

ISSN 2499-5088

# ipoc

Anno 6 • 1 • 2018

Periodico  
*di Attualità  
sulla Clinica  
e Terapia  
delle Infezioni  
nel Paziente  
Critico*

## Infezioni *nel* Paziente Critico

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

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL

**EDMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Anno 6 • Numero 1 • 2018

### *Editorial Board*

Chiara Adembri  
Francesco Cristini  
Valerio del Bono  
Maurizio Sanguinetti

### *Coordinamento di Redazione*

Francesco Giuseppe De Rosa  
*Professore Associato, Malattie Infettive  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università di Torino*  
*Direttore, SCDU Malattie Infettive 2  
AOU Città della Salute e Scienza  
Presidio Molinette – Torino*  
E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it

### *Direttore Responsabile*

Paolo E. Zoncada

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

### **Editore**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

**Edizioni Medico Scientifiche - Pavia**

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

## SOMMARIO

- » **EDITORIALE** **3**  
*Francesco Giuseppe De Rosa*
  
- » **Epidemiologia e prevenzione delle infezioni da C. difficile** **5**  
*Silvia Corcione*
  
- » **Metanalisi sulla prevenzione delle IFI in ICU** **12**  
*Andrea Cortegiani,  
Antonino Giarratano*
  
- » **Stewardship antifungina** **18**  
*Pierluigi Viale*

## 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.

*Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori.*

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



© Copyright 2018 Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

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

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

# Editoriale

## Francesco Giuseppe De Rosa

Professore Associato, Malattie Infettive

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Direttore, SCU Malattie Infettive 2, AOU Città della Salute e Scienza,

Presidio Molinette – Torino

IPC si conferma una Rivista attenta all'epidemiologia, agli stimoli ed alle definizioni in ambito critico e con questo numero confermiamo la nostra volontà di prendere spunto da argomenti importanti per mantenere alto il livello di attenzione e vigilanza infettivologica. Il filo conduttore è talvolta metodologico, come per la metanalisi sintetizzata da Cortegiani, talvolta di *stewardship*, come magistralmente mette in evidenza il Prof. Viale nella sua componente micotica o come egregiamente delineano Tascini e Sozio per le esperienze di utilizzo di ceftolozane-tazobactam. La selezione di terapie antimicrobiche complesse, articolate e prolungate espone i pazienti critici ad effetti collaterali, costi e comparsa di antibiotico-resistenza; spesso l'epidemiologia dell'infezione da *C. difficile* è doverosamente presa come esempio di *marker* di successo di effettive politiche di utilizzo sapiente degli antibiotici.

In un'epoca di batteri MDR, bisogna fare particolare attenzione a trovare un giusto equilibrio tra luce ed ombra, rappresentate l'una dalla terapia antimicrobica e la seconda dalla comparsa di antibiotico-resistenza, fenomeno tanto importante a livello locale quanto meritevole di intervento a livello nazionale. Luce ed ombra possono altresì essere rappresentate dall'appropriatezza e dal ritardo terapeutico, in un contesto sempre più complesso sia dal punto di vista medico, critico-intensivistico ed infettivologico, sia dal punto di vista medico-legale, con risvolti anche legislativi recenti sulla responsabilità professionale (vedasi Legge "Gelli").

I nuovi antibiotici in questo contesto vanno compresi, diligentemente utilizzati non solo nelle indicazioni ufficiali ma anche come strategie di risparmio del consumo degli antibiotici a più ampio spettro d'azione come i carbapenemi, in un'ottica "*carbapenem-sparing*" della quale ci siamo più volte interessati. I Gram-negativi hanno fenotipi di antibiotico-resistenza

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it

complessi, l'epidemiologia locale diventa progressivamente di interesse molecolare o genotipico mentre gli ospedali vanno sempre di più verso una gestione interdisciplinare dell'antibiotico-resistenza con multipli livelli infettivologici di interesse: gestionale, amministrativo-economico, diagnostico-terapeutico ed *infection-control*.

L'infettivologo si propone sempre più spesso come interlocutore pan-ospedaliero, condividendo problematiche complesse e specifiche dei singoli reparti, nell'interesse della salute e del benessere del singolo paziente, della comunità e dell'ospedale come luogo di cura.

# Epidemiologia e prevenzione delle infezioni da *C. difficile*

**Silvia Corcione**

Dipartimento di Scienze Mediche, Clinica di Malattie Infettive, Università di Torino

## Introduzione

*Clostridium difficile* è un bacillo gram positivo, anaerobio, sporigeno, largamente diffuso nel suolo, presente nel tratto intestinale degli animali, che colonizza circa il 3% degli adulti sani. In ambito clinico l'infezione da *C. difficile* (CDI) è la principale causa di diarrea nosocomiale nei paesi ad elevate risorse, con un tasso di mortalità che si assesta fra il 3% e il 15% e un tasso di recidive dopo il primo episodio che raggiunge il 20% (1).

L'epidemiologia di CDI è stata ben studiata in Europa e Nord America, dove *C. difficile* continua ad essere una delle principali spese sanitarie, con un'incidenza in continua crescita (2).

Uno dei punti critici nella gestione dei pazienti con CDI è rappresentato dalla tempestiva identificazione ed isolamento dei casi, procedura che garantisce la riduzione dell'infezione in ambiente ospedaliero.

L'introduzione di programmi di *antimicrobial stewardship* (AS), volti ad un uso ragionato della terapia antibiotica, sembra essere un importante strumento che si aggiunge all'armamentario disponibile per la gestione delle infezioni da patogeni nosocomiali quali *C. difficile*, ed i dati a disposizione mostrano come l'introduzione di programmi di AS siano associati ad una riduzione dell'incidenza di CDI in numerose realtà ospedaliere (3, 4).

## Epidemiologia di CDI

Nell'ultimo quinquennio si è osservato un incremento globale del numero di ricoveri ospedalieri dovuti ad infezioni intestinali batteriche (5). Di questi casi, una quota significativa è rappresentata dalle CDI con una

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: corcione.silvia@gmail.com

prevalenza che varia dallo 0 al 15% negli ospedali in assenza di focolai epidemici, fino ad arrivare a percentuali del 16-20% in caso di epidemie nosocomiali (2, 5).

Le stime più recenti del *Center for Disease Control* (CDC) suggeriscono che CDI sia la causa più frequente di infezione correlata all'assistenza; nel 2011 sono stati stimati circa 500.000 casi di CDI negli Stati Uniti associati a 29.000 decessi (5). I dati dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) mostrano un incremento della prevalenza di casi attribuibili a questo patogeno nosocomiale dallo 0,039% del 1999 allo 0,122% del 2007 ed un conseguente aumento dell'incidenza media pari a 4.1 CDI per 10.000 giorni-paziente per ospedale, circa il 70% in più rispetto ad uno studio del 2005 (2, 6, 7).

L'aumentata frequenza di CDI può essere attribuita a diversi fattori: cambiamenti in procedure sanitarie, aumentata attenzione alla diagnosi, popolazione con numero percentualmente più elevato di soggetti anziani, incremento di patologia acquisita in comunità, ma tra i diversi determinanti, ha sicuramente svolto un ruolo molto rilevante la diffusione di nuovi ceppi "ipervirulenti" (7-9).

Nel corso degli ultimi anni infatti, l'incidenza e il grado di severità di CDI sono aumentati in maniera costante, con la comparsa di ceppi "ipervirulenti" del ribotipo NAP1/BI/027 (7). Il ceppo NAP1/BI/027 deve il nome alle sue caratteristiche molecolari: North American Pulse-field di tipo 1 in base all'elettroforesi; pattern "BI" in base ad analisi di restrizione di endonucleasi; tipo "027" in base alla ribotipizzazione. Poiché in America è più comunemente utilizzata la PFGE (Pulse-Field Gel Electrophoresis) per la tipizzazione del ceppo, esso viene generalmente denominato NAP1 dagli autori nordamericani, mentre in Europa è più diffusa la tecnica di ribotipizzazione, per cui viene riconosciuto come 027 dagli autori europei (7, 9). Il ceppo NAP1/BI/027 presenta tre importanti caratteristiche microbiologiche:

- è in grado di produrre tossine binarie;
- produce livelli maggiori di tossine A e B;
- è resistente ai fluorochinoloni.

