

Quaderno

Supplemento n° 1 alla rivista ReadFiles n° 2 giugno 2023. Anno 24

di **ReAd**files

Epidemiologia e terapia delle infezioni fungine: uno scenario in evoluzione



33rd ECCMID 2023
Highlight dalle sessioni scientifiche



INDICE

**Epidemiologia e terapia
delle infezioni fungine:
uno scenario in evoluzione**



intervista a
Mario Venditti
Sapienza Università
di Roma

Infezioni fungine:
novità
epidemiologiche,
strategie
terapeutiche
innovative,
metodi diagnostici
recenti

Maurizio Sanguinetti



Documento OMS
e scenario evolutivo
delle infezioni
fungine invasive:
ruolo di amfotericina
B liposomiale
nella pratica clinica

Alessandra Oliva



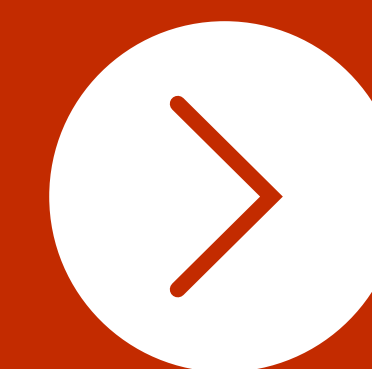
Candidosi invasiva
addominale:
fattori di rischio,
test diagnostici,
strategie
antifungine

Michele Bartoletti



Un caso clinico
di endocardite
su protesi da
C. parapsilosis:
considerazioni
su diagnosi e
condotta
terapeutica

Mario Venditti





Infezioni fungine: novità epidemiologiche, strategie terapeutiche innovative, metodi diagnostici recenti

Maurizio Sanguinetti Dipartimento di Scienze di Laboratorio e Infettivologiche, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma

Anche nella sua 33° edizione il Congresso ECCMID ha riservato un ruolo importante alle problematiche correlate alle infezioni fungine, trattate in Letture Magistrali, in Simposi tematici e in poster, per un numero complessivo di più di 200 studi. La splendida lettura di **Tom Harrison** ha riguardato studi che hanno rivoluzionato la terapia della meningite criptococcica: il trattamento in singola dose con amfotericina B liposomiale (L-AmB) (1) è risultato non inferiore a quello raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), aprendo così la strada ad un più efficace contrasto a queste gravi patologie infettive, soprattutto nei paesi in via di sviluppo. Molto interessanti le presentazioni nei vari simposi: dall'epidemiologia delle infezioni fungine nel mondo, incluse quelle sostenute da miceti resistenti agli antifungini, alla descrizione dell'attività di nuovi farmaci alle novità in ambito diagnostico, ai meccanismi di patogenicità fungina.

Novità in ambito di epidemiologia delle infezioni fungine

Molto interessante il lavoro presentato da **Escribano P et al. (P2018)**, che ha fatto il punto sulla diffusione in Spagna di ceppi di *Aspergillus fumigatus* resistenti agli azoli, continuando una *survey* già in corso (2). I dati confermano che il 5% dei ceppi isolati era resistente agli azoli (**Tabella 1**), con una preponderanza della mutazione TR34-L98H a livello del gene *cyp51A* e che la ridotta sensibilità all'amfotericina B era presente solo nelle specie criptiche.

Un altro interessante studio ha valutato l'andamento dell'incidenza della blastomicosi in Ontario, una situazione già presentata in passato (3). Gli autori hanno riportato per il periodo 2014-2020 35 casi di coltura positiva per *Blastomyces dermatitidis* o *Blastomyces gilchristii*, più frequente nei giovani adulti. La maggioranza dei pazienti (71.4%) era in buona salute al momento della diagnosi e la malattia si presentava sotto forma polmonare (88.6% del totale), spesso in forma grave (20 ospedalizzazioni, di cui 10 in terapia intensiva), con 5 (14.1%) decessi. Questo studio sottolinea quanto sia importante un attento e costante monitoraggio delle infezioni fungine per evidenziare l'eventuale diffusione di patogeni inusuali, ma potenzialmente molto pericolosi.

Tabella 1 Distribuzione dei valori di MIC per i farmaci testati e percentuali di resistenza

Antifungini	MICs (mg/L)										Resistenza	
	0.016	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥16	%
Amfotericina B	0	0	2	12	263	315	33	<u>7</u>	<u>6</u>	<u>2</u>	-	2.34
Itraconazolo	1	4	1	36	369	202	5	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>20</u>	3.43
Voriconazolo	0	0	0	3	94	391	126	<u>8</u>	<u>14</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	4.06
Posaconazolo	6	146	372	91	7*	<u>16</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	2.96
Isavuconazolo	0	0	0	1	10	388	209	<u>13**</u>	<u>5</u>	<u>11</u>	<u>3</u>	4.06

* 1/7 isolati erano resistenti; ** 7/13 isolati erano resistenti.
I valori sottolineati indicano isolati non wild-type secondo gli ECOFF o i limiti superiori dei wild-type. I valori in grassetto indicano isolati resistenti.

Escribano P et al. ECCMID 2023, P2018



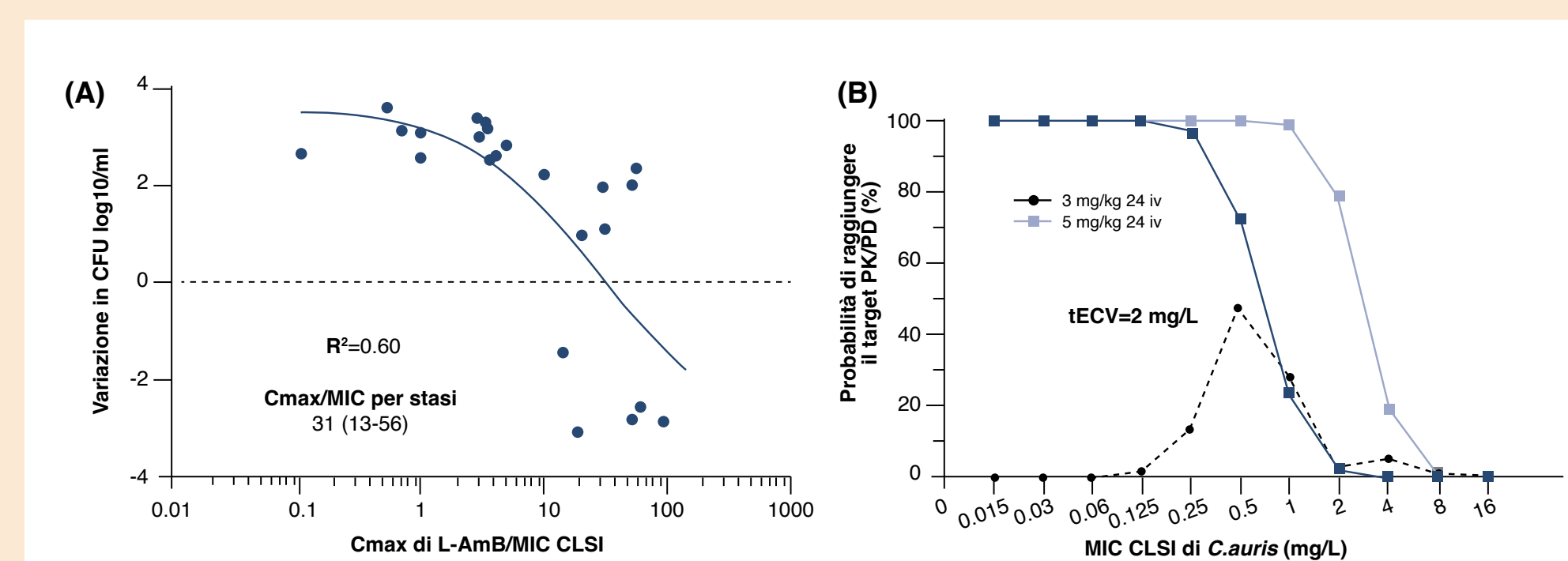
Infezioni fungine: novità epidemiologiche, strategie terapeutiche innovative, metodi diagnostici recenti

Nuove strategie terapeutiche per le infezioni fungine

Sono stati presentati numerosi studi sull'attività di nuove molecole ad attività antifungina o sulla possibilità di utilizzare molecole già in uso da tempo nei confronti di "nuovi" patogeni. A questo proposito molto interessante lo studio di **Beredaki MI et al. (P2056)** che ha valutato le correlazioni tra dati di farmacocinetica e farmacodinamica (PK/PD) con le MIC di *C. auris*. Gli autori hanno evidenziato come L-AmB sia 12 volte meno potente nei confronti di *C. auris* rispetto a *C. albicans* e che mentre per valori di MIC inferiori a 0.25 mg/L di L-AmB il dosaggio terapeutico di 3 mg/kg sia in grado di raggiungere efficacemente il *target* terapeutico (rapporto concentrazione massima sierica/MIC=31, **figura 1A**), per valori di MIC intorno a 1 mg/L diventa necessario incrementare il dosaggio a 5 mg/kg (**Figura 1B**). Questo lavoro dimostra come sia importante correlare sempre il valore di MIC di un determinato microrganismo ai dati di PK/PD di un determinato farmaco.

Per quanto riguarda l'attività sia *in vivo* che *in vitro* di nuovi antifungini, sono stati presentati studi che hanno valutato l'efficacia di olorofim, isavuconazolo, ibrexafungerp e rezafungina. Per quanto riguarda quest'ultima **Cornely OA et al.** ha presentato i dati relativi alla sicurezza di utilizzo e all'efficacia terapeutica in pazienti con più di 65 anni inclusi negli studi STRIVE (4) e molecola ReSTORE (5), dimostrando che i pazienti trattati con rezafungina non presentavano effetti collaterali maggiori o minori in numero superiore rispetto ai pazienti trattati con caspofungina ma, al contrario, i primi evidenziavano una mortalità a 30 giorni del 14.1% e una risposta micologica a 5 giorni del 78.9%, rispetto ad una mortalità del 31.7% e ad una risposta micologica del 58.7% dei pazienti trattati con caspofungina.

