



UNIVERSITÀ DI PISA

**DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE
NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

“Candidemia in Medicina Interna:

definizione dei fattori di rischio attraverso uno studio caso-controllo”

RELATORE

Chiar.mo Prof. Franco Carmassi

CANDIDATO

Elisa Russo

Anno Accademico 2014/2015

A Mughetta

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	5
1.1 Prefazione.....	5
1.2 Epidemiologia.....	6
1.3 Mortalità.....	14
1.4 Microbiologia e Patogenesi.....	15
1.5 Fattori di Rischio.....	17
1.6 Diagnosi.....	21
1.6.1 Metodiche di diagnosi.....	21
1.6.2 Categorie diagnostiche e Score.....	24
1.7 Trattamento.....	28
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	30
3. MATERIALI E METODI.....	31
4. RISULTATI.....	34
4.1 Analisi descrittiva delle candidemie.....	34
4.2 Score clinici e predittivi.....	52
4.3 Score predittivi in Medicina Interna.....	54

5. DISCUSSIONE.....	58
5.1 Discussione dell'analisi descrittiva delle candidemie.....	58
5.2 Discussione della validità degli score clinici e predittivi.....	63
5.3 Discussione dell'analisi multivariata con regressione logistica.....	64
6. CONCLUSIONI.....	67
Bibliografia.....	68

1. Introduzione

1.1 Prefazione

Negli ultimi vent'anni la candidiasi invasiva ha acquisito una crescente importanza nello scenario delle infezioni nosocomiali, mostrando un progressivo aumento della incidenza, ^[1,2,3] che cresce parallelamente alla complessità delle procedure invasive, chirurgiche e dei trattamenti. I progressi della ricerca scientifica hanno portato all'allungamento della vita anche in quei pazienti colpiti da patologie che avevano prognosi infauste in passato, che diventano pazienti ad alto rischio di contrarre infezioni opportunistiche.

La candidiasi invasiva include uno spettro di patologie determinate da *Candida spp.*, la cui espressione clinica più frequente è la candidemia.

Tra le setticemie, quella sostenuta da *Candida spp.* è tra le infezioni a più alta mortalità ^[4,5] e con la più alta frequenza di inappropriata terapia ^[6].

Le infezioni ematiche causate da *Candida spp.* rappresentano una importante causa di mortalità e morbilità in ambito sanitario, e sono la terza o quarta causa di sepsi nosocomiale nei Paesi sviluppati ^[7], in particolare tra i pazienti portatori di un catetere venoso centrale (CVC) ^[8,9].

Le candidemie hanno una mortalità attribuibile con percentuali variabili che vanno dal 5% al 71% ed una mortalità globale in alcuni studi superiore all'80% ^[10].

Il significativo aumento della mortalità può essere determinato da una inadeguata e tempestiva terapia empirica e dal mancato controllo della sorgente di infezione ^[11,12].

La diagnosi di una candidemia è inoltre ostacolata dall'aspecificità delle sue manifestazioni cliniche e dalla lunga tempistica che richiede la diagnostica micologica.

È infatti noto che le emocolture positive per *Candida spp.* hanno un tempo di positivizzazione (TTP) più lungo rispetto a quelle positive per batteri e che tale TTP può essere anche superiore alle 48 ore, come nel caso di *C. glabrata*. Pertanto gli effetti benefici della terapia mirata, anche tempestiva, in caso di shock settico, anche quando le emocolture risultassero positive, possono essere inficiati dal ritardo fisiologico della positivizzazione dell'emocoltura e della sua comunicazione da parte del laboratorio ^[13].

Morrel et al. hanno dimostrato che un ritardo superiore alle 12 ore nell'inizio di una terapia antifungina empirica determina un aumento della mortalità dal 20% al 50% ^[14]. Anche Bassetti et al. riportano nel loro studio che un ritardo di 48 ore può aumentare la mortalità dal 20% al 34%; risultati confermati anche nello studio di Hsu et al. ^[10, 13]. Fino alla fine del secolo scorso, le infezioni nosocomiali da *Candida spp.* erano molto più frequenti nei pazienti immunocompromessi o ricoverati nelle unità di terapia intensiva (UTI). Tuttavia, negli ultimi anni abbiamo assistito ad un crescente numero di casi di candidemia in pazienti ricoverati in reparti di medicina interna; in alcuni studi i numeri complessivi superavano il 50% dei casi e le candidemie risultavano essere prevalenti nei reparti internistici ^[16,17,13].

Parallelamente, nei reparti di medicina interna è in incremento il numero di pazienti anziani con malattie gravi, numerose comorbidità e fattori di rischio. Tutte queste condizioni sono racchiuse nella definizione di "paziente fragile": un paziente affetto da immunosoppressione e una reazione infiammatoria sproporzionata a stimoli infettivi ^[18].

L'aumento della sopravvivenza dei pazienti critici ha portato ad un incremento dell'impiego di procedure invasive, come l'utilizzo dei CVC, sia quelli classici, sia quelli ad inserzione periferica (peripherally inserted central catheter, PICC), ed ad un aumentato uso di alimentazione parenterale ad infusione venosa, sia centrale che periferica ^[19,20].

Uno studio italiano, estremamente recente, su 779 pazienti ricoverati in due grossi ospedali universitari e affetti da candidemie precoci (EOC – Early-Onset Candidaemia – ≤ 10 giorni) e da candidemie tardive (LOC – Late-Onset Candidaemia – > 10 giorni) ha identificato differenti caratteristiche cliniche e differenti fattori di mortalità tra i due gruppi ^[17].

Tascini et al., tra le EOC, hanno ulteriormente identificato le Very-EOC come le candidemie che insorgevano in meno di 48 ore dall'ammissione in ospedale. Questo studio mostra come il PICC sia una variabile predominante nei pazienti con candidemia, ricoverati nei reparti di medicina interna, e come questo presidio sia in relazione alla comparsa precoce (<48 ore dal ricovero, VEOC) della candidemia [22].

Chen et al. in uno studio di sorveglianza in Australia aveva diviso le candidemie in In-Health-Care-associated se acquisite in ambiente ospedaliero (IHCA, 81,5%), Out-Health-Care-Associated se correlate all'assistenza sanitaria assistenziale territoriale/ambulatoriale (OHCA, 11,6%) e Community-Associated se acquisita in comunità (CA, 6,9%), dimostrando che le candidemie associate al servizio sanitario erano un numero crescente, ma che molte iniziavano sul territorio o immediatamente a ridosso del ricovero [23].

Nei pazienti a rischio, e con sintomi sistemici, una terapia antifungina tempestiva e adeguata potrebbe ridurre significativamente la mortalità causata da *Candida spp.* [24].

Pertanto l'approccio più appropriato per la diagnosi di candidiasi invasiva si fonda sulla stratificazione del rischio di infezione attraverso l'impiego di marcatori diagnostici clinici, allo scopo di individuare precocemente i pazienti con candidemia allo scopo di iniziare tempestivamente la terapia empirica.

1.2 Epidemiologia

Candida spp. emerge come la quarta causa più comune delle infezioni nosocomiali (8 - 10% nel USA, e il 7,4% in Europa). [25,26]

Esaminando la letteratura recente riguardante l'epidemiologia della candidiasi invasiva (IC) si può vedere come la mortalità IC-associata sia rimasta stabile, a circa 0,4 decessi per 100.000 abitanti, dal 1997, a differenza di altre fungemie invasive in cui si è avuto una diminuzione. [27]

Nonostante siano stati compiuti notevoli progressi nella gestione dei pazienti con infezioni fungine invasive, le setticemie da *Candida spp.* sono ancora diffuse in ambito

ospedaliero. I tassi di incidenza variano geograficamente, spesso a causa di diverse popolazioni di pazienti. L'epidemiologia di candidemia appare generalmente complessa ed è caratterizzata da una variabilità regionale e temporale sostanziale. [27]

L'epidemiologia di *Candida spp* sta mutando anche per un incremento delle forme non-albicans [28], che mostrano una prevalenza delle varie specie variabile a seconda del contesto considerato [29].

In un recente studio, tra i più ampi per numero di pazienti, sono stati presi in considerazione pazienti che hanno sviluppato candidemia in quattro Unità di Terapia Intensiva generale situati in Australia, Grecia, Belgio e Brasile: in 189 emocolture positive per *Candida spp.* sono stati trovate: 112 *Candida albicans* (56,0%), 38 *Candida glabrata* (19,0%), 21 *Candida parapsilosis* (10,5%), 18 *Candida tropicalis* (9,0%), 6 *Candida krusei* (3,0%), 1 *Candida famata* (0,5%), 1 *Candida zeylanoides* (0,5%) e 3 *Candida spp.* non identificate (1,5%). Inoltre la mortalità nel gruppo non-albicans non era significativamente superiore nel gruppo *albicans* [30, 31].

Questo cambiamento epidemiologico è in parte spiegato dal massiccio uso della terapia con azoli, che hanno permesso di selezionare specie azoli-resistenti, come la *C. krusei* e la *C. glabrata* (quest'ultima mostra una resistenza dose-dipendente) [32].

L'epidemiologia della candidiasi invasiva è stata oggetto di numerosi studi in tutto il mondo ed è emersa l'alta variabilità riscontrata nella sua incidenza annua, con oscillazioni comprese tra 3 e 10 casi su 100.000 abitanti in Europa e tra i 5 e i 26 casi su 100.000 abitanti negli Stati Uniti.

L'incidenza delle candidemie varia in relazione al reparto ospedaliero e/o alla popolazione di pazienti considerata.

I dati a disposizione riguardano soprattutto pazienti ricoverati nelle UTI o in gruppi speciali come i malati ematologici e quelli sottoposti a trapianto di organo solido.

In passato, la candidemia non era documentata nei reparti di medicina interna come invece si sta osservando negli ultimi anni [33]. Negli ultimi dieci anni, in diverse indagini epidemiologiche svolte in diversi Paesi è stato segnalato che il tasso di candidemia in medicina interna era sempre superiore al tasso in unità di terapia intensiva [33].

Tascini et al. in questo recente lavoro hanno osservato per un periodo di due anni (2012-2013) le incidenze delle candidemie, in tre grandi ospedali situati nel centro e nord Italia

(Pisa, Firenze ed Udine). Dal momento che in Italia l'organizzazione ospedaliera può essere molto diversa da altri paesi europei, l'incidenza della candidemia è stata analizzata in questo studio non solo per i reparti internistici globalmente, ma anche separando i reparti di medicina generale dai reparti di medicina specializzati, che comprendevano ad esempio: pneumologia, nefrologia, malattie infettive, etc., dove vengono ammessi generalmente pazienti più giovani con meno comorbidità. I risultati di queste analisi sono riportati nella tabella 1:

Surgical wards	ICU	Specialised MWs	General MWs	MWs (General+ Specialised MWs)	All	Wards
53/ 51.859	47/ 8.433	33/ 23.709	78/ 15.167	111/ 38.876	211/ 100.896	No. of candidemia/ admission Pisa
4.28/ 204.482	5.97/ 50.271	12.04/ 169.617	5.3/ 76.411	6.32/ 246.028	5,45/ 611.941	Media length of stay / days of admission Pisa
2.59	9.35	1.94	10.2	4.51	3.45	Rate candidemia/10.000 days of admission per year, Pisa
11/ 40.494	8/ 2.068	15/ 4.036	20/ 17.752	35/21.788	73/ 84.730	No. of candidemia/ admission Udine
7.88/ 27.709	18.79/ 38.882	29.20/ 117.891	8.62/ 153.087	12.44/ 270.978	8.97/ 440.393	Media length of stay / days of admission, Udine
3.9	2.06	1.27	1.3	1.29	1.65	Rate candidemia /10.000 days of admission per year, Udine
34/ 52.466	37/ 6.417	18/ 17.400	60/ 20.694	88/ 38.094	162/ 105.945	No. of candidemia / admission, Florence
6.2/ 325.185	4.64/ 29.784	11.7/ 141.551	5.81/ 123.600	6.73/ 265.151	6.18/ 658.079	Media length of stay / days of admission Florence
1.05	12.45	1.27	4.85	3.33	2.46	Rate candidemia /10.000 days of admission per year, Florence

Tabella 1 - : Epidemiologia di candidemia osservata in tre grandi ospedali universitari di terzo livello in Italia, nel periodo 2012-2013 (tratta da *incidenza variabile della candidemia in pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva o di reparti di medicina di ospedali italiani con assistenza di terzo livello*) [33].

Questo studio ha rivelato notevoli differenze nei tre diversi ospedali:

- I) nell'incidenza globale delle candidemie (range 1,65 - 3,45 per 10.000 giorni di degenza/anno);
- II) nell'incidenza delle candidemie nelle unità di terapia intensiva (range 2,06-12, per 10.000 giorni di degenza/anno);
- III) nell'incidenza delle candidemie nei reparti internistici (range 1,3-10,2 per 10.000 giorni di degenza/anno); e,
- IV) nell'incidenza delle candidemie nei reparti chirurgici (range 1.05 - 3.9 per 10.000 giorni di degenza/anno). Invece, l'incidenza delle candidemie nei reparti di medicina specialistica era simile nei tre ospedali.

Queste differenze possono riflettere una diversa organizzazione ospedaliera, anche se di recente, tuttavia, diversi studi epidemiologici condotti in diversi paesi hanno segnalato percentuali più elevate di candidemia nei reparti di medicina piuttosto che nei reparti di terapia intensiva ^[34].

In particolare, la maggiore incidenza della candidemia osservata in alcuni reparti di medicina interna può essere dovuto alla presenza di pazienti anziani con patologie concomitanti, spesso trattate con antibiotici ad ampio spettro e spesso trattati con nutrizione parenterale, somministrata di frequente attraverso un CVC. Inoltre, i modelli di governance adottati dalle regioni italiane, di cui fanno parte la Toscana e il Friuli, si basano su "sistemi di valutazione di prestazioni" che comprendono numerosi indicatori. Tra questi indicatori, due sono rappresentati dal tasso di ricovero ordinario e la percentuale di ricoveri brevi. Quindi in un ospedale dove le medicine interne hanno una lunghezza media di ricovero più breve viene valutato migliore di un ospedale con tempi di ricovero più lunghi.

Questo comporta che molti pazienti internistici sono dimessi prima a casa o in una struttura territoriale (LTCF) con un CVC o un PICC, per avere un accesso venoso ed eseguire fuori dall'ospedale nutrizione parenterale e terapia endovenosa.

Questi presidi possono essere un fattore di rischio importante per candidemia, di conseguenza si può ipotizzare che la brevità del soggiorno nei reparti di medicina

generale possa essere legato alla maggiore incidenza di candidemia osservata nelle medicine interne.

Nel corso degli ultimi anni si sono affermate queste nuove definizioni:

- EOC, Early-Onset Candidemia o candidemie precoci, in cui la candidemia insorge entro 10 giorni dal ricovero ospedaliero, tra cui consideriamo le
- VEOC, Very Early-Onset Candidemia, entro le prime 48 ore dal ricovero; e
- LOC, Late-Onset Candidemia o candidemie tardive, che si manifestano oltre 10 giorni dal ricovero.

Questi tre gruppi hanno differenti caratteristiche cliniche e differenti fattori di rischio come si può osservare nella tabella seguente, tratta da un recente studio di Tascini et al che ha individuato nel PICC uno dei fattori di rischio maggiori per le candidemie in medicina interna (Tabella 2) ^[22].

	VEOC (n=24)	EOC (n=19)	LOC (n=29)
ICUs admission	1/24 (4%)	6/19 (31%) *	15/29 (51%) §
Hospital stay (days)	6 [3-12]	10 [8-16]	40 [29-69] § °
Long term care facilities (LTCF)	8/24 (33%)	1/19 (5%)	4/29 (14%)
Transfer from surgical wards	0/24 (0%)	3/19 (16%)	11/29 (38%) §
Nasogastric tube	8/24 (33%)	9/19 (47%) *	16/29 (55%) §
CVC	1/24 (4%)	8/19 (42%) *	17/29 (59%) §
PICC	20/24 (83%)	7/19 (37%) *	10/29 (34%) §

Tabella 2 - Confronto tra pazienti con candidemia VEOC, EOC, e LOC. ^[22]

* = differenza statisticamente significativa tra EOC/VEOC, si rimanda al testo per il valore di p.

§ = differenza statisticamente significativa tra LOC/VEOC, si rimanda al testo per il valore di p.

° = differenza statisticamente significativa tra LOC/EOC, si rimanda al testo per il valore di p.

Osservando questa tabella si possono fare diverse osservazioni sui pazienti dei reparti di medicina interna generale: di questi pazienti, più anziani rispetto a quelli dei reparti di UTI, il 68% viene ricoverato direttamente da casa, il tempo mediano di comparsa della candidemia è di soli 4 giorni, ed i VEOC rappresentano il 46% dei casi. Inoltre, per quanto riguarda il fattore di rischio che risulta il prevalente tra questi pazienti, si evince che il PICC è predominante nei reparti di medicina generale tra i pazienti con candidemia e che la presenza di PICC è statisticamente significativa in analisi univariata e multivariata con le VEOC.

Questo è imputabile in parte alla dimissione con PICC per continuare la terapia endovenosa o la nutrizione parenterale a domicilio (situazione frequente per il sistema di valutazione in base al tasso di ricovero ordinario e la percentuale di brevi ricoveri); in parte alla fragilità dei pazienti, valutabile con il Charlson score; ed infine al largo utilizzo di PICC nelle medicine interne, maggiore rispetto ai reparti di UTI. Questa tendenza è imputabile alla facilità d'inserimento, ai numerosi impieghi (nelle UTI si presta più attenzione all'uso moderato del CVC con il fine di evitare le sue complicanze infettive, con un più largo utilizzo del sondino naso-gastrico, optando per una nutrizione enterale piuttosto che per quella parenterale), alla sicurezza ed al buon rapporto costo-efficacia del PICC.

Lo studio riporta anche un alto tasso di pazienti esterni con PICC poi ricoverati in ospedale con VEOC, e pone quindi come obbligatoria la considerazione dei rischi e benefici per l'uso del PICC in ricovero, a maggior ragione se questo deve poi essere mantenuto in regime ambulatoriale.

È stata inoltre confermata la tendenza, già descritta da Bassetti ^[35], al non corretto utilizzo dei farmaci antifungini nei reparti delle medicine interne. Al contrario, un più ampio utilizzo di farmaci adeguati e raccomandati dalle linee guida, le echinocandine, con tempistiche più ottimali, sono emersi nei reparti di UTI, con conseguenze in termini di riduzione della mortalità ^[22].

Infine, lo studio di sorveglianza australiano condotto da Chen et al., ^[23] che ha trovato che la mortalità a 30 giorni era significativamente più bassa nei pazienti che sviluppavano candidemia nelle prime 48 h dopo il ricovero rispetto ai pazienti con candidemia diagnosticata ≥ 48 ore dopo il ricovero (11% contro 31%)

1.3 Mortalità

La mortalità globale associata a candidiasi invasiva si attesta attorno al 50% in numerosi studi riportati in letteratura [7, 27, 37, 38, 39], con una variabilità che va dal 40 al 70%, in modo dipendente dalle condizioni cliniche del paziente [39].

Negli Stati Uniti si ha un tasso di mortalità cruda, in adulti con candidemia, del 49%, con un incremento della lunghezza della degenza ospedaliera di 10 giorni. [40].