Questi ceppi risultano inoltre resistenti alla clindamicina e alla levofloxacina ed i pazienti con infezione da *C. difficile* appartenente al ceppo NAP1/BI/027 presentano solitamente forme cliniche più gravi. Il ceppo NAP1/BI/027 ha finora avuto un ruolo minoritario in Europa, sebbene la sua diffusione sia in aumento: nel 2005 poco più del 6% dei ceppi di *C. difficile* isolati erano di questo tipo (soprattutto in Irlanda, Belgio e Olanda), mentre, attualmente, viene segnalata un'incidenza che va dal 30% della Danimarca al 49% della Finlandia (9). Un recente studio condotto in 22 Paesi europei ha tipizzato e descritto la distribuzione dei ceppi di *C.*

**Tabella 1** - Fattori di rischio associati allo sviluppo di CDI.

Fattori di rischio	
Terapia farmacologica	Durata (giorni) e numero di antibiotici somministrati Inibitori di pompa protonica Bloccanti dell'istamina tipo2
Esposizione all'ambiente ospedaliero	Recente ospedalizzazione Durata dell'ospedalizzazione
Difese immunitarie dell'ospite	Mancata risposta antigenica alle tossine di CDI Alterazioni del microbioma intestinale (perdita della diversità tassonomica) Comorbidità (neoplasia, IBD)
Età avanzata	Età >65 anni
CDI	Pregressa CDI

*difficile* fra il 2011 e il 2014, evidenziando la comparsa in Ungheria ed in Italia di ribotipi emergenti, quali 198 e 356, associati ad un elevato livello di resistenza antimicrobica (10).

Il recente aumento di incidenza di CDI è riportato in tutti i gruppi di età, ma nella popolazione anziana ricoverata nelle lungodegenze, la diffusione dell'infezione ha raggiunto dimensioni molto più elevate (11). L'incidenza aumenta in particolare nelle persone di età >65 anni; tale incremento è ancora più accentuato per una età superiore a 85 anni (12). Fattori intrinseci quali l'età, le alterazioni del sistema immunitario e le alterazioni del microbioma intestinale, sono elementi chiave che facilitano la comparsa di CDI nei pazienti anziani nei quali frequentemente si riscontra anche una maggior esposizione alla terapia antibiotica (*Tabella 1*) (12).

Due recenti studi italiani sull'epidemiologia del CDI, hanno sottolineato l'importanza dei reparti di medicina interna come principali contenitori di CDI, in quanto i pazienti fragili, cronici, con plurime comorbidità hanno fattori di rischio multipli per la comparsa di CDI (13, 14).

In termini di contenitori epidemiologici, è importante segnalare la comparsa di CDI acquisite in comunità (CA) in pazienti senza i tradizionali fattori di rischio. La maggior parte dei casi di CA-CDI sono stati riportati negli Stati Uniti, ma episodi analoghi sono stati registrati anche in Finlandia, nonostante un decremento globale del numero dei casi di CDI, e in Francia, dove il 20% dei casi di CDI nel periodo 2000-2004 non era associato alla permanenza in strutture sanitarie (15).

In conclusione, l'epidemiologia di CDI è in costante evoluzione, con la comparsa di ribotipi spesso associati ad una maggiore resistenza antibiotica (16). Inoltre l'incidenza e la severità di CDI sembrano essere in aumento, non solo in pazienti fragili ospedalizzati ma anche in ambiente comunitario.



## Prevenzione di CDI

Le strategie di controllo delle infezioni hanno come obiettivo l'identificazione tempestiva, l'isolamento e il trattamento efficace dei pazienti affetti da CDI, al fine di ridurre la disseminazione delle spore e prevenire i casi secondari, nonché di minimizzare i fattori di rischio attraverso l'applicazione di protocolli di comportamento, sanificazione ambientale e politica antibiotica (Tabella 2).

Il mantenimento di una sorveglianza attiva all'interno nelle strutture ospedaliere, con l'individuazione di "germi sentinella" e segnalazione dei casi di CDI da parte del laboratorio di Microbiologia ai clinici di reparto ed alle figure addette al controllo infezioni è un altro degli strumenti essenziali nella gestione delle infezioni nosocomiali.

La diagnosi tempestiva è essenziale per la riduzione della trasmissione di *C. difficile*; pertanto è necessario effettuare prontamente la ricerca per le tossine di *C. difficile* ed eventualmente la ricerca del microrganismo nei pazienti sintomatici. L'implementazione delle precauzioni da contatto per CDI al momento della comparsa dei sintomi nel paziente, nel sospetto di CDI, senza attendere i risultati del test, ha dimostrato una riduzione degli *outbreak* ospedalieri di CDI (17). Una volta identificato il caso sospetto, lo strumento fondamentale nel controllo della diffusione di CDI continua ad essere l'isolamento da contatto con l'indicazione, quando possibile, di collocare il paziente in stanza singola con servizi dedicati (17).

Quando non vi è la possibilità dell'isolamento in stanza dedicata, dati di letteratura suggeriscono come la creazione di un'area di isolamento funzionale intorno al paziente, mirata a minimizzare la possibilità di contatto con gli altri pazienti, sembri essere una misura efficace di prevenzione. Dati italiani hanno mostrato inoltre l'efficacia dell'utilizzo dell'isolamento di coorte in

**Tabella 2** - Strategie di controllo per la prevenzione di CDI.

Obiettivo	Intervento
Rapida identificazione del caso	Sorveglianza attiva Ricerca tossine in pazienti sintomatici
Igiene delle mani	Frizione alcolica prima del contatto Lavaggio con acqua e sapone/detergente antisettico dopo ogni contatto
Isolamento e precauzioni da contatto	Guanti e camici monouso per tutti i contatti con il paziente Isolamento funzionale Isolamento di coorte
Disinfezione ambientale	Disinfezione con soluzioni a base di cloro
Antimicrobial Stewardship	Corretta gestione degli antibiotici Attività di formazione del personale

caso di più pazienti con contemporanea infezione da *C. difficile*, cercando così di localizzare la potenziale contaminazione ambientale in un'area limitata (17, 18).

Altre componenti fondamentali nella prevenzione di CDI sono l'igiene delle mani (appropriato lavaggio ed uso di guanti) e l'igiene ambientale. È infatti fondamentale lavare le mani prima e dopo ogni contatto con il paziente e/o dopo il contatto con l'ambiente di assistenza del paziente. Essendo *C. difficile* presente allo stato vegetativo e/o di spora, le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) suggeriscono l'utilizzo di acqua e sapone oppure acqua e detergente antisettico (clorexidina 4% o iodopovidone 7,5%) (19). Nel primo caso l'attività detergente garantisce l'effetto meccanico di rimozione di una elevata percentuale di tutte le tipologie di microrganismi presenti, comprese le spore. Nel secondo l'effetto meccanico di rimozione è accompagnato da quello antisettico, che agisce sulle forme vegetative eventualmente presenti. La frizione alcolica non ha indicazione prioritaria in quanto efficace sulle forme vegetative ma non su spore, e trova corretta indicazione come disinfezione prima di calzare i guanti per il contatto con il paziente e dopo averli tolti (17, 18).

Per i pazienti con CDI è inoltre necessario indossare il sovra-camiccio monouso tutte le volte che si entra nella stanza e nel servizio igienico e rimuoverlo prima di lasciare l'area di isolamento funzionale. Particolare attenzione deve essere posta nell'utilizzo di dispositivi medici, che devono essere destinati all'assistenza del singolo paziente, o, se non possibile, accuratamente disinfettati prima dell'utilizzo su altri pazienti (17, 18).

Le misure di isolamento devono essere mantenute fino ad almeno 72 ore dopo l'ultima scarica diarroica.

Allo scioglimento dell'isolamento o alla dimissione del paziente è necessario effettuare un'accurata pulizia e disinfezione della stanza e degli oggetti presenti utilizzando soluzioni di cloroderivati alla concentrazione di 5000 ppm e lasciare in contatto per circa 10 minuti in quanto le spore possono persistere sulle superfici per mesi (18).

