

Anno XIII, N. 10, luglio 2010

PROGETTO CASTORE

CAndida: STudio

Osservazionale RETrospettivo

A cura di

Giovanni Pietro Gesu, Gianluigi Lombardi per il gruppo CASTORE

SC di Microbiologia e Virologia, AO Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano



PROGETTO CASTORE

CAndida: STudio Osservazionale RETrospettivo

Giovanni Pietro Gesu, Gianluigi Lombardi per il gruppo CASTORE
SC di Microbiologia e Virologia, AO Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

INDICE

Abstract	3
Introduzione	4
Metodologia	6
Risultati	8
Discussione	14
Conclusioni	15
Bibliografia	16

THERAPY PERSPECTIVES
PROGETTO CASTORE:
Candida: STUDIO Osservazionale RETrospettivo
Anno XIII, N. 10, luglio 2010

ISSN 1974-6679
ISBN 978 88 7556 577 0

Comitato Editoriale

Stephanie Blick
Laura Brogelli
Giuliana Gerardo
Luisa Granziero
Claudio Oliveri
Filippo Polcaro

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi
Loredana Biscardi
Silvia Minora
Rita Sgreccia



inScience Communications™
a Wolters Kluwer business

Wolters Kluwer Health

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

© 2010 Wolters Kluwer Health Italy Ltd

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di luglio 2010 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Astellas Pharma S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

ASICZZ9758

Abstract

Background: Negli ultimi anni i risultati di numerosi studi condotti in diverse Nazioni hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di candidemie in ambito ospedaliero, in particolare causate da specie non-*albicans* e nei pazienti anziani. Tuttavia, i dati italiani a oggi disponibili si riferiscono prevalentemente a casistiche monocentriche.

Obiettivi: Il progetto CASTORE (CANDIDA: STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO) è stato condotto presso 20 centri italiani con l'intento di valutare l'incidenza di candidemie in ambito ospedaliero nel periodo 2007-2008.

Metodi: Sono stati valutati i casi di infezione da *Candida albicans* e *Candida non-albicans* nei centri partecipanti, sia complessivamente sia stratificando i dati per tipologia di reparto (Area Chirurgica, Area Critica e Area Medica), età del paziente (0-1 anno; 2-17 anni; 18-44 anni; 45-65 anni; > 65 anni) e singolo centro. È stata inoltre condotta un'analisi specifica sulla prevalenza di *C. glabrata*, a causa dell'elevata mortalità associata a questo patogeno e della sua frequente resistenza agli azoli.

Risultati: In totale, sono stati isolati 1598 ceppi di *Candida* (717 nel 2007 e 881 nel 2008). La specie più frequentemente identificata è stata *C. albicans* (56% degli stipiti), mentre *C. parapsilosis* (21,2%) e *C. glabrata* (10,6%) sono risultate rispettivamente al secondo e al terzo posto. L'aumento annuo della prevalenza delle specie non-*albicans* è stato notevolmente più marcato rispetto a quello riportato per *C. albicans* (34,0% vs 13,4%). Tra le diverse specie non-*albicans* più frequentemente isolate, l'aumento più marcato è stato riportato per *C. tropicalis* (+71,4%), seguito da *C. parapsilosis* (+31,7%) e *C. glabrata* (+30,6%). L'incremento della prevalenza delle candidemie, e specialmente di quelle da ceppi non-*albicans*, ha riguardato tutti i reparti, ma è stato particolarmente evidente nell'Area Critica. L'aumento dell'incidenza di candidemia ha riguardato tutte le fasce di età, anche se l'incremento più marcato è stato osservato nei pazienti di età superiore ai 65 anni. La stratificazione dei risultati per centro ha evidenziato un'ampia variabilità a livello locale, considerando sia le candidemie nel loro complesso sia esclusivamente le infezioni da *C. glabrata*.

Conclusioni: I risultati dell'analisi CASTORE sono in linea con quelli di altre surveys italiane ed europee. Sono da sottolineare l'elevata prevalenza di ceppi non-*albicans*, in particolare nei reparti di Area Critica, e l'importanza dell'epidemiologia locale, con un'ampia variabilità nella prevalenza di infezione da *Candida* tra i diversi centri.

Introduzione

Le candidemie rappresentano un'importante causa di morbilità e di mortalità in ambito ospedaliero, in pazienti ematologici e non^[1-3]. I risultati di numerose *surveys*, condotte in diverse Nazioni, sono concordi nell'evidenziare come l'incidenza delle infezioni da *Candida* sia in costante aumento, con una prevalenza crescente per le specie non-*albicans* (**Tabella 1**)^[4-10].

In particolare, i risultati di un'analisi retrospettiva italiana, condotta da Bassetti et al. nel reparto di Terapia Intensiva Medico-Chirurgica dell'Ospedale San Martino di Genova nel periodo 1999-2003, evidenziano un incremento delle candidemie nei reparti di Terapia Intensiva: nel 1999 sono stati riportati 1,25 episodi/10.000 giorni-paziente/anno e tale incidenza è salita a 3,06 episodi/10.000 giorni-paziente/anno nel 2003^[4]. Considerando l'intero periodo di osservazione, il ceppo di *Candida* più frequentemente isolato è stato *C. albicans* (40% delle infezioni totali) seguito da *C. parapsilosis* (23%), *C. glabrata* (15%), *C. tropicalis* (9%) e altre specie (13%). Nel corso del periodo di osservazione, inoltre, la prevalenza di *C. albicans* è diminuita costantemente dal 60% nel 1999 al 24% nel 2003, con una riduzione annua del 13% ($p < 0,0001$), mentre è stato rilevato un aumento significativo della prevalenza delle specie non-*albicans*, dal 21% al 67% ($p = 0,01$), a testimonianza di un importante cambiamento nell'epidemiologia locale delle candidosi. Nel complesso, tali risultati sono stati confermati anche in altri studi europei^[5-10].

La frequenza dell'infezione da *Candida* e l'importanza delle specie non-*albicans* nel quadro generale delle candidemie in Europa sono state evidenziate da uno studio prospettico, condotto da Tortorano et al. per conto della *European Confederation of Medical Mycology* in 106 ospedali di 7 Paesi europei nel periodo 1997-1999^[7]. In particolare, lo studio ha rilevato come l'incidenza di candidemia sia stata compresa tra 0,20 e 0,38 infezioni/1000 ricoveri. Anche in questo caso la specie più frequentemente isolata è stata *C. albicans* (56% dei casi), mentre le specie non-*albi-*

cans sono state segnalate più frequentemente in pazienti affetti da malattie ematologiche (65%). La mortalità a 30 giorni è stata pari al 37,9%. È stato inoltre osservato un incremento della frequenza di infezioni da *C. glabrata* con l'aumentare dell'età dei pazienti.

