHARMA  
**DIGITAL AWARDS 2015**  
TIME TO IMPACT

 **MSD** BEST DIGITAL COMPANY

 [www.msd-italia.it](http://www.msd-italia.it) - [www.contattamsd.it](http://www.contattamsd.it) - [www.univadis.it](http://www.univadis.it) - [info@contattamsd.it](mailto:info@contattamsd.it)