Numerosi studi hanno mostrato come l'implementazione di progetti di AS, mirati ad un uso ragionato e consapevole della terapia antibiotica, abbia ridotto l'incidenza di episodi di CDI in numerose realtà ospedaliere, con un effetto protettivo sullo sviluppo dell'infezione di circa il 52% (20). Una recente metanalisi ha evidenziato come i programmi di AS, se implementati in associazione a programmi di educazione sull'igiene delle mani, possono portare ad una riduzione dell'antibiotico resistenza dal 66% al 17% (21). La co-implementation di interventi di AS e delle misure di controllo delle infezioni sembra essere ad oggi, in un'epoca di multiresistenze e di crescente incidenza di CDI, un elemento chiave per il *management* di queste infezioni.

## ▄▄ Bibliografia

1. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: S12-S18.
2. Kola A, Wiuff C, Akerlund T, van Benthem BH, Coignard B, et al. members of EC-DIS-Net. Survey of *Clostridium difficile* infection surveillance systems in Europe, 2011. *Euro Surveill*. 2016; 21.
3. Barlow G, Patterson J, Stultz J, Pakyz AL. Associations between antimicrobial stewardship program elements and *Clostridium difficile* infection performance. *Am J Infect Control*. 2017; 17: 30840-4.
4. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD003543.
5. Donskey C. *Clostridium difficile* in older adults. *Inf Dis Clin N Am*. 2017; 31: 743-56.
6. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, Monnet DL, van Dissel JT, Kuijper EJ; ECDIS Study Group. et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet Lond. Engl*. 2011; 377: 63-73.
7. Barbut F, Mastrantonio P, Delmée M, Brazier J, Kuijper E, Poxton I. European Study Group on *Clostridium difficile* (ESGCD). Prospective study of *Clostridium difficile* infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2007; 13: 1048-57.
8. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options, *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Sci. Sci*. 2014; e9168266.
9. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, et al. Update of *Clostridium difficile* infections due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Eurosurveillance* 2008; 13:1-7.
10. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicholson S, Shearman S, et al. Pan-European Longitudinal Surveillance of Antibiotic Resistance among Prevalent *Clostridium difficile* Ribotypes Study Group. The ClosER Study: results from a three-year pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes, 2011-2014. *Clin Microbiol Infect*. 2017; S1198-743X(17)30570-0.
11. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, Unites States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 929-31.
12. Asempa T, Nicolau D. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management *Clinical Interventions in Aging*. 2017; 1: 2 1799-809.
13. Cioni G, Viale P, Frasson S, Cipollini F, Menichetti F, Petrosillo N, et al. Research Department of FADOI. Epidemiology and outcome of *Clostridium difficile* infections in patients hospitalized in Internal Medicine: findings from the nationwide FADOI-PRACTICE study. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 656.
14. Corcione S, Angilletta R, Raviolo S, Filippini C, Fossati L, Di Perri G, et al. Epidemiology and risk factors for mortality in bloodstream infection by CP-Kp, ESBL-E, *Candida* and CDI: A single center retrospective study. *Eur J Intern Med*. 2017; 17: 30423-5.
15. Ogielska M, Lanotte P, Le Brun C, Valentin AS, Garot D, Tellier AC, et al. Emergence of community-acquired *Clostridium difficile* infection: the experience of a French hospital and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2015; 37: 36-41.

16. Barbut F, Gariazzo B, Bonné L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, Petit JC. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2007; 28: 131-9.
17. Gravel D, Gardam M, Taylor G, Miller M, Simor A, McGeer A, et al. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Infection control practices related to *Clostridium difficile* infection in acute care hospitals in Canada. *Am J Infect Control* 2009; 37: 9-14.
18. Khanafer N, Voirin N, Barbut F, Kuijper E, Vanhems P. Hospital management of *Clostridium difficile* infection: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2015; 90: 91-101.
19. WHO Guidelines on hand hygiene in health care, 2009; [www.who.int/patientsafety/information\\_centre/ghhad\\_download/en/index.html](http://www.who.int/patientsafety/information_centre/ghhad_download/en/index.html).
20. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 1748-54.
21. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 990-1001.

# Metanalisi sulla prevenzione delle IFI in ICU

**Andrea Cortegiani, Antonino Giarratano**

*Dipartimento di Biopatologia e Tecnologie Biomediche (DIBIMED),  
Sezione di Anestesia Analgesia Terapia Intensiva ed Emergenze,  
Policlinico Paolo Giaccone, Università degli Studi di Palermo*

## ▄▄ Infezioni fungine invasive: inquadramento del problema

Le infezioni fungine invasive (IFI) sono una causa importante di morbidità e mortalità nei pazienti critici. Le candidosi invasive (CI) sono le IFI nettamente prevalenti, sia in pazienti critici neutropenici che non neutropenici e le due tipologie più frequenti sono le candidemie e le candidosi intra-addominali (1). La mortalità attribuibile delle infezioni da *Candida* è molto alta, compresa tra il 42% ed il 60%. Inoltre, le CI hanno conseguenze importanti sia sulla durata della degenza in ospedale, allungandola significativamente, che sui costi complessivi di gestione (calcolati in circa 35.000 € per caso). Numerosi studi osservazionali, hanno evidenziato una stretta correlazione proporzionale tra la mortalità dei pazienti affetti da CI ed il *timing* dell'inizio del trattamento antifungino (1). La diagnosi di CI, però, si basa ancora oggi sull'identificazione microbiologica del fungo tramite metodica colturale e, nella maggioranza dei casi, tramite emocoltura che richiede spesso un tempo variabile tra i 3 e gli 8 giorni. Inoltre, la sensibilità dell'emocoltura non è alta dato che in circa il 50% dei casi ci possono essere dei risultati colturali negativi. Esiste quindi un tempo lungo in cui la diagnosi di CI non può essere né accertata né esclusa e in cui il clinico deve decidere se iniziare un trattamento antifungino o meno. Dati di prevalenza puntuale dimostrano che la somministrazione di antifungini è frequente: in un singolo giorno, circa il 7,5% dei pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI) ricevono farmaci antifungini e di questi, circa 2/3 non avrà mai nel decorso ospedaliero un riscontro di CI (2). La somministrazione di farmaci antifungini non è, però, scevra da

*Indirizzo per la corrispondenza:  
E-mail: cortegiania@gmail.com*

rischi e conseguenze, come per esempio l'aumento dei costi di gestione e l'incremento delle resistenze ai farmaci antifungini (3).

### ►► Strategie di trattamento antifungino

Per circa 30 anni, clinici e ricercatori hanno utilizzato diverse tipologie di trattamento antifungino per la prevenzione e/o il trattamento precoce delle CI. Le tipologie di trattamento più comunemente utilizzate e studiate sono 3:

- 1) profilassi antifungina;
- 2) trattamento *pre-emptive*;
- 3) trattamento empirico.

Il punto comune di questi trattamenti è che vengono applicati quando ancora non vi è la certezza diagnostica conseguente all'isolamento colturale e quindi si contrappongono alla terapia mirata (*targeted*) potendosi definire globalmente come *not-targeted*. La profilassi antifungina è definita come la somministrazione di antifungini a pazienti che non presentano segni e sintomi d'infezione ma soltanto fattori di rischio (es. catetere venoso centrale, antibioticoteraia ad ampio spettro, colonizzazione fungina, chirurgia addominale). Il trattamento empirico si definisce come la somministrazione di farmaci antifungini a pazienti che presentano segni e sintomi d'infezione potenzialmente fungina (es. paziente febbrile in UTI nonostante la somministrazione di antibioticoteraia ad ampio spettro). Il trattamento antifungino *pre-emptive* invece prevede la somministrazione di farmaci sulla base del risultato di un marker surrogato che possa essere indicativo d'infezione fungina (es. beta-d-glucano, mannano-anticorpi antimannano, PCR, MALDI TOF).