In un'altra *survey*, condotta in Scozia e relativa al periodo febbraio 2005-marzo 2006, l'incidenza di candidemie è stata pari a 4,8/100.000 soggetti/anno^[9]. La specie più frequentemente isolata è stata *C. albicans* (50% dei casi), seguita da *C. glabrata* (21%) e *C. parapsilosis* (12%). È stato inoltre riportato come circa il 36% dei pazienti con infezione da *Candida* avesse un'età > 70 anni, mentre la prevalenza delle candidemie nei soggetti di età < 30 anni fosse pari a circa il 9% (rispettivamente 5,5% in quelli di età < 5 anni e 3,4% tra i 5 e i 29 anni). I dati di prevalenza nei pazienti anziani hanno pienamente confermato anche i risultati ottenuti in un altro studio condotto in Germania nel periodo luglio 2004-agosto 2005^[5] e in uno studio condotto in Danimarca nel triennio 2004-2006^[10].

L'età avanzata è risultata anche un importante fattore di rischio per la mortalità associata a candidemie. In uno studio svedese relativo al biennio 1998-1999, la mortalità osservata in pazienti di età > 70 anni è stata del 41%, rispetto al 31% nella popolazione generale^[8]. È stato inoltre evidenziato un aumento della mortalità in associazione all'infezione da *C. glabrata* (38%). L'elevata mortalità associata alle infezioni da *Candida* è stata confermata anche da una metanalisi basata su studi caso-controllo^[11]. In questo studio, la mortalità attribuibile a *Candida* è arrivata fino al 71%, raggiungendo spesso la significatività statistica rispetto ai pazienti non affetti da tali infezioni. Inoltre, i risultati di questa metanalisi hanno evidenziato come la presenza di candidemia sia associata al prolungarsi della degenza e abbia comportato un incremento dei costi di ospedalizzazione. L'impatto delle infezioni da *Candida* a livello farmacoeconomico è stato confermato da un'analisi retrospettiva, condotta nel Regno Unito su oltre 120 pazienti ospedalizzati

Tabella 1 Principali surveys condotte sulla prevalenza delle candidemie (elaborata graficamente da^[4-10])

Studio	Nazione/ Periodo	Setting	Principali risultati
Bassetti et al. ^[4]	Italia/ 1999-2003	Unità di Terapia Intensiva dell'Ospedale San Martino	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dell'incidenza di candidemia (1999: 1,25 episodi/10.000 giorni-paziente/anno; 2003: 3,06 episodi/10.000 giorni-paziente/anno) • La specie più frequentemente isolata è stata <i>C. albicans</i> (40%), seguita da <i>C. parapsilosis</i> (23%), <i>C. glabrata</i> (15%), <i>C. tropicalis</i> (9%) • Riduzione nella prevalenza di <i>C. albicans</i> (1999: 60%; 2003: 24%) • Aumento della prevalenza delle specie non-<i>albicans</i> (1999: 21%; 2003: 67%)
Borg von-Zepelin et al. ^[5]	Germania/ 2004-2005	Network di 38 laboratori su tutto il territorio nazionale	<ul style="list-style-type: none"> • <i>C. albicans</i> è stata la specie più frequentemente isolata (58,5%), seguita da <i>C. glabrata</i> (19,1%), <i>C. parapsilosis</i> (8,0%) e <i>C. tropicalis</i> (7,5%)
Schelenz et al. ^[6]	Inghilterra/ 1995-2001	Ospedale universitario di Londra	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento dell'incidenza di candidemia (1995: 0,2/1000 ricoveri; 2001: 0,4/1000 ricoveri) • La specie più frequentemente isolata è stata <i>C. albicans</i> (64%), seguita da <i>C. glabrata</i> (20%), <i>C. tropicalis</i> (9%) e <i>C. parapsilosis</i> (5%) • Mortalità pari al 35%
Tortorano et al. ^[7]	7 Nazioni europee/ 1997-1999	106 ospedali europei	<ul style="list-style-type: none"> • Incidenza di candidemia compresa tra 0,20 e 0,38/1000 ricoveri • Prevalenza di <i>C. albicans</i> pari al 56% • Le specie non-<i>albicans</i> sono state identificate, nella maggior parte dei casi, in pazienti con malattia ematologica (65%) • Aumento dell'incidenza di <i>C. glabrata</i> con l'età dei pazienti • Mortalità a 30 giorni pari al 37,9%
Klingspor et al. ^[8]	Svezia/ 1998-1999	Ospedali della Svezia centrale	<ul style="list-style-type: none"> • Incidenza di candidemia pari a 0,32/1000 ricoveri • La prevalenza di <i>C. albicans</i> è stata pari al 67%, quella di <i>C. glabrata</i> al 15,7% e quella di <i>C. parapsilosis</i> al 7,3% • Le specie non-<i>albicans</i> sono state identificate, nella maggior parte dei casi, in pazienti con malattia ematologica (56%) • Mortalità del 31,0%, più elevata in pazienti con malattia ematologica (41,2%), età > 70 anni (41,0%), intervento chirurgico (38,5%), infezioni da > 1 specie (40,0%) o da <i>C. glabrata</i> (38,0%)

(Segue)

Tabella 1 (Continua) Principali surveys condotte sulla prevalenza delle candidemie (elaborata graficamente da^[4-10])

Studio	Nazione/ Periodo	Setting	Principali risultati
Odds et al. ^[9]	Scozia/ 2005-2006	Network comprendente tutti i laboratori di infettivologia degli ospedali scozzesi	<ul style="list-style-type: none"> • Incidenza di candidemia pari a 4,8 casi/100.000 soggetti/anno • Il 27,9% dei casi di candidemia è stato osservato in Unità di Terapia Intensiva • La prevalenza di <i>C. albicans</i> è stata pari al 50,0%, seguita da <i>C. glabrata</i> (20,7%) e da <i>C. parapsilosis</i> (11,6%)
Arendrup et al. ^[10]	Danimarca/ 2004-2006	Laboratori di infettivologia sulla maggior parte del territorio nazionale	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del 17% nell'incidenza di infezioni fungine invasive; nel 98% dei casi, l'infezione è stata causata da <i>Candida</i> • Riduzione della prevalenza di <i>C. albicans</i> (2004: 66,1%; 2006: 53,8%) • Aumento dell'incidenza delle specie non-<i>albicans</i> (<i>C. glabrata</i>: da 16,7% a 22,7%; <i>C. krusei</i>: da 3,2 a 6,4) • Sono state osservate notevoli variazioni da centro a centro

nel periodo 2003-2007^[12]. Da questo studio è emerso come i soggetti affetti da candidemia siano stati ricoverati in media 5,6 giorni in più rispetto a coloro che non avevano contratto queste infezioni, con un costo addizionale medio pari ad almeno 8252 sterline per paziente.

Nel complesso, questi risultati sottolineano l'importanza delle candidemie a livello ospedaliero, con un'elevata incidenza e mortalità e una particolare frequenza in soggetti anziani. Tutta-

via, nonostante la particolare rilevanza di queste infezioni, i dati a oggi disponibili relativamente allo scenario italiano sono stati ricavati principalmente da casistiche monocentriche^[4,13-15].