Figura 1 Attività di L-AmB nei confronti di *C. auris*



Beredaki MI et al. ECCMID 2023, P2056

Relazioni farmacocinetica/dinamica (PK/PD) *in vitro*:
(A) tra effetto di stasi microbica e rapporto Cmax/MIC.
(B) tra probabilità di raggiungimento del *target* PK/PD (PTA) e differenti regimi di dosaggio di L-AmB per gli isolati di *C. auris*



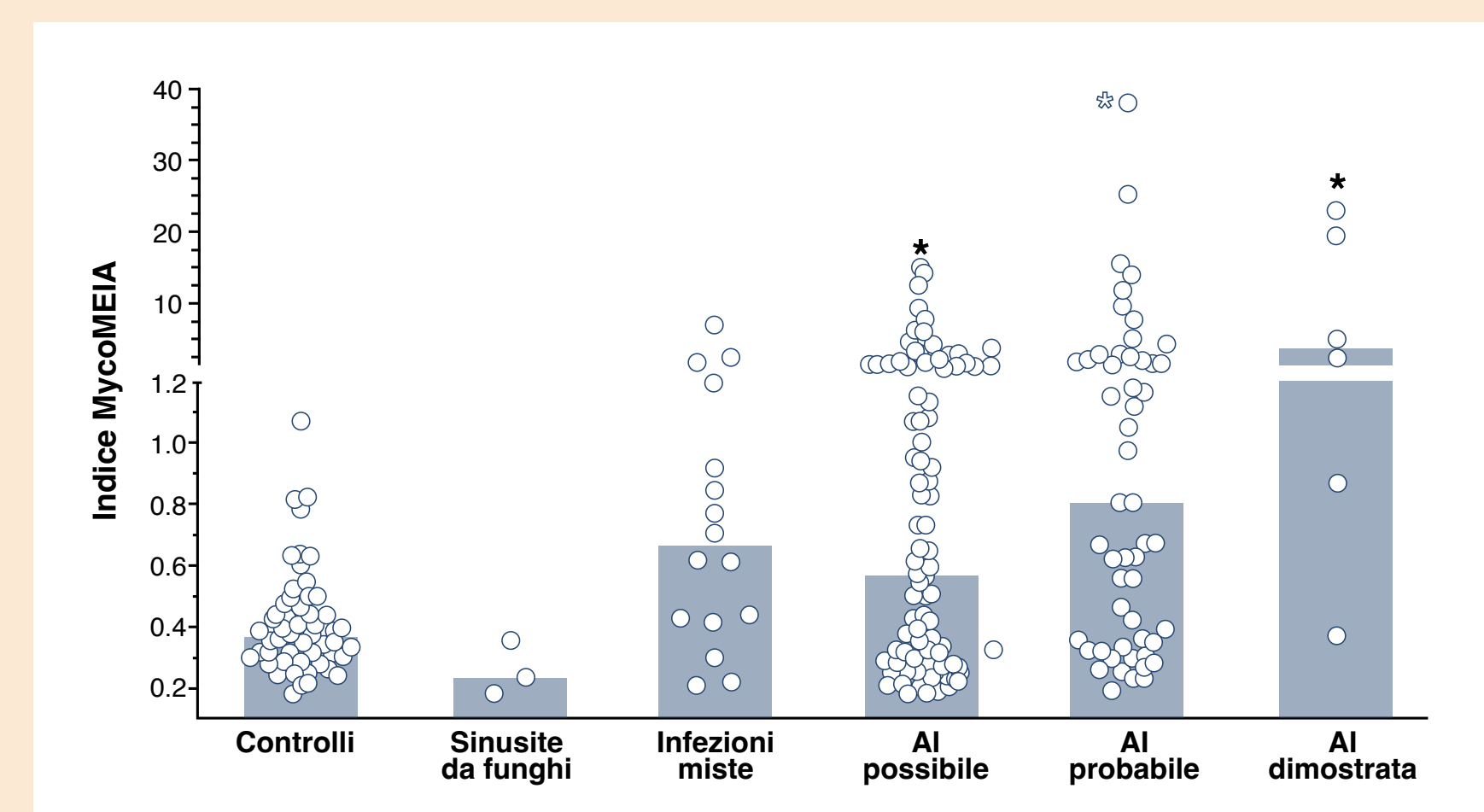
Infezioni fungine: novità epidemiologiche, strategie terapeutiche innovative, metodi diagnostici recenti

Nuovi metodi diagnostici

Nel corso del congresso sono stati presentati molti studi riguardanti metodi diagnostici riguardanti sia la rilevazione precoce di patogeni coinvolti con infezioni sistemiche che anche di metodi di analisi molecolare volti alla caratterizzazione epidemiologica di isolati fungini. Particolarmente interessante per quanto riguarda il primo aspetto è stato lo studio di **Marr KA et al. (P2624)** che ha valutato l'utilizzo di un sistema diagnostico in grado di rilevare l'antigene galattomannano di *A. fumigatus* nelle urine (MycoMEIA) e di correlare la sua presenza ad aspergillosi invasiva. Questo test era già stato precedentemente descritto (6) ma in questo studio gli autori lo correlano in modo efficace alla presenza di un'infezione sistemica aspergillare, evidenziando una sensibilità del 91.2% e una specificità dell'89.2% in 302 pazienti con sospetta infezione aspergillare (**Figura 2**). Nei 54 pazienti con COVID-19 complicato con aspergillosi la sensibilità era del 71.2% e la specificità del 91%. Pertanto, questo test sembra essere molto promettente per un possibile futuro impiego nella pratica clinica.

Per quanto riguarda l'utilizzo di tecniche molecolari per la tipizzazione di funghi patogeni di particolare rilievo gli studi di **Di Pilato V. et al. (P1927)** e quello di **De Carolis et al. (P1317)**. Il primo evidenziava una marcata eterogeneità ed evoluzione di ceppi di *C. auris* isolati durante un *outbreak* in Italia (7), che aveva anche come risultato l'emergenza di resistenza alle echinocandine, determinando di fatto la genesi di un ceppo panresistente ai farmaci antifungini. Il secondo proponeva l'utilizzo della spettroscopia ad infrarosso a trasformata di Fourier come possibile metodo per la tipizzazione rapida di ceppi di *C. parapsilosis* resistenti agli azoli (8). Infatti, tale approccio sembra essere in grado di distinguere i ceppi resistenti da quelli sensibili, oltre che di evidenziare eventuali cluster epidemici. In entrambi i casi risulta chiaro che la diagnostica micologica sta rapidamente evolvendo, passando dall'esclusiva evidenziazione del patogeno in specifici campioni clinici alla possibilità di eseguire analisi più sofisticate e specifiche in grado di fornire informazioni riguardo sia il fenotipo di uno specifico ceppo fungino sia il suo tracciamento in ambito ospedaliero.

Figura 2 Distribuzione del test MycoMEIA sulla base della diagnosi clinica



Marr KA et al. ECCMID 2023, P2624



Infezioni fungine: novità epidemiologiche, strategie terapeutiche innovative, metodi diagnostici recenti

Bibliografia

1. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Ambition Study Group. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1109-1120.
2. Escribano P, Rodríguez-Sánchez B, Díaz-García J, et al. ASPEIN study group. Azole resistance survey on clinical *Aspergillus fumigatus* isolates in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):e1170.
3. Brown EM, McTaggart LR, Dunn D, et al. Epidemiology and Geographic Distribution of Blastomycosis, Histoplasmosis, and Coccidioidomycosis, Ontario, Canada, 1990-2015. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(7):1257-1266.
4. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, et al. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e3647-e3655.
5. Thompson GR 3rd, Soriano A, Cornely OA, et al. ReSTORE trial investigators. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10370):49-59.
6. Marr KA, Datta K, Mehta S, et al. Urine Antigen Detection as an Aid to Diagnose Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(11):1705-1711.
7. Codda G, Willison E, Magnasco L, et al. In vivo evolution to echinocandin resistance and increasing clonal heterogeneity in *Candida auris* during a difficult-to-control hospital outbreak, Italy, 2019 to 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(14).
8. Martini C, Torelli R, de Groot T, et al. Prevalence and Clonal Distribution of Azole-Resistant *Candida parapsilosis* Isolates Causing Bloodstream Infections in a Large Italian Hospital. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:232.

Documento OMS e scenario evolutivo delle infezioni fungine invasive: ruolo di amfotericina B liposomiale nella pratica clinica

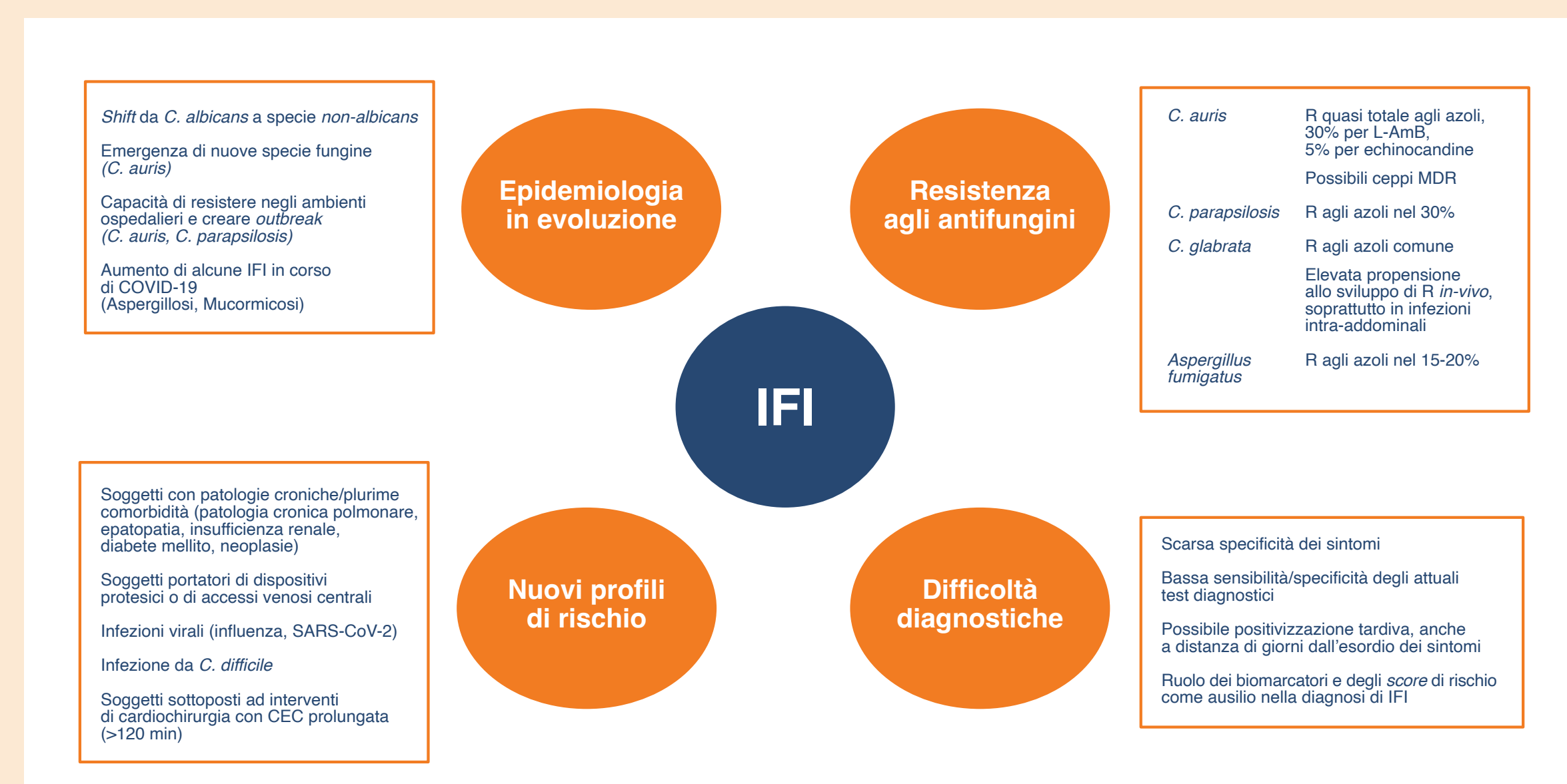
Alessandra Oliva Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Le infezioni fungine invasive (IFI) sono in continua crescita e rappresentano un problema di sanità pubblica in quanto associate ad elevata morbilità, mortalità e ad elevati costi per i sistemi sanitari. Nel corso degli ultimi anni, lo scenario delle IFI si è radicalmente modificato, in termini di i) epidemiologia, ii) resistenza agli antifungini, iii) capacità di resistere negli ambienti ospedalieri e creare *outbreak* nosocomiali (*C. auris*, *C. parapsilosis*), iv) evoluzione dei fattori di rischio. Tuttavia, le IFI hanno ricevuto scarsa attenzione e scarso investimento in termini di ricerca e risorse economiche, andando quindi a rappresentare un vero e proprio *unmet need* nel panorama delle Malattie Infettive.

Documento OMS

Ispirandosi a quanto effettuato nel 2017 per i batteri resistenti agli antibiotici, nel mese di Ottobre del 2022 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato il documento *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action* (1), che rappresenta il primo sforzo globale nell'attribuzione di una scala di "priorità sistematica" ai differenti funghi patogeni. Infatti, se da una parte nel documento vengono sottolineate le esigenze insoddisfatte di ricerca, sviluppo e di politiche volte a rafforzare la risposta globale alle IFI, dall'altra si evidenzia come le IFI stesse rappresentino una grave minaccia per la salute pubblica, per i seguenti motivi: i) epidemiologia in evoluzione, ii) aumento della frequenza di specie resistenti agli antifungini; iii) difficoltà nell'ottenere una diagnosi rapida e sensibile, ed iv) evoluzione dei fattori di rischio, e quindi evoluzione delle categorie di pazienti suscettibili (Figura 1).