### ►► Evidenze da trials randomizzati controllati

Nel 2006, una revisione sistematica e metanalisi Cochrane ha analizzato la letteratura disponibile sull'effetto della terapia antifungina *not-targeted* in pazienti critici non neutropenici (4). Fino a quel momento, le definizioni dei vari trattamenti non erano state codificate, infatti, in quella review l'insieme dei trattamenti fu definito genericamente come "profilassi". La review ha incluso 12 trials randomizzati controllati per un totale di 1.606 pazienti. I risultati dimostrarono che il trattamento antifungino *not-targeted* era in grado di ridurre significativamente la mortalità dei pazienti di circa 25% e l'incidenza d'infezioni fungine invasive accertate di circa il 50%. Tali risultati hanno avuto una grande risonanza negli anni successivi. Però, la maggior parte degli studi inclusi in quella review non erano multicentrici e inoltre non fu fatta un'analisi della qualità dei dati disponibili, che in generale era medio-bassa. Negli anni successivi, sono

stati pubblicati alcuni importanti trials randomizzati controllati (RCT) multicentrici che hanno valutato l'effetto dei farmaci più nuovi (echinocandine). Nel 2008, Schuster et al. pubblicarono i risultati di un RCT multicentrico (25 UTI negli USA) che ha arruolato 270 pazienti adulti critici non neutropenici che presentavano febbre nonostante terapia antibiotica a largo spettro, catetere venoso centrale e APACHE score >16 (5). I pazienti furono randomizzati a ricevere un trattamento empirico con fluconazolo 800 mg o placebo. Non fu rilevata nessuna differenza nell'*outcome* primario, che comprendeva risoluzione della febbre, assenza di IFI, necessità di sospensione del farmaco per tossicità o necessità di farmaci non previsti nel protocollo di studio. In più, la mortalità dei due gruppi di pazienti risultò sovrapponibile. Nel 2014, Ostrosky-Zeichner et al. pubblicarono i risultati di un altro RCT (15 UTI in USA) che valutava gli effetti di caspofungina versus placebo (6). Tutti i pazienti inclusi avevano una degenza in UTI maggiore di 3 giorni, ventilazione meccanica, antibiotici in corso, cateteri venosi centrali ed almeno un altro comune fattore di rischio per CI. Né l'*outcome* primario (incidenza di CI accertate o probabili) né la mortalità risultò diversa tra i due gruppi. Ancora, Knitsch et al. nel 2015 pubblicarono i risultati di uno RCT (53 centri in 17 paesi) eseguito su 252 pazienti con infezioni intra-addominali generalizzate o localizzate sottoposti ad interventi di chirurgia addominale in urgenza e con necessità di degenza post-operatoria in UTI (7). I pazienti furono randomizzati a ricevere micafungina 100 mg/die o placebo. Non fu rilevata nessuna differenza, nemmeno in questa popolazione di pazienti, né per l'incidenza di CI (11,1% di CI nel gruppo micafungina versus 8,9% nel gruppo placebo) né per mortalità tra i due gruppi.

### ►► Metanalisi Cochrane 2016 e nuove evidenze

Nel 2016, il nostro gruppo ha pubblicato una revisione sistematica e metanalisi Cochrane di RCT, che ha valutato tutta la letteratura disponibile sull'argomento a 10 anni di distanza da quella precedente (8). Vi sono numerose differenze tra questa recente metanalisi e quella del 2006. Innanzitutto, sono state utilizzate definizioni aggiornate e standardizzate per i vari trattamenti oggetto di studio (profilassi, pre-emptive, empirica); è stata effettuata un'analisi della qualità dell'evidenza disponibile secondo la metodologia corrente GRADE. Gli *outcome* principali di questa review erano la mortalità e l'incidenza di infezioni fungine invasive accertate. La domanda, quindi, alla base della revisione sistematica fu: la somministrazione di farmaci antifungini a pazienti critici non neutropenici prima della diagnosi definitiva di infezione fungina invasiva (trattamento *not-targeted*) è in grado di ridurre la mortalità e/o l'incidenza di infezioni



fungine accertate? Sono stati inclusi 22 trials randomizzati per un totale di 2.761 pazienti. Tutti gli studi inclusi riguardavano IFI da *Candida spp.* Il trattamento antifungino not-targeted non è risultato essere associato ad una significativa riduzione della mortalità rispetto a placebo o nessun trattamento (Rischio Relativo 0,93, 95% CI 0,79 to 1,09). Per l'outcome "mortalità" la qualità dell'evidenza è stata calcolata come moderata, ovvero si può essere moderatamente certi che il risultato dell'intervento in studio sia quello descritto. Per quanto concerne invece l'incidenza di IFI accertate, il trattamento antifungino *not-targeted* si associava ad una sua riduzione statisticamente significativa (Rischio Relativo 0,57, 95% CI 0,39 to 0,83). In questo caso, la qualità dell'evidenza è risultata essere di bassa qualità. Ciò significa che, probabilmente, il valore reale del risultato possa essere diverso. È stato anche valutato l'effetto prendendo in considerazione soltanto gli studi con una percentuale di pazienti post-chirurgici maggiore o uguale al 75% ma il risultato è stato uguale a quello dell'analisi primaria: nessuna differenza in termini di mortalità tra i due gruppi ed una ridotta incidenza di IFI nel gruppo not-targeted. Per quanto concerne l'analisi per tipologia di trattamento, va considerato che 12 studi hanno studiato gli effetti della profilassi antifungina (per un totale di 1609 pazienti) mentre soltanto 6 studi (739 pazienti) il trattamento empirico. La profilassi antifungina pare essere associata ad una riduzione dell'incidenza delle IFI accertate (Rischio Relativo 0,39, 95% CI 0,26 to 0,60) mentre non sembra ridurre la mortalità; il trattamento empirico non sembra invece associato ad una riduzione né di mortalità né di IFI. I risultati di questa metanalisi devono essere considerati alla luce di alcune limitazioni. In primo luogo, non si possono trarre conclusioni sul trattamento pre-emptive poiché soltanto uno studio randomizzato l'ha valutato basandosi sull'uso del beta-D-glucano ma arruolando pochi pazienti e scegliendo un disegno di studio discutibile. Poi, la maggior parte degli studi inclusi (12) ha valutato l'efficacia degli azoli (più frequentemente fluconazolo) rispetto alle echinocandine (4), prospettandosi quindi uno sbilanciamento tra i pazienti trattati con i primi (1.494) rispetto alle seconde (629). Il motivo di ciò è che gli azoli sono disponibili nell'armamentario terapeutico da molto più tempo rispetto alle echinocandine, relativamente recenti. Purtroppo, in termini di mortalità, il trattamento not-targeted non pare essere associato ad una significativa riduzione di mortalità né quando effettuato con azoli né con echinocandine. Nell'ottobre del 2016 un nuovo studio ha confermato i risultati disponibili. Lo studio in questione è l'EMPIRICUS, RCT multicentrico (19 UTI in Francia) che ha valutato l'effetto di un trattamento empirico con micafungina 100 mg/die o placebo in 260 pazienti non neutropenici con sepsi (acquisita in UTI), colonizzazione da *Candida* in più siti corporei, almeno un'insuffi-



cienza d'organo e terapia antibiotica ad ampio spettro già in corso (9). Lo studio, di alta qualità metodologica, ha dimostrato che la sopravvivenza libera da IFI a 28 giorni non era significativamente diversa tra i due gruppi (11,9% gruppo micafungina versus 8,9% gruppo placebo).

### »» Conclusioni

Pare evidente dalla letteratura che un uso indiscriminato delle strategie antifungine classiche (profilassi e trattamento empirico) non sia più giustificato, anche alla luce del rischio di sviluppo di resistenza agli antifungini. La ricerca futura dovrà valutare nuove strategie antifungine per ottimizzare il rapporto costo-beneficio e massimizzare la specificità del trattamento. In attesa, la strategia migliore per il clinico pare essere valutare l'inizio del trattamento antifungino, in attesa dei dati microbiologici definitivi, considerando tutte le informazioni disponibili: quadro clinico, fattori di rischio, markers surrogati (ove disponibili), o dati di colonizzazione con un approccio "caso per caso" (10). Inoltre, la ridotta incidenza di IFI ed il mancato effetto in termini di mortalità suggeriscono che altri interventi terapeutici, oltre il trattamento antifungino, possano, in futuro, rivestire un ruolo importante (es. esempio modulazione della funzione immunologica).