Il progetto CASTORE (CAndida: STudio Osservazionale REtrospettivo) è stato condotto presso 20 centri italiani con l'intento di valutare, in modo retrospettivo, l'incidenza di candidemie in Italia in ambito ospedaliero, nel periodo 2007-2008.

Metodologia

In totale, lo studio CASTORE ha coinvolto 20 centri ospedalieri, distribuiti su quasi tutto il territorio nazionale (**Tabella 2**).

È stato rilevato, attraverso la compilazione di questionari specifici, il numero di sepsi da *C. albicans* e *C. non-albicans* contratte dai degenti nei centri partecipanti nel periodo 2007-2008, sia complessivamente sia stratificando i dati per tipologia di reparto: Area Critica, Area Chirurgica e Area Medica (**Tabella 3**). I dati sono stati inoltre stratificati per età del paziente (0-1 anno; 2-17 anni;

18-44 anni; 45-65 anni; > 65 anni) e per singolo centro. È stata infine condotta un'analisi specifica della prevalenza di *C. glabrata* per singolo reparto. Un centro ha fornito soltanto i dati relativi al 2008 (19 ceppi). Per correttezza dei risultati, quindi, l'analisi comparativa di incidenza nei due anni è stata condotta eliminando i 19 ceppi relativi al 2008 del centro che non ha fornito i dati del 2007.

La raccolta e l'analisi dei dati è stata centralizzata presso la SC di Microbiologia e Virologia dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano.

Tabella 2 Elenco dei centri partecipanti allo studio CASTORE, in ordine alfabetico considerando la città di localizzazione del centro

Città	Centro
Ancona	UO Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, AOU Ospedali Riuniti
Bergamo	Laboratorio di Microbiologia e Virologia, AO Ospedali Riuniti
Bologna	UO di Microbiologia, AO Universitaria Policlinico Sant'Orsola Malpighi
Brescia	UO di Microbiologia, AO Spedali Civili di Brescia
Firenze	Laboratorio di Microbiologia e Virologia, AO Universitaria Careggi
Genova	Laboratorio Generale, AO Universitaria San Martino
Milano	SC di Microbiologia e Virologia, AO Ospedale Niguarda Ca' Granda
Milano	UOC di Microbiologia e Virologia, AO Ospedale San Carlo Borromeo
Monza	UO di Microbiologia, Ospedale Nuovo San Gerardo
Modena	Laboratorio di Microbiologia e Virologia, AO Universitaria Policlinico di Modena
Napoli	UOC Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologiche, AO Ospedale Cotugno
Novara	Laboratorio di Microbiologia e Virologia, AO Ospedale Maggiore della Carità
Palermo	Laboratory of Clinical Pathology, Microbiology and Virology, Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta specializzazione
Pescara	Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, AO Ospedale Spirito Santo
Perugia	SS di Microbiologia, AO Ospedale Silvestrini
Roma	Laboratorio Analisi Microbiologia e Virologia, Policlinico Universitario A. Gemelli
Sassari	Laboratorio di Microbiologia, PO Annunziata, ASL 1 Sassari
Siena	UOC di Microbiologia e Virologia, AO Universitaria Policlinico Le Scotte
Udine	SO di Microbiologia, Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio, AO della Misericordia
Varese	Laboratorio di Microbiologia e Genetica, AO Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi

Tabella 3 Reparti di pertinenza delle macroaree Critica, Chirurgica e Medica

	Reparti	
Area Critica	Cardiologia Unità Coronarica Terapia Subintensiva Grandi Ustioni Immaturo Malattia Apparato Respiratorio Subintensiva, Medicina Interna e Area Critica Neonatologia	Neurochirurgia Terapia Intensiva Neuroranimazione Patologia Neonatale Rianimazione Subintensiva Generale Terapia Intensiva Dialisi Terapia Intensiva Anestesia e Rianimazione
Area Chirurgica	Chirurgia Medica, Vascolare, Pediatrica, Plastica, Generale, Trapianti, Maxillo-facciale, Urgenza, Digestiva, Vertebrale, Addominale, Toracica Neurochirurgia	Trapianti Ortopedia Otorinolaringoiatria Ginecologia Urologia

(Segue)

Tabella 3 (Continua) Reparti di pertinenza delle macroaree Critica, Chirurgica e Medica

Reparti		
Area Medica	Medicina Generale	Ematologia
	Malattie Infettive	Nefrologia
	Oncoematologia	Degenza
	Lunga Degenza	Tossicologia
	Clinica Medica	Endocrinologia
	Neurologia	Nido
	Gastroenterologia	Nutrizione
	Dietologia	Unità Spinale
	Neuropsichiatria	Riabilitazione
	Medicina Interna	Malattie Apparato Respiratorio
	Pneumologia	Dialisi
	Cardiologia	Screening
	Medicina d'Urgenza	Radioterapia
	Riabilitazione	Pediatria
	Semeiotica	Malattie del Ricambio
	Fisiopatologia Respiratoria	
	Geriatrica	

Risultati

Nel corso del biennio oggetto di studio sono stati isolati 1598 ceppi di *Candida* nei centri partecipanti: in particolare, 717 nel 2007 e 881 nel 2008, che diventano 862 escludendo i dati del 2008 relativi al centro che non ha fornito i dati del 2007, con un incremento annuo pari al 20,2%. La specie

più frequentemente isolata è stata *C. albicans* (877 stipiti, 56%), mentre *C. parapsilosis* è risultata al secondo posto (339 ceppi, 21,2%), *C. glabrata* (169 stipiti, 10,6%) al terzo e *C. tropicalis* al quarto (96 stipiti, 6,0%). La prevalenza complessiva delle diverse specie di *Candida* è riassunta nella **Tabella 4**.

Tabella 4 Studio CASTORE: prevalenza complessiva delle diverse specie di *Candida* isolate

Specie	2007	2008	Totale
<i>C. albicans</i>	411	466 (456)	877 (867)
<i>C. parapsilosis</i>	145	194 (191)	339 (336)
<i>C. glabrata</i>	72	97 (94)	169 (166)
<i>C. tropicalis</i>	35	61 (60)	96 (95)
<i>C. lusitaniae</i>	10	17 (16)	27 (26)
<i>C. guilliermondii</i>	8	17	25
<i>C. krusei</i>	12	10 (9)	22 (21)
<i>C. famata</i>	8	2	10
<i>Candida</i> spp.	4	4	8
<i>C. sake</i>	1	2	3
<i>C. lipolytica</i>	3	0	3
<i>C. kefyr</i>	1	0	1
<i>C. dubliniensis</i>	3	0	3
<i>C. lambica</i>	1	2	3

(Segue)

Tabella 4 (Continua) Studio CASTORE: prevalenza complessiva delle diverse specie di *Candida* isolate

Specie	2007	2008	Totale
<i>C. norvegensis</i>	1	1	2
<i>C. hemulonii</i>	1	0	1
<i>C. pelliculosa</i>	1	1	2
<i>C. rugosa</i>	0	3	3
<i>C. holmii</i>	0	1	1
<i>C. inconspicua</i>	0	1	1
<i>C. ciferrii</i>	0	1	1
<i>C. intermedia</i>	0	1	1
Totale	717	881 (862)	1598 (1579)

Tra parentesi si riportano i dati relativi alla prevalenza escludendo i 19 ceppi relativi al centro che non ha fornito i dati del 2007.