Figura 1 Problematiche emergenti nelle IFI





Documento OMS e scenario evolutivo delle infezioni fungine invasive: ruolo di amfotericina B liposomiale nella pratica clinica

Nel dettaglio, il documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità individua i 19 funghi che minacciano maggiormente la salute pubblica, suddividendoli in tre categorie di priorità (critica, alta, media) (**Tabella 1**).

Dove intervenire

Tre principali aree di intervento sono individuate nel documento:

- i) rafforzamento delle strutture dei laboratori e dell'attività di sorveglianza;
- ii) investimenti sostenibili nella ricerca, nello sviluppo e nell'innovazione, e
- iii) interventi di salute pubblica.

I criteri di priorità

I criteri per assegnare la priorità ai differenti agenti patogeni fungini sono descritti in **Tabella 2**: mortalità, incidenza annuale, distribuzione geografica globale, andamento negli ultimi 10 anni, ospedalizzazione, complicanze/sequelae, resistenza agli antifungini, disponibilità di misure preventive, accessi ai test diagnostici, opzioni terapeutiche.

Tabella 1 Agenti patogeni fungini secondo la priorità

Priorità critica	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida auris</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Candida albicans</i>
Priorità alta	<i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>) <i>Histoplasma spp.</i> Agenti causali di eumicetoma <i>Mucorales</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida parapsilosis</i>
Priorità media	<i>Scedosporium spp.</i> <i>Lomentospora prolificans</i> <i>Coccidioides spp.</i> <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>) <i>Cryptococcus gattii</i> <i>Talaromyces marneffei</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Paracoccidioides spp.</i>

Tabella 2 Criteri di priorità degli agenti patogeni fungini

Criterio	Descrizione	Livello
Mortalità	Case fatality rate medio	Bassa: < 30% Media: 30-70% Elevata: > 70% Non nota: assenza di dati
Incidenza annuale	Numero di nuovi casi per milione di persone ogni anno	Bassa: < 2/milione Media: 2-50/milione Elevata: > 50/milione Non nota: assenza di dati
Distribuzione geografica globale	Grado di distribuzione geografica nel mondo	Localizzata: distribuzione in < 2 stati dell'OMS Generalizzata: distribuzione in ≥ 3 stati dell'OMS Non nota: assenza di dati
Andamento negli ultimi 10 anni	Evidenza di cambiamento nell'incidenza/prevalenza	Stabile: non evidenza di aumento di incidenza/prevalenza In aumento: evidenza di aumento di incidenza/prevalenza Non nota: assenza di dati
Ospedalizzazione	Lunghezza media di ospedalizzazione richiesta per il trattamento in seguito alla diagnosi	Bassa: < 2 giorni Media: 2-14 giorni Elevata: > 14 giorni Non nota: assenza di dati
Complicanze/sequelae	Percentuale di pazienti con complicanze/sequelae in seguito all'IFI	Bassa: attese in una minoranza di soggetti (< 10%) Media: attese in una proporzione significativa di soggetti (10-50%) Elevata: attese nella maggior parte dei soggetti (> 50%)
Resistenza agli antifungini	Tasso di resistenza (acquisita o intrinseca) agli antifungini	Bassa: < 10% per tutte e 4 le classi di antifungini Media: > 10% per 1-2 classi di antifungini Elevata: > 10% per 3-4 classi di antifungini Non nota: assenza di dati
Prevenzione	Disponibilità di misure preventive	Bassa: misure preventive inefficaci o di bassa qualità di evidenza, non facilmente disponibili o difficili da implementare Media: misure preventive efficaci basate su elevata qualità di evidenza Elevata: misure preventive efficaci universalmente disponibili Non nota: non descritte misure preventive
Accesso ai test diagnostici	Disponibilità dei test diagnostici	Basso: test diagnostici non disponibili nei laboratori di riferimento Medio: test diagnostici disponibili nei laboratori di riferimento ma non disponibili universalmente Elevato: test diagnostici disponibili nei laboratori diagnostici delle strutture in almeno 1 ma non in tutte le strutture ove la patologia è diffusa Molto elevato: test diagnostici disponibili universalmente nei laboratori diagnostici delle strutture ove la patologia è diffusa
Opzioni terapeutiche	Trattamenti disponibili come da evidenze della letteratura	Molto basse: opzioni terapeutiche basate su opinioni di esperti; basso livello di evidenza Basse: disponibilità di linee guida ma trattamenti indicati come prima scelta esoterici, tossici o non disponibili nelle regioni ove la patologia è diffusa Medie: disponibilità di linee guida con almeno 1 opzione terapeutica di prima linea sostenibile, non tossica o disponibile nelle regioni ove la patologia è diffusa Elevate: disponibilità di linee guida con almeno 1 opzione terapeutica di prima linea sostenibile, non tossica o disponibile nelle regioni ove la patologia è diffusa, include raccomandazioni specifiche per le principali categorie di pazienti, inclusa la popolazione pediatrica



Documento OMS e scenario evolutivo delle infezioni fungine invasive: ruolo di amfotericina B liposomiale nella pratica clinica

Amfotericina B liposomiale

Amfotericina B liposomiale (L-AmB) possiede caratteristiche specifiche che la rendono un'interessante opzione nel trattamento e nella profilassi delle IFI (**Tabella 3**). Infatti, al di là dell'attività panfungina (attività sia su *Candida* spp. che sulla maggior parte dei funghi filamentosi), presenta una elevata penetrazione tissutale, incluso il compartimento peritoneale: questo la rende il farmaco ideale nel trattamento della candidosi invasiva intra-addominale, che rappresenta la forma più frequente di candidosi invasiva nelle unità di Terapia Intensiva ed è associata ad elevati tassi di mortalità (2,3). A differenza di L-AmB, le echinocandine presentano un grado di diffusione minore a livello addominale, potendo in tal modo contribuire a selezionare specie fungine resistenti, soprattutto in assenza o ritardo di *source control* (4). In tal senso ciò può accadere proprio con le infezioni da *C. glabrata*, trattate con echinocandine, anche a causa del tasso di resistenza di questo lievito agli azoli (5).

L-AmB possiede una elevata e rapida azione nei confronti del biofilm prodotto sempre con *Candida* spp. Le IFI correlate alla produzione di biofilm sono associate ad elevata mortalità, in quanto il biofilm prodotto da *Candida* spp. è difficile da eradicare. L-AmB presenta un'azione anti-biofilm rapida (12h), efficace (attività fungicida del 90% dopo 12h) e dose-dipendente nei confronti del biofilm di *C. albicans* (6).

C. parapsilosis possiede un elevato tropismo per le superfici inerti quali gli accessi venosi centrali, è particolarmente capace di produrre biofilm e in alcune casistiche può essere resistente a fluconazolo fino al 20-30% dei casi. Inoltre, *C. parapsilosis* presenta una minore suscettibilità *in vitro* per le echinocandine. In tale contesto, L-AmB si potrebbe configurare quale farmaco di prima scelta. Infatti ha mostrato una elevata attività nei confronti delle prime fasi di formazione del biofilm di *C. parapsilosis*, suggerendo che una terapia precoce con L-AmB potrebbe essere utile per evitare l'attecchimento delle cellule di *C. parapsilosis* sulla superficie del catetere venoso centrale (CVC) appena impiantato, soprattutto se si tratta di un reimpianto post-rimozione del catetere venoso centrale per far fronte ad un evento candidemico (7).

Tabella 3

Amfotericina B liposomiale: caratteristiche farmacologiche



Caratteristiche	Descrizione
Meccanismo d'azione	L-AmB agisce legandosi agli steroli della membrana cellulare fungina provocando una variazione nella permeabilità della membrana. L'introduzione nell'organismo di amfotericina B veicolata da liposomi permette di ottenere, rispetto alle altre formulazioni di amfotericina B, una diversa biodistribuzione e quindi biodisponibilità e un minor tasso di effetti collaterali.
Spettro di attività	<i>Candida</i> spp, inclusa <i>C. auris</i> (isolati di <i>C. auris</i> R a L-AmB sono descritti fino al 30%) <i>Aspergillus</i> spp, ad eccezione di <i>A. terreus</i> , <i>A. calidoustus</i> , <i>A. lentulus</i> <i>Cryptococcus neoformans/gatti</i> <i>Histoplasma</i> spp <i>Mucorales</i> <i>Fusarium</i> spp <i>Coccidioides</i> spp <i>Paracoccidioides</i> spp <i>Talaromyces marneffei</i> Ridotta attività vs <i>Scedosporium</i> spp e <i>Lomentospora prolificans</i>
Tipo di attività <i>in vitro</i>	Concentrazione-dipendente
Attività anti-biofilm	Presente
Dosaggio	3-5 mg/kg, fino a un massimo di 10 mg/kg
Insufficienza renale/epatica	Non necessario aggiustamento del dosaggio
Vd medio, L/kg	0.22
Penetrazione tissutale	Elevata (incluso SNC, occhio, compartimento peritoneale, ELF, apparato genito-urinario)
Eliminazione	Immodificata nelle feci e nelle urine (<10%)
Interazione con citocromi	Assente
Eventi avversi	Nefrotossicità (rara), alterazioni degli elettroliti, raramente reazioni legate all'infusione del farmaco



Documento OMS e scenario evolutivo delle infezioni fungine invasive: ruolo di amfotericina B liposomiale nella pratica clinica

L'elevata attività anti-biofilm di L-AmB si conferma per gli isolati di *Candida* spp. con resistenza acquisita o intrinseca alle echinocandine (8,9).

Un ulteriore campo di applicazione risiede nella profilassi delle IFI nel paziente sottoposto a trapianto d'organo. Infatti, L-AmB possiede tutte quelle caratteristiche che lo rendono ideale per la profilassi: ampio spettro di attività nei confronti dei principali patogeni fungini, efficacia, sicurezza, assenza di interazioni farmacologiche significative con i farmaci immunosoppressori e basso impatto in termini di IFI *breakthrough*. In tal senso l'utilizzo di elevate dosi di farmaco (10 mg/kg ogni settimana) si è dimostrata una strategia di profilassi efficace e in pazienti ad alto rischio di IFI come i trapiantati di fegato (10).

Molto più recentemente, sono stati presentati i dati di uno studio di fase II (LAMBDA) sull'impiego *pre-emptive* di L-AmB in pazienti sottoposti a chirurgia addominale con sospetta sepsi intra-addominale: il farmaco alla dose di 5 mg/kg veniva somministrato il giorno 1, e veniva in seguito sospeso o continuato (alla dose di 3 mg/kg) il giorno 3 a seconda rispettivamente della negatività o positività del test del beta-glucano sierico o delle indagini colturali. Il farmaco è stato proseguito oltre il giorno 3 nel 35% dei pazienti, mentre la positività all'esame colturale era riscontrata solo nel 5% dei casi. I risultati preliminari hanno mostrato che tale approccio è comunque ben tollerato (11).

Infine, con la formulazione liposomiale della AmB, la ben conosciuta nefrotossicità dei polieni risulta significativamente ridotta anche con la adozione di elevati dosaggi (10 mg/kg).

CONCLUSIONI

Le IFI rappresentano un problema emergente di Sanità Pubblica, che ha richiesto, nel 2022, la formulazione di un vero e proprio documento, da parte dell'OMS, per attribuire una scala di priorità sistematica ai differenti agenti patogeni fungini. Le caratteristiche che rendono le IFI una minaccia per la salute pubblica sono rappresentate dall'evoluzione delle categorie a rischio, dall'aumento delle specie resistenti ai farmaci disponibili, dalla capacità di alcune specie fungine di causare epidemie nosocomiali e, infine, dalla difficoltà nell'ottenere una diagnosi rapida.