### »» Bibliografia

1. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1445-56.
2. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl J-P, Francais A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med.* 2012; 40: 813-22.
3. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jimenez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 1724-32.
4. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1: CD004920.
5. Schuster MG, Edwards JEJ, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 83-90.
6. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 1219-26.
7. Knitsch W, Vincent J-L, Utzolino S, François B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. A Randomized, Placebo-controlled Trial of Preemptive Antifungal Therapy for the Prevention of Invasive Candidiasis Following Gastrointestinal Surgery for Intra-abdominal Infections. *Clinical Infectious Diseases.* 2015; 61: 1671-8.
8. Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A, Attanasio M, Naro AR, Raineri SM, et al.

- Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 1: CD004920.
9. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 316: 1555-64.
  10. De Rosa FG, Corcione S, Montrucchio G, Brazzi L, Di Perri G. Appropriate Treatment of Invasive Candidiasis in ICU: Timing, Colonization Index, Candida Score & Biomarkers, Towards de-Escalation? *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2016; 44: 279-82.

# Stewardship antifungina

**Pierluigi Viale**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – Alma Mater Studiorum  
Università degli Studi di Bologna

## »» Introduzione – Perché una stewardship antifungina è necessaria

Vi sono molteplici motivazioni che rendono del tutto razionale mettere in atto programmi di antimicrobial stewardship specificamente finalizzati all'utilizzo appropriato dei farmaci antifungini.

La prima è correlata alle variazioni epidemiologiche del rischio di infezione fungina invasiva occorse negli ultimi 20 anni: in rapporto all'espansione delle categorie a rischio ed al sensibile miglioramento delle tecniche di diagnosi microbiologica, le infezioni fungine hanno infatti raggiunto dimensioni epidemiologicamente significative (1).

Se nel recente passato esse potevano essere considerate patologie di nicchia, coinvolgenti popolazioni di pazienti gravemente immunocompromessi (prezitutto pazienti onco-ematologici e trapiantati), oggi sono di fatto infezioni a distribuzione pan-ospedaliera, appannaggio di un crescente numero di pazienti con specifici fattori di rischio (2).

Questa variazione epidemiologica è particolarmente evidente per le infezioni invasive da *Candida spp*: la candidemia occupa una posizione rilevante tra le *bloodstream infections* nosocomiali non solo per incidenza ma altresì per gravità clinica associata, sia in ambito intensivistico che internistico (3-6). Analogamente, nel setting chirurgico la candidiasi addominale, archetipo della candidiasi invasiva non necessariamente candidemica, è un'entità clinica molto considerata e temuta; ad essa vengono attribuiti tassi di mortalità estremamente elevati (7, 8) sebbene i suoi contorni epidemiologici non siano ancora del tutto chiariti, primariamente in rapporto alla difficoltà di raggiungere una definizione clinica condivisa

*Indirizzo per la corrispondenza:*

E-mail: pierluigi.viale@unibo.it

ed alla conseguente carenza di studi epidemiologici di dimensioni congrue (9, 10).

Anche l'aspergillosi polmonare invasiva rappresenta un complesso di patologie non più di pura pertinenza ematologica ma che oggi interessano, sia nella forma acuta che sub-acuta/cronica, pazienti con variabili fattori predisponenti. La Aspergillosi invasiva acuta è un problema emergente nei pazienti ricoverati in terapia intensiva in trattamento steroideo cronico, con grave broncopatia cronica ostruttiva, cirrosi epatica, neoplasie solide ovvero trapiantati di organo solido (11), mentre le molteplici espressioni cliniche dell'aspergillosi sub-acuta cronica, di cui si stimano oltre 200.000 casi in Europa, coinvolgono sia soggetti non immunodepressi con alterazioni strutturali/funzionali polmonari (lesioni cavitare residue, fibrosi, bronchiectasie gravi, fibrosi cistica) sia pazienti con moderati livelli di immunodepressione (terapia steroidea cronica, neoplasie solide, co-infezione da Micobatteri) (12).

Nonostante l'evidente progressione epidemiologica, le infezioni fungine invasive rimangono comunque eventi ad andamento sporadico e per questo il livello medio di cultura specifica non si è evoluto parallelamente all'andamento epidemiologico, per cui vi sono ancora evidenti limiti di competenze all'interno della classe medica (13). Una recente indagine effettuata mediante un questionario distribuito a 121 medici abilitati alla prescrizione di antifungini in 4 Paesi europei (Spagna, Italia, Germania e Danimarca) ha ribadito l'estrema variabilità di comportamenti operativi ed altresì dimostrato un livello culturale sub ottimale: un medico su tre non era in grado di discernere tra colonizzazione e malattia per *Candida spp.*, e tale percentuale saliva al 50% per *Aspergillus spp.*; solo il 40% conosceva il ruolo diagnostico di galattomannano, e poco più di un terzo aveva informazioni precise sui tempi di trattamento delle principali infezioni fungine invasive (14). Queste carenze di conoscenze sono particolarmente allarmanti, perchè la gravità clinica di tali infezioni è spesso estremamente elevata, con significativi tassi di mortalità correlata, per cui è sempre necessaria una gestione di massima eccellenza. Questa è teoricamente possibile a fronte del fatto che negli ultimi 15 anni, dopo un lungo periodo di stagnazione della ricerca scientifica, l'armamentario terapeutico si è rapidamente arricchito: nella classe dei polieni sono state sviluppate e commercializzate formulazioni di Amphotericina B in mezzo lipidico che, specialmente con riferimento ad Amphotericina B liposomiale, hanno significativamente contenuto la intollerabile tossicità della storica formulazione di desossicolato; la classe degli azoli si è progressivamente arricchita di molecole con spettro antifungino sempre più ampio quali Voriconazolo, Posaconazolo ed Isavuconazolo; è stata sviluppata e commercializzata una nuova classe di farmaci, le echinocandine, con tar-

get farmacologico diverso rispetto a polieni ed azoli, di cui sono disponibili tre composti - Caspofungin, Anidulafungin e Micafungin -, dotate di medio spettro, elevata fungicidia (specie versus *Candida* spp) e notevole maneggevolezza (15).

Accanto allo sviluppo di nuove molecole si è registrato un considerevole arricchimento anche in termini di tecniche diagnostiche microbiologiche, dove l'innovazione si è incentrata sulla determinazione di biomarcatori altamente specifici quali Galattomanano e Beta-D-glucano (BDG) (16-18), ovvero sulla identificazione diretta del DNA micotico dal campione biologico con tecniche di biologia molecolare o, del tutto recentemente mediante tecnologie che sfruttano il concetto di risonanza magnetica per identificare la variazione dei campi magnetici indotti nel campione (in questo case sangue intero) dal legame tra target biologico (DNA di *Candida* spp) e particelle super-paramagnetiche ricoperte dello specifico probe. Tale metodica ha un tempo medio di turn round di 4 ore ed un livello di sensibilità che permette di tracciare anche un LOD pari a 1 CFU/ml (19).

