

**CONSENSUS STATEMENT**



**SIAARTI**

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

**DIAGNOSI E NUOVE  
STRATEGIE TERAPEUTICHE  
NEL PAZIENTE CRITICO  
CON CANDIDIASI INVASIVA**

**SIAARTI**

Via del Viminale 43, 00184 Roma  
info@siaarti.it | 06-4452816



# INDICE

03	<b>PANEL</b>
04	<b>INTRODUZIONE</b>
05	<b>METODOLOGIA</b>
06	<b>TABELLA STATEMENT</b>
08	<b>STATEMENT E RAZIONALI</b>
08	1. PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI CANDIDIASI INVASIVE
09	2. QUANDO È INDICATO L'INIZIO DI UNA TERAPIA EMPIRICA NEL SOSPETTO DI CANDIDIASI INVASIVA
11	3. SCELTA DEGLI ANTIFUNGINI IN BASE ALLA SEDE DI INFEZIONE E ALLA SUA GRAVITÀ
13	4. FARMACOLOGIA DEI PRINCIPALI ANTIFUNGINI
14	5. RUOLO DEI PRINCIPALI BIOMARCATORI PER LA DIAGNOSI DI CANDIDIASI INVASIVA (INVASIVE CANDIDA INFECTION, ICI) E RUOLO DEL THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) ED APPLICAZIONE DEI TARGET PK/PD
17	<b>BIBLIOGRAFIA</b>
21	<b>ALLEGATO 1 – VOTAZIONE STATEMENT E RAZIONALI</b>

## PANEL



### AUTORI

#### Coordinatori

Andrea Cortegiani

#### Esperti

Giulia De Angelis

Gennaro De Pascale

Marco Falcone

Arianna Ferrini

Arianna Forniti

Milo Gatti

Antonino Giarratano

Giacomo Grasselli

Federico Pea

Matteo Rinaldi

Pierluigi Viale

Maurizio Sanguinetti

#### Revisione esterna

Massimo Girardis

**Andrea Cortegiani\***, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

**Giulia De Angelis®**, Dipartimento di Scienze biotecnologiche di base, cliniche intensivo logiche e perioperatorie, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

**Gennaro De Pascale\***, Dipartimento di Scienze Biotecnologiche di Base, Cliniche Intensivologiche e Perioperatorie, Dipartimento di Scienze dell’Emergenza, Anestesiologiche e della Rianimazione Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma;

**Marco Falcone§**, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa;

**Arianna Ferrini^**, Libero professionista, Londra, UK;

**Arianna Forniti^**, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa;

**Milo Gatti^**, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; SSD Farmacologia Clinica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna;

**Antonino Giarratano\***, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

**Massimo Girardis\***, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia (UniMoRe) Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena – Policlinico di Modena Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione 1

**Giacomo Grasselli^a**, Dipartimento Area Emergenza Urgenza, Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano.

**Federico Pea^**, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; SSD Farmacologia Clinica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna;

**Matteo Rinaldi^**, Università degli Studi di Bologna, Alma Mater Studiorum, Dipartimento gestione integrata del rischio infettivo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna;

**Pierluigi Viale^**, Dipartimento Malattie Infettive, IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna;

**Maurizio Sanguinetti^**, Dipartimento di Scienze di Laboratorio ed Ematologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma.

\* Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione;

^ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali;

§ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Medicina Interna;

® Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Microbiologia e Virologia;

ª Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Oncologia medica;

⌘ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica



# INTRODUZIONE

I pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva (TI) sono frequentemente esposti a un rischio significativo di sviluppare infezioni invasive da *Candida spp.*, tra le più comuni infezioni fungine nei contesti ospedalieri. La candidiasi invasiva rappresenta una sfida clinica importante, con tassi di mortalità elevati, specialmente nei pazienti con fattori di rischio come l'uso prolungato di cateteri venosi centrali, la terapia antibiotica ad ampio spettro, la nutrizione parenterale e condizioni di immunosoppressione. Questa infezione, spesso complicata da un ritardo diagnostico e da una terapia empirica inadeguata, richiede un approccio diagnostico e terapeutico mirato per migliorare la prognosi.