È possibile osservare come l'aumento annuo della prevalenza delle specie non-*albicans* sia stato notevolmente più marcato rispetto a quello riportato per *C. albicans* (29,4% vs 10,9%) [Figura 1].

Tra le diverse specie non-*albicans* più frequentemente isolate, l'aumento più marcato è stato riportato per *C. tropicalis* (+71,4%), seguito da *C. parapsilosis* (+31,7%) e *C. glabrata* (+30,6%) [Figura 2].

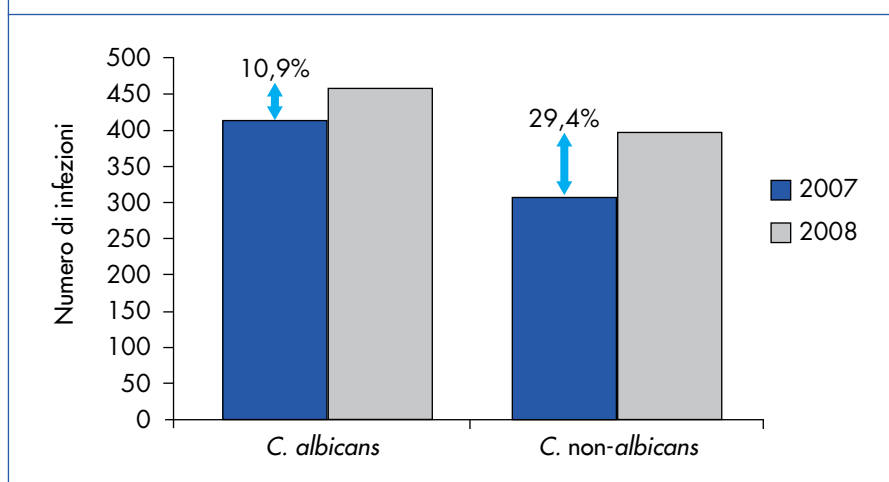
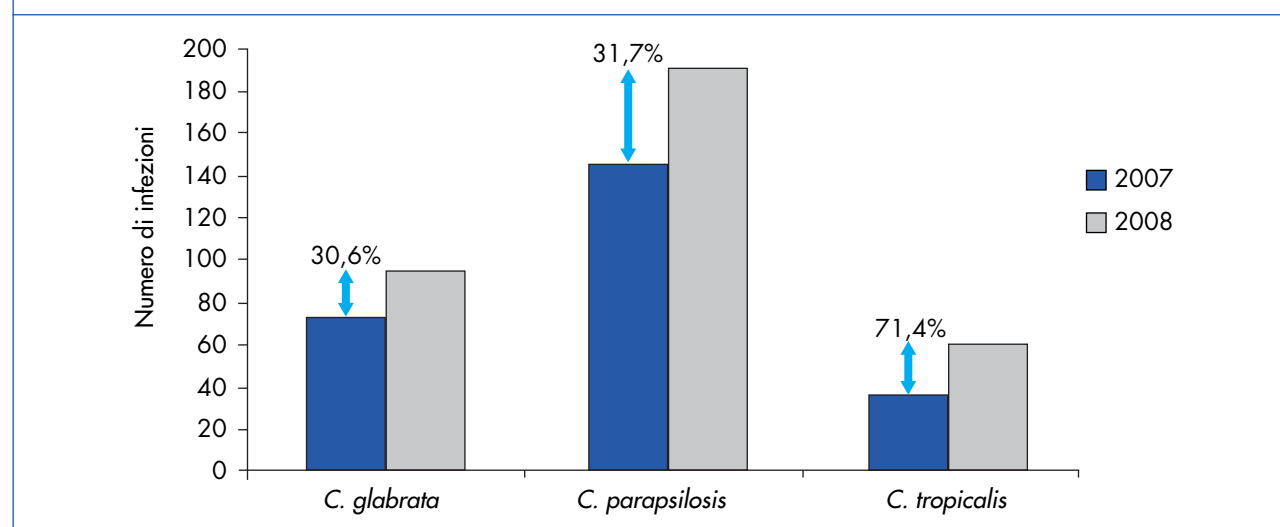
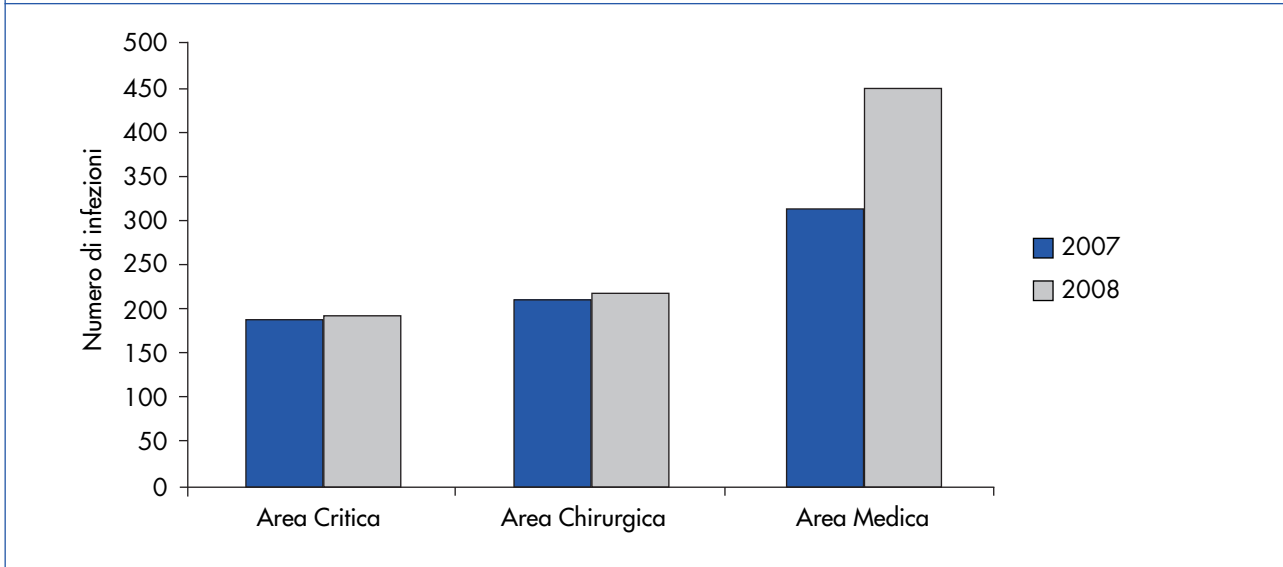
Figura 1 Studio CASTORE: prevalenza di *C. albicans* e di *C. non-albicans* negli anni 2007 e 2008.