Quanto testè riportato in tema di risorse terapeutiche e diagnostiche ha enormemente migliorato le opportunità di *management*, dalla diagnosi alla profilassi, alla terapia, introducendo nella pratica clinica paradigmi gestionali innovativi; ha però aumentato notevolmente il livello di complessità gestionale e reso indispensabile una approfondita conoscenza specifica, necessaria per evitare abusi sia in ambito di diagnosi che di terapia. La disponibilità di più molecole e l'uso sempre più estensivo delle stesse ha inoltre evidenziato altri ambiti di complessità inizialmente sottovalutati: nel caso degli azoli, per voriconazolo sono stati riportati effetti collaterali meno incidenti ma non per questo meno problematici, sfuggiti ai trials registrativi, per l'intera classe sono state documentate importanti interazioni farmacologiche con altri composti, *in primis* gli inibitori della calcineurina, ed è stata verificata una ampia variabilità di esposizione inter-pazienti, con stringente necessità di sottoporre gli stessi a *Therapeutic Drug Monitoring* al fine di evitare il rischi di sovra o sotto-esposizione (20-24). Con riferimento alle echinocandine, già penalizzate da uno spettro non particolarmente esteso, l'elevato livello di idrofilia condiziona evidenti limiti farmacodinamici che ne restringono gli ambiti di utilizzo (25); in più alcuni studi sperimentali ne hanno dimostrato un effetto induttivo sulla produzione di chitina da parte di *Aspergillus* spp, con conseguente riduzione di sensibilità, sollevando qualche perplessità sul loro utilizzo in monoterapia per le infezioni sostenute da tali muffe (26). Le formulazioni in mezzo lipidico di amphotericina B si sono ben presto rivelate drasticamente diverse tra loro, dimostrando di fatto che l'unica formulazione realmente in grado di contenere la tossicità del desossicolato sia quella liposomiale. Tuttavia, se il paziente non è opportunamente gestito in ter-

mini di idratazione e supplementazione elettrolitica permane un elevato rischio di ipokaliemia (27); si è poi consolidata la nozione che il farmaco abbia un discreto livello di epatotossicità che merita attento monitoraggio, ed infine, chiarito il meccanismo di interazione tra liposoma ed ergosterolo della parete fungina, è risultato evidente che, nonostante l'elevato tropismo, vi sia una quota di farmaco capace di sfuggire all'integrazione immediata con la membrana fungina tale quota, rimanendo libera nel circolo, mantiene un relativo rischio di effetti peri-infusionali (28). Questo aspetto non è irrilevante, anche alla luce dell'evidenza dell'elevato rapporto costo beneficio della somministrazioni di alte dosi refratte (da 1 a 3 somministrazioni per settimana), più consone alle caratteristiche farmacocinetiche del farmaco, ma potenzialmente maggiormente associate a tossicità peri-infusione (29).

Deve poi essere rimarcato quanto l'innovazione farmacologica e diagnostica sia tuttora gravata da costi di acquisizione assai elevati; in più poichè spesso per tali infezioni sono necessari tempi di terapia prolungati, ogni singolo caso ha un impatto economico molto rilevante (30), e ciò deve rappresentare un ulteriore stimolo per giungere ad un attento governo del management diagnostico-terapeutico.

Non ultimo per importanza è poi il problema dell'emergenza di resistenze, acquisite e innate, variamente incidenti per tutte le classi di composti antifungini. La resistenza agli azoli di *Aspergillus fumigatus*, correlata sia a modificazione del target sia all'attivazione di pompe di efflusso, si è imposta all'attenzione del mondo scientifico circa 10 anni orsono: isolati da campioni clinici altamente resistenti a più triazoli furono infatti descritti tra il 2007 ed il 2008 in Olanda con riscontri di fallimento terapeutico ed elevata mortalità (31, 32). Particolarmente allarmante fu il riscontro che tutti i pazienti avevano lo stesso tipo di mutazione genetica (TR34/L98H) sebbene non fossero epidemiologicamente correlabili tra loro né che vi fosse anamnesi di pregressa esposizione ad azoli, suggerendo quindi una acquisizione ambientale. Potrebbe quindi non essere casuale che tale mutazione sia stata descritta per la prima volta in Olanda, dove gli azoli sono molto impiegati come pesticidi in floricoltura; è dunque verosimile che gli stipiti mutanti si siano generati a livello ambientale e da qui siano stati acquisiti dai pazienti (33). Di fatto, a quelle prime segnalazioni ne sono seguite molte altre in diverse aree europee ed extra europee ed in diverse tipologie di terreni e colture, fino al grande studio multicentrico condotto su isolati clinici in 22 centri da 19 paesi, in prevalenza europei, che su 3788 isolati ha evidenziato una prevalenza di ceppi resistenti ben più elevata di quanto previsto, pari a 3.2% (34). Si tratta pertanto di un problema realmente emergente, anche in considerazione del fatto che nella maggioranza dei report sull'argomento, la

resistenza si associava a fallimento clinico, evento confermato anche dai modelli animali (33). Nonostante ciò mancano al momento studi clinici in grado di generare linee guida specifiche riguardo diagnosi e trattamento di tali ceppi.

Con riferimento a *Candida spp.*, gli elevati tassi di resistenza indotta agli azoli in *C. glabrata* e la resistenza intrinseca a tale classe in *C. krusei* sono noti da tempo, con prevalenze variabili ma mediamente elevate; ad esempio nello studio di sorveglianza spagnolo CANDIPOP, relativo agli isolati da candidemia, e condotto in 29 ospedali tra il 2010 e 2011, con 781 isolati studiati, *C. glabrata* è stata documentata nel 13.2% dei casi, rispetto ad un valore pari a 8% di uno studio precedente relativo agli anni 2002-03 (35). Questo dato è stato chiamato in causa dal gruppo di ricerca, come causa primaria della significativa prevalenza di resistenza a fluconazolo riscontrata, pari a circa 20% (35).

Anche nei confronti di echinocandine, considerati i farmaci di scelta per il trattamento della candidemia specie nei pazienti critici, il problema resistenze si è manifestato precocemente e congiuntamente all'estensione del loro utilizzo. I tassi di resistenza globali per le diverse specie sono relativamente bassi, ancora inferiori ad 1%, con l'eccezione di *C. glabrata*, che nella maggior parte degli studi condotti negli Stati Uniti risulta resistente mediamente nel 7-8% degli isolati, con tassi che superano il valore del 10% in alcuni ospedali (36-38). Al momento in Europa il problema appare molto più contenuto ma non per questo meno allarmante (39). Generalmente la resistenza si manifesta dopo prolungata esposizione alle echinocandine (40) e con preoccupante frequenza si associa a resistenza crociata agli azoli, generando di fatto condizioni di multiresistenza.

Anche i polieni non sono scevri dal problema delle resistenze, correlate a deplezione del contenuto di ergosterolo nella parete fungina: episodi di *breakthrough* resistance ad Amphotericina B sono stati più volte documentati per *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. rugosa*, *C. lusitaniae* e *C. tropicalis*, mentre diverse specie di *Aspergillus* (*A.s nidulans*, *A. terreus*, *A. flavus*, *A. calidoustus* e *A. lentulus*) sono costitutivamente resistenti (41). Non è stato quindi un evento del tutto inaspettato l'emergenza di un micete pan-resistente come *Candida auris*, segnalato per la prima volta in un'emocoltura nel 2011, microrganismo che testimonia la grande capacità di adattamento alla pressione antibiotica delle popolazioni fungine, analogamente a quanto accade per quelle batteriche (42).

Se lo scopo primario di un programma di *antimicrobial stewardship* è preservare l'efficacia e l'affidabilità delle risorse terapeutiche disponibili, alla luce di quanto esposto la sfida rappresentata dalle infezioni fungine invasive è reale e certamente gravata da elevata complessità.



## III I principi della *stewardship* antifungina

Come per gli antibiotici, anche per gli antifungini non esiste una tipologia di *antimicrobial stewardship* “universale”, in quanto ogni iniziativa in questo ambito deve essere tagliata su misura sulle peculiarità del *setting* clinico in cui si intenda applicarla. Tuttavia, mentre gli antibiotici vengono prescritti ad una amplissima varietà di pazienti ed in ogni tipologia di organizzazione sanitaria, gli antifungini sistemici hanno un uso più ristretto, essendo farmaci utilizzati per patologie di elevata gravità ed in pazienti con fattori di rischio specifici, sebbene il *range* di questi ultimi sia assai ampio. Per questo motivo è forse più facile declinarne i principi essenziali, partendo dal presupposto che in un contesto clinico di gravità e complessità massimale, quale quello del paziente con infezione fungina invasiva, non è possibile applicare modelli di restrizione centralizzata delle prescrizioni. Per definizione, le infezioni fungine invasive sono patologie che necessitano una gestione multidisciplinare, quindi anche un programma mirato di *antimicrobial stewardship* deve sempre coinvolgere più professionalità.