Grazie alle sue caratteristiche di attività panfungina, di attività anti-biofilm, di ampia distribuzione tissutale e di assenza di interazioni con farmaci immunosoppressori, L-AmB possiede un ruolo importante nella gestione terapeutica delle IFI. Inoltre, L-AmB ha un ruolo importante nella profilassi delle IFI nel paziente sottoposto a trapianto di organo solido, soprattutto di fegato, mentre le nuove strategie di utilizzo di L-AmB potrebbero prevedere, se i risultati dello studio LAMBDA verranno confermati, la terapia *pre-emptive* nei soggetti ad elevato rischio di candidosi invasiva addominale.



Documento OMS e scenario evolutivo delle infezioni fungine invasive: ruolo di amfotericina B liposomiale nella pratica clinica

Bibliografia

1. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 22 October 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
2. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al (2015) A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 41:1601-1610.
3. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care*. 2019;23(1):219.
4. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):68-88.
5. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med*. 2012 Jan;125 (1 Suppl):S3-13.
6. Ramage G, Jose A, Sherry L, et al. Liposomal amphotericin B displays rapid dosedependent activity against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013;57(5):2369-71.
7. Casagrande Pierantoni D, Roscini L, et al. Qualitative and quantitative change of the tolerance to liposomal amphotericin B triggered by biofilm maturation in *C. parapsilosis*. *Med Mycol*. 2020;1;58(6):827-834.
8. Marcos-Zambrano LJ, Gómez-Perosanz M, Escribano P, et al. Biofilm production and antibiofilm activity of Echinocandins and liposomal amphotericin B in Echinocandin-resistant yeast species. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2016;23;60(6):3579-86.
9. Kawai A, Yamagishi Y, Mikam H. et al. Time-lapse tracking of *Candida tropicalis* biofilm formation and the antifungal efficacy of liposomal amphotericin B. *J Inf Dis*. 2017;70:559-564.
10. Giannella M, Ercolani G, Cristini F, Morelli M, Bartoletti M, Bertuzzo V, Tedeschi S, Faenza S, Puggioli C, Lewis RE, Pinna AD, Viale P. High-dose weekly liposomal amphotericin b antifungal prophylaxis in patients undergoing liver transplantation: a prospective phase II trial. *Transplantation*. 2015;99(4):848-54.
11. Rinaldi M, Bonazzetti C, Tazza B, et al. Tolerability of pulse high dose L-AmB as pre-emptive therapy in patients with high risk for intra-abdominal candidiasis: a phase 2 study LAMBDA study. *ECCMID 2023, Copenhagen 15-18 April 2023*.



Candidosi invasiva addominale: fattori di rischio, test diagnostici, strategie antifungine

Michele Bartoletti^{1,2} ¹ Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano, ² Unità Operativa di Malattie Infettive, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano

Le infezioni da *Candida* sono le infezioni fungine invasive più comuni in terapia intensiva e negli anni la loro incidenza è in incremento (1). A seconda dei centri l'incidenza di candidemia varia tra 3.5 e 16.5/1000 ricoveri (2) e generalmente in terapia intensiva è superiore rispetto agli altri reparti (5.1 versus 0.96/1.000 ricoveri)(3). *C. albicans* è la specie più frequente, essendo isolata nel 40-65% degli episodi (4, 5). Tuttavia l'incidenza varia a seconda delle diverse aree geografiche e, secondo casistiche più recenti, altre specie non-*albicans* costituiscono la maggioranza dei casi (6).

L'acquisizione di resistenza agli antifungini è una delle problematiche principali legate alla gestione delle candidosi invasive (CI) in terapia intensiva. L'esposizione ad antifungini è il maggiore fattore che determina la riduzione della sensibilità, in particolare in alcune specie come *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. In diversi studi è stata documentata una diffusa resistenza di *C. glabrata* a fluconazolo (29%) e echinocandine (22%)(7), associata a precedente esposizione ad azoli, echinocandine e prolungata ospedalizzazione (8). Sono inoltre riportati casi di diffusione inter-paziente di *cluster* geneticamente correlati di *C. parapsilosis* resistenti agli azoli ed è importante segnalare l'emergere negli ultimi anni in tutto il mondo di *outbreak* di *C. auris* multi-resistente (9).

Fattori dell'ospite e del patogeno

I principali fattori di rischio legati all'insorgenza di CI e in particolar modo della candidosi invasiva intraddominale (CAI) dipendono da fattori dell'ospite e da fattori di virulenza legati al patogeno. Attualmente si ritiene che il principale fattore di rischio per CAI nei pazienti critici sia l'interruzione dell'integrità della barriera enterica che avviene comunemente in occasione di interventi di chirurgia addominale, pur in assenza dei fattori immunitari predisponenti. Altri deficit immunitari, quali l'insufficienza renale, il diabete, così come l'immuno-paresi dovuta alla gravità delle condizioni cliniche, costituiscono fattori sufficienti a favorire l'infezione nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Un contributo aggiuntivo potrebbe essere dato dall'ampio utilizzo di procedure e dispositivi come l'intubazione, la terapia sostitutiva renale, la nutrizione parenterale totale, l'inserzione di cateteri venosi centrali (CVC) e cateteri urinari che, in associazione alla disbiosi dovuta al prolungato uso di antibiotici, amplificano il *burden* di colonizzazione da *Candida* spp. (2).

Secondo i dati epidemiologici, queste infezioni sono tuttora gravate da elevata mortalità con tassi variabili dal 15% a oltre il 30% (2).



Candidosi invasiva addominale: fattori di rischio, test diagnostici, strategie antifungine

Diagnosi e sorveglianza

La diagnosi di CI in terapia intensiva è spesso impegnativa a causa della complessità del paziente critico e alla limitata resa dei test diagnostici al momento disponibili. I segni e i sintomi di CI sono spesso aspecifici, e il conseguente ritardo della diagnosi e dell'inizio di una terapia adeguata - fino a una mediana di otto giorni dall'esordio dell'infezione (10) - possono impattare sfavorevolmente sull'*outcome*.

Il test diagnostico considerato ancora oggi come *gold standard* è l'esame colturale sebbene questa metodica sia gravata da bassa sensibilità (30-50%) (11), lunghi tempi di crescita (48-72 ore fino a 8 giorni) (12), e da eventuali falsi negativi dati da una concomitante terapia antifungina.

Per superare questi limiti è stato messo a punto il sistema MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-of-Flight Mass Spectrometry*), in grado di identificare rapidamente batteri e funghi (13) e test non colturali come i *biomarker* tra cui il beta-D-glucano (BDG), il mannano (MN), la *T2Candida panel* ed altri. Il BDG è un componente della parete fungina di spp., così come di *Aspergillo* e *P. jirovecii*. In uno studio su pazienti settici in terapia intensiva, il dosaggio del BDG sierico ha dimostrato una sensibilità del 93% e una specificità del 94% per CI ad un *cutoff* di 80 pg/mL (14). È altresì un test utile per la sospensione precoce della terapia empirica antifungina grazie al suo elevato valore predittivo negativo (15).

Ci sono però criticità legate alla cross-reattività con altre micosi invasive, falsi positivi causati da alcuni antibiotici o emoderivati o concomitanti batteriemie. Al fine di evitare ritardi nell'inizio della terapia antifungina in pazienti a rischio, diversi *score* sono stati adottati nella pratica clinica. Il *Candida colonization index* (CCI), validato su pazienti chirurgici in terapia intensiva, viene definito dal numero di siti di colonizzazioni (escluso l'isolamento dal torrente ematico). Un CCI ≥ 0.5 ha dimostrato una sensibilità del 100% per CI, mentre la specificità raggiungeva il 100%, quando lo *score* era corretto per il numero di siti colonizzati (16). Tuttavia, la sorveglianza sistematica delle colonizzazioni da *Candida* è spesso laboriosa e non sempre praticabile.

Score di rischio

Un successivo studio retrospettivo, usando una popolazione mista di pazienti critici chirurgici/non chirurgici, ha derivato e validato uno *score* basato su fattori clinici predisponenti e non sulla colonizzazione. La positività dello *score* era definita da almeno un criterio maggiore tra: 1) ricevere antibiotici, 2) presenza di CVC da almeno 3 giorni, associato ad almeno 2 dei seguenti criteri minori: 1) chirurgia, 2) immunosoppressione, 3) pancreatite, 4) nutrizione parenterale totale, 5) uso di steroidi, 6) emodialisi. Questo modello ha dimostrato elevata specificità (90%) e valore predittivo negativo (97%), a fronte di una sensibilità del 34% (17). Invece, il *Candida score*, focalizzato sia sullo stato di colonizzazione che su fattori clinici predittivi di CI, assegna un punto per ogni variabile tra colonizzazione multifocale, nutrizione parenterale totale, chirurgia e due punti per la sepsi severa.



Candidosi invasiva addominale: fattori di rischio, test diagnostici, strategie antifungine

Strategie terapeutiche

Le strategie di impiego degli antifungini per CI nella pratica clinica sono la profilassi e la terapia *pre-emptive*, empirica o mirata sull'antimicogramma. La terapia *pre-emptive* si somministra in caso di evidenza microbiologica, ad esempio la positività di *marker* indiretti come BDG o MN senza conferma di infezione micotica. In caso di comparsa di segni o sintomi di infezione si parla di terapia empirica, la quale idealmente dovrebbe essere selezionata per i pazienti a maggiore rischio di CI o in terapie intensive con elevata incidenza di IFI, al fine di contenere i costi, l'uso di antifungini e la diffusione di specie meno sensibili come *C. glabrata*. La profilassi per CI è raccomandata nel trapianto di organo solido, in particolare fegato, intestino e pancreas, in pazienti con fattori di rischio specifici (18).

Il ritardo all'inizio della terapia antifungina è un fattore che in vari studi si è associato ad un aumento di mortalità. Per questo, oltre alla profilassi ed al trattamento *pre-emptive* una delle strategie più utilizzate in terapia intensiva per trattare tempestivamente i pazienti è quella di iniziare un trattamento empirico in pazienti con sepsi e con fattori di rischio per CI. Tuttavia tale strategia non è risultata efficace in alcuni trial randomizzati. Nello studio EMPIRICUS, trial multicentrico randomizzato in doppio cieco, i pazienti con sepsi e fattori di rischio per candidosi invasiva trattati empiricamente con una echinocandina non risultavano avere una mortalità inferiore al giorno 28 (19). In maniera del tutto simile, in uno studio multicentrico, pazienti ricoverati in terapia intensiva con sospetta candidosi invasiva sono stati randomizzati a seguire una strategia di profilassi o terapia *pre-emptive* (in base ai valori di BDG al basale) con echinocandina per un massimo di 28 giorni. L'incidenza delle infezioni fungine invasive è stata simile nei due gruppi e anche in questo caso non vi era differenza in termini di mortalità e durata di degenza (20). Infine in un terzo studio randomizzato, un approccio basato sull'utilizzo di micafungina in pazienti sottoposti a chirurgia per infezione intraddominale e fattori di rischio di IAC, non dimostrava una riduzione dell'incidenza della candidosi invasiva (21). Il motivo del fallimento di tale strategia potrebbe essere spiegato in vari modi.