La patogenesi della candidiasi invasiva è complessa e coinvolge fattori sia ospite-specifici che legati all'interazione con i trattamenti medici, inclusi i dispositivi invasivi e le terapie intensive necessarie per il supporto degli organi. Le manifestazioni cliniche variano in base alla localizzazione e all'estensione dell'infezione, rendendo indispensabile una diagnosi precoce e accurata. In tale contesto, l'utilizzo di biomarcatori come il beta-D-glucano, combinato a una valutazione clinica dei fattori di rischio, rappresenta un elemento chiave per la diagnosi.

L'introduzione di terapie antifungine efficaci, come le echinocandine e l'amfotericina B liposomiale, ha rappresentato un progresso significativo nella gestione delle candidiasi invasive. Tuttavia, la scelta dell'antifungino deve essere guidata da una conoscenza approfondita della farmacologia, del profilo di resistenza delle specie isolate e della gravità clinica del paziente. L'adozione di strategie basate sul monitoraggio dei parametri farmacocinetici e farmacodinamici (PK/PD) e l'uso mirato delle risorse disponibili sono fondamentali per ottimizzare gli esiti clinici.

Per rispondere alla necessità di indicazioni pratiche e condivise, la Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) ha promosso la redazione di questo documento di buona pratica clinica, il cui obiettivo è fornire strumenti utili per la gestione diagnostica e terapeutica della candidiasi invasiva nei pazienti critici. Questo documento si basa sull'esperienza clinica e scientifica di un panel multidisciplinare di esperti e rappresenta una sintesi delle migliori evidenze disponibili applicabili nella pratica clinica quotidiana.

# METODOLOGIA

Gli esperti membri del panel sono stati selezionati dal Comitato scientifico SIAARTI sulla base di comprovata esperienza clinica e scientifica sull'argomento, per conto di SIAARTI. Dopo una riunione iniziale, in cui è stata condivisa la metodologia, le diverse tematiche sono state assegnate ad uno o più membri del panel, sulla base delle rispettive competenze, al fine di:

- individuare e definire gli item prioritari per la gestione della candidiasi invasiva nei pazienti critici;
- produrre statement e razionali a supporto, in forma di testo esplicativo, sulla base della letteratura più recente e della propria esperienza clinica.

A differenza di altri documenti di buona pratica clinica, per questo lavoro non è stata condotta una revisione sistematica della letteratura. Tuttavia, ogni membro del panel ha avuto la possibilità di indicare articoli di riferimento ritenuti rilevanti, includendoli nei razionali.

Gli statement elaborati sono stati sottoposti a votazione per il consenso, secondo il metodo Delphi modificato. La metodologia è stata delineata da un metodologo designato e ha seguito i principi del metodo RAND/UCLA<sup>1</sup>. Ogni componente del panel è stato invitato a esprimere un giudizio di appropriatezza per ciascun statement, utilizzando una scala Likert ordinale da 1 a 9:

- 1-3: non appropriato;
- 4-6: incerto;
- 7-9: appropriato.

I criteri di consenso stabiliti a priori prevedevano che:

- almeno il 75% dei votanti assegnasse un punteggio compreso in uno dei tre intervalli (1-3, 4-6 o 7-9);
- la mediana del punteggio si trovasse all'interno dello stesso intervallo.

Al primo round di votazione, i membri del panel avevano la possibilità di fornire commenti e annotazioni in forma anonima per eventuali modifiche o riformulazioni degli statement. Poiché tutti gli statement hanno raggiunto il consenso durante il primo round, non si è reso necessario un secondo round di votazione.

I risultati delle votazioni sono riportati in forma tabulata, insieme agli statement e ai razionali approvati, per garantire la trasparenza e la riproducibilità del processo. (Allegato 1).