La mortalità tra i pazienti con candidemia e altre forme di candidiasi invasiva è di ben il 40%, nonostante la terapia antifungina. La scarsità dei risultati deriva, almeno in parte, dalla sensibilità insufficiente delle emocolture e dagli isolamenti colturali, che rappresentano ancora l'attuale gold standard della diagnosi. Il miglioramento dei test diagnostici per la candidosi invasiva sono infatti tra i bisogni più urgenti per le malattie infettive [41].

La mortalità è così alta anche perchè, come affermava già Edwards nel 1992, non è facile per il clinico identificare quei pazienti con emocoltura negativa ma che svilupperanno una candidiasi invasiva spesso mortale. Dopo alcuni lavori che dimostravano che la mortalità saliva al 63% tra i pazienti che non avevano ricevuto la terapia, Edwards fu tra i primi a sostenere quella che oggi chiamiamo terapia pre-emptive. Affermava infatti che sarebbe stato prudente trattare empiricamente i pazienti con fattori di rischio, in attesa di poter disporre di metodi per poter stratificare i pazienti in modo più accurato [14, 43].

La mortalità ospedaliera totale tra pazienti ricoverati per shock settico con colture positive per *Candida* si attesta intorno al 63,5%, e si è dimostrata strettamente correlata a tre fattori principali: le ore trascorse tra la diagnosi e l'inizio della terapia, l'adeguatezza della terapia antifungina ed il controllo della sorgente dell'infezione. Uno studio retrospettivo di coorte del 2012 dimostra come la mortalità del 52,8% nei i pazienti per i quali è stata intrapresa una adeguata terapia antifungina entro 24 ore dall'insorgenza dello shock settico, e nei quali è stata controllata la sorgente di infezione, sale al 97,6% per quei pazienti che hanno ricevuto un trattamento antifungino

ritardato e/o non appropriato, e hanno avuto un mancato controllo della sorgente d'infezione^[44].

Una differenza della mortalità è stata osservata anche a seconda dell'intervallo di tempo che intercorre tra il ricovero in ospedale e l'insorgenza della candidemia^[17].

1.4 Microbiologia e Patogenesi

Candida è un lievito che esiste in natura prevalentemente in forma unicellulare; le cellule sono di piccole dimensioni (4-6 µm), di forma ovoidale, caratterizzate da una parete sottile e si riproducono per gemmazione. In vivo si ritrova spesso, a seconda della specie in esame, contemporaneamente in forma di lievito, ife e pseudoife^[44]. *Candida spp.* è un organismo ubiquitario e, oltre ad avere un importante reservoir umano e animale, è presente anche nell'ambiente, in particolare quello ospedaliero, inclusi cibi, piani di lavoro, pavimenti, strumentario, e sistemi di aria condizionata. Nell'uomo *Candida spp.* è un normale componente della flora microbica di cute e membrane mucose del tratto gastrointestinale, genitourinario e respiratorio^[44, 45, 46].

Attualmente sono note più di 200 specie e solo il 10% è capace di dare infezioni nell'uomo, di cui fanno parte: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis*, *C. pelliculosa*, *C. kefyr*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. rugosa* e *C. norvegensis*. Tra queste *C. albicans* è di gran lunga la più frequentemente isolata nell'essere umano, sia come patogeno che come normale saprofita^[44, 45].

Un prerequisito fondamentale per lo sviluppo della candidemia è la colonizzazione delle superfici mucocutanee; variazioni nell'ecologia della flora endogena favoriscono lo sviluppo di *Candida spp.* sulla superficie cutanea o mucosa e questo avviene tipicamente con l'utilizzo di agenti antimicrobici ad ampio spettro, come spesso avviene in ospedale^[44, 45, 46, 47, 48, 49].

La perdita dell'integrità delle normali barriere mucocutanee può essere alla base della penetrazione di *Candida spp.* attraverso la superficie colonizzata. Nel tratto

gastrointestinale se la colonizzazione è massiva il passaggio può avvenire anche per adsorbimento attraverso la parete di un gran numero di microorganismi ^[44].

Una volta che il microorganismo è entrato in circolo una disfunzione del sistema immunitario, è necessaria affinché avvengano la disseminazione e la proliferazione nei tessuti profondi di *Candida spp.* ^[44, 48, 49]. Tutte le componenti del sistema immunitario giocano un ruolo nel controllo delle infezioni da *Candida spp.*; in particolare, la candidemia è fortemente favorita dalla neutropenia e da importanti disfunzioni dei polimorfonucleati; deficit dell'immunità cellulomediata favoriscono, invece, le forme superficiali, come si verifica nell'AIDS ^[45].

La presenza di *Candida spp.* nel circolo ematico è frequentemente associata alla presenza di biofilm su superfici artificiali di device medici come cateteri vascolari e vescicali ^[50].

Il biofilm si crea nel momento in cui dei microorganismi vanno ad aderire su di una superficie, che può essere costituita da materiale inerte o biologico, producendo polimeri extracellulari che facilitano l'adesione e costituiscono una matrice strutturale ^[51]. Il biofilm, nella sua forma matura è costituito da un denso e strutturato intreccio di strati di lieviti, ife e pseudoife ^[52].

La dispersione/distacco delle cellule del micete dal biofilm, il loro passaggio nel circolo ematico fino al reimpianto su di una nuova superficie e alla base della difficoltà nell'eradicazione di una candidosi invasiva. *C. albicans* produce in vitro quantità di biofilm minori rispetto alle specie *non-albicans* ^[52].

C. parapsilosis, ma anche *C. tropicalis*, in presenza di mezzi ad alta concentrazione di glucosio possono produrre rapidamente biofilm ^[50, 52]. Questo fenomeno potrebbe spiegare la peculiare caratteristica di *C. parapsilosis* a causare infezioni correlate alla presenza di device medici, soprattutto in pazienti sottoposti a nutrizione parenterale totale ^[53]. Il biofilm protegge il microorganismo dalle difese dell'ospite ^[54].

I ceppi di *Candida spp.* con un'elevata produzione di biofilm mostrano una prognosi peggiore, sia in termini di sopravvivenza che di gravità dell'infezione rispetto a quelli con una scarsa o assente produzione ^[55]: l'infezione da parte di un ceppo di *Candida spp.* produttore di biofilm è associata a una maggiore mortalità rispetto a quelle da ceppi

non produttori ^[52, 58], ed è correlata in maniera indipendente ad un aumento della durata dell'ospedalizzazione oltre che della mortalità ^[59, 60].

Tumbarello et al., in uno studio retrospettivo, documenta come la mortalità grezza e attribuibile, la durata della degenza ospedaliera e il costo della terapia antifungina siano significativamente aumentati nei casi di candidemia causati da ceppi produttori di biofilm. Tra questi pazienti l'outcome è significativamente migliore in quelli che hanno ricevuto una terapia con farmaci ad alta attività anti-biofilm "highly active anti-biofilm" (HAAB) ^[52].

Numerosi studi, mostrano una mortalità maggiore per *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*, con un outcome sfavorevole in più del 40% dei pazienti. Di solito, invece, *C. parapsilosis* è associata a una prognosi migliore ^[60, 61, 62, 63].

Nella maggior parte dei paesi europei *C. glabrata* è la seconda specie isolata più frequentemente ^[57] In Italia si colloca al 3° posto dopo *C. parapsilosis*.

C. glabrata sarebbe la principale responsabile di questo incremento delle non-albicans; ciò è stato evidenziato in particolare nel paziente anziano ^[60, 62, 63].

1.5 Fattori di Rischio

É noto che lo sviluppo di una candidiasi invasiva durante l'ospedalizzazione prevede la presenza di una vulnerabilità di condizioni predisponenti e una vulnerabilità di base del paziente, ai quali si aggiungono fattori di rischio aggiuntivi.

Quando un paziente, già a rischio per la presenza di condizioni cliniche quali età maggiore di 65 anni o nati prematuri, diabete mellito, insufficienza renale, immunosoppressione, neoplasie solide o ematologiche, entra in nella struttura sanitaria, viene esposto a ulteriori agenti e condizioni che incrementano la probabilità che *Candida spp* entri in circolo causando infezione ^[27]. È possibile perciò affermare che tra i primi e più importanti fattori di rischio per lo sviluppo di una Candidemia ci sia la criticità del paziente.

La Consensus Conference Italiana per il Management delle Candidiasi Invasive (ITALIC), ha stilato una lista dei principali fattori di rischio per lo sviluppo della Candidemia, emersi negli anni passati da numerosi studi presenti in letteratura ^[64] e riassunti nella seguente tabella.

Ricovero in una Unità di Terapia Intensiva
Trapianto di organo solido
Malattia onco-ematologica e trapianto di cellule staminali, GVHD (Graft Versus Host Disease)
Recente chirurgia (soprattutto addominale, trauma e pazienti ustionati)
Comorbidità multiple ed età avanzata
Terapie immunosoppressive
Insufficienza renale richiedente emodialisi
Neutropenia
Colonizzazione multi-sito da Candida spp.
Lunga durata dell'ospedalizzazione
Pregressi episodi di infezione da Candida
Nutrizione parenterale totale
Presenza di catetere venoso centrale
Diabete Mellito
Precedente terapia antibiotica prolungata

Tabella 3 - Fattori di rischio per Candidemia. Adattato da: Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, del Bono V, Cristini F, Tascini C, et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). Infection. 2014; 42(2): 263-79

L'Insufficienza Renale Cronica vede tra le sue complicanze diverse alterazioni degli elementi del sistema immunitario che facilitano lo sviluppo di infezioni; anche l'emodialisi, come le altre procedure di emofiltrazione, rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di candidemia ^[64, 65, 66].

Il Diabete Mellito di tipo 2, soprattutto quando scompensato, predispone alle infezioni; questo è dovuto sia all'alterazione della funzionalità dei neutrofili, sia alla presenza di

focolai infettivi associati, come il piede diabetico, oltre che alle comorbidità come l'insufficienza renale cronica ^[64, 68].

Forme gravi di pancreatite acuta sono associate con un rischio significativo di sviluppare infezioni da *Candida spp.* a patogenesi multifattoriale: concorrono infatti alterazioni della barriera intestinale che permettono la traslocazione, disfunzioni immunitarie e virulenza della specie ^[64, 68, 69].

Luzzati et al. hanno recentemente sottolineato tra i fattori di rischio l'importanza della nutrizione parenterale, che, specialmente quando effettuata da vena periferica, è risultata essere uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni ematiche da *Candida spp.*, soprattutto quando protratta per più di 4 giorni ^[70]. Le soluzioni a base di glucosio favoriscono la produzione di biofilm da parte di varie specie di *Candida* ^[53, 71]; inoltre, l'aggiunta di emulsioni lipidiche a queste soluzioni, incrementa ulteriormente il processo ^[72].

Infine, la mancanza di alimentazione per via enterale e la conseguente inibizione della peristalsi, può determinare l'alterazione delle funzioni di barriera dell'epitelio e quindi favorire la traslocazione di *Candida spp.* nel circolo ematico ^[73].

I cateteri intravascolari rappresentano un substrato per lo sviluppo di biofilm, che correla con fenotipi a maggiore virulenza e resistenza farmacologica; in presenza del biofilm, per ottenere la guarigione completa, è necessario il controllo della fonte di infezione e pertanto l'eliminazione del device ^[54, 64, 74, 75, 76].

Dal recente studio di Tascini et al., nel quale sono state messe a confronto le caratteristiche cliniche dei pazienti, con candidemia, ricoverati in medicina interna e in rianimazione, emerge che i pazienti internistici hanno caratteristiche peculiari ^[22].

Nei reparti di medicina interna i pazienti con candidemia: sono anziani, provengono più spesso dal proprio domicilio al momento del ricovero, hanno avuto pregresse ospedalizzazioni, la durata media del ricovero è minore, l'insorgenza della candidemia è precoce (soprattutto entro le 48 ore dal ricovero, ma comunque entro i primi 10 giorni), la maggioranza di essi avevano un PICC al momento dell'insorgenza dell'infezione ^[22].

1.6 Diagnosi

METODICHE DI DIAGNOSI

EMOCOLTURA

Le emocolture, attuale “gold standard” per la diagnosi di candidemia, hanno una bassa sensibilità (50%) per la diagnosi di candidiasi invasiva e, quando positive, tardano tra i 2 e i 5 giorni per fornire l'identificazione e il pattern di sensibilità ^[33].

Bereguer et al. Hanno studiato la sensibilità dell'emocoltura con un test particolare non in pratica comune nel nostro Paese: la lisi-centrifugazione. Con tale metodica è stata rilevata fungemia nel 58% dei pazienti (11 su 19) con candidemia diffusa, e il 28% (5 su 18) con candidosi di un singolo organo.

Il tempo di positivizzazione medio per *Candida* delle emocolture è stato di 2,6 giorni ^[77].

Nei decenni decorsi da questo studio (del 1993) ad oggi non si è avuto un miglioramento della sensibilità diagnostica nonostante l'affinamento delle metodiche delle emocolture ^[77].

Dunque si può affermare che l'emocoltura è un metodo diagnostico limitato per la diagnosi di candidosi invasiva a causa della scarsa sensibilità e lento tempo di positivizzazione.

Le nuove diagnosi sono necessarie per integrare le colture, in particolare per identificare il "mancante 50%" dei pazienti con emocoltura negativa ^[41].

La ridotta percentuale di positivizzazione dell'emocoltura è dovuta al fatto che le *Candide* vitali nel sangue vengono rapidamente eliminate dai fagociti, questo spiega la sensibilità del 50% di questa metodica ^[41].

BDG

Tra i test non culturali troviamo la determinazione sierica del beta-D-glucano (BDG), un antigene panfungino della parete cellulare con altissimo VPN, quindi se risultasse

negativo è improbabile che ci sia un'infezione invasiva da *Candida spp* ^[78]; la metodica tuttavia non è disponibile nel nostro ospedale.

In particolare, nelle più recenti metanalisi, si riscontrano una sensibilità tra il 50% e l'85% ed una specificità tra l'80 ed il 99% ^[78, 79]. Certamente il suo significato diagnostico è dipendente da un rischio elevato di candidosi invasiva ed un quadro clinico compatibile.

I vantaggi di questo test sierologico sono l'anticipazione dei risultati di 1-3 giorni rispetto all'emocoltura, e l'indipendenza dei livelli ematici da eventuali trattamenti fungini sistemici concomitanti ^[78, 80].

Gli svantaggi invece sono principalmente la possibilità non irrilevante di falsi positivi, ad esempio in pazienti in terapia con infusione di albumina, immunoglobuline ed emodialisi, e la necessità della ripetizione del test per mantenere i valori predittivi ^[78, 80].

Ci sono inoltre evidenze del ruolo predittivo del BDG per l'outcome dei pazienti: valori iniziali inferiori a 416 pg/ml, ed il loro progressivo decremento in corso di terapia sono associati con il successo terapeutico ^[81].

ANTIGENE MANNANO E ANTICORPI ANTI-MANNANO

Il Mannano è uno dei componenti principali della parete fungina, per questo si sono sviluppate metodiche per la rilevazione, attraverso un test immunoenzimatico, di questo zucchero e dell'anticorpo specifico (AbMn) che si sviluppa successivamente ^[82, 83].

È appurato che la ricerca combinata di antigene e anticorpo aumenta la sensibilità del test ^[84].

I vantaggi sono la potenzialità di anticipare la diagnosi di candidiasi invasiva di 6-7 giorni rispetto alla diagnosi microbiologica ^[84], con una maggior efficacia in condizioni particolari come la neutropenia e la candidosi epatosplenica ^[85]; la maggior specificità per *Candida spp* rispetto ad un componente panfungino come il BDG; l'ottima sensibilità per *C. albicans* e *C. tropicalis* ^[84]; ma soprattutto l'elevato VPN, maggiore del 90%, che consente di escludere la diagnosi di candidemia ^[80, 86].

Gli svantaggi sono invece lo scarso numero di pazienti su cui sono stati condotti gli studi e la loro eterogeneità, con conseguente calo di risultato nel contesto clinico; la dipendenza della sensibilità di questo test dalla specie di *Candida* infettante, con una sensibilità inferiore per le spp *parapsilosis* e *krusei* ^[84]; e la necessità di una ricerca effettuata frequentemente, due o tre volte a settimana, durante il periodo di rischio del paziente, a causa della breve permanenza in circolo ^[80].

C'è una lunga storia di rilevamenti nel siero di antigene e anticorpo di *Candida spp*. In genere, i primi sono limitati dalla rapida clearance dal sangue ^[15].

PCR

L'amplificazione genica del DNA mediante PCR è la metodica più promettente tra i test non colturali: in una recente metanalisi si riscontrano una sensibilità del 95% ed una specificità del 92% ^[87], addirittura incrementabili con alcuni accorgimenti, come l'utilizzo di campioni di sangue intero piuttosto che campioni di siero ^[87].

Un vantaggio importante della metodica PCR è la sua correlazione con l'insorgenza e la regressione della candidemia: permette una diagnosi precoce, con anticipazione da 1 giorno a 4 settimane rispetto alla microbiologia; il monitoraggio nel tempo e il riscontro di persistenza o di risoluzione dell'infezione ^[88].

I test mannano / immunoglobulina anti-mannano G, β -D-glucano (BDG) e la reazione a catena della polimerasi (PCR) si sono dimostrati in grado di diagnosticare la candidemia in tempi inferiori alla positivizzazione dell'emocoltura e mostrano una promettente sensibilità e specificità, anche se non sono ampiamente studiati in in pazienti emocoltura negativi.

Questo suggerisce che potrebbero identificare i pazienti attualmente non diagnosticati ed espandere la nostra comprensione dello spettro malattia.

Valori predittivi positivi dei test non colturali sono limitati dalla bassa prevalenza di candidiasi invasiva, che impone che i risultati debbano essere interpretati con giudizio.

È interessante comunque il loro utilizzo come biomarcatori per la valutazione del rischio di candidemia di un dato paziente, in quanto facilitano la strategia della terapia antifungina preventiva.

Poiché i valori predittivi negativi sono eccellenti, i test saranno anche utili per escludere candidiasi invasiva e la sospensione della terapia antifungina inutile ^[41].

ANTICORPI VERSO IL TUBULO GERMINATIVO DI CANDIDA

Candida albicans Germ Tube Antibody (CAGTA) è un anticorpo contro il germ tube di *Candida albicans*, che è prodotto dal fungo in corso di infezioni invasive.

Questo test è stato sviluppato in Spagna e prevede l'utilizzo di un anticorpo contro la struttura del tubulo germinativo che le cellule di *Candida albicans* sviluppano quando crescono in cultura o invadono i tessuti dell'ospite ^[89].

Questo test offre diversi vantaggi: la semplicità, può infatti rientrare nei test di routine della microbiologia; una sensibilità dell'87,1% ed una specificità del 100% ^[89]; ed una positività correlata ad un miglior outcome dei pazienti ^[90, 91].

CATEGORIE DIAGNOSTICHE E SCORE

Secondo la Consensus Conference Italiana per il management delle Candidiasi Invasive (ITALIC), si distinguono 3 categorie diagnostiche per le Candidemie ^[92]:

- **Candidemia certa**: evidenza culturale di *Candida* nel sangue;
- **Candidemia probabile**: presenza concomitante di patologie di base predisponenti la Candidemia, fattori di rischio adeguati ^(*) con o senza segni di infezione attiva, con almeno un test antigenico positivo (per es. BDG, mannan/antimannan)
- **Candidemia possibile**: presenza concomitante di patologie di base predisponenti la Candidemia, fattori di rischio adeguati ^(*), con segni di infezione attiva ma in assenza di qualsiasi conferma microbiologica

^(*) i fattori di rischio adeguati vengono calcolati attraverso delle “prediction rules”.