Nel dettaglio, i punti da cui partire potrebbero essere così riassunti:

- *Identificare i maggiori gap culturali* attraverso opportune indagini conoscitive, al fine di *implementare percorsi di formazione ad hoc*, finalizzati ad elevare il livello culturale medio su tale capitolo della medicina.
- *Rendere accessibili le diverse linee guida* delle società scientifiche inerenti la gestione terapeutica, opportunamente commentate nei loro principi ed altresì nei loro limiti, spesso non indifferenti.
- *Introdurre il concetto di grading della responsabilità prescrittiva*, limitando l'autonomia della stessa solo alle categorie di professionisti maggiormente coinvolti nella gestione di tali patologie, quali infettivologi, ematologi ed intensivisti. Per tutti gli altri professionisti è necessario invece introdurre ed accettare il concetto della *second opinion* infettivologica per la conferma della prescrizione.
- *Implementare l'utilizzo delle risorse di diagnosi microbiologica, definendone però gli ambiti di corretto utilizzo*. In tal senso grande attenzione deve essere posta al ruolo clinico dei *biomarkers* e delle tecniche di diagnosi molecolare. Con riferimento ai primi, Galatto-Mannano (GM) e BDG si sono affermati come strumenti di diagnosi di infezione fungina invasiva nel contesto di ristretti ambiti quali quello ematologico per GM e quello del paziente chirurgico a massimo rischio BDG (43-45). Tuttavia problemi di alterazione di sensibilità e specificità in rapporto a numerose concause, *in primis* interazioni con farmaci e pregressa esposizione ad antimicotici, nonché costi e difficoltà a garantire un *turnaround* quotidiano ne rendono problematico l'utilizzo e l'affidabilità come strumenti diagnostici di routine (46-48). Gli stessi test hanno però grandi prospetti-



- ve di sviluppo, sia per una migliore sensibilità diagnostica, quando usati in associazione a tecniche di biologia molecolare sia, in virtù dell'elevato potere predittivo negativo, come strumenti di *de-escalation* o sospensione precoce di terapie iniziate empiricamente, divenendo pertanto, se usati oculatamente, preziosi strumenti di *antifungal stewardship* (49, 50).
- Considerato che la diagnosi microbiologica delle infezioni fungine invasive, sconta tutt'ora problemi di sensibilità e specificità (51), e che al contempo tali infezioni hanno spesso caratteristiche di estrema gravità, *creare algoritmi diagnostico terapeutici ben definiti per la terapia empirica*, definendo altresì precisi criteri per *de-escalation*, al fine di evitare eccessi di consumi.
  - *Privilegiare e diffondere un approccio gestionale a bundle*, che preveda per ogni diagnosi provata o probabile la messa in atto a cascata di una serie pre-determinata di azioni finalizzate a definire al meglio il percorso gestionale ed al contempo a garantire che, per ogni caso ed ogni prescrizione, vi siano i presupposti per una adeguata tracciabilità degli interventi perseguiti.
  - *Identificare all'interno dell'organizzazione assistenziale un professionista esperto* (o un team di esperti, fisiologicamente identificabile negli specialisti infettivologi) che possa fungere stabilmente da *second opinion* al letto del paziente, per ogni prescrizione di antifungini sistemici, con specifico riferimento alle indicazioni a terapia empirica, alla correttezza della diagnosi di infezione provata, probabile o possibile, alla definizione e rispetto dei corretti tempi di trattamento e posologie, alla valutazione della corretta esposizione plasmatica, indispensabile in corso di terapia con azoli (41, 52, 53).

### »» Esperienze di *stewardship* antifungina

I principi prima enunciati sono stati variamente applicati ed interpretati in un buon numero di esperienze riportate in letteratura.

All'interno dell'ospedale Gregorio Maranon di Madrid è stato testato il valore di una combinazione di *biomarkers* come strumento per la sospensione precoce della terapia empirica anti candida. Per ogni paziente posto in terapia empirica sulla base del sospetto clinico e dell'analisi dei fattori di rischio, sono state eseguite la determinazione degli anticorpi anti *germ tube* (CAGTA) e di BDG plasmatico. Centoundici pazienti (73 ricoverati in terapia intensiva e 37 in altre unità) sono stati arruolati prospetticamente: di questi il 58% non ha avuto successivamente alcuna diagnosi definitiva di candidiasi invasiva, il 12% ha avuto una diagnosi di infezione probabile, il 30% di infezione provata/definita. Il valore predittivo negativo della combinazione di test è stato pari a 97%, ed ha raggiunto 100% in terapia intensiva.

Sulla casistica studiata, questo tipo di intervento, se associato ad immediata sospensione della terapia empirica nei casi con negatività dei *biomarkers*, avrebbe consentito di interrompere precocemente il 31% delle terapie intraprese, senza alcun rischio di negare terapie salvavita, ma risparmiando una notevole quantità di prescrizioni ed esposizioni (54).

Un'esperienza simile è stata condotta presso la Terapia Intensiva del St. James's Hospital di Dublino su 100 pazienti ritenuti ad alto rischio, reclutati prospetticamente, nei quali è stato eseguito serialmente un pannello di *biomarkers*, rappresentato da GM su sangue e BAL e BDG su sangue; sensibilità, specificità, Potere Predittivo Positivo e Potere Predittivo Negativo sono risultati pari a 63%, 86%, 65% e 83%. Nei pazienti con infezione documentata il valore medio di BDG era significativamente maggiore rispetto ai colonizzati e non infetti. L'interpretazione degli autori si è concentrata sulla utilità della combinazione di test per una diagnosi precoce migliore in termini di sensibilità, ma non vi sono dubbi che gli stessi dati si prestino a verificarne l'utilizzo anche come strumento di esclusione diagnostica precoce con conseguente sospensione della terapia empirica (55).

La stessa filosofia di utilizzo della diagnosi microbiologia è stata valutata in uno studio multicentrico francese, condotto su una popolazione di pazienti ematologici a massimo rischio di infezione fungina invasiva. Lo studio si è basato sull'utilizzo di una PCR pan fungina su sangue intero (whole blood panfungal quantitative PCR assay) ed ha coinvolto 313 pazienti, in 125 dei quali è stata successivamente posta una diagnosi di infezione fungina invasiva secondo i criteri EORTC; nello specifico 68 aspergillosi invasive (8 provate, 48 probabili, 12 possibili), una fusariosi, 47 candidemie, 3 candidiasi invasive non candidemiche e 6 criptococcosi. Globalmente il test ha dimostrato bassa sensibilità (solo 40%) ma eccellente specificità (93%). Combinando questo test con GM e CT scan ad alta risoluzione il potere predittivo negativo raggiungeva il valore di 95%, ribadendo quanto sia possibile ridefinire e/o sospendere la terapia empirica senza alcun rischio, anche in malati massimamente fragili ed altamente a rischio (56).

La possibilità di esercitare programmi di *antifungal stewardship* in ambito ematologico è ribadita dall'esperienza condotta presso l'unità di cura per le leucemie del Princess Margaret Cancer Centre di Toronto. Qui è stato messo in atto un programma di *post prescription review* della terapia antifungina, gestito da un team di *antimicrobial stewardship*, che si focalizzava sulla correttezza della terapia empirica, sull'esecuzione di un idoneo work-out diagnostico, sulla valutazione della esposizione plasmatica con conseguente ottimizzazione posologica, sulla necessità di consulto infettivologico e sul timing di sospensione della terapia. È stato condotto uno studio quasi sperimentale pre/post che ha esitato in un significativo decremento delle prescrizioni senza alcun impatto sui tempi di degenza e sulla mortalità (57).

Analoghi risultati sono stati riportati in progetti *hospital wide*, condotti in diverse aree del mondo, dove ogni tipologia di intervento, percorso di formazione ed educazione su tutti i potenziali utilizzatori ovvero delega totale delle prescrizione al team infettivologico, ovvero implementazione di programmi di *post prescription review* capillare da parte del team di *antimicrobial stewardship*, hanno portato a consistenti risparmi di prescrizioni (58-61).