È possibile che i trial non avessero la potenza necessaria per dimostrare un significativo miglioramento di *outcome* con l'approccio terapeutico proposto. Infatti l'incidenza di CI è stata probabilmente minore delle attese anche nei pazienti che ricevevano placebo. Tuttavia, provando a generalizzare questi risultati e a trasferirli nelle Terapie Intensive con una incidenza simile di CI, tale approccio porterebbe ad utilizzo massiccio di terapia antifungina con risultati minimi in termini di *outcome* ma con un aumento di costi e un possibile incremento delle resistenze. Recentemente alcuni studi randomizzati hanno dimostrato che un approccio basato sull'inizio di una terapia empirica precoce la cui prosecuzione veniva guidata dall'esito dei *biomarker* fungini come il BDG risultava sicura e portava ad una riduzione significativa dell'utilizzo di antifungini (22).



Candidosi invasiva addominale: fattori di rischio, test diagnostici, strategie antifungine

Scelta del farmaco

Un secondo possibile motivo del fallimento dell'efficacia delle strategie empiriche e *pre-emptive* proposte va ricercato sulla scelta del farmaco. Le linee guida dell'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) e un recente documento di consenso dell'*European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) condotto in sinergia con l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) raccomandano le echinocandine come prima linea di trattamento della candidosi invasiva in pazienti critici, specialmente in pazienti con infezioni gravi, in aree dove il tasso di resistenza agli azoli è elevato o quando gli stessi pazienti risultano colonizzati da specie resistenti agli azoli o sono stati recentemente esposti agli stessi (**Tabella 1**).

Tale raccomandazione viene comunemente traslata nella candidosi invasiva addominale, anche se le evidenze sono indirette e provengono principalmente da studi su pazienti candidemici (23, 24). In questi studi, fluconazolo è stato associato ad un più alto tasso di fallimento del trattamento rispetto agli agenti fungicidi come le echinocandine e amfotericina B. Se da una parte le echinocandine hanno chiaramente dimostrato di essere più efficaci degli azoli nelle infezioni sistemiche da *Candida*, la penetrabilità delle echinocandine in ambito addominale rimane un argomento ancora da decifrare. Infatti, non ci sono al momento dati definitivi ma studi preliminari su modelli animali hanno dimostrato l'assenza di penetrabilità di farmaco in caso, ad esempio, di ascesso epatico.

Tabella 1

Trattamento della candidosi invasiva. Riassunto delle raccomandazioni di recenti linee guida o documenti di consenso delle maggiori società scientifiche



Farmaci o classi	Raccomandazioni	
	Consensus ESICM/ESCMID 2019 [26]	IDSA 2016 [27]
Echinocandine (anidulafungina, caspofungina, micafungina)	Trattamento di prima linea nella maggioranza dei casi	Trattamento di prima linea nella maggioranza dei casi
Fluconazolo	Possibile trattamento di prima linea in: <ul style="list-style-type: none"> • pazienti che non soddisfano criteri di sepsi o <i>shock</i> settico 	Possibile alternativa in: <ul style="list-style-type: none"> • pazienti che non soddisfano criteri di sepsi o <i>shock</i> settico • pazienti in cui non si sospetta una infezione da ceppo azolo-resistente
Voriconazolo	Argomento non trattato	Possibile alternativa o <i>step-down</i> dopo echinocandina in ceppi selezionati (es. <i>C. krusei</i>)
Isavuconazolo	Argomento non trattato*	Argomento non trattato*
Amfotericina B liposomiale	Terapia di salvataggio in caso di fallimento delle precedenti	Alternativa ai precedenti trattamenti in caso di intolleranza, resistenza o indisponibilità di altri farmaci
Amfotericina B desossicolato	Non raccomandata	

* Isavuconazolo non è indicato per il trattamento della candidiasi invasiva



Candidosi invasiva addominale: fattori di rischio, test diagnostici, strategie antifungine

Amfotericina B liposomiale

Pertanto in attesa delle nuove molecole, l'utilizzo di amfotericina B liposomiale potrebbe da un certo punto di vista rappresentare un'alternativa promettente. Nel recente Congresso ECCMID sono stati presentati i risultati preliminari di uno studio di fase 2 sulla tollerabilità e sicurezza di una nuova strategia di trattamento empirico della IAC in cui 40 pazienti ad alto rischio per la stessa patologia sono stati trattati con una singola dose di amfotericina B liposomiale 5 mg/kg per poi valutare il proseguimento della stessa 48 ore più tardi in base al risultato del BDG. In caso di esito negativo la terapia veniva sospesa ed in caso di esito positivo la terapia veniva continuata al dosaggio di 3 mg/kg/die fino a decisione medica. La maggior parte dei pazienti era ricoverata in unità di terapia intensiva (82.5%). Nel 55% dei casi era stata diagnosticata una peritonite secondaria o terziaria. Complessivamente una diagnosi definitiva di IAC veniva confermata nel 15% dei casi e la mortalità si attestava al 15% dei casi ed in nessun caso attribuibile a candidosi invasiva. Infatti nel gruppo di pazienti con diagnosi provata, la mortalità risultava essere dello 0%. Complessivamente la terapia è stata ben tollerata senza eventi avversi gravi (25). Questi risultati in definitiva aprirebbero la strada ad un possibile impiego più ampio di amfotericina B liposomiale nella IAC nel prossimo futuro, oltre a confermare la bontà della strategia di sospensione precoce del trattamento antifungino guidato dai *biomarker* fungini.

Bibliografia

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
2. Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive care medicine* 2020;46:2001-14.
3. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, et al. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care* 2019;23:219.
4. Siopi M, Tarpatzi A, Kalogeropoulou E, D et al. Epidemiological Trends of Fungemia in Greece with a Focus on Candidemia during the Recent Financial Crisis: a 10-Year Survey in a Tertiary Care Academic Hospital and Review of Literature. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64:e01516-19.
5. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, et al. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:359-66.
6. Soulountsi V, Schizodimos T, Kotoulas SC. Deciphering the epidemiology of invasive candidiasis in the intensive care unit: is it possible? *Infection* 2021;49:1107-31.
7. Jensen RH, Johansen HK, Søres LM, et al. Posttreatment Antifungal Resistance among Colonizing Candida Isolates in Candidemia Patients: Results from a Systematic Multicenter Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:1500-8.
8. 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.
9. Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, et al. Candida auris Isolates Resistant to Three Classes of Antifungal Medications - New York, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:6-9.



Candidosi invasiva addominale: fattori di rischio, test diagnostici, strategie antifungine

10. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54:1739-46.
11. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, et al. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011;49:2879-83.
12. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35:389-413.
13. Pulcrano G, Iula DV, Vollaro A, et al. Rapid and reliable MALDI-TOF mass spectrometry identification of *Candida non-albicans* isolates from bloodstream infections. *J Microbiol Methods* 2013;94:262-6.
14. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Crit Care* 2011;15:R249.
15. De Pascale G, Posteraro B, D'Arrigo S, et al. (1,3)-β-D-Glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial. *Crit Care* 2020;24:550.
16. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med* 2014;40:1429-48.
17. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:271-6.
18. Pappas PG, Silveira FP, Practice AIDCo. *Candida* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S173-9.
19. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, 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.
20. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;58:1219-26.
21. Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, 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: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;61:1671-8.
22. De Pascale G, Posteraro B, D'Arrigo S, et al. (1,3)-beta-D-Glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial. *Crit Care* 2020;24:550.
23. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine* 2007;356:2472-82.
24. Gafter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, et al Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings* 2008;83:1011-21.
25. Rinaldi M, Bonazzetti C, Tazza B, et al. Tolerability of pulse high dose L-AmB as pre-emptive therapy in patients with high risk for intra-abdominal candidiasis: a phase 2 study LAMBDA study. 33rd ECCMID. Copenhagen, 2023.
26. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive care medicine* 2019;45:789-805.
27. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62:e1-50.



Caso clinico di endocardite su protesi da *C. parapsilosis*: considerazioni su diagnosi e condotta terapeutica

Mario Venditti Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Un uomo di 63 anni, con diabete mellito in trattamento insulinico ed in terapia anticoagulante in quanto affetto da fibrillazione atriale e portatore di valvole meccaniche aortica e mitralica da 15 anni, veniva ricoverato in urgenza nella Terapia Intensiva Neurochirurgica del Policlinico Umberto I dopo aver drenato in urgenza un vasto ematoma subdurale conseguenza di un trauma della strada.

Dal momento che l'esame TC all'ingresso documentava anche una polmonite, verosimilmente *ab ingestis*, veniva iniziata nel post-operatorio terapia con piperacillina-tazobactam. In ventunesima giornata il decorso veniva complicato da una candidemia sostenuta da un ceppo di *C. parapsilosis* fluconazolo-resistente (MIC >64 mg/L), sensibile a posaconazolo (MIC =0.06 mg/L), caspofungina (MIC=0.5 mg/L) e amfotericina B (MIC=0.12 mg/L). Veniva prontamente sostituito il catetere venoso centrale e iniziata caspofungina, alla dose di 70 mg ev /die, in combinazione con amfotericina B liposomiale (L-AmB) alla dose di 3 mg/kg/die. Mentre le emocolture di controllo si negativizzavano dopo 48 ore, il monitoraggio dei livelli sierici di betaglucano (BDG) documentava titoli persistentemente ed inusualmente elevati (>512 pg/ml al giorno 14 di terapia), 13800 pg/ml (giorno 21), 1578 pg/ml (giorno 28), 2860 pg/ml (giorno 35), 1915 pg/ml (giorno 42), 2250 (giorno 49), 1767 (giorno 54).

Al giorno 28 di terapia antifungina, l'ecocardiografia transesofagea risultava negativa per immagini di vegetazioni endocarditiche ed il paziente, notevolmente migliorato dalla condizione neurologica, veniva pertanto trasferito per la riabilitazione con l'indicazione a eseguire amfotericina B liposomiale alla dose di 7 mg/kg settimana e posaconazolo orale. Il giorno 87 di terapia fu finalmente possibile eseguire l'esame PET/TC con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio (¹⁸FDG) che dimostrò minima positività del radiotracciante sull'anulus mitralico: venne quindi data indicazione di continuare il solo posaconazolo per almeno 4 mesi. Verso la fine del tempo indicato, prima della sospensione di posaconazolo, un controllo del BDG sierico risultò negativo.

Il paziente è stato successivamente seguito fino a 2 anni dalla dimissione durante i quali non ha sviluppato sindromi compatibili con una recidiva della candidemia e/o di una possibile sindrome endocarditica.



Caso clinico di endocardite su protesi da *C. parapsilosis*: considerazioni su diagnosi e condotta terapeutica

Discussione

Gli elementi di interesse di questo caso riguardano gli aspetti che hanno portato al sospetto ed alla diagnosi, sebbene non di assoluta certezza, di endocardite da *C. parapsilosis* e alla scelta dei regimi terapeutici.

Riguardo al primo punto, il sospetto deriva dal rischio elevatissimo che *C. parapsilosis*, microrganismo che, come e più delle altre specie di *Candida*, ha un tropismo spiccatissimo per le superfici inerti e che quindi comporta quasi sempre, in caso di candidemia, la contaminazione di eventuali *device* intravascolari costituiti in questo caso dalle protesi valvolari meccaniche (1).

Proprio per prevenire tale condizione e/o trattarla precocemente si è scelta una terapia massimale con la combinazione di due antifungini con associata azione anti-biofilm (2). Di fatto, lo sviluppo di una endocardite da *Candida* su protesi valvolare cardiaca si manifesta clinicamente in forma caratteristicamente subdola e in tempi estremamente protratti (2,3).

Generalmente si assiste ad una recidiva di candidemia, associata alla sindrome endocarditica, dopo un precedente analogo episodio che viene solo temporaneamente sopito dalla terapia antifungina (2,3). Tale recidiva è molto tardiva verificandosi dopo 4 - 13 mesi dalla precedente candidemia (2-4).

In uno studio datato 1997 ed i cui risultati sono riassunti nella **tabella 1** (4), è stato calcolato che, negli interventi di sostituzione di valvola cardiaca con impianto di protesi meccanica, le candidemie che eventualmente complicano il periodo postoperatorio precoce possono evolvere in endocardite in almeno il 25% dei casi, con manifestazioni clinicamente evidenti in media dopo 250 giorni.