Figura 2 Studio CASTORE: prevalenza di *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* negli anni 2007 e 2008.


Figura 3 Studio CASTORE: distribuzione dei casi di sepsi da *Candida* nelle macroaree Chirurgica, Critica e Medica negli anni 2007 e 2008.



Analisi per reparto

Stratificando i dati degli isolamenti nel 2007 e nel 2008 sulla base dei reparti di ricovero, si può notare come l'aumento dei casi di candidemia sia stato più significativo nell'Area Medica, rispetto a quella Critica e a quella Chirurgica (*Figura 3*), che rimangono praticamente stabili.

Considerando unicamente gli isolamenti di *C. albicans*, è possibile osservare una modesta diminuzione, tra il 2007 e il 2008, dell'incidenza nell'Area Chirurgica e una riduzione più marcata in quella Critica. Di contro, è stato osservato un netto aumento delle infezioni da *C. albicans* nell'Area Medica (*Figura 4*).

Figura 4 Studio CASTORE: distribuzione dei casi di sepsi da *C. albicans* nelle macroaree Chirurgica, Critica e Medica negli anni 2007 e 2008.

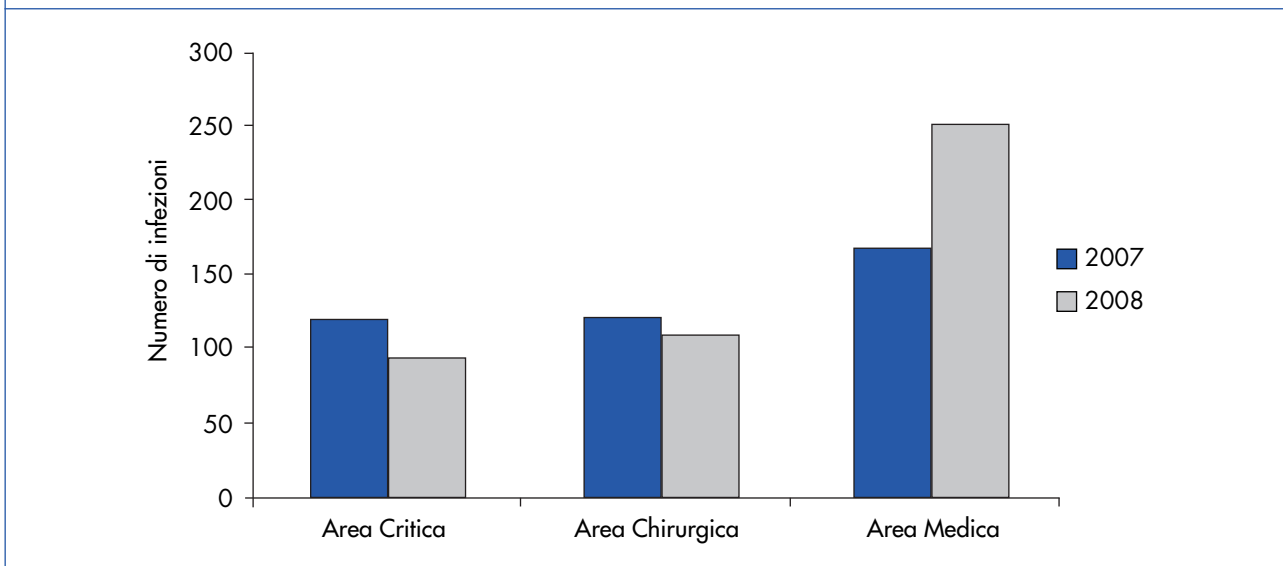
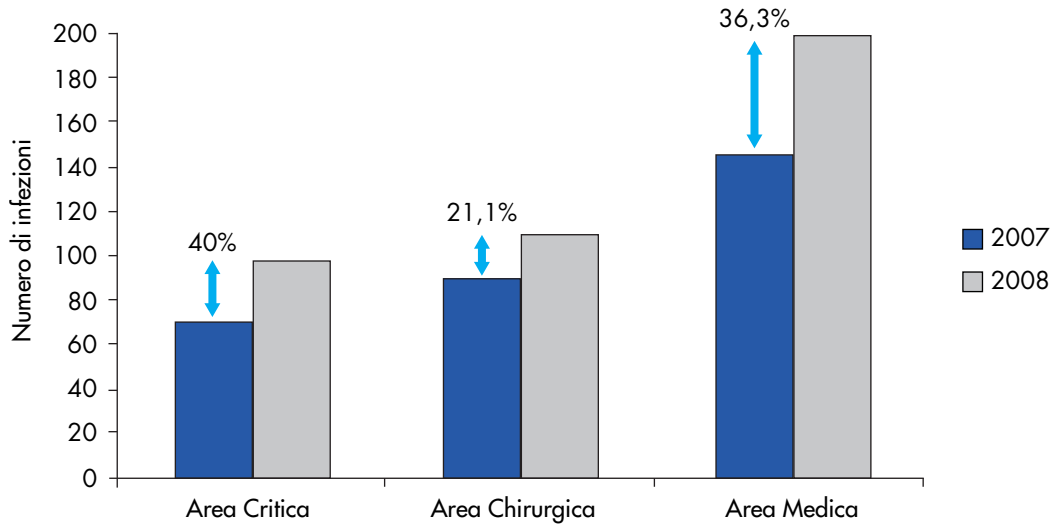


Figura 5 Studio CASTORE: distribuzione dei casi di sepsi da *C. non-albicans* nelle macroaree Chirurgica, Critica e Medica negli anni 2007 e 2008.



L'isolamento delle specie non-*albicans* è invece aumentato indipendentemente dalla macroarea considerata (Figura 5), risultando particolarmente evidente per l'Area Critica (+40%), seguita da Area Medica (+36,3%), e in misura leggermente inferiore per l'Area Chirurgica (+21,1%).

Analisi per età dei pazienti

L'aumento dell'incidenza di candidemia rilevato tra il 2007 e il 2008 ha riguardato, nel complesso, tutte le fasce di età considerate, anche se l'incremento più marcato è stato osservato nei pazienti di età superiore ai 65 anni (Figura 6).

Figura 6 Studio CASTORE: distribuzione dei casi di sepsi da *Candida* negli anni 2007 e 2008, in rapporto all'età dei pazienti. ND, dato non registrato.