Nel tentativo di individuare precocemente i pazienti con candidemia nei reparti di terapia intensiva e nelle chirurgie, sono stati proposti i seguenti “score” (“prediction rules”):

➤ CANDIDA COLONIZATION INDEX

Tra questi score, il primo sviluppato è il Colonization Index di Pittet et al. che si basa sul numero e sulla carica dei siti corporei colonizzati da Candida. Ne esistono due versioni: il Candida Colonization Index (CCI) che calcola il rapporto tra il numero di siti corporei colonizzati da Candida e il numero totale dei siti testati, il corrected-CCI”, in cui il CCI è moltiplicato per il rapporto tra il numero di sedi con crescita ad alta densità e il numero totale di sedi colonizzate. Uno score superiore o uguale a 0,4 rappresenta un fattore di rischio importante per candidemia ma è stato pensato unicamente per i pazienti chirurgici, e non può prescindere dalla collaborazione del laboratorio di microbiologia ^[93].

➤ PREDICTION RULE DI OSTROSKY-ZEICHNER

In seguito, basandosi su di una popolazione di pazienti in Terapia Intensiva, Ostrosky-Zeichner et al, hanno proposto uno score che si basa sulla valutazione combinata della presenza di:

1. terapia antibiotica sistemica o presenza di CVC
2. almeno due tra i seguenti fattori: alimentazione parenterale totale; dialisi; chirurgia maggiore; pancreatite; terapia steroidea; terapia immunosoppressiva.

Tale score ha un valore predittivo negativo (VPN) del 97%, ma, purtroppo, un valore predittivo positivo (VPP) solo del 10% ^[94, 95], non considera la presenza di sintomi compatibili con un’infezione sistemica e tiene conto solo dei pazienti di terapia intensiva.

➤ CANDIDA SCORE

Tale score si basa sulla presenza di:

- colonizzazione da parte di Candida (1 punto), e quindi, rende necessario, anche in questo caso, inviare la ricerca di Candida su tampone rettale, orale, genitale e inguinale,

l'urinocoltura positiva per candida e la crescita di *Candida* da materiale polmonare viene considerata alla stregua della colonizzazione;

- presenza di CVC (1 punto)
- recente chirurgia addominale (1 punto)
- sepsi severa (2 punti).

Pertanto, tiene conto delle condizioni cliniche del paziente. Il Candida Score è stato validato prima retrospettivamente e poi in modo prospettico. Il Valore Predittivo Negativo (VPN) per valori dello score inferiori a 3 è molto elevato, ma il Valore Predittivo Positivo (VPP) per valori superiori a 3 è invece molto basso; pertanto, se un paziente ha uno score pari a 2, è molto improbabile che abbia la Candidemia. Purtroppo l'utilizzo del Candida Score per decidere se trattare o meno pazienti chirurgici, porta a un rapporto sfavorevole tra la terapia antifungina somministrata, e il numero di candidemie da trattare^[96, 97].

Il Candida score è stato poi studiato in associazione con i test non colturali ed in effetti sia il CAGTA sia il Beta-D-Glucano hanno aumentato il valore predittivo positivo dello score^[99]; comunque risulta fondamentale un'organizzazione adeguata dell'ospedale che permetta al clinico di avere in tempo reale tutte queste informazioni.

La diagnosi di una sepsi da *Candida spp.*, soprattutto nei reparti internistici, prevede la presenza di un alto indice di sospetto: bisogna tenere conto dell'aspecificità delle manifestazioni cliniche e dei fattori di rischio sottostanti.

➤ SCORE PROPOSTO PER LA MEDICINA INTERNA

Ponendo l'attenzione alla mancanza di una prediction rule per la medicina, Tascini et al. propongono uno score, che riprende quello di Falcone et al.^[100] ma che è modificato nel tentativo di ottenere un punteggio e che deve essere ancora validato.

FATTORE DI RISCHIO	PUNTI
Sepsi	1
Sepsi severa/Shock settico	2
Uso di glicopeptidi, aminoglicosidi, carbapenemici, piperacillina/tazobactam al momento dell'inizio dei sintomi, indipendentemente dalla durata	2
Uso di altri antibiotici all'inizio dei sintomi, indipendentemente dalla durata	1
PICC	2
CVC o Porth o CVC a permanenza	1
Parenterale periferica	2
Parenterale centrale	1
Steroidi	1
Catetere urinario	1
Chemioterapia nel mese precedente	1
Pancreatite	2
Diabete mellito scompensato	2
Insufficienza renale in dialisi	2
Colonizzazione da <i>Candida</i>	1
Colonizzazione da <i>C. tropicalis</i>	2
Beta-D- glucano positivo	3
Mannanio/ Anti-mannano	3
PCT normale o Bassa (<2)	1
Colite da <i>C. difficile</i>	1
Più di due ricoveri nei tre mesi precedenti	1
BDG negativo	-4

Tabella 4 - Score proposto da Tascini et al. [119]

1.7 Trattamento

Sempre più lavori scientifici stanno sottolineando come nei reparti di medicina interna il ritardo nell'avvio della terapia antifungina dalla positività delle emocolture, e l'elevato tasso di mortalità correlato, rappresentino una criticità. L'approccio terapeutico alle candidemie deve essere tempestivo ed adeguato ^[98].

Il Consensus ITALIC ^[92] pone l'accento sul ruolo delle echinocandine come terapia di prima linea nel trattamento di candidemia e candidiasi invasive. Tale scelta viene motivata sulla base dell'attività fungicida, dell'attività sul biofilm, delle resistenze agli azoli, del buon profilo di tollerabilità e delle poche interazioni farmacologiche. Invece le linee guida IDSA del 2009 ^[100] ponevano sullo stesso piano echinocandine e fluconazolo. Non vengono espresse nella Consensus preferenze in termini di scelta tra le diverse echinocandine e viene consigliato di scegliere in base alla propria esperienza con il farmaco, tenendo conto delle PK/PD. L'alternativa alle echinocandine, seppur considerata più costosa e meno maneggevole, è rappresentata da amfotericina B in formulazione lipidica (liposomiale o in complessi lipidici), o in secondo luogo, il voriconazolo.

Le linee guida ESCMID ^[101] consigliavano invece di eseguire comunque 10 giorni di terapia con echinocandine, mentre il Consensus ITALIC considera il fluconazolo un'alternativa accettabile alle echinocandine in caso di pazienti con condizioni stabili e a fronte di isolamento di *Candida spp* sensibile agli azoli (de-escalation therapy).

La durata del trattamento della candidemia è identificata in 14 giorni dopo la prima emocoltura negativa, con necessità di effettuare emocolture quotidiane. Il trattamento delle candidosi invasive con localizzazione d'organo o profonda, necessitano di terapie prolungate, anche per alcuni mesi come nelle endocarditi su valvola protesiche.

La *Candida spp* è da considerare uno dei maggiori patogeni produttore di biofilm e, grazie a questa proprietà, presenta spiccate caratteristiche di adesività ai biomateriali contenuti ad esempio nei device intravascolari.

A questo proposito il consensus ITALIC ribadisce con forza quanto già enfatizzato nelle linee guida ESCMID, ovvero la necessità del controllo della fonte di infezione

attraverso la rimozione del presidio biomedicale. Qualora non sia possibile la rimozione è d'obbligo la scelta di un farmaco attivo contro il biofilm come le echinocandine e l'amfotericina.

Bisogna però ricordare che le echinocandine non superano la barriera emato-encefalica e non sono attive nelle infezioni intra-oculari, pertanto sono da preferire in questi casi, gli azoli.

2. Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è quello di descrivere le caratteristiche cliniche delle setticemie da *Candida spp.* che insorgono in medicina interna, dati l'incremento dell'incidenza dei casi nei reparti internistici, rispetto al passato, e la scarsità di dati clinici relativi a questo specifico setting di pazienti.

Inoltre, attraverso uno studio caso-controllo, vorremmo selezionare specifici fattori di rischio e caratteristiche cliniche, associate allo sviluppo di una candidemia nel paziente internistico.

In tale modo possiamo gettare le basi per la creazione di uno score clinico predittivo che ci guidi nell'individuazione del paziente internistico a rischio di candidemia, al fine di poter iniziare tempestivamente una adeguata terapia empirica, nell'attesa degli esami colturali e microbiologici di conferma.

3. Materiali e metodi

Tutti i pazienti che hanno sviluppato una candidemia durante il loro ricovero in un reparto di medicina interna, o di medicina specialistica, dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP), da Gennaio 2012 a Dicembre 2013, sono stati arruolati nello studio. Abbiamo identificato i pazienti con almeno una emocoltura positiva per *Candida spp* attraverso i database dei laboratori della UO di Microbiologia e del Laboratorio di Malattie Infettive della AOUP; per ogni paziente è stata considerata solo la prima emocoltura positiva.

I casi negativi per setticemia da *Candida spp.* utilizzati per lo studio caso-controllo sono stati selezionati in maniera randomizzata: sono stati identificati tutti i pazienti che, da Gennaio 2012 a Dicembre 2013, sono stati ricoverati nello stesso periodo e nello stesso reparto della candidemia in esame, e dimessi con diagnosi di sepsi o setticemia o shock settico. Tra i pazienti dimessi con tali diagnosi, per lo studio-caso controllo, sono stati arruolati solo i pazienti nei quali è stata riscontrata una setticemia da differenti germi batterici o ripetute emocolture negative. La randomizzazione è stata eseguita attraverso il criterio temporale dell'esecuzione dell'emocoltura, rispetto alla candidemie.

I campioni ematici per le emocolture sono stati processati attraverso il sistema automatico BACTET (Becton Dickinson, INC, Sparks, MD). Le specie sono state identificate tramite reazione biochimica con il sistema API-20C (bioMerieux Vitek, Inc, St.Louis, MI) nel laboratorio della U.O. Malattie Infettive, e tramite spettroscopia con il metodo MALDI-TOF nel laboratorio della U.O. Microbiologia.

Per ciascun paziente arruolato nello studio caso-controllo (sia candidemie che controlli negativi per *Candida spp.*) sono state registrate le seguenti informazioni:

- **Dati anagrafici**, relativi al ricovero ed epidemiologici: sesso, età, provenienza del paziente, precedenti ospedalizzazioni, modalità di dimissione ed esito del paziente, durata della degenza, dopo quanto tempo (in giorni) è insorta la candidemia in seguito al ricovero (dividendo i casi di candidemia in VEOC, EOC, LOC).
- **Caratteristiche del prelievo**: data del prelievo emoculturale, origine venosa/arteriosa e periferica/centrale del campione, terreno di crescita aerobia/anaerobia, tempo di positivizzazione dell'emocoltura;
- **Caratteristiche microbiologiche e di suscettibilità**: specie isolata, suscettibilità ai farmaci antifungini, risultati del test Mannano/Anti-mannano e colonizzazione;
- **Dati anamnestici**: spettro delle comorbidità, pregresse e concomitanti infezioni, recenti interventi chirurgici, pancreatite e dialisi;

- **Terapie:** antibiotiche, antifungine, corticosteroidi, immunosoppressive (pregresse o in atto); infusioni continue di volumi elevati di fluidi, Nutrizione Parenterale Totale (NPT). Per le terapie antifungine intraprese nelle candidemie sono state registrate separatamente la terapia empirica e la terapia mirata, e dopo quante ore dalla positivizzazione dell'emocoltura (T_0 = positività emocoltura) è stata intrapresa la terapia antimicotica.
- **Manovre invasive e presenza di device biomedicali:** inserzione di CVC/PICC o altri cateteri venosi, presenza di catetere vescicale (CV) e sondino nasogastrico (SNG);
- **Esami ematochimici e parametri vitali:** emocromo, funzionalità epatica e renale, procalcitonina (PCT), proteina C reattiva (PCR), profilo della coagulazione, valori emogasanalitici, pressione arteriosa (PA), frequenza cardiaca (FC), e respiratoria (FR), diuresi nelle 24 ore, Glasgow Coma Scale (GCS)
- **Presenza di una sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e di sepsi;** il parametro sepsi/sepsi severa è stato valutato sulla base delle linee guida della Surviving Sepsis Campaign pubblicate nel 2013
- **Score clinici** per valutare la gravità dei pazienti come il Charlson Score e il SOFA
- **Prediction Rules** utilizzati per le candidosi invasive nei reparti di terapia intensiva/chirurgici: Candida Score di Leon e Ostrosky-Zeichner prediction rules.

I dati sono stati analizzati attraverso uno studio descrittivo, per le variabili registrate nelle candidemie, utilizzando: il test sulle medie per le variabili continue, il test sulle proporzioni per le variabili dicotomiche, il test del Chi-quadro per le variabili categoriali e il test esatto di Fischer per le variabili categoriali nelle quali sono state trovate delle frequenze attese < 5 .

L'analisi descrittiva delle candidemie è stata fatta sia per la popolazione globale presa in esame, sia confrontando le setticemie da *C. albicans* con le candidemie causate dalle specie *non albicans*. È stata inoltre analizzata la correlazione tra mortalità e trattamento (sia in termini di tipo di terapia antifungina intrapresa sia in termini di tempo dalla positivizzazione dell'emocoltura) attraverso il V di Cramer e il test esatto di Fischer.

Oltre ad applicare i noti e validati score utilizzati in ambito chirurgico e/o nelle terapie intensive (Candida Score e Ostrosky-Zeichner) al fine di valutare la loro performance nei pazienti internisti, è stato applicato lo score pensato da Tascini et al. per le medicine interne, e non ancora validato. Per tutti e tre gli score sono stati calcolati: sensibilità, specificità, valori predittivi positivi (VPP), valori predittivi negativi (VPN), odds ratio.

Attraverso un'analisi multivariata caso-controllo con regressione logistica sono state confrontate le variabili registrate nelle due popolazioni di pazienti in esame (candidemie e

controlli negativi) al fine di individuare quali fossero significativamente correlate allo sviluppo di candidemia in medicina interna.

4. Risultati

4.1 Analisi descrittiva delle candidemie

Nel biennio 2012-2013 nei reparti di medicina generale e delle medicine specialistiche sono stati analizzati 99 casi di Candidemia, in particolare 52 da *C. albicans* e 47 da *C. non-albicans*.

Nell'analisi descrittiva delle variabili studiate per la popolazione comprendente le candidemie, confrontando le setticemie da *C. albicans* vs. *non-albicans*, si riscontrano due parametri con differenze statisticamente significative tra i due gruppi confrontati: la leucocitosi ed i valori plasmatici di procalcitonina inferiori a 3 ng/ml; mentre non sono risultate differenze per i restanti parametri analizzati.

Per i parametri epidemiologici di base si riportano i dati globali e di confronto in Tabella 5.

Variabile	Albicans (52/99)	Non Albicans (47/99)	Casistica Globale	P value¹
Età	75.56 ±12.8	75.47 ±14.42	75.52±13.53	0.97
Sesso F	53.84% (28/52)	55.31% (26/47)	54.54% (54/90)	0.88
Medicina Interna Generale	71.15% (37/52)	70.21% (33/47)	70.70% (70/99)	0.91
Precedenti ricoveri	80.76% (42/52)	70.21% (33/47)	75.75% (75/99)	0.22

Tabella 5 - percentuali globali e di confronto di età, sesso, degenza in reparti di medicina interna generale e precedenti ricoveri nei pazienti affetti da candidemia

¹P value non statisticamente significativo, confronta la popolazione di pazienti con *C. albicans* e pazienti con *C. non-albicans*.

L'età dei pazienti di questo studio è risultata di 75.52±13.53 anni, con una differenza praticamente nulla tra i due gruppi, come riportato in Tabella 5.

La maggioranza, seppur di pochissimi punti percentuale, è di sesso femminile (54,54%) (Tabella 5).

Una quota importante, il 70.70% (70/99) dei pazienti di questo studio venivano ricoverati nei reparti di medicina generale, e la percentuale di pazienti che riporta in

anamnesi ricoveri in ambiente ospedaliero nei 3 mesi precedenti la positivizzazione dell'emocoltura è del 75.75% (75/99).

Come mostra la figura 1 la maggior incidenza delle candidemie si ha nel paziente anziano. Nel nostro studio risulta una lieve prevalenza delle candidemie da *C. albicans* nei pazienti con età inferiore agli 80 anni e, al contrario, una lieve prevalenza delle forme da *C. non-albicans* nei pazienti con oltre 80 anni; ma questi dati non assumono valori statisticamente significativi. (Figura 1)

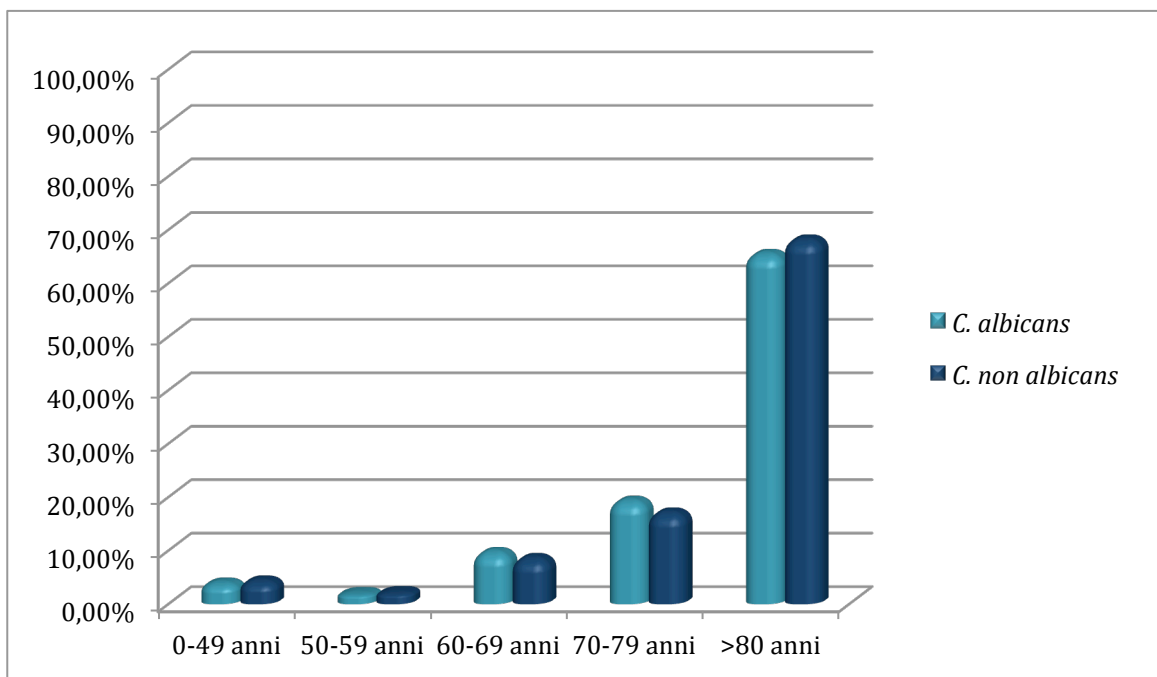


Figura 1- Età – distribuzione (*p* value nel confronto tra Albicans e non Albicans non significativa= 0.989, *test esatto di Fisher)

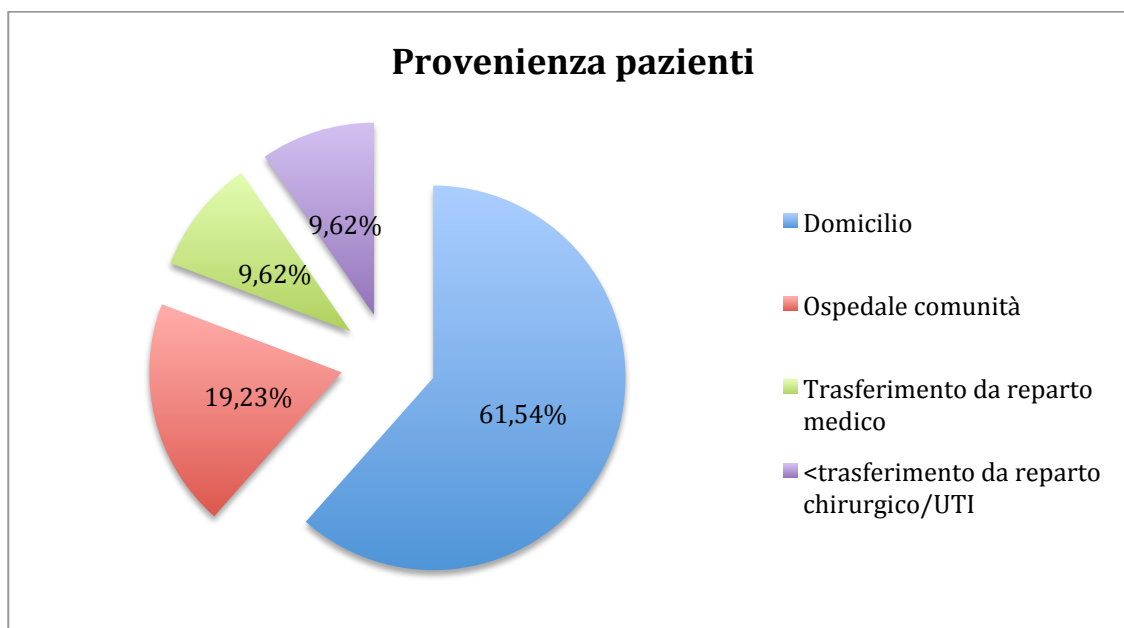


Figura 2 – Distribuzione della provenienza dei pazienti con candidemia.