In realtà, analizzando bene i dati di questo studio ci si accorge che si tratta quasi certamente di una sottostima. Infatti, nel gruppo “non endocardite” più della metà dei pazienti morì entro un mese: troppo presto per riconoscere clinicamente l’eventuale sottostante infezione protesica (4).

Purtroppo, nella maggior parte dei casi, è possibile corroborare con l’indagine ecocardiografica la diagnosi di complicanza endocarditica della candidemia solo molto tardivamente, al momento cioè della recidiva della candidemia (**Figura 1**).

Tabella 1

Candidemia dopo sostituzione valvolare cardiaca: confronto tra pazienti che hanno sviluppato o meno endocardite

	Non endocardite (n=33)	Endocardite (n=11)
Morti entro 1 mese	53%	9%
Morti entro 1 anno	83%	9%
Chirurgia/autopsia	27%(9/33)	100%
Persi al <i>follow-up</i>	9%(3/33)
Intervallo di tempo tra sostituzione valvola diagnosi di endocardite (media giorni)	250

Nasser RM, et al. Am J Med. 1997

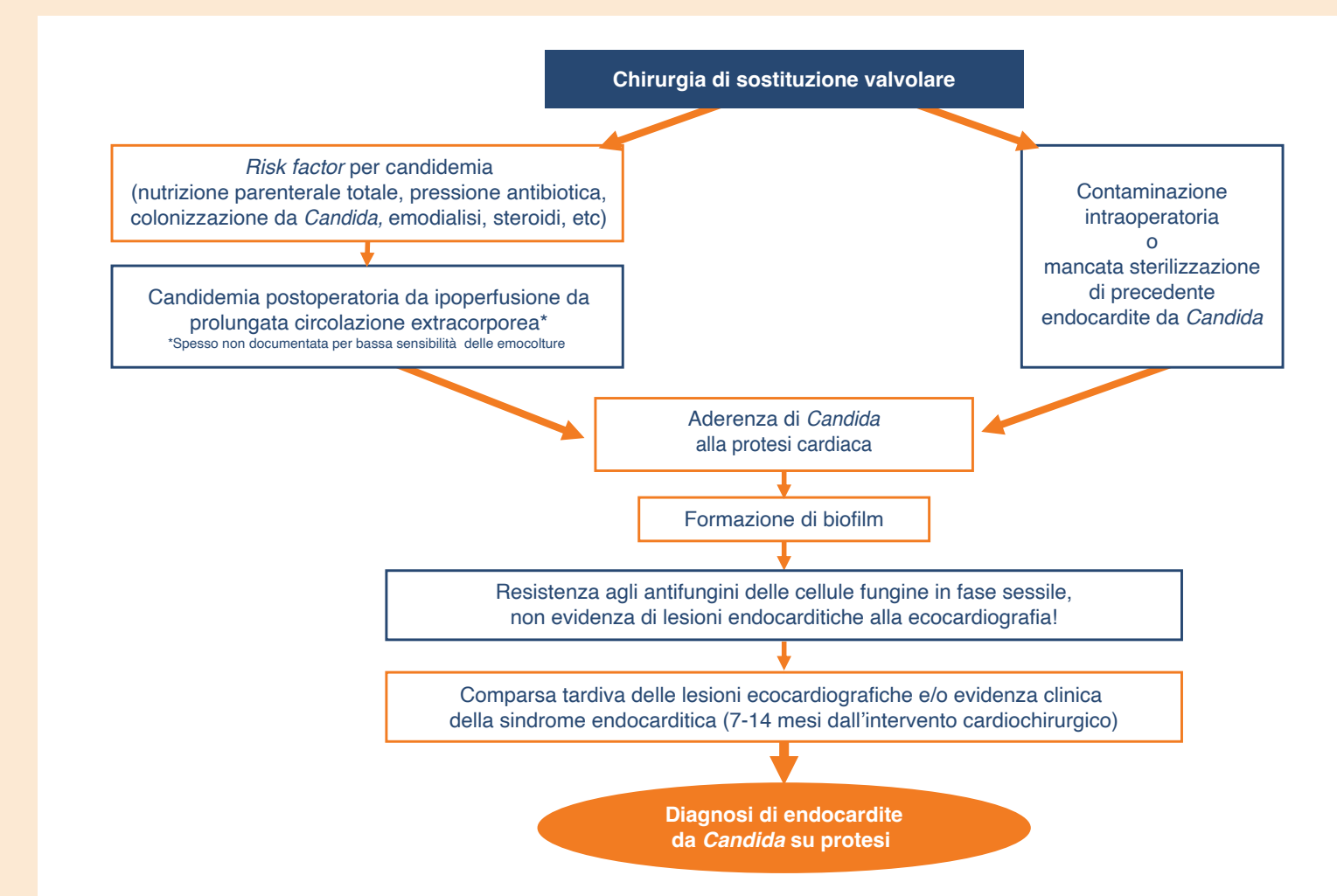
Caso clinico di endocardite su protesi da *C. parapsilosis*: considerazioni su diagnosi e condotta terapeutica

D'altro canto, nei casi di candidemia post-cardiochirurgica l'esame PET/TC con ^{18}F FDG - indagine ormai riconosciuta valida per la diagnosi di endocardite su protesi (5) - può conferire falsi positivi per diverso tempo per l'infiammazione locale dovuta al trauma chirurgico. Nel nostro caso, dove l'intervento cardiochirurgico era molto remoto, non fu possibile eseguire precocemente la PET/TC, perchè non disponibile nell'ospedale; pertanto, si è inteso indagare attraverso il monitoraggio dei livelli sierici di un *biomarker* consolidato di infezione fungina come il BDG (3). Di fatto non erano presenti elementi che possono causare falsi positivi di questo test (dialisi, dieta ricca di glucani, terapie concomitanti con betalattamici etc) (6): di conseguenza possono essere ritenuti assai suggestivi di sottostante endocardite fungina i livelli estremamente alti di BDG sierico persistentemente registrati perlomeno fino a 2 mesi dalla risoluzione della candidemia. Non sorprendentemente, la PET/TC ha mostrato solo una debole positività, verosimilmente a causa della esecuzione tardiva dell'indagine a dispetto della terapia antifungina iniziata tempestivamente ed in atto ormai da quasi 3 mesi.

Per quanto riguarda l'aspetto terapeutico ci sono stati diversi elementi da considerare. Il primo riguarda l'agente isolato, cioè *C. parapsilosis*, lievito tipicamente sensibile alle echinocandine ma con valori prossimi alla soglia della resistenza, rappresentato nella circostanza da un ceppo fluconazolo-resistente, evenienza questa sempre più frequente negli ospedali italiani (7). Il secondo aspetto riguarda l'approccio terapeutico, che prevede la terapia medica associata o meno all'intervento di sostituzione valvolare (2). Quest'ultimo è stato escluso in parte dalla situazione clinica del paziente ed in parte dal fatto che l'eventuale infezione delle protesi non ne aveva al momento pregiudicato il funzionamento.

Oggi le evidenze cliniche sull'endocardite su protesi da *Candida* dimostrano come sia fondamentale il trattamento iniziale con l'impiego da sola o in combinazione di L-AmB (8) seguito da un trattamento cronico (per almeno 4 mesi) a base di azoli (2). Nel nostro caso la terapia iniziale è stata la combinazione L-AmB più caspofungina nella speranza di ottenere il massimo effetto antifungino con due agenti in grado di sviluppare sinergismo ed attivi nel biofilm (9). Alla quarta settimana si è passati ad un regime più semplice, e quindi facilmente effettuabile in un istituto di riabilitazione, a base di posaconazolo orale e L-AmB endovena in dose settimanale elevata. Il rationale di quest'ultima scelta deriva dalle proprietà farmacodinamiche di attività fungicida concentrazione-dipendente del poliene e dalla dimostrata buona tolleranza di questo regime settimanale anche a dosi di 10 mg/kg (10).

Figura 1 Algoritmo per la diagnosi di endocardite da *Candida* su protesi





Caso clinico di endocardite su protesi da *C. parapsilosis*: considerazioni su diagnosi e condotta terapeutica

Conclusioni

Il caso descritto è paradigmatico di una serie di aspetti nuovi nell'ambito delle endocarditi su protesi da *Candida*: in senso epidemiologico l'affermarsi di una specie, *C. parapsilosis*, sempre più frequentemente fluconazolo-resistente, in senso diagnostico la disamina di aspetti innovativi come l'impiego del BDG e della PET TC; infine, in senso terapeutico la conferma della importanza di L-AmB nell'approccio terapeutico iniziale e, per le particolarità del nostro caso, anche successivamente nel trattamento cronico.

Bibliografia

1. Branco J, Miranda IM, Rodrigues AG. *Candida parapsilosis* Virulence and Antifungal Resistance Mechanisms: A Comprehensive Review of Key Determinants. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(1):80.
2. Giuliano S, Guastalegname M, Russo A, et al. *Candida* endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian Study of Endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(9):807-818.
3. Russo A, Falcone M, Picciarella A, et al. *Candidaemia* after heart valve replacement surgery: recurrence as prosthetic valve endocarditis is an expected over one-year complication. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):466-7.
4. Nasser RM, Melgar GR, Longworth DL, Gordon SM. Incidence and risk of developing fungal prosthetic valve endocarditis after nosocomial candidemia. *Am J Med*. 1997;103(1):25-32.
5. Gomes A, Glaudemans AWJM, Touw DJ, et al. Diagnostic value of imaging in infective endocarditis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(1): e1-e14
6. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5):e01909-17.
7. Tortorano AM, Prigitano A, Morroni G, et al. Candidemia: Evolution of Drug Resistance and Novel Therapeutic Approaches. *Infect Drug Resist*. 2021;14:5543-5553.
8. Rivoisy C, Vena A, Schaeffer L, et al. French Mycoses Study Group and Grupo de Apoyo al Manejo de las Endocarditis en España (GAMES). Prosthetic Valve *Candida* spp. Endocarditis: New Insights Into Long-term Prognosis-The ESCAPE Study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(6):825-832.
9. Kuhn DM, George T, Chandra J et al. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2002; 46:1773-1780.
10. Giannella M, Ercolani G, Cristini F, et al. High-dose weekly liposomal amphotericin b antifungal prophylaxis in patients undergoing liver transplantation: a prospective phase II trial. *Transplantation*. 2015;99(4):848-54.



Con la sponsorizzazione non condizionante di



Effetti srl - Via G.B. Giorgini, 16 - 20151 Milano
www.readfiles.it - readfiles@effetti.it
tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
Direttore Responsabile: F. Tacconi
Coordinamento Scientifico: A. Lazzarin
Coordinamento Redazionale: L. Annovazzi, A. Invernizzi, M. Luciani
Direzione grafica: Effetti srl
Impaginazione: R. Fiocchi
Segreteria di Redazione: A. Nespolon, E. Valli

© **Effetti srl 2023**
Tutti i diritti di riproduzione, traduzione e adattamento parziale o totale,
con qualunque mezzo, sono riservati.

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 71 del 7 febbraio 2006.