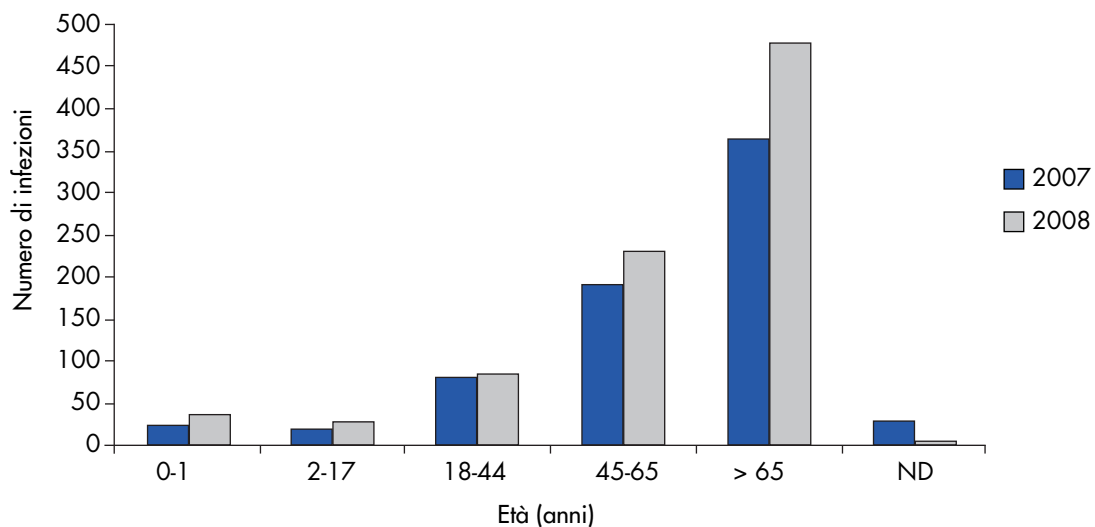
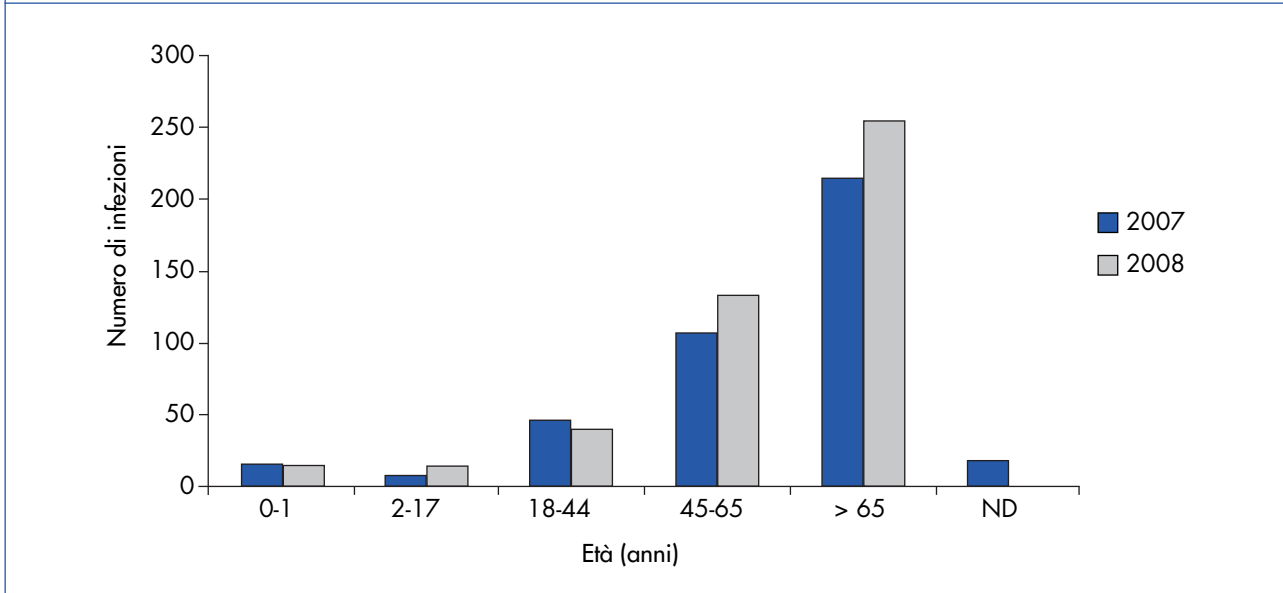


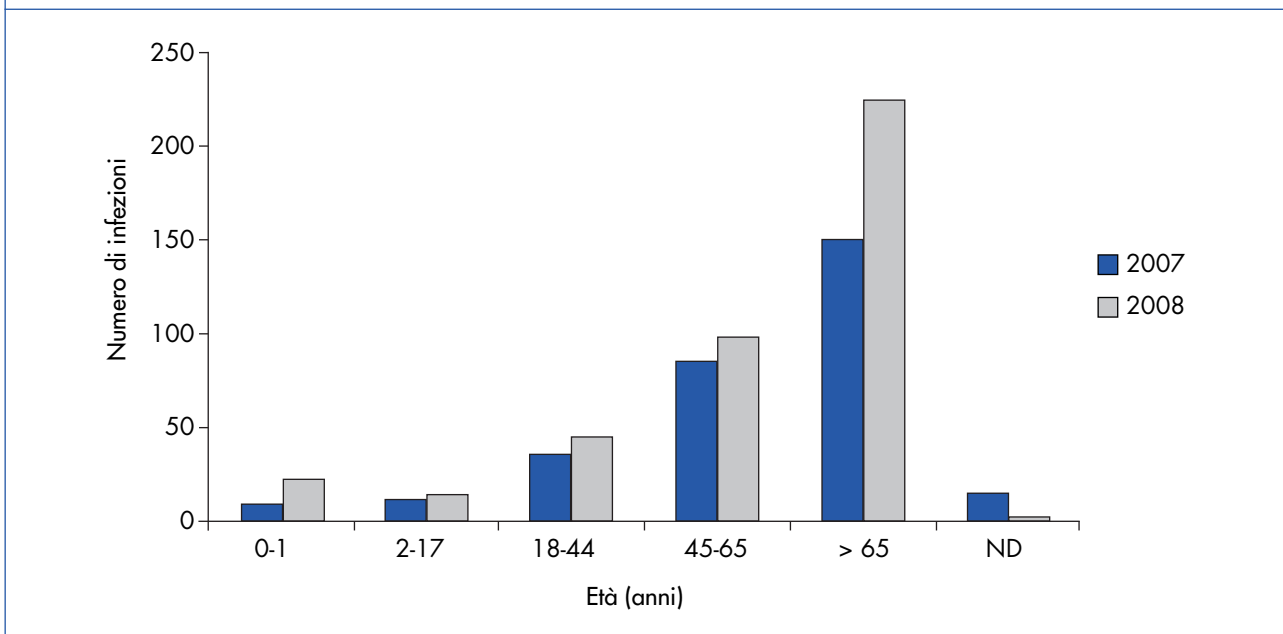
Figura 7 Studio CASTORE: distribuzione dei casi di sepsi da *C. albicans* negli anni 2007 e 2008 in rapporto all'età dei pazienti. ND, dato non registrato.