## REVISIONE ESTERNA

Il documento è stato sottoposto a revisione esterna indipendente da parte di un esperto di riconosciuta autorevolezza nel campo dell'anestesia e della terapia intensiva – Prof. Massimo Girardis – che hanno fornito i propri commenti in forma anonima e separata.

Tutti i contributi ricevuti hanno evidenziato esclusivamente "minor revisions". Le osservazioni sono state analizzate e discusse collegialmente dal panel, che ha deciso di integrarle nella versione finale del documento.



## TABELLA STATEMENTS

### 1. PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI CANDIDIASI INVASIVE

1.1 I fattori di rischio per infezioni invasive da *Candida* sono aspecifici e comuni alla maggioranza dei pazienti critici in Terapia Intensiva.

1.2 I fattori di rischio possono essere utilizzati nella valutazione complessiva clinica mirata a stabilire l'appropriatezza dell'inizio di una terapia empirica antifungina nel sospetto di una candidiasi invasiva.

### 2. QUANDO È INDICATO L'INIZIO DI UNA TERAPIA EMPIRICA NEL SOSPETTO DI CANDIDIASI INVASIVA

2.1 La terapia empirica antifungina dovrebbe essere considerata tempestivamente nei pazienti critici (sepsi e shock settico) ad alto rischio di candidiasi invasiva in terapia intensiva, per migliorare gli esiti clinici e prevenire il peggioramento dell'infezione.

2.2 Dovrebbero essere considerati ad alto rischio pazienti critici che presentano fattori di rischio elevato, come l'uso di antibiotici ad ampio spettro, cateteri venosi centrali, nutrizione parenterale totale, la chirurgia addominale ripetuta e complicata e lo stato di immunodepressione. La colonizzazione da *Candida* spp. rappresenta un importante fattore di rischio e richiede un monitoraggio e una gestione attenta.

2.3 Il valore clinico del test beta-D-glucano (BDG) per l'inizio di terapia empirica antifungina è limitato a casi con livelli molto elevati di BDG, e il suo utilizzo come guida standard per tutti i pazienti in terapia intensiva richiede ulteriori studi.

### 3. SCELTA DEGLI ANTIFUNGINI IN BASE ALLA SEDE DI INFEZIONE E ALLA SUA GRAVITÀ

3.1 Nei pazienti in sepsi e shock settico, il trattamento antifungino empirico o mirato dovrebbe essere basato sui farmaci a più ampio spettro e a maggiore azione fungicida (i.e. echinocandine ed amfotericina B liposomiale). Dopo la stabilizzazione del quadro clinico e la dimostrazione della sensibilità in vitro, è appropriata la de-escalation con azoli.

3.2 Nel trattamento delle candidiasi invasive con coinvolgimento di 'santuari farmacologici' (i.e. peritoniti, endoftalmiti, meningo-encefaliti, cistopieliti, infezioni di 'device'), le capacità di concentrazione nel sito target (i.e. azoli ed amfotericina B liposomiale) e l'attività anti-biofilm (i.e. echinocandine ed amfotericina B liposomiale) sono gli elementi determinanti nella scelta del trattamento più appropriato.

### 4. FARMACOLOGIA DEI PRINCIPALI ANTIFUNGINI

4.1 Le echinocandine, quali caspofungina, micafungina, anidulafungina e la più recentemente introdotta rezafungina, presentano attività fungicida verso *Candida* spp. e sono utilizzate come trattamento di prima linea della candidiasi invasiva. La penetrazione di questi farmaci è scarsa a livello oculare, urinario e del SNC e non del tutto chiarita a livello peritoneale.

4.2 L'amfotericina B liposomiale (L-AmB) possiede un'attività fungicida ad ampio spettro, che comprende *Candida* spp. Nel trattamento della candidiasi invasiva, L-AmB è utilizzata nel paziente critico e nella candidiasi intra-addominale come alternativa alle echinocandine.