Il dato globale della provenienza dei pazienti ed i dati parziali di confronto tra le due popolazioni è riportato in Tabella 6.

Provenienza paziente	<i>C. albicans</i> (52/99)	<i>C. non albicans</i> (47/99)	Casistica Globale	P ¹
Domicilio	61.54% (32/52)	68.09% (32/47)	64.65% (64/99)	0.679 *test esatto di Fisher
Ospedale comunità	19.23% (10/52)	10.64% (5/47)	15.15% (15/99)	
Trasferimento da reparto medico	9.62% (5/52)	12.77% (6/47)	11.11% (11/99)	
Trasferimento da reparto chirurgico/UTI	9.62% (5/52)	8.51% (4/47)	9.09% (9/99)	

Tabella 6 – Provenienza del paziente ricoverato: dal domicilio, da un ospedale di comunità, trasferimento da un reparto medico, da un reparto chirurgico o da un'Unità di Terapia Intensiva.

P value¹ confronta la popolazione Albicans e non Albicans, assumendo un valore statisticamente significativo.

Per quanto riguarda la modalità di dimissione dei pazienti in questo studio, poco meno della metà sono deceduti, mentre all'interno della quota dei pazienti sopravvissuti la maggior parte è stata dimessa ordinariamente (Tabella 6).

Il tasso di mortalità grezza complessivo durante il ricovero è del 37.37%, variando lievemente nei due gruppi, come riportato nei dettagli in Tabella 7 e raffigurato in Figura 3.

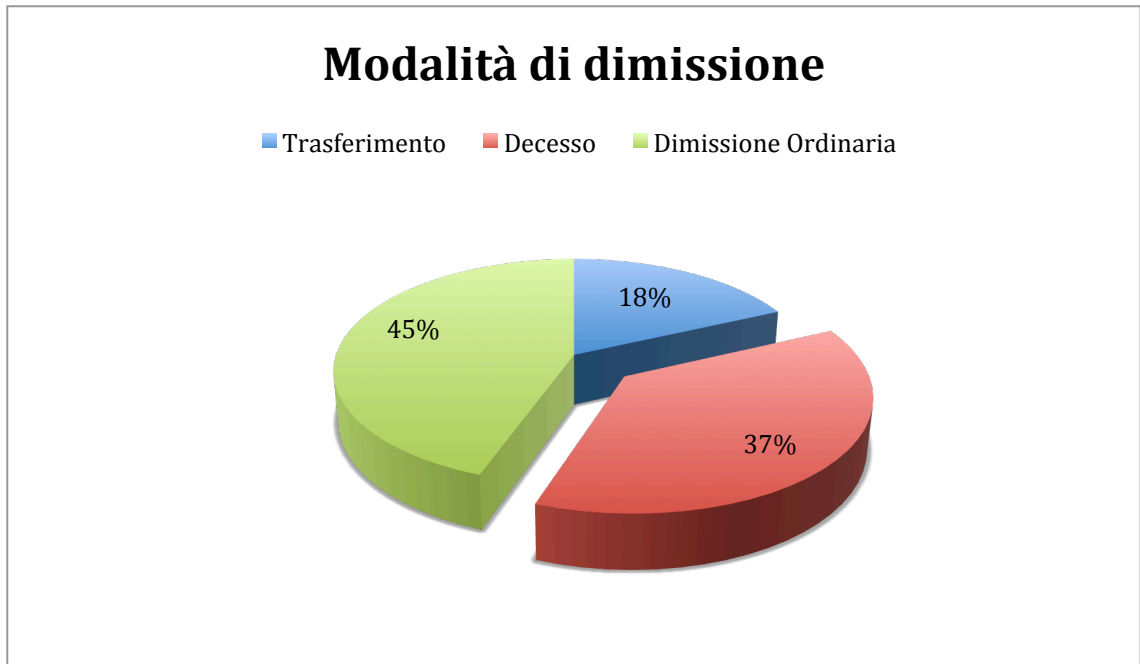


Figura 3 - Modalità di dimissione e mortalità globale

Classificando le candidemie in base al tempo trascorso dal ricovero del paziente alla prima positivizzazione dell'emocoltura, la maggior parte sono precoci: il 70,60% sono candidemie insorte nei primi 10 giorni di degenza, tra cui il 38,38% entro le prime 48 ore (VEOC) e 32,22% dal terzo al decimo giorno di ricovero (EOC); mentre in minor parte tardive: 29,29% con emocoltura positiva dopo i primi 10 giorni di degenza (LOC). La distribuzione è molto simile tra le specie albicans e non-Albicans, come definita nei dettagli in Figura 4, Con una non differenza statisticamente significativa, con un valore di p di 0,848.

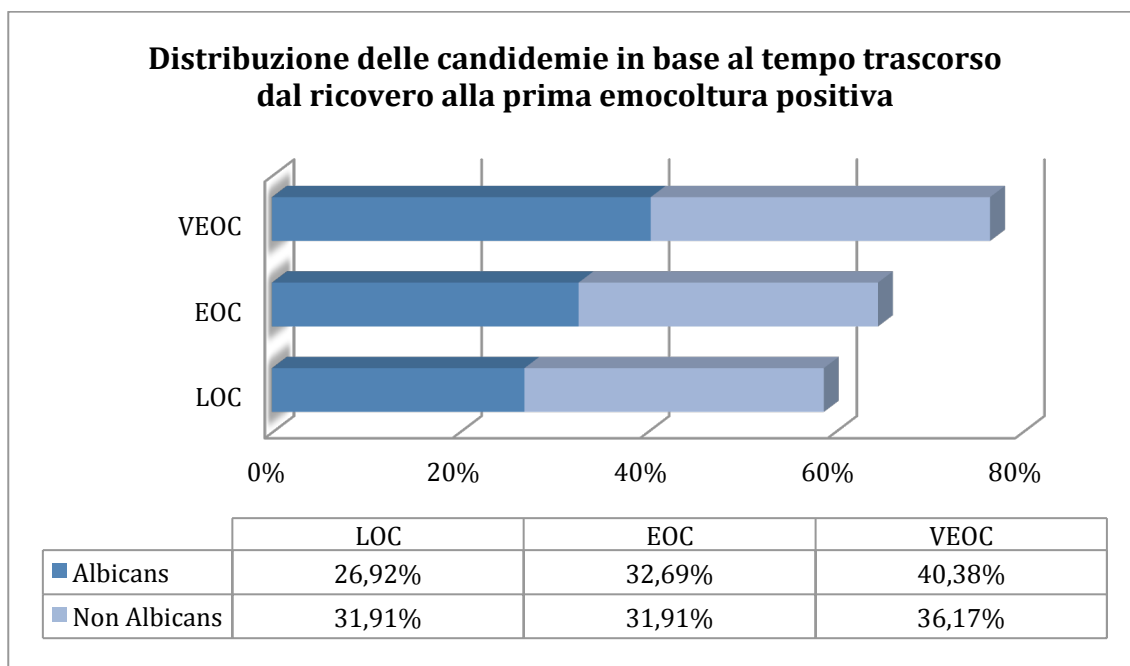


Figura 4 - Distribuzione delle candidemie in base al tempo trascorso dal ricovero alla prima emocoltura positiva

Nei 99 pazienti di questo studio, nel 77,78% (77/99) dei casi non è stata impostata alcuna terapia empirica antifungina, nel 21,21% (21/99) è stata impostata terapia con azoli e un solo paziente (1/99) ha ricevuto una terapia con echinocandine. Si riportano i dati in Tabella 8.

Terapia Empirica	<i>C. albicans</i> (52/99)	<i>C. non albicans</i> (47/99)	Casistica Globale	P (confronta gruppo <i>albicans</i> vs gruppo <i>aon albicans</i>)
Nessuna	84.62% (44/52)	70.21% (33/47)	77.78% (77/99)	0.112
Azoli	15.38% (8/52)	27.66% (13/52)	21.21% (21/99)	* Test Chi-quadrato
Echinocandine	0.0% (0/52)	2.13% (1/47)	1.01% (1/99)	

Tabella 8 - Terapia mirata impostata nei pazienti candidemici

La terapia mirata ha avuto inizio meno di 24 ore dopo la positivizzazione dell'emocoltura nel 37.70% (23/99) dei casi, mentre nella restante quota della popolazione si è impostata una terapia mirata con diverse tempistiche, riportate in Tabella 9.

ΔT emocoltura positiva- inizio terapia	<i>albicans</i> (52/99)	<i>non albicans</i> (47/99)	Casistica Globale	P (confronto gruppo <i>albicans</i> vs gruppo <i>non albicans</i>)
< 24 h	29% (9/52)	46.67% (14/47)	37.70% (23/99)	0.544 * Test Chi-quadrato
24-48 h	25.81% (8/52)	16.67% (5/47)	21.31% (13/99)	
48-72 h	19.35% (6/52)	16.67% (5/47)	18.03% (11/99)	
>72 h	25.81% (8/52)	20% (6/47)	22.95% (14/99)	

Tabella 9 - Latenza di positivizzazione dell'emocoltura

Non risultano differenze statisticamente significative tra le candidemie *C. albicans* e *non albicans* né per quanto riguarda il tempo trascorso dalla positivizzazione della prima emocoltura positiva all'inizio della terapia mirata, come dimostrato dai valori di $p > 0,05$ (tabella 9).

Nel 29,29% (29/99) dei casi non sia stata impostata nessuna terapia mirata, in particolare nel 34,62% (18/52) delle candidemie da *C. albicans* e nel 23.40% (11/47) delle candidemie da *C. non albicans*.

Per quanto riguarda i farmaci utilizzati nella terapia mirata, sono raffigurati i valori della distribuzione globale in Figura 5, mentre si riportano i dati di confronto della distribuzione tra le specie in Tabella 10.

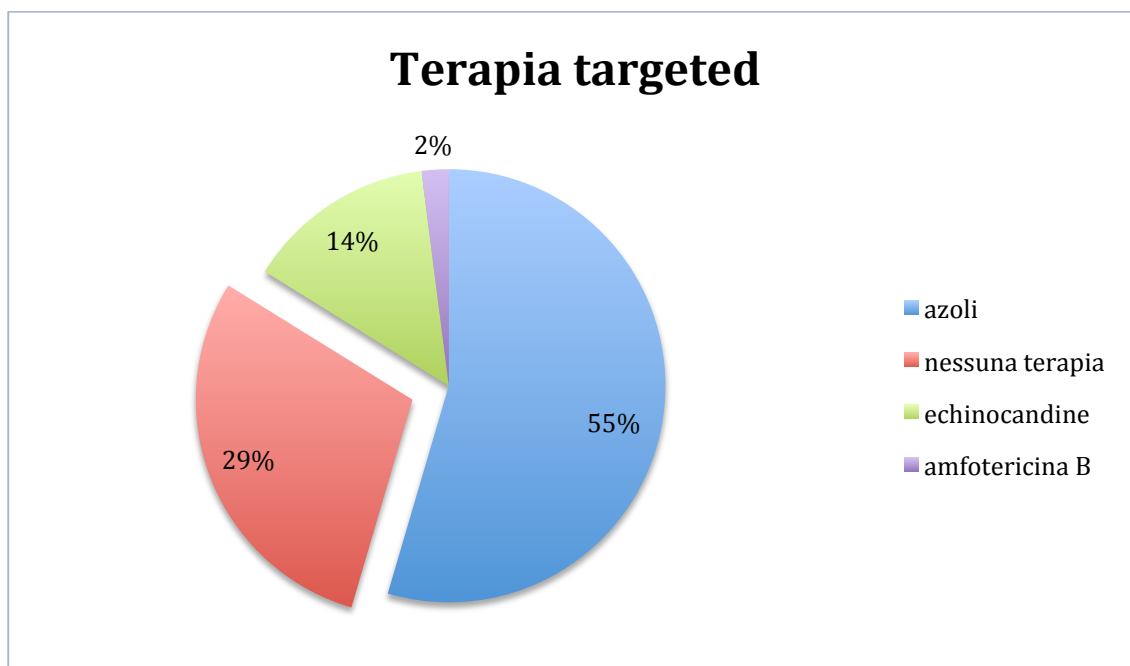


Figura 5 - Terapia mirata somministrata in pazienti con emocoltura positiva

Terapia mirata	<i>albicans</i> (52/99)	<i>non albicans</i> (47/99)	Casistica Globale	P (confronto gruppo <i>albicans</i> vs gruppo <i>non albicans</i>)
Nessuna	34.62% (18/52)	23.40% (11/47)	29.29% (29/99)	0.187 *test esatto di Fisher
Azoli	55.77% (29/52)	53.19 (25/47)	54.55% (54/99)	
Echinocandine	9.62% (5/52)	19.15% (9/47)	14.14% (14/99)	
Amfotericina B	0% (0/52)	4.26% (2/47)	2.02% (2/99)	

Tabella 10 - Terapia mirata nei pazienti candidemici, con confronto tra le due sottopopolazioni

Si ritengono importanti alcuni fattori associati alla fungemia da *C. albicans*, tra i quali la colonizzazione multifocale da *Candida spp*, che ritroviamo in un quarto dei pazienti; le infezioni concomitanti, presenti in più della metà dei casi; pregresse infezioni, che coinvolgono un terzo della popolazione studiata; e l'infezione da *Clostridium Difficile*, che ritroviamo nel 10% di questi pazienti (Tabella 11).

Sono inoltre da considerare tra i fattori associati a candidemia, le terapie pregresse: ritroviamo una terapia antifungina pregressa nell'8,08%; una terapia steroidea pregressa nel 60% dei casi; ed una terapia steroidea durante la degenza nel 38%. Si riportano i dettagli in Tabella 11.

Variabile	<i>albicans</i> (52/99)	<i>non albicans</i> (47/99)	Casistica Globale	P value ¹
Colonizzazione multifocale candida	26.92% (14/52)	23.40% (11/47)	25.25% (25/99)	0.6874
Terapia antifungina pregressa	5.76% (3/52)	10.63% (5/47)	8.08% (8/99)	0.3747
Terapia steroidea pregressa	60.78% (32/52)	59.57% (28/47)	60.60% (60/99)	0.9027
Terapia steroidea degenza	44.23% (23/52)	31.91% (15/47)	38.38% (38/99)	0.2083
Immunosoppressori	1.92% (1/52)	6.38% (3/47)	3.96% (4/99)	0.2604
Infezioni concomitanti	55.76% (29/52)	59.57% (28/47)	57.57% (57/99)	0.7021
Pregresse infezioni	32.69% (17/52)	27.65% (13/47)	29.7% (30/99)	0.58
<i>Clostridium Difficile</i>	11.53% (6/52)	8.5% (4/47)	10.1% (10/99)	0.6176

Tabella 11 – Alcuni fattori di rischio associati alla candidemia

¹P value, confronta il gruppo *Albicans* e non *Albicans*, non risultano differenze statisticamente significative.