È inoltre possibile verificare una riduzione, sia pure di modesta entità, delle infezioni da *C. albicans* nei neonati e nei pazienti di età compresa tra 18 e 44 anni, mentre in tutte le altre fasce di età è stato osservato un aumento dell'incidenza di infezioni da questo patogeno (**Figura 7**).

Per quanto riguarda i casi di infezione da *Candida non-albicans*, è stato invece riscontrato un aumento dell'incidenza in tutte le fasce di età; tale incremento è stato però particolarmente marcato nei pazienti più anziani (> 65 anni) e nei pazienti più giovani (0-1 anno) [**Figura 8**].

Figura 8 Studio CASTORE: distribuzione dei casi di sepsi da *Candida non-albicans* negli anni 2007 e 2008 in rapporto all'età dei pazienti.



Analisi per centro

L'analisi della prevalenza delle candidemie per singolo centro coinvolto ha evidenziato un quadro assai vario, con differenze spesso molto rilevanti (**Tabella 5**).

In generale, la prevalenza media è stata pari, rispettivamente, al 2,4% nel 2007 (*range* 0,3-4,7%) e al 2,8% nel 2008 (*range* 0,3-8,5%), con un incremento dello 0,4%. Nella maggior parte degli ospedali è stato rilevato, nel corso del 2008, un aumento della prevalenza > 0,5% rispetto all'anno precedente; in alcuni centri la prevalenza è invece diminuita.

Tabella 5 Studio CASTORE: prevalenza delle candidemie per singolo centro*

Centro	2007	2008
1	4,2%	8,5%
2	4,4%	7,3%
3	4,7%	6,5%
4	4,6%	4,0%
5	4,0%	3,3%
6	3,3%	2,9%
7	2,4%	2,7%
8	2,0%	2,7%
9	3,2%	2,2%
10	2,3%	1,6%
11	1,5%	1,7%
12	1,5%	2,0%
13	2,0%	1,5%
14	1,0%	2,0%
15	2,0%	1,6%
16	1,3%	1,1%
17	1,0%	1,3%
18	0,6%	1,3%
19	–**	1,2%
20	0,3%	0,3%

* I centri sono ordinati per numero di ceppi di cui si è fornito le informazioni (il centro 1 è il centro che aveva più ceppi).

** I dati relativi al 2007 non sono disponibili.

Prevalenza di *Candida glabrata*

La prevalenza delle infezioni fungine causate da *C. glabrata* è risultata ampiamente variabile nei singoli centri, probabilmente per il numero relativamente basso di ceppi complessivamente isolati e in relazione alla diversa epidemiologia a livello locale (**Tabella 6**). In alcuni casi, l'incidenza osservata nel 2007 e quella riportata nel 2008 nello stesso centro sono notevolmente diverse. Tale differenza potrebbe essere motivata dal numero di ceppi isolati, che è spesso assai ridotto; pertanto, aumenti o riduzioni anche minimi/e possono causare notevoli variazioni nei dati di prevalenza.

Tabella 6. Studio CASTORE: prevalenza delle candidemie da *C. glabrata* per singolo centro

Centro	2007	2008
1	3,0%	8,5%
2	7,0%	14,0%
3	5,0%	5,6%
4	1,5%	3,5%
5	0,0%	2,0%
6	6,3%	0,7%
7	0,0%	4,2%
8	0,7%	1,4%
9	2,8%	3,0%
10	0,0%	0,0%
11	1,4%	2,0%
12	1,4%	3,5%
13	3,0%	0,0%
14	2,1%	3,5%
15	0,0%	0,7%
16	4,0%	3,5%
17	0,0%	1,4%
18	0,7%	0,7%
19	–*	2,1%
20	0,7%	0,0%

* I dati relativi al 2007 non sono disponibili.

Discussione

I risultati di questa analisi italiana, condotta presso 20 centri distribuiti su tutto il territorio nazionale, mostrano come l'incidenza delle candidemie sia aumentata tra il 2007 e il 2008. Tale osservazione è risultata consistente anche stratificando i dati per tipologia di reparto e per età dei pazienti. L'aumento della prevalenza di *C. albicans* è stato pari a circa il 10%, mentre è stato rilevato un incremento notevolmente più marcato dell'incidenza di specie non-*albicans*, in particolare l'aumento dell'incidenza di *C. tropicalis* è stato pari a circa il 70%, mentre l'incremento riscontrato nella prevalenza di *C. parapsilosis* e *C. glabrata* è stato di circa il 30%. Questo risultato sembra suggerire come l'epidemiologia delle candidosi, a livello italiano, stia subendo cambiamenti importanti in linea con le più recenti evidenze epidemiologiche europee, che sottolineano come il drammatico incremento dell'incidenza della candidemia nosocomiale sia accompagnato da uno shift nel tipo di patogeno infettante, da *C. albicans* alle specie non-*albicans* più resistenti ai farmaci triazolici^[4-10,13-15]. Nel corso di tali analisi, inoltre, la prevalenza delle infezioni da *C. albicans* è risultata tipicamente compresa tra il 40% e il 60%, in relazione al singolo studio. La prevalenza delle infezioni da *C. albicans* riportata nell'analisi CASTORE, pari al 56%, è quindi risultata in linea con quanto osservato nel resto d'Europa. Anche i dati di prevalenza stratificati per fascia di età, che mostrano una maggiore frequenza di infezioni nei pazienti anziani, sono risultati in linea con studi precedenti^[5,9].

L'aumento dei ceppi non-*albicans* osservato nello studio CASTORE è in accordo con quanto riportato dalla letteratura recente, che indica la crescente frequenza di questa tipologia di infezioni, specialmente nell'Area Critica^[4]. Nello studio monocentrico condotto nell'Ospedale San Martino, l'aumento delle infezioni da *Candida* non-*albicans* osservato nell'Unità di Terapia Intensiva è risultato associato, almeno apparentemente, al sempre maggiore utilizzo di farmaci triazolici per la profilassi o la terapia empirica^[4]. Tale osservazione trova riscontro anche nelle più re-

centi linee guida^[16,17] ed evidenze cliniche, che hanno mostrato la ridotta suscettibilità al trattamento antibiotico di alcune specie non-*albicans*, quali, per esempio, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, che sono particolarmente frequenti e associate a elevata mortalità^[3,18]. In linea con tali risultati, l'infezione da *C. glabrata* rappresenta un'ampia percentuale delle candidemie riportate nello studio CASTORE e anche quella da *C. krusei* risulta tra le prime 10 per frequenza di osservazione. La resistenza ai farmaci triazolici è stata anche osservata in ceppi di *C. parapsilosis*, che rappresenta la seconda specie per frequenza nell'analisi CASTORE^[19,20]. A tale proposito, il recente studio condotto da Bassetti et al. ha suggerito come una maggiore cautela nell'utilizzo di tali farmaci possa contribuire a ridurre la frequenza di infezioni causate da specie non-*albicans*^[21]. Inoltre, le attuali raccomandazioni suggeriscono il ricorso a una diagnosi precoce e a un trattamento basato sulla specifica suscettibilità della singola specie di *Candida*^[16,17,22]. In particolare, le echinocandine hanno dimostrato una buona efficacia clinica, un ampio spettro d'azione e proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche nel complesso vantaggiose; pertanto, questa classe di molecole potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica ai farmaci triazolici come farmaci di prima linea nel trattamento antifungino^[22].