Tabella 1

Distribuzione dei valori di MIC per i farmaci testati e percentuali di resistenza



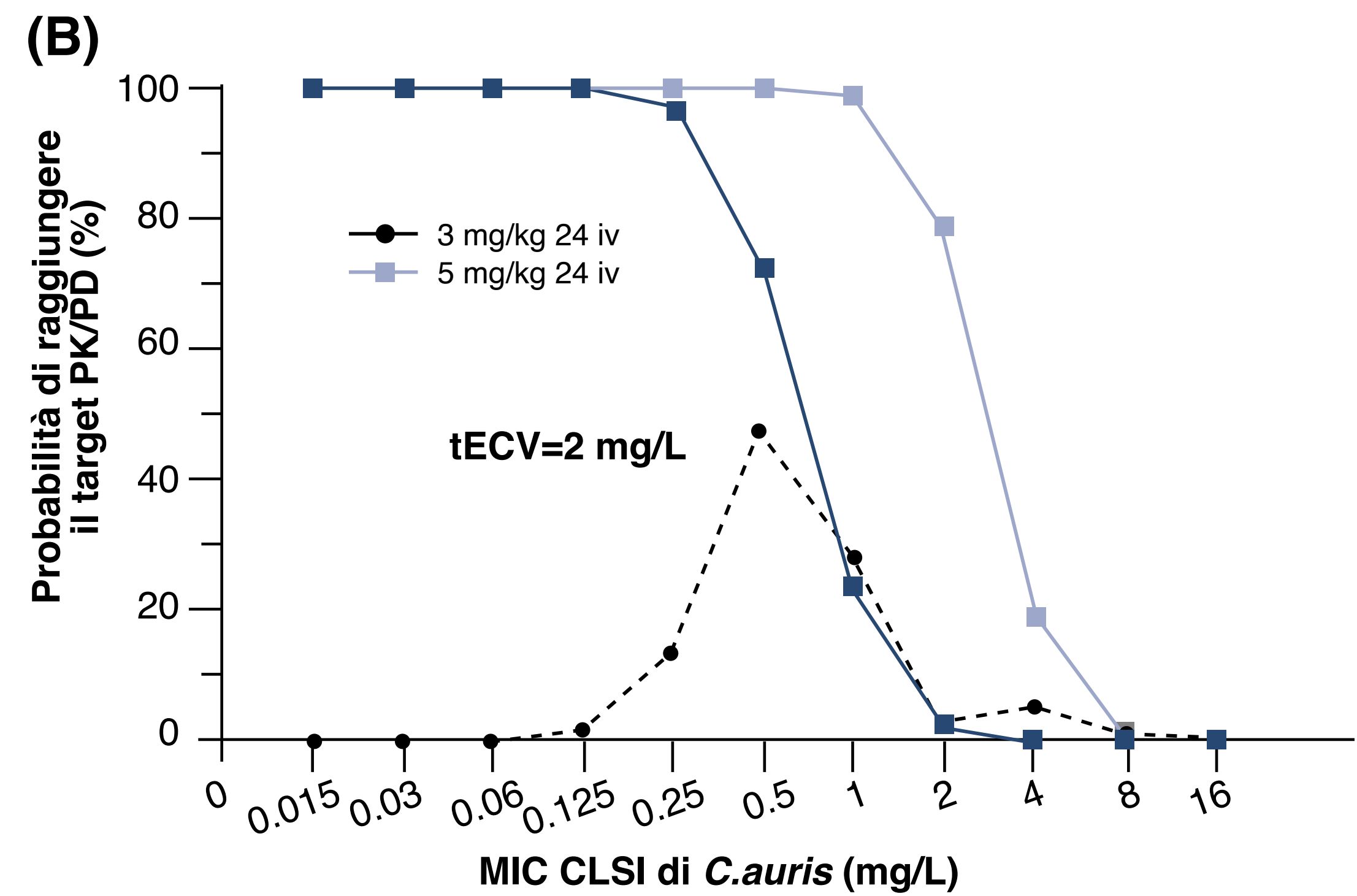
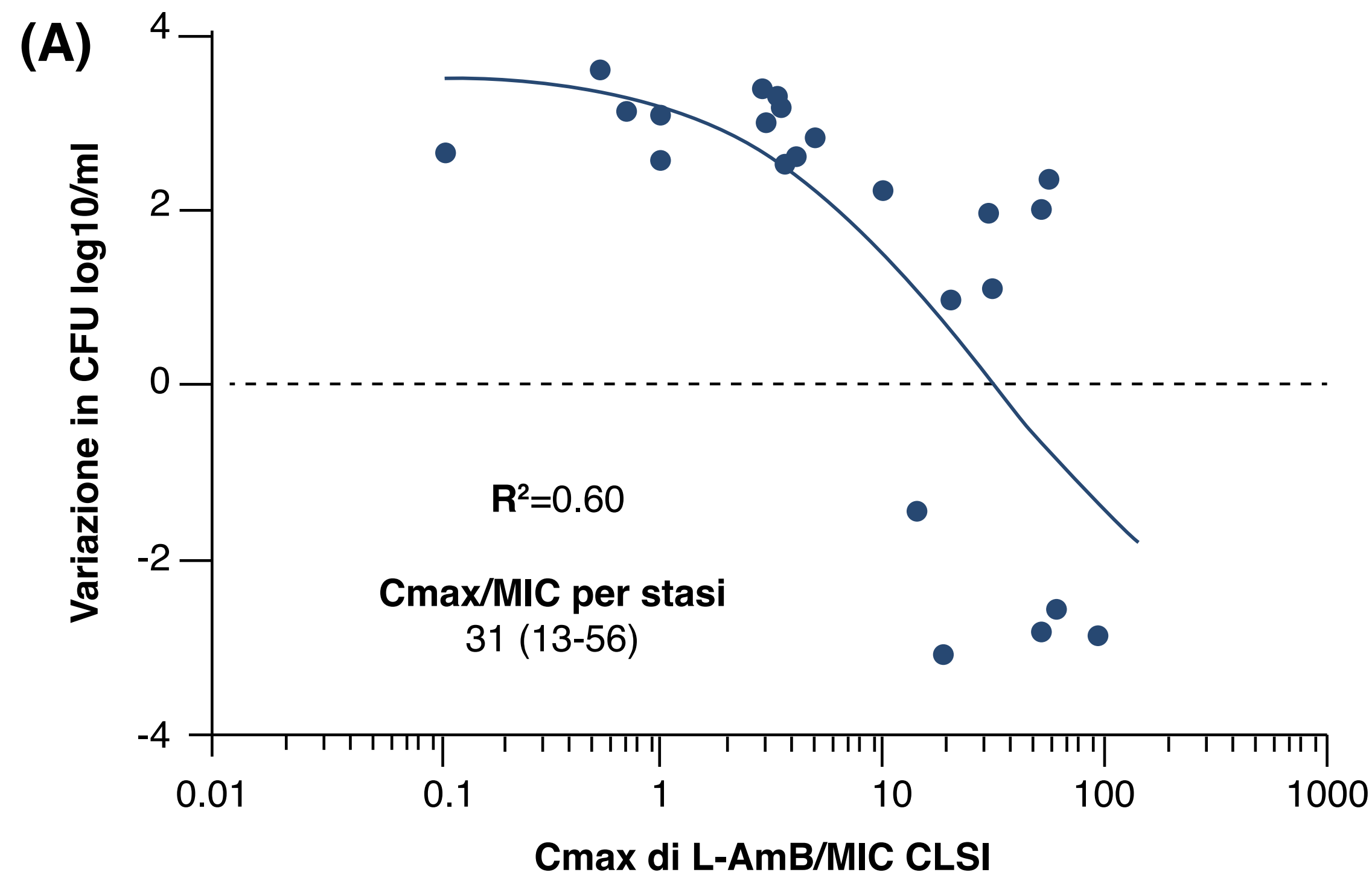
Antifungini	MICs (mg/L)											Resistenza	
	0.016	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	≥16	%	
Amfotericina B	0	0	2	12	263	315	33	<u>7</u>	<u>6</u>	<u>2</u>	-	2.34	
Itraconazolo	1	4	1	36	369	202	5	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>20</u>	3.43	
Voriconazolo	0	0	0	3	94	391	126	<u>8</u>	<u>14</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	4.06	
Posaconazolo	6	146	372	91	7*	<u>16</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	2.96	
Isavuconazolo	0	0	0	1	10	388	209	13**	<u>5</u>	<u>11</u>	<u>3</u>	4.06	

* 1/7 isolati erano resistenti; ** 7/13 isolati erano resistenti.

I valori sottolineati indicano isolati non *wild-type* secondo gli ECOFF o i limiti superiori dei *wild-type*. I valori in grassetto indicano isolati resistenti.



Figura 1 Attività di L-AmB nei confronti di *C. auris*



Relazioni farmacocinetica/dinamica (PK/PD) *in vitro*:
(A) tra effetto di stasi microbica e rapporto Cmax/MIC.
(B) tra probabilità di raggiungimento del target PK/PD (PTA) e differenti regimi di dosaggio di L-AmB per gli isolati di *C. auris*