Nel 23,23% (23/99) dei pazienti si è riscontrata un'anamnesi farmacologica nei 30 giorni precedenti il ricovero positiva per terapia antibiotica, e nel 39,39% (39/99) per terapia antibiotica considerata ad “alto rischio” per lo sviluppo di infezione ematica da *Candida spp.*

Solo nel 37.37% (37/99) dei casi il paziente non riferiva nessuna terapia antibiotica pregressa. (Figura 6)

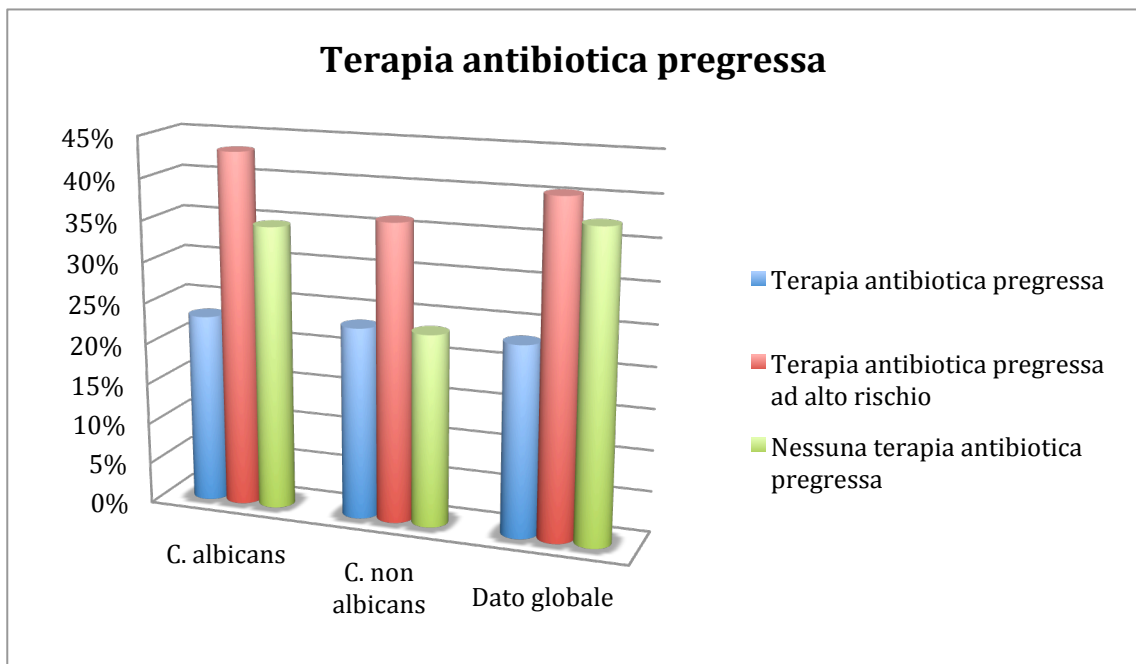


Figura 3 – Terapia antibiotica pregressa in pazienti con candidemia

Durante la degenza meno di un terzo dei pazienti, il 28.28% (28/99), non ha ricevuto terapia antibiotica, mentre il 18.18% (18/99) ha ricevuto terapia antibiotica, e più della metà dei pazienti, il 53.54% (53/99), ha ricevuto terapia antibiotica considerata ad alto rischio per candidemia. Percentuali molto simili, e quindi senza differenza statisticamente significativa, risultano nei due sottogruppi *C. albicans* e *non-albicans*, con $p = 0,176$ al test del Chi quadrato. (Figura 6)

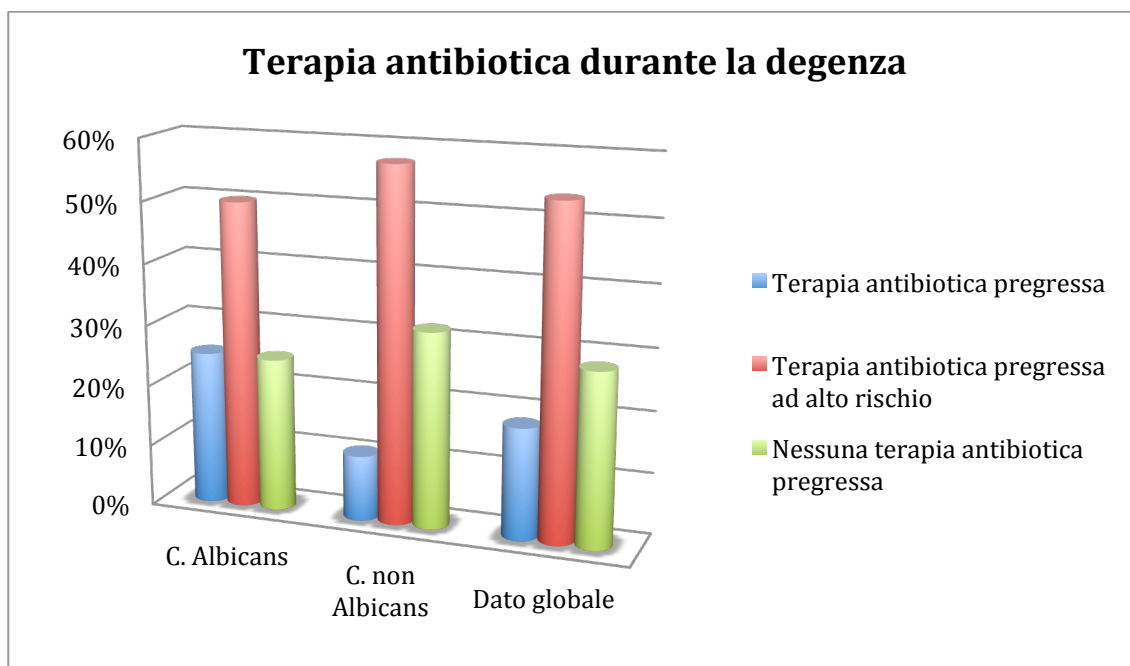


Figura 4 – Terapia antibiotica durante la degenza

Solo una quota minoritaria di pazienti, il 23.08% (12/52) delle candidemie da *C. albicans*, il 8.51% (4/47) delle candidemie *non-albicans* ed in totale il 16.16% (16/99) delle candidemie, non sono portatori di device intravascolari.

Tra questi dispositivi, quello con maggior rilievo in questi pazienti risulta essere il PICC, presente in oltre la metà dei pazienti: nel 57.69% (30/52) delle candidemie da *C. albicans*, nel 65.96% (31/47) delle candidemie *non-albicans* e nel 61.62% (61/99) della totalità dei pazienti di questo studio.

Si riportano tali dati in Tabella 12.

Device intravascolari	<i>albicans</i> (52/99)	<i>non albicans</i> (47/99)	Casistica Globale	P (confronta gruppo <i>albicans</i> vs gruppo <i>non albicans</i>)
Nessuno	23.08% (12/52)	8.51% (4/47)	16.16% (16/99)	0.198 *test esatto di Fisher
CVC	17.31% (9/52)	19.15% (9/47)	18.18% (18/99)	
PICC	57.69% (30/52)	65.96% (31/47)	61.62% (61/99)	
Altri CVC	1.92% (1/52)	6.38% (3/47)	4.04% (4/99)	

Tabella 12 - Prevalenza di device intravascolari nei pazienti candidemici

Il 62,62% dei casi in esame ha eseguito infusioni continue in terapia e il 54,54% NPT. La presenza di SNG si riscontra nel 33,17% dei casi, il catetere vescicale (CV) nel 78,78% dei casi, e precedenti interventi chirurgici sono stati eseguiti nel 9,09% dei casi (Tabella 13).

Variabile	Albicans (52/99)	Non Albicans (47/99)	Casistica Globale	P value ¹
Infusioni continue	63.46% (33/52)	61.70% (29/47)	62.62% (62/99)	0.8566
NPT	50% (26/52)	59.57% (28/47)	54.54% (54/99)	0.3394
SNG	32.69% (17/52)	34.04% (16/47)	33.17% (33/99)	0.8868
CV	76.95% (40/52)	80.85% (38/47)	78.78% (78/99)	0.6331
Chirurgia	11.53% (6/52)	6.38% (3/47)	9.09% (9/99)	0.3729

Tabella 13 – Fattori associati alla degenza ospedaliera

¹P value, confronta il gruppo Albicans e non Albicans, non risultano differenze statisticamente significative.

Per quanto concerne gli esami ematochimici si riscontra neutrofilia: nel 87.75% (43/49) delle candidemie *albicans*, nel 81.81% (36/44) delle candidemie *non albicans*, e nell' 84.94% (83/93) delle candidemie totali.

Altrettanto consistente è la quota di pazienti in cui si riscontra ipoalbuminemia: 84.84% (28/33) nelle candidemie *albicans*, 96.42% (27/28) nelle candidemie *non albicans*, e nel 90.16% (55/61) della totalità dei pazienti.

Meno importante è la quota di pazienti con leucopenia: 12% (6/49) nelle candidemie da *C. albicans*, 26.08% (12/46) nelle candidemie *non albicans* e nel 18.84% (18/95) delle candidemie totali.

Questi primi tre fattori non trovano differenze statisticamente significative nel confronto tra i due gruppi di candidemie da *C. albicans* e *non-albicans*, si riportano infatti p maggiori di 0,05. In particolare al test di Fisher si riscontrano valori di p rispettivamente di 0.4241 per la neutrofilia, 0.1302 per l'ipoalbuminemia e 0.0853 per la neutropenia.

Ci sono invece differenze statisticamente significative per due parametri laboratoristici: la leucocitosi e valori di procalcitonina inferiori a 3. La quota dei pazienti in cui si riscontra leucocitosi risulta essere 46.93% (23/49) nelle candidemie *albicans*, 26.08% (12/46) nelle candidemie *non-albicans*, con un dato globale del 36.84% (35/95). La p risulta 0.0352, valore che consideriamo statisticamente significativo.

La quota di candidemie associate a valori di procalcitonina inferiori a 3 durante la degenza risulta 82.60% (19/23) nel gruppo *C. albicans*, 100% (20/20) nel gruppo *non albicans*, con un dato complessivo del 90.69% (39/43). Il valore di p è 0.0502.

La leucopenia sembra essere maggiormente associata alle candidemie *non-albicans*, mentre la leucocitosi sembra maggiormente caratterizzante le candidemie da *C. albicans*. (Figura 8)

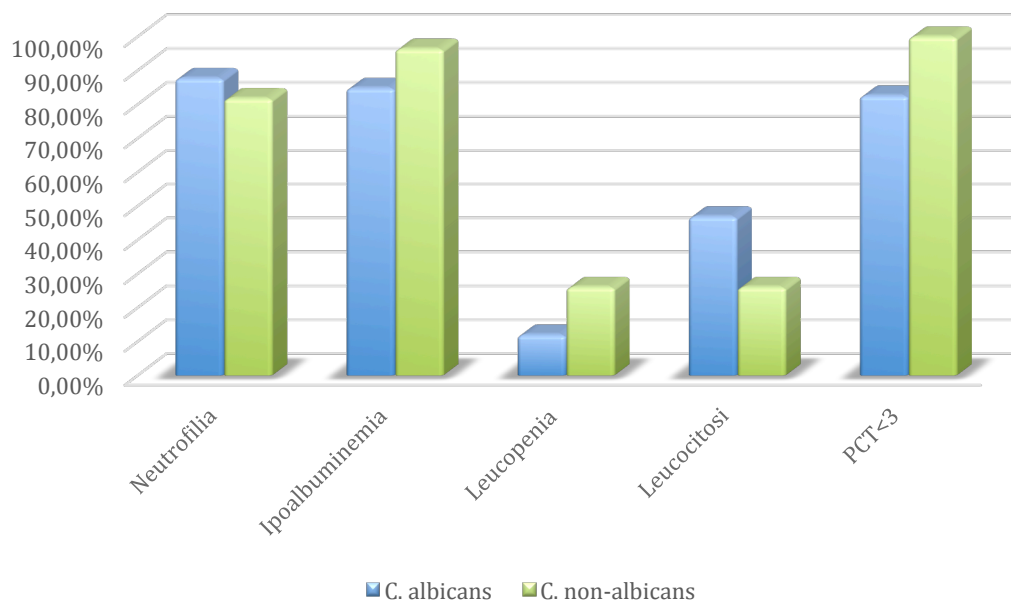


Figura 5- Percentuali dei parametri di laboratorio alterati durante la degenza

In oltre la metà dei pazienti candidemici il quadro clinico è rappresentato da diverse sfumature di gravità della sepsi, fino allo shock settico. In un terzo della popolazione, precisamente nel 29.29% (29/99) si riscontrano i criteri di sepsi. In una quota lievemente superiore, 33.33% (33/99), si rileva clinicamente un quadro di sepsi con maggior grado di gravità fino ad arrivare allo shock settico conclamato.

Non si riscontrano infine segni di sepsi nel 37.37% (37/99) dei casi.

In entrambi i gruppi oltre i tre quarti dei pazienti si presentano clinicamente con un quadro di SIRS: il 77.77% (77/99).

Anche in questo caso le variazioni tra i due gruppi non sono statisticamente significative, come descritto in Tabella 14.

Quadro clinico	<i>C. albicans</i> (52/99)	<i>C. non albicans</i> (47/99)	Casistica Globale	P ¹ (confronta gruppo <i>albicans</i> vs gruppo <i>non</i> <i>albicans</i>)
No criteri sepsi	40.38% (21/52)	34.04% (16/47)	37.37% (37/99)	0.359 * Test Chi- quadrato
Sepsi	23.08% (12/52)	36.17% (17/47)	29.29% (29/99)	
Sepsi grave/shock settico	36.54% (19/52)	29.79% (14/47)	33.33% (33/99)	
SIRS	76.92% (40/52)	78.72% (37/47)	77.77% (77/99)	0.8296

Tabella 14 - Presenza e gravità di sepsi e SIRS nel paziente con candidemia

¹P value, confronta il gruppo *Albicans* e non *Albicans*, non risultano differenze statisticamente significative.

Il 70% dei casi presenta febbre, in particolare tra tutte le candidemie risulta una quota del 17.17% (17/99) con febbre compresa tra i 37°C ed i 38°C, il 54.55% (54/99) con febbre che supera i 38°C ed; al contrario; il 28.28% (28/99) che non presenta febbre durante la degenza. (Tabella 15).

Temperatura (TC°)	<i>C. albicans</i> (52/99)	<i>C. non albicans</i> (47/99)	Casistica Globale	P ¹ (confronta gruppo <i>albicans</i> vs gruppo <i>non</i> <i>albicans</i>)
<36° C	30.77% (16/52)	25.53% (12/47)	28.28% (28/99)	0.292 * Test Chi- quadrato
37-38°C	11.54% (6/52)	23.40% (11/47)	17.17% (17/99)	
> 38° C	57.69% (30/52)	51.06% (24/47)	54.55% (54/99)	

Tabella 15 - Temperatura durante la degenza in medicina interna

¹P value, confronta il gruppo *Albicans* e non *Albicans*, non risultano differenze statisticamente significative.

Si ha piastrinopenia nel 40.40% (40/99) dei pazienti, in particolare nel 36.54% (19/52) delle candidemie da *C. Albicans* e nel 44.68% (21/47) delle candidemie *non albicans*, in cui si trovano valori inferiori a 50.000/mm³.

Nei restanti pazienti, rappresentati nel 36.54% (19/52) delle candidemie *albicans*, nel 55.32% (26/47) delle candidemie *non albicans*, e nel 40.40% (40/99) delle candidemie totali, le piastrine rientrano nei valori normali.

Confrontando i due gruppi con il test del Chi quadrato risulta un valore di $p = 0.410$, pertanto le differenze non sono statisticamente significative.

Per quanto concerne la funzionalità d'organo sono state analizzate la funzionalità renale ed epatica.

La Figura 9 mostra la distribuzione dei casi studiando la funzione renale, in base ai valori di creatininemia.

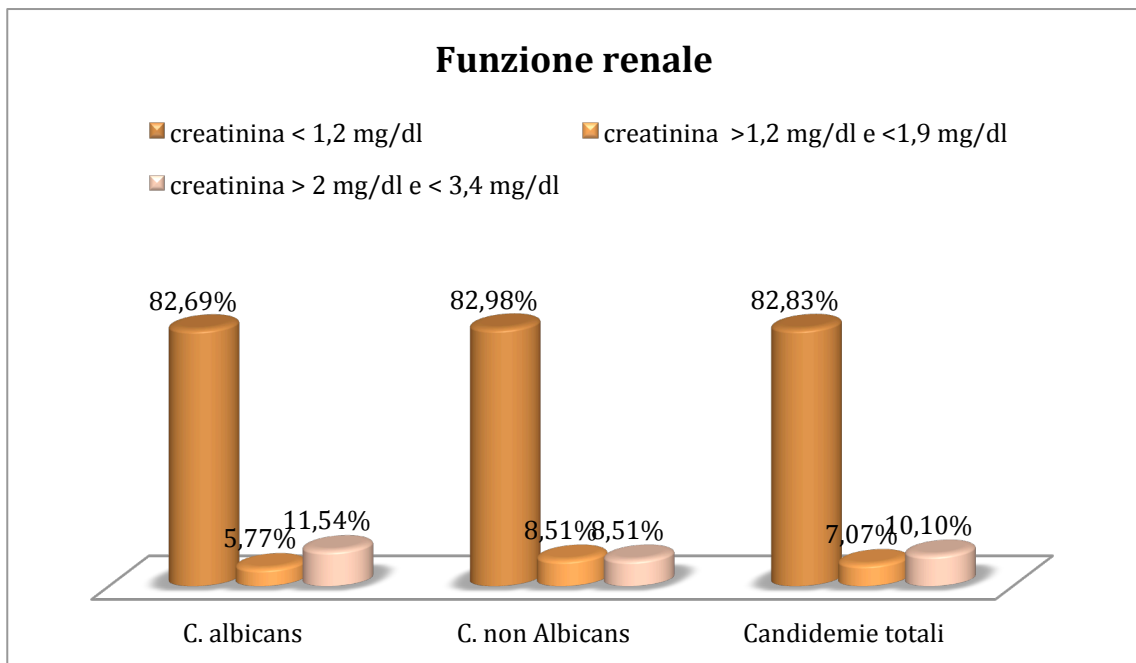


Figura 6 - Funzione renale valutata mediante i valori di creatinina plasmatica

La Figura 10 mostra la distribuzione dei casi studiando la funzione epatica, in base ai valori di bilirubina

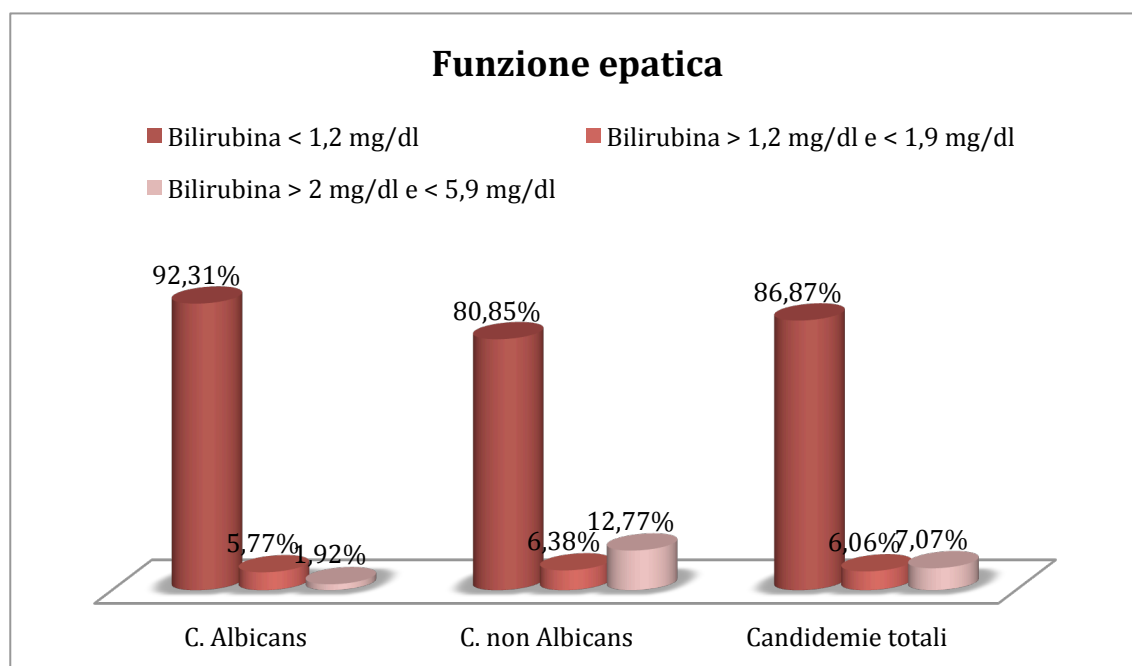


Figura 7 - Livelli di bilirubinemia durante la degenza

In una seconda analisi statistica descrittiva abbiamo proceduto ad analizzare il tempo trascorso dalla positivizzazione dell'emocoltura e l'inizio di una terapia mirata, la terapia empirica e mirata, in relazione alla mortalità.

Si riportano le percentuali in dettaglio nella Tabella 16 e si rappresentano in Figura 11.

	< 24 ore	24 – 48 ore	48 – 72 ore	> 72 ore	P value ¹
Pazienti non deceduti (62/99)	22,58% (14/62)	16,13% (10/62)	9,68% (9/62)	14,52% (9/62)	*test di Fisher p = 0,831
Pazienti deceduti (37/99)	24,32% (9/37)	8,11% (3/37)	13,51% (5/37)	13,51% (5/37)	
Totalità dei pazienti candidemici (99)	23,23% (23/99)	13,13% (13/99)	11,11% (11/99)	14,14% (14/99)	

Tabella 16 - confronto della latenza di trattamento in pazienti deceduti e non deceduti

¹P value, confronta il gruppo albicans e non albicans, non risultano differenze statisticamente significative.