Nel corso dell'analisi CASTORE è stata rilevata un'ampia disomogeneità tra i diversi centri per quanto riguarda la prevalenza delle candidemie, considerando sia tali infezioni nel loro complesso sia unicamente quella da *C. glabrata*. È altamente probabile che tali differenze dipendano dalla variabilità dell'epidemiologia delle infezioni da *Candida* a livello locale. Come già rilevato per la prevalenza generale delle candidemie e l'aumento delle infezioni da *Candida* non-*albicans*, questo dato è in pieno accordo con la letteratura recente. Nel corso di uno studio multicentrico danese, per esempio, la prevalenza di infezioni da *C. albicans* è variata tra il 51,1% e il 67,6%; un'analoga variabilità è stata rilevata per le infezioni da *C. non-*

albicans (range 16,7-22,7%)^[11]. Una conoscenza approfondita dell'epidemiologia locale rappresenta un elemento di importanza centrale nel guidare le scelte terapeutiche^[4,6]. Inoltre, è stato sottolineato come una sorveglianza regolare della prevalenza delle diverse specie di *Candida*, a livello locale, che includa l'analisi dei profili di resistenza e dei fattori di rischio possa meglio indirizzare lo sviluppo di trattamenti empirici per ridurre l'incidenza e la mortalità delle candidemie^[6]. In Italia, tali reti di sorveglianza non sono diffuse a livello locale e una rete di sorveglianza nazionale non è stata ancora organizzata. Lo studio CASTORE rappresenta il primo passo in questa direzione.

Conclusioni

Lo studio CASTORE è, in base alla nostra conoscenza, la più recente analisi multicentrica italiana sulla frequenza delle candidemie ospedaliere. I risultati indicano come l'incidenza di queste infezioni sia in aumento su tutto il territorio nazionale, in linea con quanto osservato in altre analisi italiane ed europee. Tale incremento risulta particolarmente evidente per le specie non-*albicans*, come per esempio *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. tropicalis*, alcune delle quali sono caratterizzate da elevata patogenicità e da resistenza ai farmaci triazolici. Inoltre, è stato osservato un aumento delle infezioni da *Candida* non-*albicans* nei reparti ospedalieri di Area Critica e nei pazienti anziani (età > 65 anni) e nel-

Occorre comunque osservare come lo studio CASTORE presenti alcune limitazioni, che devono essere tenute in considerazione per poterne meglio interpretare i risultati. Per esempio, non sono stati registrati i dati clinici dei pazienti con candidemia, quali i trattamenti adottati e i fattori di rischio potenzialmente predisponenti all'infezione da *Candida*. Tali valutazioni possono quindi costituire materiale di analisi per ulteriori studi. Tuttavia, i risultati dello studio CASTORE possono rappresentare una fotografia di quanto accade in Italia in un contesto di reale pratica clinica ed essere di stimolo per approfondire le problematiche legate alle candidemie in ambito ospedaliero.

la fascia più giovane (0-1 anno). Sono state inoltre osservate marcate variazioni nella prevalenza di *Candida* tra i diversi centri coinvolti nello studio, sottolineando la rilevanza dell'epidemiologia locale. Come già osservato per la prevalenza generale delle candidemie, tali risultati sono in linea con le più recenti *surveys* condotte in diversi Paesi europei. È da ricordare come, sulla base delle attuali raccomandazioni, la somministrazione precoce di un trattamento antifungino sulla base dei pattern di resistenza specifici del singolo ceppo possa rappresentare una scelta terapeutica efficace per ridurre morbilità e mortalità nei pazienti ospedalieri affetti da candidemie.

Il gruppo CASTORE: G.P. Gesu e G. Lombardi (Milano), E. Manso (Ancona), A. Goglio (Bergamo), V. Sambri (Bologna), P. Nicoletti e P. Pecile (Firenze), M. Mussap e P. Molinari (Genova), C. Farina (Milano), E.F. Viganò (Monza), F. Rumpianesi e F. Venturelli (Modena), M. Conte (Napoli), G. Fortina e S. Andreoni (Novara), P.G. Conaldi (Palermo), P. Fazii (Pescara), L. Pitzurra (Perugia), G. Fadda e M. Sanguinetti (Roma), L. Rubattu (Sassari), G.M. Rossolini (Siena), C. Scarparo (Udine), A. Toniolo (Varese).

Bibliografia

1. Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al.; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Treatment of fungal infections in hematology and oncology—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 (Suppl. 2): S133-40
2. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2009; 88: 97-110
3. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1695-703
4. Bassetti M, Righi E, Costa A, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 21
5. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Rüchel R, et al. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 424-8
6. Schelenz S, Gransden WR. Candidaemia in a London teaching hospital: analysis of 128 cases over a 7-year period. *Mycoses* 2003; 46: 390-6
7. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al.; ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 317-22
8. Klingspor L, Törnqvist E, Johansson A, et al. A prospective epidemiological survey of candidaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 52-5
9. Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, et al. One year prospective survey of *Candida* bloodstream infections in Scotland. *J Med Microbiol* 2007; 56 (Pt 8): 1066-75
10. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, et al. Semi-national surveillance of fungaemia in Denmark 2004-2006: increasing incidence of fungaemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 487-94
11. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 419-25
12. Hassan I, Powell G, Sidhu M, et al. Excess mortality, length of stay and cost attributable to candidaemia. *J Infect* 2009; 59: 360-5
13. Girmenia C, Martino P, De Bernardis F, et al. Rising incidence of *Candida parapsilosis* fungemia in patients with hematologic malignancies: clinical aspects, predisposing factors, and differential pathogenicity of the causative strains. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 506-14
14. Fadda ME, Podda GS, Pisano MB, et al. Prevalence of *Candida* species in different hospital wards and their susceptibility to antifungal agents: results of a three year survey. *J Prev Med Hyg* 2008; 49: 69-74
15. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 625-9
16. De Rosa FG, Garazzino S, Pasero D, et al. Invasive candidiasis and candidemia: new guidelines. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 453-8
17. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *EJC supplements* 2007; 5: 49-59
18. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer* 2009; 115: 4745-52
19. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalin H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect* 2010: 1-8
20. Dizbay M, Fidan I, Kalkanci A, et al. High incidence of *Candida parapsilosis* candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: epidemiology and antifungal susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 114-20
21. Bassetti M, Ansaldi F, Nicolini L, et al. Incidence of candidaemia and relationship with fluconazole use in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 625-9
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al.; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35