Figura 2 Distribuzione del test MycoMEIA sulla base della diagnosi clinica

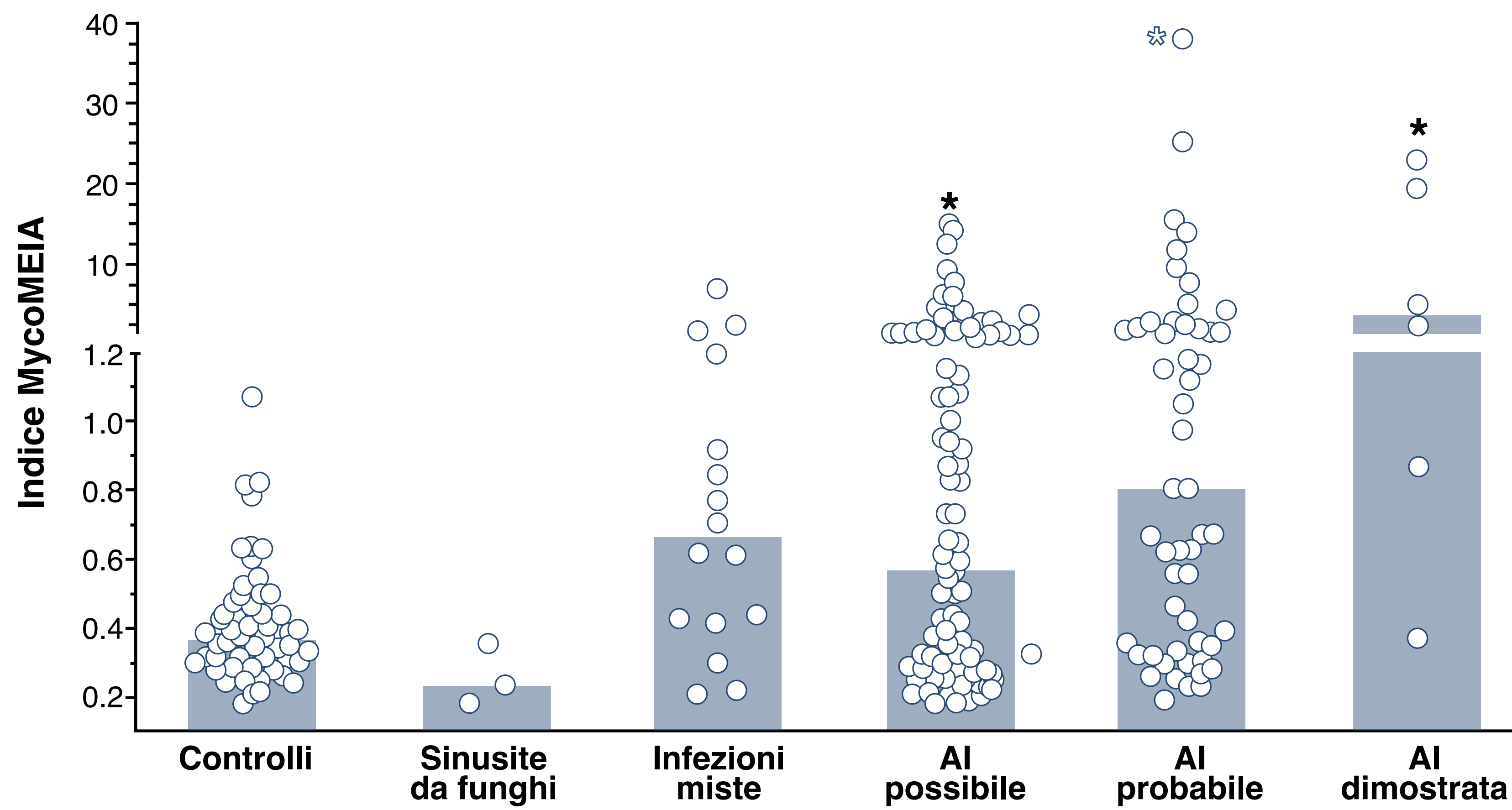




Figura 1 Problematiche emergenti nelle IFI

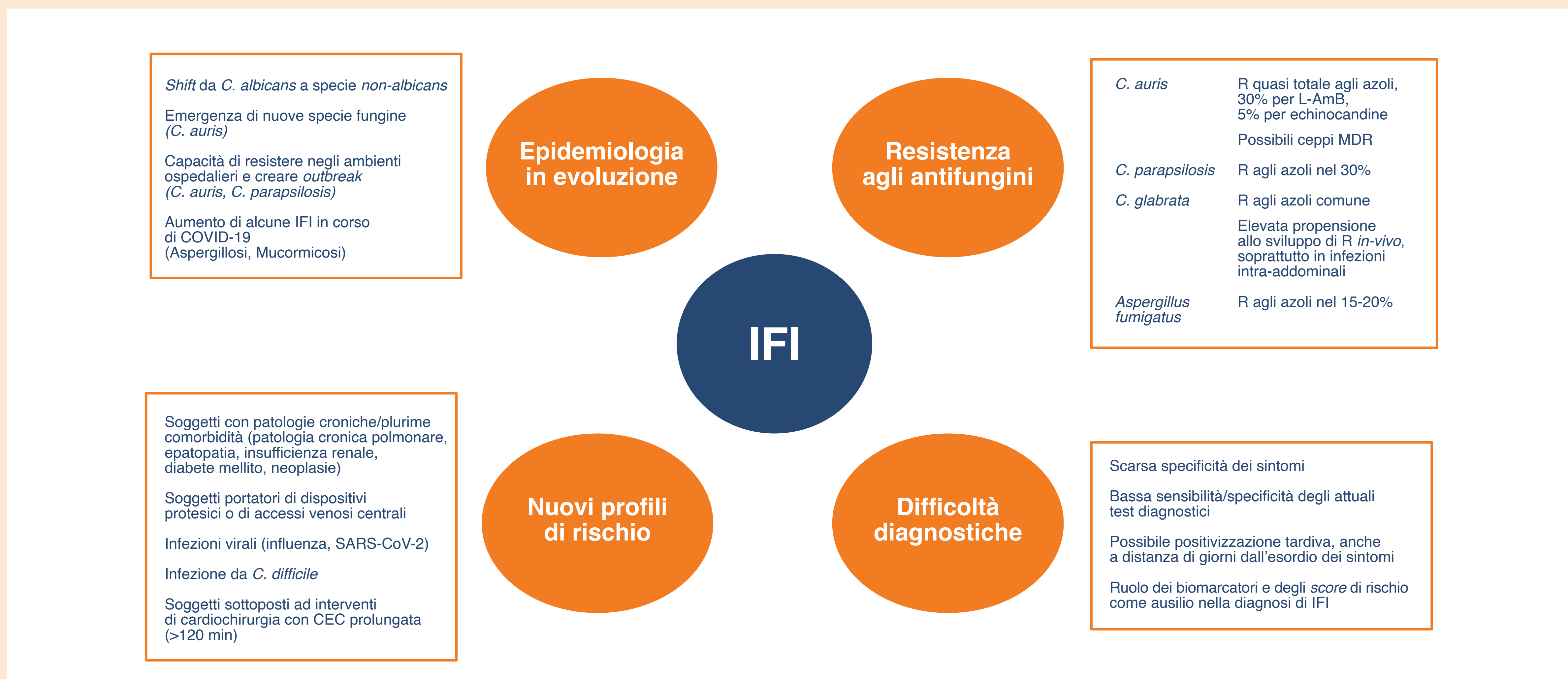




Tabella 1 Agenti patogeni fungini secondo la priorità

Priorità critica	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida auris</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Candida albicans</i>
Priorità alta	<i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>) <i>Histoplasma spp.</i> Agenti causali di eumicetoma <i>Mucorales</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida parapsilosis</i>
Priorità media	<i>Scedosporium spp.</i> <i>Lomentospora prolificans</i> <i>Coccidioides spp.</i> <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>) <i>Cryptococcus gattii</i> <i>Talaromyces marneffeii</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Paracoccidioides spp.</i>

Tabella 2 Criteri di priorità degli agenti patogeni fungini



Critero	Descrizione	Livello
Mortalità	Case fatality rate medio	Bassa: < 30% Media: 30–70% Elevata: > 70% Non nota: assenza di dati
Incidenza annuale	Numero di nuovi casi per milione di persone ogni anno	Bassa: < 2/milione Media: 2–50/milione Elevata: > 50/milione Non nota: assenza di dati
Distribuzione geografica globale	Grado di distribuzione geografica nel mondo	Localizzata: distribuzione in ≤ 2 stati dell'OMS Generalizzata: distribuzione in ≥ 3 stati dell'OMS Non nota: assenza di dati
Andamento negli ultimi 10 anni	Evidenza di cambiamento nell'incidenza/prevalenza	Stabile: non evidenza di aumento di incidenza/prevalenza In aumento: evidenza di aumento di incidenza/prevalenza Non nota: assenza di dati
Ospedalizzazione	Lunghezza media di ospedalizzazione richiesta per il trattamento in seguito alla diagnosi	Bassa: < 2 giorni Media: 2-14 giorni Elevata: > 14 giorni Non nota: assenza di dati
Complicanze/sequelae	Percentuale di pazienti con complicanze/sequelae in seguito all'IFI	Basse: attese in una minoranza di soggetti (< 10%). Medie: attese in una proporzione significativa di soggetti (10–50%). Elevate: attese nella maggior parte dei soggetti (> 50%)
Resistenza agli antifungini	Tasso di resistenza (acquisita o intrinseca) agli antifungini	Bassa: < 10% per tutte e 4 le classi di antifungini Media: > 10% per 1-2 classi di antifungini Elevata: > 10% per 3-4 classi di antifungini Non nota: assenza di dati
Prevenzione	Disponibilità di misure preventive	Bassa: misure preventive inefficaci o di bassa qualità di evidenza, non facilmente disponibili o difficili da implementare Media: misure preventive efficaci basate su elevata qualità di evidenza Elevata: misure preventive efficaci universalmente disponibili Non nota: non descritte misure preventive
Accesso ai test diagnostici	Disponibilità dei test diagnostici	Basso: test diagnostici non disponibili nei laboratori di riferimento Medio: test diagnostici disponibili nei laboratori di riferimento ma non disponibili universalmente Elevato: test diagnostici disponibili nei laboratori diagnostici delle strutture in almeno 1 ma non in tutte le strutture ove la patologia è diffusa Molto elevato: test diagnostici disponibili universalmente nei laboratori diagnostici delle strutture ove la patologia è diffusa
Opzioni terapeutiche	Trattamenti disponibili come da evidenze della letteratura	Molto basse: opzioni terapeutiche basate su opinioni di esperti; basso livello di evidenza Basse: disponibilità di linee guida ma trattamenti indicati come prima scelta insostenibili, tossici o non disponibili nelle regioni ove la patologia è diffusa Medie: disponibilità di linee guida con almeno 1 opzione terapeutica di prima linea sostenibile, non tossica o disponibile nelle regioni ove la patologia è diffusa Elevate: disponibilità di linee guida con almeno 1 opzione terapeutica di prima linea sostenibile, non tossica o disponibile nelle regioni ove la patologia è diffusa, include raccomandazioni specifiche per le principali categorie di pazienti, inclusa la popolazione pediatrica

Tabella 3 Amfotericina B liposomiale: caratteristiche farmacologiche

Caratteristiche	Descrizione
Meccanismo d'azione	L-AmB agisce legandosi agli steroli della membrana cellulare fungina provocando una variazione nella permeabilità della membrana. L'introduzione nell'organismo di amfotericina B veicolata da liposomi permette di ottenere, rispetto alle altre formulazioni di amfotericina B, una diversa biodistribuzione e quindi biodisponibilità e un minor tasso di effetti collaterali
Spettro di attività	<i>Candida</i> spp, inclusa <i>C. auris</i> (isolati di <i>C. auris</i> R a L-AmB sono descritti fino al 30%) <i>Aspergillus</i> spp, ad eccezione di <i>A. terreus</i> , <i>A. calidoustus</i> , <i>A. lentulus</i> <i>Criptococcus neoformans/gatti</i> <i>Histoplasma</i> spp <i>Mucorales</i> <i>Fusarium</i> spp <i>Coccidioides</i> spp <i>Paracoccidioides</i> spp <i>Talaromyces marneffe</i> Ridotta attività vs <i>Scedosporium</i> spp e <i>Lomentospora prolificans</i>
Tipo di attività <i>in vitro</i>	Concentrazione-dipendente
Attività anti-biofilm	Presente
Dosaggio	3-5 mg/kg, fino a un massimo di 10 mg/kg
Insufficienza renale/epatica	Non necessario aggiustamento del dosaggio
Vd medio, L/kg	0.22
Penetrazione tissutale	Elevata (incluso SNC, occhio, compartimento peritoneale, ELF, apparato genito-urinario)
Eliminazione	Immodificata nelle feci e nelle urine (<10%)
Interazione con citocromi	Assente
Eventi avversi	Nefrotossicità (rara), alterazioni degli elettroliti, raramente reazioni legate all'infusione del farmaco

Tabella 1

**Trattamento della candidosi invasiva.
 Riassunto delle raccomandazioni di recenti linee guida o documenti
 di consenso delle maggiori società scientifiche**



Farmaci o classi	Raccomandazioni	
	Consensus ESICM/ESCMID 2019 [26]	IDSA 2016 [27]
Echinocandine (anidulafungina, caspofungina, micafungina)	Trattamento di prima linea nella maggioranza dei casi	Trattamento di prima linea nella maggioranza dei casi
Fluconazolo	Possibile trattamento di prima linea in: <ul style="list-style-type: none"> • pazienti che non soddisfano criteri di sepsi o <i>shock</i> settico 	Possibile alternativa in: <ul style="list-style-type: none"> • pazienti che non soddisfano criteri di sepsi o <i>shock</i> settico • pazienti in cui non si sospetta una infezione da ceppo azolo-resistente
Voriconazolo	Argomento non trattato	Possibile alternativa o <i>step-down</i> dopo echinocandina in ceppi selezionati (es. <i>C. krusei</i>)
Isavuconazolo	Argomento non trattato*	Argomento non trattato*
Amfotericina B liposomiale	Terapia di salvataggio in caso di fallimento delle precedenti	Alternativa ai precedenti trattamenti in caso di intolleranza, resistenza o indisponibilità di altri farmaci
Amfotericina B desossicolato	Non raccomandata	

* Isavuconazolo non è indicato per il trattamento della candidiasi invasiva



Tabella 1

**Candidemia dopo sostituzione valvolare cardiaca:
confronto tra pazienti che hanno sviluppato o meno endocardite**

	Non endocardite (n=33)	Endocardite (n=11)
Morti entro 1 mese	53%	9%
Morti entro 1 anno	83%	9%
Chirurgia/autopsia	27%(9/33)	100%
Persi al <i>follow-up</i>	9%(3/33)
Intervallo di tempo tra sostituzione valvola diagnosi di endocardite (media giorni)	250



Figura 1

Algoritmo per la diagnosi di endocardite da *Candida* su protesi