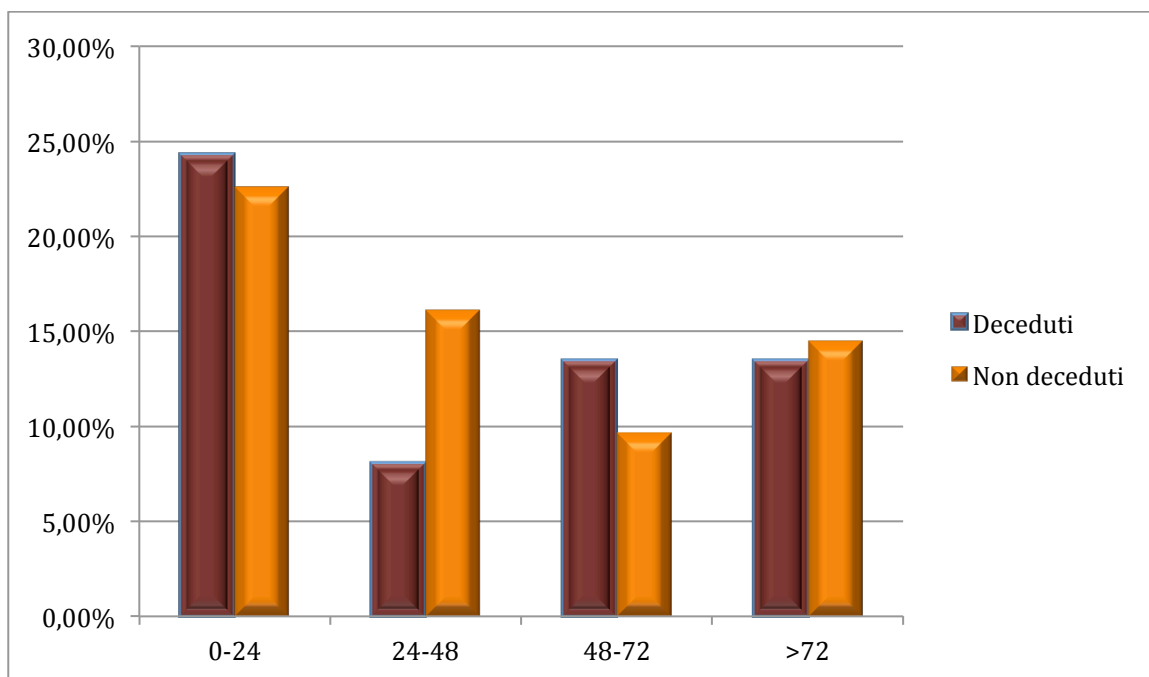


Figura 8- confronto della latenza di trattamento in pazienti deceduti e non deceduti

Lo studio della mortalità in relazione alla terapia empirica non risulta statisticamente significativo, anche se il maggior tasso di mortalità è associato a nessuna terapia empirica somministrata. In dettaglio si riportano i dati in Tabella 17 e l'andamento in Figura 12.

	Nessuna terapia	Azoli	Echinocandine	P value ¹
Pazienti non deceduti (62/99)	75,81% (47/62)	22,58% (14/62)	1,61% (1/62)	*test di Fisher p = 0,875
Pazienti deceduti (37/99)	81,08% (30/37)	18,92% (7/37)	0% 0/37)	
Totalità dei pazienti candidemici (99)	77,78% (77/99)	21,21% (21/99)	1,01% 1/99)	

Tabella 17 - confronto della qualità della terapia empirica nelle due popolazioni di pazienti, deceduti e non

¹P value, confronta il gruppo albicans e non albicans, non risultano differenze statisticamente significative.

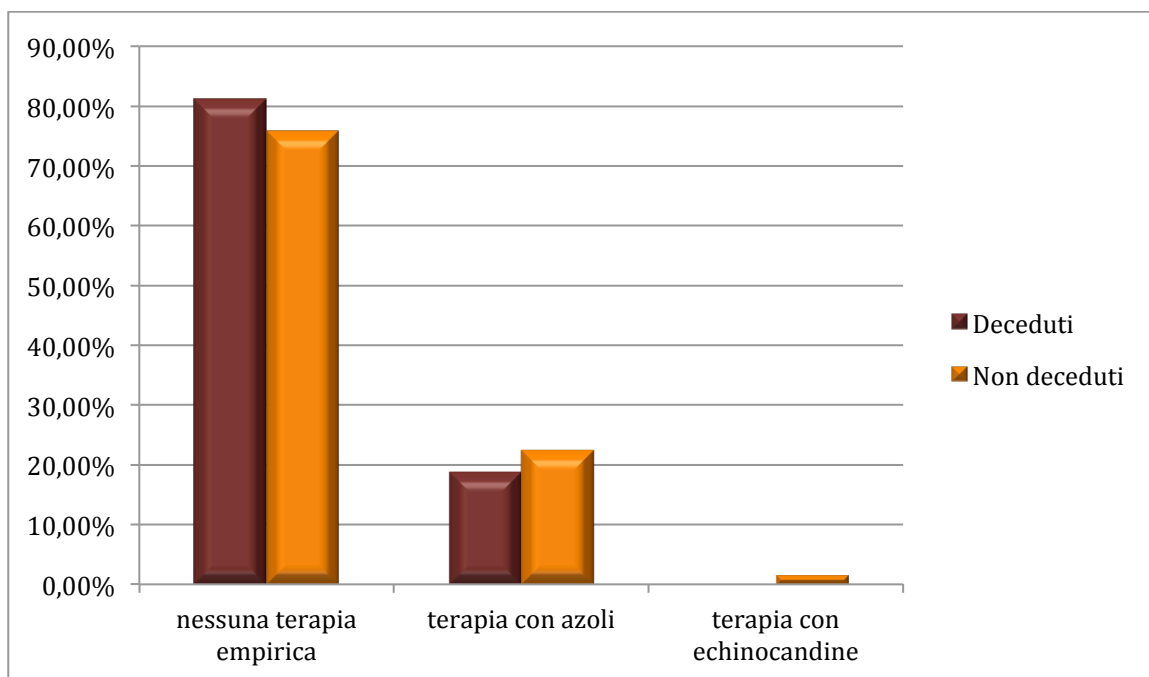


Figura 12 - andamento della mortalità dipendente dalla qualità della terapia empirica

Per quanto riguarda la terapia mirata l'andamento è differente: la terapia, in gran parte effettuata con azoli, si associa ad una ridotta percentuale di mortalità rispetto al gruppo dei pazienti a cui non è stata somministrata nessuna terapia mirata.

I dati del rapporto tra la terapia mirata e la mortalità sono riportati in tabella 18 e figura 13.

	Nessuna terapia mirata	Azoli	Echinocandine	Amfotericina B	P value ¹
Pazienti non deceduti (62/99)	25,81% (16/62)	59,68% (37/62)	12,90% (8/62)	1,61 (1/62)	*test di Fisher p = 0,525
Pazienti deceduti (37/99)	35,14 (13/37)	45,95% (17/37)	16,22% (6/37)	2,70% (1/37)	
Totalità dei pazienti candidemici (99)	29,29% (29/99)	54,54% (54/99)	14,14% (14/99)	2,02% (2/99)	

Tabella 18 - confronto della qualità della terapia mirata nelle due popolazioni di pazienti, deceduti e non

¹P value, confronta il gruppo albicans e non albicans, non risultano differenze statisticamente significative.

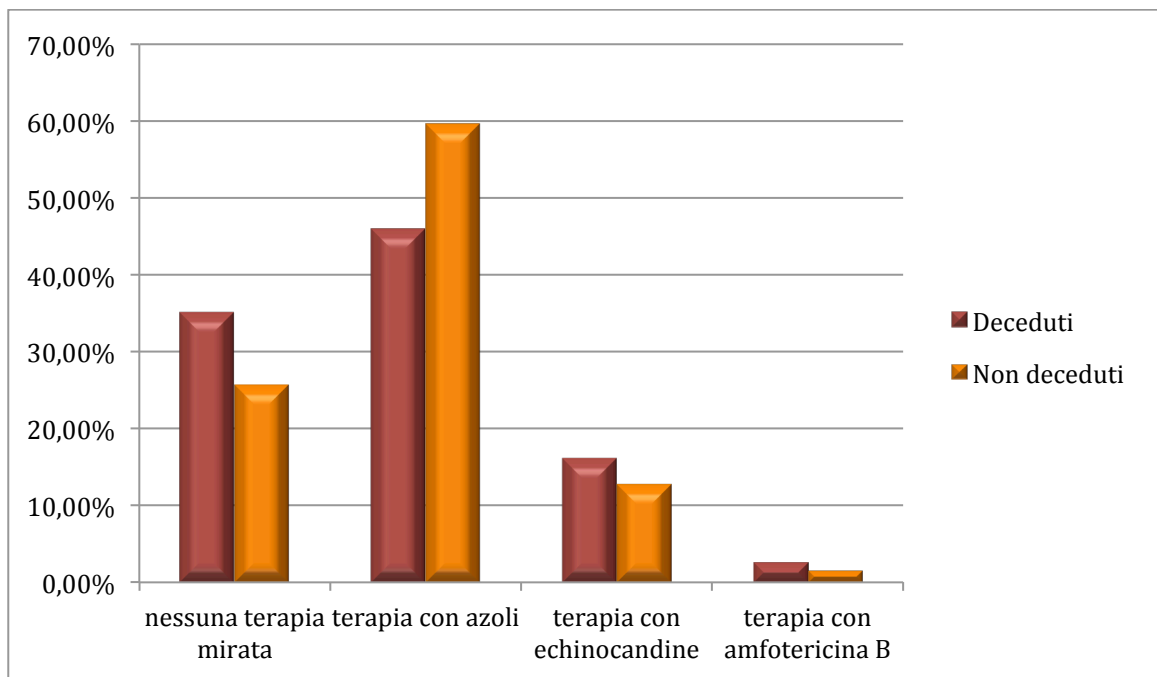


Figura 13 - andamento della mortalità dipendente dalla qualità della terapia mirata

4.2 Score clinici e predittivi

I 99 pazienti candidemici sono stati poi messi a confronto con i 100 controlli con quadro clinico simile ma emocoltura ripetutamente negativa (60/100) o emocoltura positiva per patogeno diverso da *Candida spp* (40/100).

È stata osservata la distribuzione per i vari valori di SOFA e di Charlson Score sia nei candidemici, che nei controlli.

Per quanto riguarda il SOFA la differenza tra i due gruppi è stata analizzata con il test esatto di Fisher è risultata statisticamente significativa ma borderline; il p value è risultato $P = 0.054$. La distribuzione è raffigurata nella figura 14

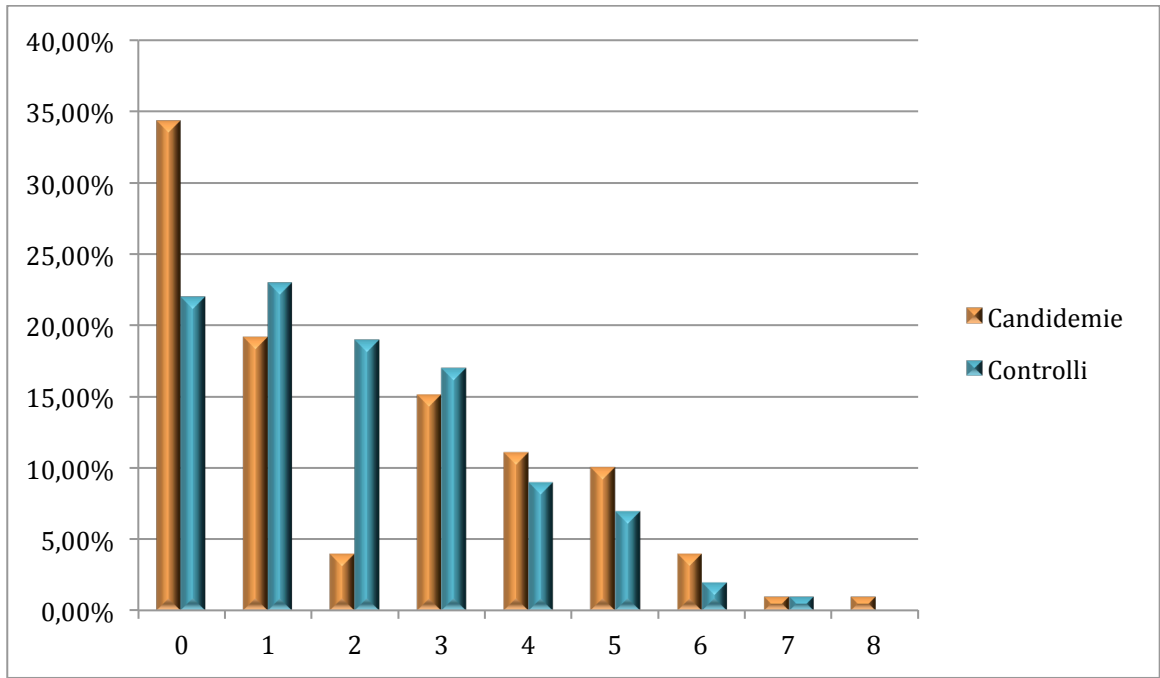


Figura 14 - punteggio SOFA nel gruppo candidemie e nel gruppo controlli

La distribuzione dei valori del Charlson Score è invece rappresentata nella figura 15. La differenza tra la popolazione delle candidemie e la popolazione dei controlli non candidemici è risultata non statisticamente significativa, al test esatto di Fisher si ha infatti un valore di $p = 0,422$.

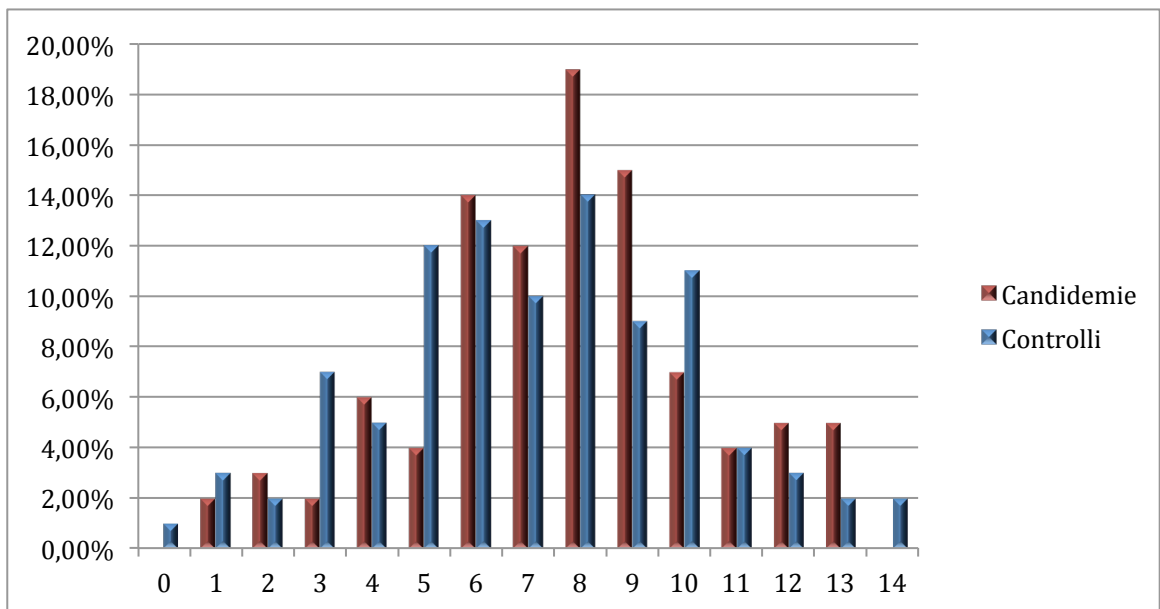


Figura 15 - Confronto del Charlson Score tra i pazienti con candidemia ed i controlli

4.3 Score predittivi in Medicina Interna:

Attraverso il confronto dei valori ottenuti nei pazienti candidemici e dei controlli negativi abbiamo calcolato per la popolazione in esame specificità, sensibilità, VPP, VPN e Odds Ratio dei due “prediction rules” utilizzati in terapia intensiva/reparti chirurgici, ovvero il Candida Score di Leon e l’Ostrosky-Zeichner prediction rules, e dello score pensato da Tascini et al., ma non ancora validato, per la medicina interna. I risultati sono mostrati nella tabella 19.

Prediction Rules	Sensibilità	Specificità	VPP	VPN	Odds Ratio
Ostrosky-Zeichner	66%	48%	0.5593	0.5926	1.84
Candida Score >3	47%	94%	0.8868	0.6438	14.16
Score in studio (per un cut-off di 7)	70%	80%	0.7640	0.7182	8.25

Tabella 19 - Valori predittivi delle prediction rules

Il cut-off di 7, nello score proposto per i pazienti internistici, è stato individuato attraverso la curva ROC, riportata nel grafico in Figura 16

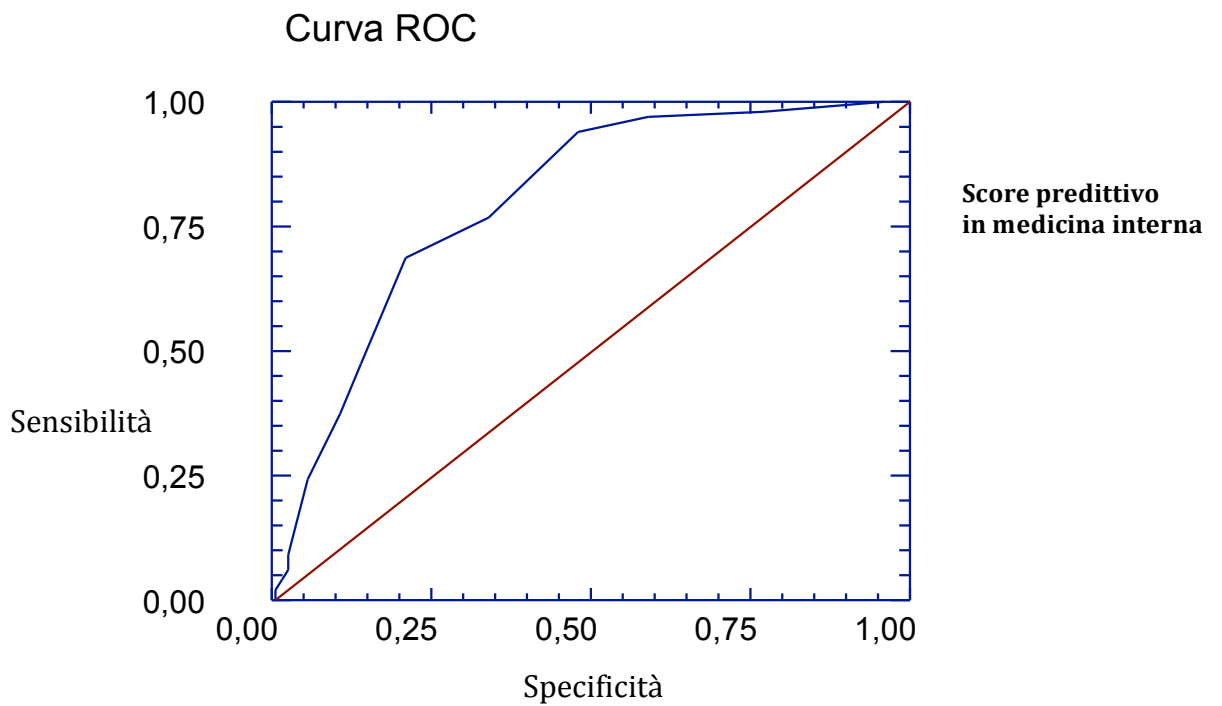


Figura 16 - Curva ROC dello score predittivo in medicina interna

I risultati dell'analisi multivariata attraverso la regressione logistica effettuati tra la popolazione di pazienti candidemici (99 pazienti) e la popolazione dei controlli (100 pazienti) sono riportati nella tabella 20.