È chiaro che la riduzione dei costi di acquisizione dei farmaci non può essere l'obiettivo primario di un programma di *antimicrobial stewardship*, ma questi studi ribadiscono come ci siano evidenti spazi di miglioramento dell'atteggiamento prescrittivo, anche in ambiti di massimale complessità. E questo appare particolarmente rilevante nel contesto del *management* della terapia antifungina, che per gravità dei pazienti, impatto delle comorbosità e difficoltà a definire correttamente il fenotipo clinico delle diverse forme di malattia, è ancora gravato da grande empirismo.

## ▄▄ Bibliografia

1. Bassetti M, Carnelutti A, Peghin M, et al. Estimated burden of fungal infections in Italy. *J Infect.* 2017 Aug 3. pii: S0163-4453(17)30254-2.
2. Brown GD, Denning DW, Gow NA, et al. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med* 2012; 4: 165rv13.
3. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, et al. The changing epidemiology of health-care-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 73: 45-8.
4. Epelbaum O, Chasan R. Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med.* 2017; 38: 493-509.
5. Tedeschi S, Tumietto F, Giannella M, et al. Epidemiology and outcome of candidemia in internal medicine wards: A regional study in Italy. *Eur J Intern Med.* 2016; 34: 39-44.
6. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection.* 2014; 42: 263-79.
7. Lichtenstern C, Herold C, Mieth M, et al. Relevance of *Candida* and other mycoses for morbidity and mortality in severe sepsis and septic shock due to peritonitis. *Mycoses.* 2015; 58: 399-407.
8. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1601-10.
9. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis *Crit Care Med.* 2006; 34: 646-52.
10. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1682-4.
11. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (Suppl. 1): i39-i47.
12. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47: 45-68.

13. Valerio M MP, Rodriguez-Gonzalez C, Sanjurjo M, et al. Training should be the first step toward an antifungal stewardship program. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 221-7.
14. Valerio M, Vena A, Bouza E, et al. How much European prescribing physicians know about invasive fungal infections management? *BMC Infect Dis*. 2015; 21: 15: 80.
15. Carmona EM, Limper AH. Overview of Treatment Approaches for Fungal Infections. *Clin Chest Med*. 2017; 38: 393-402.
16. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, et al. Galactomannan,  $\beta$ -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 1340-8.
17. Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72 (Suppl. 1): i19-i28.
18. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 490-526.
19. Pfaller MA, Wolk DM, Lowery TJ T2MR and T2Candida: novel technology for the rapid diagnosis of candidemia and invasive candidiasis. *Future Microbiol*. 2016; 11: 103-17.
20. Pappas PG Lessons learned in the multistate fungal infection outbreak in the United States. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26: 545-50.
21. Moon WJ, Scheller EL, Suneja A, et al. Plasma Fluoride Level as a Predictor of Voriconazole-Induced Periostitis in Patients With Skeletal Pain. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1237-45.
22. Malani AN, Kerr L, Obear J, et al. Alopecia and nail changes associated with voriconazole therapy. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: e61-5.
23. Jin H, Wang T, Falcione BA, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 1772-85.
24. Amsden JR, Gubbins PO. Pharmacogenomics of triazole antifungal agents: implications for safety, tolerability and efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017; 13: 1135-46.
25. Patil A, Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol*. 2017; 69: 1635-60.
26. Walker LA, Lee KK, Munro CA, Gow NA. Caspofungin Treatment of *A. fumigatus* Results in ChsG Dependent Upregulation of Chitin Synthesis and the Formation of Chitin-Rich Microcolonies. *Antimicrob Agents Chemother*. 59: 5932-41.
27. Ueda S, Miyamoto S, Kaida K, et al. Safety and efficacy of treatment with liposomal Amph B in elderly patients at least 65 years old with hematological diseases. *J Infect Chemother*. 2016; 22: 287-91.
28. Hoo LS. Fungal fatal attraction: a mechanistic review on targeting liposomal amphotericin B to the fungal membrane. *J Liposome Res*. 2017; 27: 180-5.
29. Adler-Moore JP, Proffitt RT, Olson JA, Jensen GM. Tissue Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of L-AmB in Uninfected and Infected Animals and Their Effects on Dosing Regimens *J Liposome Res*. 2017; 7: 1-53.
30. Ou HT, Lee TY, Chen YC, Charbonneau C. Pharmacoeconomic analysis of antifungal therapy for primary treatment of invasive candidiasis caused by *Candida albicans* and non-*albicans Candida* species. *BMC Infect Dis*. 2017; 17: 481.
31. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJ. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1481-3.
32. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, et al. Emergence of azole resistance in

- Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med.* 2008; 5: e219.
33. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-Resistant Aspergillosis: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis.* 2017; 216 (Suppl. 3): S436-S444.
  34. van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A, et al. Prospective Multicenter International Surveillance of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 1041-4.
  35. Guinea J, Zaragoza O, Escribano P, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 1529-37.
  36. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, et al. Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008-2014. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2: ofv163.
  37. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 1724-32.
  38. Farmakiotis D, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Drug-resistant *Candida glabrata* infection in cancer patients. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20: 1833-40.
  39. Klotz U, Schmidt D, Willinger B, et al. Echinocandin resistance and population structure of invasive *Candida glabrata* isolates from two university hospitals in Germany and Austria. *Mycoses.* 2016; 59: 312-18.
  40. Fekkar A, Dannaoui E, Meyer I, et al. Emergence of echinocandin-resistant *Candida* spp in a hospital setting: a consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 1489-96.
  41. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: e383-e392
  42. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect.* 2016; 94: 209-12.
  43. Giacobbe DR, Del Bono V, Viscoli C, Mikulska M. Use of 1,3- $\beta$ -D-glucan in invasive fungal diseases in hematology patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15: 1101-12.
  44. Miceli MH, Kauffman CA. *Aspergillus Galactomannan* for Diagnosing Invasive Aspergillosis. *JAMA.* 2017; 318: 1175-6.
  45. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, et al.  $\beta$ -Glucan Antigenemia Anticipates Diagnosis of Blood Culture–Negative Intra-abdominal Candidiasis *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 1100-9.
  46. Singh N, Winston DJ, Limaye AP, et al. Performance Characteristics of Galactomannan and b-d-Glucan in High-Risk Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2015; 99: 2543-50.
  47. Duarte RF Sánchez-Ortega I, Cuesta I, et al. Serum Galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 1696-702.
  48. Affolter K, Tamm M, Jahn K, et al. Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage for Diagnosing Invasive Fungal Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 309-17.
  49. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus*

- DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 405-14.
50. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 519-28.
  51. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: How non-culture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1284-92.
  52. Munoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. 2015; 58 (Suppl. 2): 14-25.
  53. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69: 1162-76.
  54. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, et al. Combination of *Candida* biomarkers 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: 3107-15.
  55. Talento AF, Dunne K, Joyce EA, et al. A prospective study of fungal biomarkers to improve management of invasive fungal diseases in a mixed specialty critical care unit. *J Crit Care*. 2017; 40: 119-27.
  56. Hasseine L, Cassaing S, Robert-Gangneux F, et al. High negative predictive value diagnostic strategies for the reevaluation of early antifungal treatment: A multi-center prospective trial in patients at risk for invasive fungal infections. *J Infect*. 2015; 71: 258-65.
  57. So M, Mamdani M, Morris A, et al. Effect of an Antimicrobial Stewardship Programme on Antimicrobial Utilisation and Costs in Patients with Leukaemia: A Retrospective Interventional Controlled Study. *Clin Microbiol Infect*. 2017; pii: S1198-743X(17)30639-0 [Epub ahead of print].
  58. Jones TM, Drew RH, Wilson DT, Sarubbi C, Anderson DJ. Impact of automatic infectious diseases consultation on the management of fungemia at a large academic medical center. *Am J Health Syst Pharm*. 2017; 74: 1997-2003.
  59. Apisarnthanarak A, Yatraserit A, Mundy LM, et al. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 722-7.
  60. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 45: 262-7.
  61. Micallef C, Aliyu SH, Santos R, et al. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70: 1908-11.



ABOUT PHARMA  
DIGITAL AWARDS 2016  
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)