I valori risultati statisticamente significativi sono rappresentati in grassetto.

Variabile	Coefficiente di Regressione	Errore standard	Lim. Conf. INF 95%	Lim. Conf. SUP 95%	ODDS RATIO	P
Età >70 anni	0,9390607	0,484776	0,988978	6,614103	2,557578	0,052733
Provenienza pz	0,1951326	0,4418394	0,511270	2,889611	1,215472	0,658752
Precedenti ricoveri	-0,514392	0,4409186	0,704834	3,969248	1,672621	0,243357
Pregresse infezioni	0,8532239	0,5868307	0,743086	7,414154	2,347202	0,145959
<i>Clostridium Difficile</i>	-0,118008	1,032211	0,117525	6,719996	0,888689	0,908980
PICC	1,721004	0,4536249	2,297716	13,600311	5,590139	0,000148
Infusioni Continue	-0,8248876	0,4475711	0,182298	1,053729	0,438284	0,065324
NPT	0,3996787	0,5145836	0,543956	4,088769	1,491345	0,437334
Sepsi	-0,2452998	0,6219238	0,231252	2,647586	0,782470	0,693270
SIRS	0,075487	0,4930662	0,410284	2,834538	1,078409	0,878322
Febbre	0,8499621	0,4442098	1,387181	28,373756	2,339558	0,055694
Candida Score	1,836369	0,7699609	0,979539	5,587865	6,273718	0,017078
Ostrosky-Zeichner	-0,9423327	0,5083507	0,143894	1,055502	0,389718	0,063781
Score per medicina interna	1,289886	0,5473639	1,242435	10,619585	3,632374	0,018446

Tabella 20 - Variabili analizzati con la regressione logistica

La figura 17 mostra l'Odds Ratio delle variabili analizzate nella regressione logistica con i relativi limiti di confidenza, inferiore e superiore.

Risultano predittivi di una candidemia in medicina interna: l'età maggiore di 70 anni (odds ratio 2,557578, p=0,052733), la presenza di un PICC (odds ratio 5,590139, p=0,000148), la presenza di febbre (odds ratio 2,339558, p=0,055694) un Candida Score superiore o uguale a 3 (odds ratio 6,273718, p=0,017078), uno score proposto per la

medicina interna, da Tascini et al., maggiore o uguale a 7 (odds ratio 3,632374, p= 0,018446).

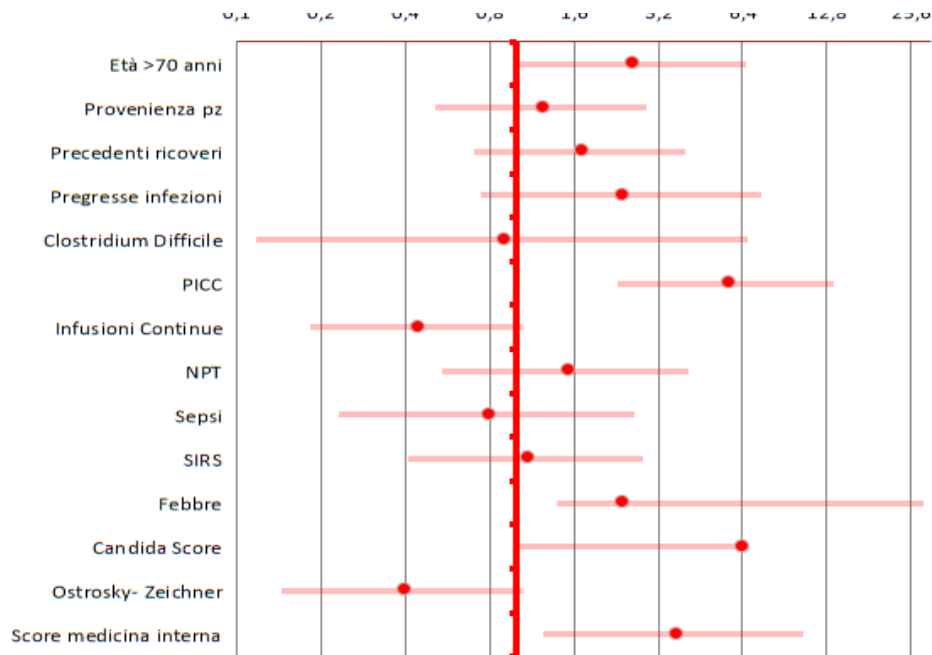


Figura 9 - odds ratio delle variabili analizzate

Al limite della significatività sono risultate le infusioni continue (p: 0.065324, odds ratio 0,438284) e l'Ostrosky-Zeichner (p : 0.063781, odds ratio = 0.389718), ma i valori di odds ratio e i relativi limiti di confidenza mostrano queste variabili come protettive (figura 17).

5. Discussione

5.1 Discussione dell'analisi descrittiva delle Candidemie

I dati epidemiologici mostrano come i pazienti candidemici di questo studio abbiano un'età avanzata, di 75 ± 13.53 anni, e con una lieve prevalenza del sesso femminile (53,84%). Questo dato evidenzia la maggior incidenza nel paziente anziano, il quale ha maggior probabilità di avere patologie concomitanti e trattamenti invasivi che favoriscano le invasioni da germi opportunisti.

Questi due dati, il sesso e l'età, sono legati tra loro, si può infatti attribuire la prevalenza di sesso all'età media maggiore del sesso femminile rispetto a quella maschile (dati ISTAT).

Il 70,70% dei pazienti sono ricoverati nei reparti di Medicina Interna Generale, mentre solo il 29,30% risiede nei reparti delle Medicine Specialistiche. Questo rispecchia il trend dell'AOUP in cui l'incidenza nelle Medicine specialistiche assume un valore di 2 casi per 1.000 ricoveri, dato nettamente inferiore a quello delle Medicine Generali.

In un lavoro dello scorso anno, che prendeva in esame le casistiche di candidemia in diverse città italiane, risulta che il numero di casi di Candidemia nelle medicine interne di Pisa risulta di 211 su un totale di 110.896 ricoveri in un anno. Pertanto l'incidenza nei reparti internistici risulta $4,51/10.000$ ricoveri all'anno, in particolare $10,4/10.000/anno$ nelle medicine generali e $1,94/10.000/anno$ nelle medicine specialistiche^[33].

Oltre la metà dei pazienti provengono dal domicilio, e la quasi totalità dei pazienti provengono da un ambiente non chirurgico. Questo trend esalta lo spostamento di prevalenza di candidemia dall'essere una patologia prettamente post-chirurgica all'essere un problema numericamente consistente nella medicina generale.

I pazienti di Medicina interna sono caratterizzati da un'età media avanzata, dato confermato anche dal nostro studio che vede la maggioranza dei pazienti superare gli 80 anni di età, ed anche gravato da molteplici patologie.

L'avanzare dell'età comporta di per sé una progressiva perdita di funzionalità del sistema immunitario e la comparsa di comorbidità, che sono già un buon presupposto per lo sviluppo di infezione invasiva da *Candida spp*, una delle principali cause di infezioni opportunistiche ^[102].

Spesso su questa tipologia di paziente, definito “paziente anziano fragile”, si somma la necessità d'impiego di procedure invasive, di interventi di trapianto d'organo, dell'impiego di chemioterapie; tutti fattori che comportano uno stato di immunocompromissione e di maggior suscettibilità alle infezioni ^[103, 104].

Per quanto riguarda la distribuzione delle specie, nel nostro studio la prevalenza di *C. Albicans* è coerente con i dati in letteratura a livello mondiale ^[62], attestandosi al 52,52%. Questo dato è in perfetta analogia con i dati di lavori esclusivamente italiani ^[103] che riportano percentuali attorno al 50%.

La distribuzione delle specie non *albicans* è simile a quella riportata da altri lavori italiani ^[103, 63, 105].

In particolare l'epidemiologia italiana, confermata nel nostro studio, vede al secondo posto la *C. parapsilosis*, specie correlata all'uso dei CVC, in altre epidemiologie al secondo posto vi è la *C. glabrata* più legata alle complicanze della chirurgia addominale ^[106, 107].

Il tasso di mortalità grezza complessivo durante il ricovero è stato del 40,38%, avvicinandosi al dato riportato in letteratura che si attesta attorno al 50% ^[108, 109, 60, 62, 63], con una variabilità che va dal 40 al 70%, in modo dipendente dalla gravità delle condizioni cliniche del paziente ^[63].

La mortalità risulta ancora molto elevata, dimostrando il mancato miglioramento sotto questo aspetto negli anni, riportato anche in letteratura ^[60].

Questo è probabilmente causato anche dalla scarsa consapevolezza nei reparti di Medicina Interna dell'importanza del riscontro di *Candida spp* all'emocoltura. In questi reparti sono infatti praticamente inesistenti le terapie prima dell'isolamento. Riportiamo una percentuale del 29,29%, quindi un terzo dei pazienti in cui è stata fatta diagnosi, in cui non è stata somministrata nessuna terapia mirata.

E solo il 22,02% dei pazienti è stato trattato con una terapia empirica.

Se poniamo l'attenzione sulla terapia mirata, bisogna sottolineare come la maggior parte delle terapie mirate siano basate sull'uso degli azoli, che non sono di prima linea secondo diverse linee guida, se non per il paziente stabile con candidemia da *C. parapsilosis*. In questo studio oltre la metà dei pazienti totali, il 54,4%, è stato trattato con azoli, ed il 14,14% con echinocandine.

Si riscontrano quote importanti, che superano la metà dei casi, dei pazienti con fattori di rischio associati allo sviluppo di Candidemia: sono state somministrate infusioni continue nel 63,46% dei pazienti durante la degenza e nel 50% si è resa necessaria la nutrizione parenterale totale (in largo uso nelle Medicine Interne).

L'importanza della NPT è sostenuta da Luzzati et al. In uno studio condotto dal 2008 al 2011, in cui si attribuisce a questo presidio un ruolo principale nello sviluppo della Candidemia, soprattutto se protratta per oltre 4 giorni ^[70]. Da un lato, il glucosio presente in queste formulazioni favorisce la produzione di biofilm da parte di varie specie di *Candida* ^[53, 71]; dall'altro la presenza in queste soluzioni di emulsioni lipidiche aiuta questo processo ^[72]. A completare il quadro, il blocco della peristalsi che segue la mancanza di alimentazione enterale probabilmente determina l'alterazione delle funzioni di barriera dell'epitelio intestinale con una facilitazione alla traslocazione nel torrente ematico del germe, saprofito dell'intestino ^[73]. Nelle terapie intensive e nelle chirurgie si tende oramai ad evitare quasi completamente l'uso della parenterale totale o periferica ^[110], invece purtroppo l'abuso della alimentazione parenterale si ha ancora nei reparti di medicina interna. Luzzati recentemente ha confermato che anche la parenterale periferica è un fattore di rischio per la candidemia.

Un altro importante fattore di rischio descritto in letteratura è rappresentato dai pregressi interventi chirurgici, a maggior ragione se nell'ambito della chirurgia addominale ^[64, 65]. Nella nostra casistica questa evenienza si ritrova nel 9,09% dei pazienti che sviluppano Candidemia.

Tra i fattori predisponenti ci sono poi le terapie pregresse e le terapie somministrate durante l'ospedalizzazione. È ampiamente descritta in letteratura l'associazione tra l'utilizzo degli antibiotici ad ampio spettro con un aumentato rischio di colonizzazione

intestinale da parte del lievito. Questo rischio risulta aumentato in caso di combinazione di antibiotici e con la maggior durata della terapia ^[65, 111, 112, 113].

In oltre la metà dei casi si è riscontrata un'anamnesi farmacologica positiva per terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti il ricovero, in particolar modo nel 39.39% per terapia antibiotica considerata ad alto rischio per lo sviluppo di infezione ematica da *Candida*. Il maggior rischio associato a determinate classi di antibiotici, quali gli Aminoglicosidi, i Glicopeptidi, i Carbapenemi e la combinazione Piperacillina/Tazobactam, è dovuto ad una più spiccata attività battericida sul microbioma intestinale. Questo comporta una caduta delle difese normalmente presenti a questo livello, processo che facilita la traslocazione di *Candida*, e quindi l'insorgenza della candidemia. Solo nel 37.37% dei casi il paziente non riferiva alcuna terapia antibiotica pregressa. Questo dato sottolinea ulteriormente la necessità di ridurre l'uso improprio della terapia antibiotica in ospedale, sia per uso terapeutico sia profilattico, e la necessità di attivare programmi di antimicrobial stewardship.

Un larghissimo uso riguarda la terapia steroidea, il 60,60% dei pazienti riportano l'impiego di questi farmaci nel mese precedente la positivizzazione dell'emocoltura, ed il 38,38% durante la degenza.

La terapia immunosoppressiva è presente solo in una quota minoritaria, ma insieme alla terapia con antinfiammatori steroidei concorre nel danneggiare la risposta infiammatoria T e B mediata e la funzionalità delle cellule dendritiche, compromettendo il normale livello di difese contro le infezioni fungine invasive ^[114, 115].

Queste tipologie di farmaci hanno un ulteriore meccanismo favorente la traslocazione di *Candida* spp: un loro comune evento avverso è infatti il danno alla cute e/o mucosa intestinale ^[64].

Altri fattori di rischio sono le infezioni concomitanti, che peggiorano il quadro clinico e confondono la relativa presentazione, coinvolgenti il 57,57% dei pazienti con candidemia; la colonizzazione multifocale da *Candida* che si riscontra nel 25,25% dei pazienti del nostro studio; pregresse infezioni che coinvolgono il 29,7% dei casi; ed infine l'infezione da *Clostridium Difficile*.

Quest'ultimo dato, che coinvolge il 10,10% della popolazione in studio, ha assunto una maggior importanza nel corso degli ultimi anni. Si è infatti ipotizzato che l'infezione, che comporta infiammazione e danno alla parete intestinale, e a sua volta derivata da un'alterazione della flora microbica residente a questo livello, possa favorire ancora una volta la traslocazione del fungo opportunisto ^[116].

L'84% dei casi di candidemia avevano globalmente un device intravascolare, nello specifico il 62% dei pazienti aveva un PICC, il 18% un CVC e il 4% altri device quale ad esempio il PORT. Nella popolazione dei controlli il 34% aveva globalmente un device intravascolare, con il 14% di PICC e il 20% di CVC.

Nella nostra casistica la febbre è associata a sviluppo di candidemia, pertanto nei pazienti a rischio con febbre andrebbe, nei reparti di medicina interna, ipotizzata anche la candidemia, e pertanto la terapia empirica e lo sforzo diagnostico, dovrebbe essere puntuale ed adeguato. Non bisogna però dimenticare che il 28% per pazienti con candidemia erano afebrili al momento della diagnosi della setticemia fungina, pertanto dobbiamo tenere presente che il paziente anziano anergico potrebbe avere una candidemia anche senza febbre.

Inoltre il 37% dei pazienti con candidemia non aveva i criteri diagnostici per definire una sepsi; il 78% dei pazienti invece aveva una SIRS. I pazienti che hanno sviluppato una sepsi da *Candida spp* sono stati il 29%; mentre quelli che avevano un quadro di sepsi grave con danno d'organo erano il 33%; questi ultimi dati sono in linea con quanto discusso da Wisplinghoff ^[120], che aveva trovato che il 27% dei pazienti aveva i criteri per la diagnosi di sepsi e il 35% di sepsi severa con danno d'organo.

Bisogna quindi ricordare che non sempre le manifestazioni cliniche di tipo settico ci aiuteranno ad individuare i pazienti candidabili a terapia antifungina empirica, data la varietà del quadro clinico.

5.2 Discussione della validità degli score clinici e predittivi

L'applicazione di score clinici come il SOFA e il Charlson e il loro confronto nelle due popolazioni in esame (candidemie e controlli negativi) non ha mostrato differenze statisticamente significative, pertanto possiamo affermare che le due popolazioni messe a confronto sono clinicamente simili.

La maggior parte delle candidemie osservate ha un SOFA score di 0 in particolare il 34,34%, rispetto al 22% della popolazione dei controlli non candidemici, non mostrando quindi alterazioni d'organo. Ricordiamo che il SOFA score saggia la funzionalità respiratoria, renale, epatica e lo stato di coscienza e alterazioni della coagulazione. Questo deve far riflettere sulla possibilità che spesso un paziente in medicina interna, che sviluppa una candidemia, possa non avere alterazioni d'organo o laboratoristiche che facciano pensare ad una sepsi, bisogna ricordare che inoltre il 23% dei candidemici era senza diagnosi di SIRS ed il 28% senza febbre.

Gli score predittivi per la candida sono stati pensati per la chirurgia o la UTI, nel nostro caso il Candida score ha una performance molto buona, infatti i nostri pazienti seppur non sottoposti a chirurgia addominale, hanno in grande maggioranza un CVC sono multicolonizzati ed hanno ricevuto terapia antibiotica.

Lo score Ostrosky-Zeichner nel nostro studio ha un modesto VPP, che risulta 0,5593 e quindi del 56%, ma un VPN con valore inferiore a quello che si ritrova, che risulta 0,4074, quindi del 41%.

Questi dati non sono infatti simili a quelli riportati dalla letteratura, dove si trovano un VPP ed un VPN rispettivamente del 10% e del 97% ^[94, 95].

Nella nostra analisi statistica la p assume un valore di 0,0352, dimostrando quindi una variazione statisticamente significativa tra la popolazione delle candidemie e del gruppo dei controlli.

L'Odds Ratio è di 1,84, pertanto si ha una modesta associazione positiva tra l'alto valore dello score e la presenza della candidemia nel paziente.

Questo è probabilmente dovuto al fatto che questo score è stato pensato per le UTI, tiene infatti di conto della terapia antibiotica sistemica, della presenza del CVC, e la presenza di almeno due fattori tra: alimentazione parenterale totale, dialisi, chirurgia maggiore, pancreatite, terapia steroidea, terapia immunosoppressiva.

I pazienti delle medicine generali sono meno critici ma più complessi dal punto di vista delle comorbidità, avendo quindi caratteristiche cliniche differenti, che non sono prese in considerazione da questo score.

Per quanto concerne invece il Candida score, che invece tiene di conto delle condizioni cliniche del paziente valutando la presenza di colonizzazione da parte di Candida, la presenza di CVC, la recente chirurgia addominale e la sepsi severa; si considera un valore soglia di 3 punti. In letteratura è riportato infatti che lo score ha un VPN molto elevato per valori inferiori a 3, ed un VPP scarso per valori superiori a 3 ^[96, 97].

Questo score, sviluppato da un gruppo di rianimatori spagnoli basandosi su pazienti chirurgici, si è dimostrato molto valido nei pazienti del nostro studio. Non ha l'eccellente VPN suddetto, che a noi risulta essere 0,3562, quindi del 36%; ma ha un molto alto VPP, 0,868, del 87%. Questa analisi risulta statisticamente significativa, con un valore di p di 0,000; ed una forte associazione positiva nella popolazione dei pazienti candidemici rispetto alla popolazione dei controlli non candidemici.

Lo score pensato per la medicina interna da Tascini, che ha cercato di dare un punteggio ai vari fattori di rischio, performa in modo accurato per valori superiori a 7, ma ovviamente lavora bene per la casistica sulla quale è stato calibrato, pertanto andrebbe provato su altre casistiche.

5.3 Discussione dell'analisi multivariata con regressione logistica

Un dato importante, confermato alla regressione logistica durante l'analisi multivariata caso controllo è che i pazienti con candidemia hanno un'alta percentuale di CVC in sede, in particolare la presenza del PICC correla fortemente alla presenza di una candidemia come mostrato dai valori di odds ratio 5,590139 e $p = 0,000148$. Tale dato è

stato già segnalato da Tascini et al ^[22], ma non era stato ancora effettuato in uno studio caso-controllo bensì in una analisi descrittiva, pertanto questa esperienza conferma in modo più sistematico questo dato.

Il PICC viene percepito dagli operatori sanitari come meno propenso, rispetto ad altri presidi, a sviluppare infezioni ^[117]. Bisogna sottolineare che, se il presidio viene però utilizzato al di fuori dell'ospedale, specie da personale non addestrato in pazienti fragili con la nutrizione parenterale totale, il rischio può essere amplificato in modo esponenziale. Inoltre anche Bassetti ha recentemente sottolineato come le candidemie PICC correlate siano gravate da maggiore mortalità ^[118] probabilmente perché hanno un decorso intravenoso più lungo e se si dovesse sviluppare un trombo settico, tale trombo sarebbe molto più lungo e gravato da un inoculo di micro-organismi circolanti maggiore.

Dall'analisi multivariata risulta che le infusioni continue, intese come soluzioni idroelettrolitiche bilanciate, bene distinte dall'infusione di nutrizione enterale totale, risultano protettive nei confronti dello sviluppo di una candidemia, nonostante il valore sia risultata borderline all'analisi statistica (p: 0.065324, odds ratio 0,438284). Probabilmente nella regressione logistica questa variabile, si dimostra essere in relazione opposta alla nutrizione parenterale totale, che pur non avendo mostrato una relazione significativamente statistica risulta avere un odds ratio di 1,491345.

Mentre sia per il Candida score > 3, che per lo score pensato per la medicina interna da Tascini, l'analisi multivariata caso-controllo mostra una buona predittività nei pazienti candidemici, l'Ostrosky-Zeichner prediction rules assume lo stesso atteggiamento delle infusioni continue rispetto alla nutrizione parenterale, ovvero risulta essere protettivo, seppur con una significatività statistica borderline (p: 0.063781, odds ratio = 0.389718). Verosimilmente, anche in questo caso, nella regressione logistica questo score si differenzia molto dal Candida Score e dallo Score di Tascini, dato che anziché essere un score numerico, che prevede un punteggio, prevede una risposta si/no, individuata attraverso l'analisi di criteri maggiori e minori, e probabilmente mentre riesce bene ad escludere una candidemia non è abbastanza versatile per il paziente internistico.

Altro fattore predittivo di candidemia è risultato l'aver la febbre, seppur non bisogna dimenticare che il 28% dei pazienti era apiretico, nella casistica in esame.

Infine, l'età maggiore di 70 anni è un predittore importante di una setticemia da *Candida* spp, dato che suggerirebbe di impostare terapia antifungina empirica precocemente nell'anziano che ha i suddetti fattori di rischio.

6. Conclusioni

Nella letteratura sulla candidemia non esistono studi caso controllo in medicina interna tranne quello di Luzzati nel grande anziano. La nostra casistica pertanto si propone come uno studio pilota per comprendere quali siano i fattori di rischio nella popolazione italiana nelle medicine interne per lo sviluppo di questa grave infezione correlata all'assistenza. La nostra esperienza conferma la precedente intuizione sul ruolo dei PICC come fattore di rischio per la candidemia. Il PICC rappresenta uno sviluppo positivo per la gestione anche domiciliare dei malati complessi, forse però la percezione del ridotto rischio infettivo di questo device, non ha portato ad una implementazione delle misure di prevenzione sul territorio. Pertanto esperienze come la nostra possono servire a puntualizzare la necessità di implementare sul territorio la corretta gestione di questa device.

L'altro punto fondamentale è l'identificazione del paziente a rischio: bisognerebbe sviluppare dei meccanismi di predizione validi. La nostra esperienza ha permesso di validare due score, che comunque non potrebbero essere validi al di fuori della epidemiologia tipica del nosocomio pisano. Pertanto il consiglio che potremmo derivare dalla nostra casistica è quello che il clinico attento dovrebbe modulare l'importanza dei fattori di rischio rispetto alle caratteristiche dei propri pazienti.

Bibliografia:

1. Diekema D. Et al. *The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012; 73: 45-8.
2. Pfaller MA et al. *Candida bloodstream infections: comparison of specie distribution and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 561-6
3. Wisplinghoff H et al. *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 309-17
4. Morgan J. et al. *Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005; 26: 540-7.
5. Pappas PG. et al. *A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influence on mortality in hospitalized adult and pediatric patients*. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 634-43
6. Shan DN et al. *Evaluation of antifungal therapy in patients with candidemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes*. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 2146-51.
7. Wisplinghoff H. et al. *Nosocomial bloodstream infections due to Candida spp. In the USA: specie distribution, clinical features and antifungal susceptibilities*. *Int J Antimicrob Ag*. 2014; 43: 78-81.
8. Magill SS et al. *Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections*. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1198-208.
9. Lortholay O et al. *Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010)*. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 1303-12.
10. Hsu HY, Chao CM, *What is the impact of catheter removal on the outcome of non-catheter-related candidemia?*
11. Kollef MH et al. *Candidemia and non-candidemia related septic shock: are there differences between them?* *Intensive Care Med*. 2014; 40: 1046-8.
12. Viaggi B. et al *The definition of starting point for evaluation of timely adequate antifungal therapy*. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 1973.
13. Bassetti M et al. *Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem*. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: E281-4.
14. Morrell M et al. *Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 3640-5.
15. Hsu DI et al. *Multicentre study to evaluate the impact of timing of caspofungin administration on outcomes of invasive candidiasis in non-immunocompromised adult patients*. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 1765-70.
16. Eggimann P et al. *Early antifungal intervention strategies in ICU patients*. *Current opinion in critical care*. 16: 465-9.
17. De Rosa FG et al. *Mortality in patients with early-or late-onset candidaemia*. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68: 927-35

18. Falcone M et al. *Pneumonia in older frail patients: an up to date*. Intern Emerg Med. 2012; 7: 415-24.
19. Peres-Bota D et al. *Potential risk factors for infection with Candida spp. in critically ill patients*. Clin Microbiol Infect. 2004; 10: 550-5.
20. Wenzel RP. Et al *Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality*. Clin Infect Dis. 1995; 20: 1531-4.
21. Tascini C, Sbrana F, Cardinali G, Ripoli A, Leonildi A, Amadori F, Menichetti F. *Arterial blood culture to hasten the diagnosis of candidemia in critically ill patients*. Intensive Care Med. 2014 Jul;40(7):1059-60. doi: 10.1007/s00134-014-3336-2. Epub 2014 May 16.
22. Tascini et al. *Peripherally inserted central catheter as a predominant risk factor for candidemia in critically ill patients in Internal Medicine wards in Italy*. 2015
23. Chen S et al. *Australian Candidemia Study. Active surveillance for candidemia, Australia*. Emerg Infect Dis. 2006; 12: 1508-16.
24. Bassetti M et al. *A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality*. Intensive Care Medicine Epub ahead of print 8 may. 2014-07-01.
25. Pfaller MA et al. *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem*. Clin Microbiol Rev. 2007; 20(1): 133-63
26. ECDC. *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012*. Jul 2013; HAI-NET
27. Pfaller MA, Diekema DJ. *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem*. Clin Microbiol Rev 2007;20:133-63.
28. Arendrup MC. *Epidemiology of invasive candidiasis*. Curr Opin Crit Care 2010; 16: 445-52.
29. Pfaller M et al. *Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance) registry, 2004-2008*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012; 323-31.
30. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C et al. *Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units*. Int J Antimicrob Agents 2009;33:554-7.
31. León C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, León MA, Nolla J, Jordá R et al. *Fungal colonization and/or infection in non neutropenic critically ill patients: results of the EPCAN observational study*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:233-42.
32. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. *Bench-to bedside review: Therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit*. Crit Care 2010; 14:244.
33. Tascini C et al., *Variable incidence of candidemia in patients admitted to ICUs or medical wards of large tertiary-care Italian hospitals*, Clinical Microbiology and Infection (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.05.019>
34. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, et al. *Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:602-7
35. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. (2013) *Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem*. Clin Microbiol Infect. 19: E281-4.
36. Nuti S et al. *Assessment and improvement of the Italian healthcare system: first evidence from a pilot national performance evaluation system*. J healthc manag. 2012. 57: 182-98.
37. Alonso-Echanove J, Edwards JR, Richards MJ et al. *Effect of nurse staffing and antimicrobial-impregnated central venous catheters on the risk for bloodstream infections in intensive care units*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:916-25.
38. Bar K, Wisplinghoff H, Wenzel RP, Bearman GM, Edmond MB. *Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infections due to enterococci*. BMC Infect Dis 2006;6:145.

39. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
40. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1232-9.
41. Clancy CJ et al. *Finding the missing 50% of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care.* *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 1284-92
42. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. *Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control.* *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1739-46.
43. Edwards JE Jr. Editorial response: should all patients with candidemia be treated with antifungal agents? *Clin Infect Dis* 1992;15:422-3.
44. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infectious disease clinics of North America.* 2006; **20(3)**: 485-506.
45. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet Infectious Diseases.* 2003; **3(11)**: 685-702.
46. De Waure C, Cadeddu C, Gualano MR, La Torre G, Ricciardi W. Epidemiologia, fisiopatologia e diagnosi delle patologie da Candida spp. *Italian Journal of Public Health.* 2010; **7(4)**: suppl. 2.
47. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 84 1980-1997. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2001; **33(5)**: 641-7.
48. Wingard JR, Dick JD, Merz WG, Sandford GR, Saral R, Burns WH. Pathogenicity of Candida tropicalis and Candida albicans after gastrointestinal inoculation in mice. *Infect Immun.* 1980; **29(2)**: 808-13.
49. Wingard JR, Dick JD, Merz WG, Sandford GR, Saral R, Burns WH. Differences in virulence of clinical isolates of Candida tropicalis and Candida albicans in mice. *Infect Immun.* 1982; **37(2)**: 833-6.
50. Cisterna R, Ezpeleta G, Telleria O. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream Candida infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *Journal of Clinical Microbiology.* 2010; **48(11)**: 4200-6.
51. Donlan RM. Biofilms and device-associated infections. *Emerging infectious diseases.* 2001; **7(2)**: 277-81.
52. Hawser SP, Douglas LJ. Biofilm formation by Candida species on the surface of catheter materials in vitro. *Infect Immun.* 1994; **62(3)**: 915-21.
53. Shin JH, Kee SJ, Shin MG, Kim SH, Shin DH, Lee SK, et al. Biofilm production by isolates of Candida species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002; **40(4)**: 1244-8.
54. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, Lopez-Ribot JL. Candida biofilms: an update. *Eukaryotic cell.* 2005; **4(4)**: 633-8.
55. Hasan F, Xess I, Wang X, Jain N, Fries BC. Biofilm formation in clinical Candida isolates and its association with virulence. *Microbes and infection / Institut Pasteur.* 2009; **11(8-9)**: 753-61.
56. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm production by Candida species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. *J Clin Microbiol.* 2007; **45(6)**: 1843-50.

57. Tumbarello M, Fiori B, Trecarichi EM, Posteraro P, Losito AR, De Luca A, et al. Risk factors and outcomes of candidemia caused by biofilm-forming isolates in a tertiary care hospital. *PloS one*. 2012; **7(3)**: e33705.
58. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *International journal of antimicrobial agents*. 2006; **27(5)**: 359-66.
59. Tortorano AM, Posteraro B, Viviani MA, Prigitano A, Girmenia C, Lombardi G, et al. Molecular identification and in vitro antifungal susceptibilities of 28 zygomycetes isolates: FIMUA-ECMM survey of zygomycosis in Italy. *Journal of chemotherapy*. 2009; **21(3)**: 363-4.
60. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non- ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *International journal of antimicrobial agents*. 2011; **38(1)**: 65-9.
61. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Kibbler CC, Faure O, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2004; **23(4)**: 317-
62. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010; **14(11)**: e954-66.
63. Arendrup MC. Candida and candidaemia. *Susceptibility and epidemiology*. *Dan Med J*. 2013; **60(11)**: B4698.
64. Scudeller L et al. *An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC)*. *Infection*. 2014; **42(2)**: 263-79
65. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey*. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001; **33(2)**: 177-86.
66. Arulkumaran N, Montero RM, Singer M. Management of the dialysis patient in general intensive care. *Br J Anaesth*. 2012; **108(2)**: 183-92.
67. Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005; **40(7)**: 990-6.
68. Kochhar R, Ahammed SK, Chakrabarti A, Ray P, Sinha SK, Dutta U, et al. Prevalence and outcome of fungal infection in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; **24(5)**: 743-7.
69. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003; **37(2)**: 208-13.
70. Luzzati R, Cavinato S, Giangreco M, Grana G, Centonze S, Deiana ML, et al. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a matched case-control study. *Mycoses*. 2013; **56(6)**: 664-71.
71. Branchini ML, Pfaller MA, Rhine-Chalberg J, Frempong T, Isenberg HD. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of Candida parapsilosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 1994; **32(2)**: 452-6.

72. Swindell K, Lattif AA, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Parenteral lipid emulsion induces germination of *Candida albicans* and increases biofilm formation on medical catheter surfaces. *The Journal of infectious diseases*. 2009; **200(3)**: 473-80.
73. Pappo I, Polacheck I, Zmora O, Feigin E, Freund HR. Altered gut barrier function to *Candida* during parenteral nutrition. *Nutrition*. 1994; **10(2)**: 151-4.
74. Mukherjee PK, Chandra J. *Candida* biofilm resistance. Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. 2004; **7(4-5)**: 301-9.
75. Uppuluri P, Chaturvedi AK, Srinivasan A, Banerjee M, Ramasubramaniam AK, Kohler JR, et al. Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLoS pathogens*. 2010; **6(3)**: e1000828.
76. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; **54(8)**: 1110-22.
77. Lysis - centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis. Berenguer J I, Buck M, Witebsky F, della F, Pizzo PA, Walsh TJ.
78. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic performance of the (1-->3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009; **49(11)**: 1650-9.
79. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, et al. beta-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; **54(5)**: 633-43.
80. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1-->3)-beta-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. *Critical care (London, England)*. 2011; **15(5)**: R249.
81. Jaijakul S, Vazquez JA, Swanson RN, Ostrosky-Zeichner L. (1,3)-beta-D- glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; **55(4)**: 521-6.
82. Klis FM. *Review: Cell wall assembly in Yeast*. *Yeast* 1994; 10:851-69.
83. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, Mathieu D, Fruit J, Poulain D. *New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating Candida albicans mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis*. *J Clin Microbiol* 1999;37(5):1510-7.
84. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D. *Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic Candida species*. *J Med Microbiol* 2002;51(5):433-42.
85. Prella M, Bille J, Pugnale M, Duvoisin B, Cavassini M, Calandra T *et al*. *Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;51(2):95-101.
86. Ellis M, Al-Ramadi B, Bernsen R, Kristensen J, Alizadeh H, Hedstrom U. Prospective evaluation of mannan and anti-mannan antibodies for diagnosis of invasive *Candida* infections in patients with neutropenic fever. *Journal of medical microbiology*. 2009; **58(Pt 5)**: 606-15.
87. Avni T, Leibovici L, Paul M. *PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis*. *J Clin Microbiol* 2011;49(2):665-70.

88. Badiee P, Kordbacheh P, Alborzi A, Zakernia M, Haddadi P. Early detection of systemic candidiasis in the whole blood of patients with hematologic malignancies. *Japanese journal of infectious diseases*. 2009; **62(1)**: 1-5.
89. Sheppard DC, Locas MC, Restieri C, Laverdiere M. Utility of the germ tube test for direct identification of *Candida albicans* from positive blood culture bottles. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008; **46(10)**: 3508-9.
90. Peman J, Zaragoza R. Current diagnostic approaches to invasive candidiasis in critical care settings. *Mycoses*. 2010; **53(5)**: 424-33.
91. Zaragoza R, Peman J, Quindos G, Iruetagoiena JR, Cuetara MS, Ramirez P, et al. Kinetic patterns of *Candida albicans* germ tube antibody in critically ill patients: influence on mortality. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2009; **16(10)**: 1527-8.
92. Scudeller L et al. *An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC)*. *Infection*. 2014; **42(2)**: 263-79
93. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994; **220(6)**: 751-8.
94. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2007; **26(4)**: 271-6.
95. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Medical mycology*. 2005; **43(3)**: 235-43
96. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez- Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Critical care medicine*. 2006; **34(3)**: 730-7.
97. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Critical care medicine*. 2009; **37(5)**: 1624-33.
98. Bassetti M et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol*. 2013; **51**: 4167-72.
99. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F et al. A bedside scoring system ('Candida score') for early antifungal treatment in non-neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;**34**:730-7.
100. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002;**51(5)**:433-42.
101. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012; **18 Suppl 7**: 19-37.
102. Falcone M, Concia E, Iori I, Lo Cascio G, Mazzone A, Pea F, et al. Identification and management of invasive mycoses in internal medicine: a roadmap for physicians. *Internal and emergency medicine*. 2014; **9(5)**: 501-11.
103. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. *Clinical microbiology and infection : the*

- official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2013; 19(6): E281-4.
104. High KP. Infection in an ageing world. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2(11): 655.
 105. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, Rosin C, Maurel C, Borelli M. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging clinical and experimental research*. 2014.
 106. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(8): 2879-83.
 107. Bille J, Stockman L, Roberts GD, Horstmeier CD, Ilstrup DM. Evaluation of a lysis-centrifugation system for recovery of yeasts and filamentous fungi from blood. *Journal of Clinical Microbiology*. 1983; 18(3): 469-71.
 108. Eggimann P, Ostrosky-Zeichner L. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Current opinion in critical care*. 2010; 16(5): 465-9. 8. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009; 48(12): 1695-70.
 109. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2014; 10: 95-105. 39. Arendrup MC. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J*. 2013; 60(11): B4698.
 110. McClave SA, Martindale RG, Rice TW, Heyland DK. (2014) Feeding the critically ill patient. *Crit Care Med*. 42: 2600-10.
 111. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2(11): 659-66.
 112. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, Vrenzos G, Maraki S, Tselentis Y, et al. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1993; 37(1): 51-3.
 113. Kennedy MJ, Volz PA. Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by *Candida albicans*. *Sabouraudia*. 1985; 23(4): 265-73.
 114. Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infectious disease clinics of North America*. 2006; 20(4): 849-75.
 115. Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factoralpha antagonists. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(9): 1181-92
 116. Guastalegname M, Russo A, Falcone M, Giuliano S, Venditti M. Candidemia subsequent to severe infection due to *Clostridium difficile*: is there a link? *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013; 57(5): 772-4.
 117. Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, Maki DG, Safdar N. (2013) The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34: 908-18.
 118. Bassetti, Merelli, Ansaldi, De Florentis, Sartor, Scarparo, Callegari, Righi; *Clinical and therapeutic aspects of Candidemia: a five year single centre study*.
 119. Viaggi B., Tascini C. *L'uso dei farmaci antifungini nel paziente critico*, 2014
 120. H. Wisplinghoff, H. Seifert, R. P. Wenzel and M. B. Edmond; *Inflammatory response and clinical course of adult patients with nosocomial bloodstream infections caused by Candida spp.*