4.3 Nella candidiasi invasiva, gli azoli attivi verso *Candida* spp., come il fluconazolo ed il voriconazolo, sono utilizzati principalmente nel paziente non critico, come step-down therapy e nel trattamento delle infezioni oculari e del sistema nervoso centrale.

### **5. RUOLO DEI PRINCIPALI BIOMARCATORI PER LA DIAGNOSI DI CANDIDIASI INVASIVA (INVASIVE CANDIDA INFECTION, ICI) E RUOLO DEL THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) ED APPLICAZIONE DEI TARGET PK/PD**

5.1 Nel paziente in Terapia Intensiva con diagnosi di candidiasi invasiva, l'applicazione di una strategia TDM-guidata durante terapia con fluconazolo, quando indicata, può essere utile a prevenire il rischio di avere un target PK/PD subottimale connesso alle alterazioni fisiopatologiche.

5.2 Dosi standard di echinocandine nel paziente critico con candidiasi invasiva a partenza addominale possono esporre al rischio di avere esposizioni insufficienti al raggiungimento di target PK/PD ottimali a livello di fluido peritoneale, soprattutto nei confronti di specie di *Candida* non-albicans, ragion per cui un aggiustamento posologico TDM-guidato può risultare utile.

5.3 Nel paziente con candidiasi invasiva a partenza addominale, non esistono sufficienti evidenze per sostenere che l'uso di una strategia TDM-guidata durante terapia con amfotericina B liposomiale possa essere clinicamente utile a migliorarne l'efficacia e/o la tollerabilità.



## PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI CANDIDIASI INVASIVE

### **1.1 I FATTORI DI RISCHIO PER INFEZIONI INVASIVE DA CANDIDA SONO ASPECIFICI E COMUNI ALLA MAGGIORANZA DEI PAZIENTI CRITICI IN TERAPIA INTENSIVA.**

La larga maggioranza dei pazienti critici ricoverati in Terapia Intensiva è a rischio di sviluppare infezioni invasive da Candida<sup>2</sup>. Questa considerazione trova supporto nella presenza di fattori di rischio, in larga parte aspecifici, correlati alle comorbidità, ai trattamenti, alle conseguenze delle terapie o della malattia di base e/o ai device necessari per il supporto d'organo. Una recente meta-analisi ha identificato 29 fattori di rischio da 34 studi, inerenti fattori demografici, le terapie ricevute durante la degenza e le comorbidità<sup>3</sup>. Tra queste ultime, la neutropenia, HIV e la colonizzazione multisito da Candida avevano l'impatto più significativo. Tra gli interventi terapeutici, la presenza di un catetere venoso centrale (OR, 4.7; 95% CI, 2.7-8.1), l'aver ricevuto terapia antibiotica ad ampio spettro (OR, 5.6; 95% CI, 3.6- 8.8), le trasfusioni (OR, 4.9; 95% CI, 1.5-16.3), la nutrizione parenterale totale (OR, 4.6; 95% CI, 3.3-6.3) e la colonizzazione da Candida (OR, 4.7; 95% CI, 1.6- 14.3) sono risultati come i fattori con associazione più forte nel modello statistico finale. È interessante notare come i fattori demografici non siano risultati significativamente associati al rischio di sviluppare infezioni da Candida e che la collinearità tra i vari fattori sia risultata rilevante, indici questo di una interdipendenza tra i vari fattori e di una importante difficoltà ad isolare la reale associazione indipendente di ogni fattore, specialmente in pazienti critici. Un'altra recente meta-analisi ha dimostrato come la durata della degenza media in Terapia Intensiva all'insorgenza della candidemia fosse di 12.9 giorni (95% CI 11.7 to 14.2)<sup>4</sup>. È ragionevole considerare come l'impatto complessivo di questi fattori di rischio aumenti all'aumentare della durata della degenza in Terapia Intensiva, poiché il processo fisiopatologico che porta alle candidiasi invasive ha modo di manifestarsi e progredire nel tempo (es. inserimento di cateter evenoso centrale [CVC], colonizzazione, candidemia). Un recente studio retrospettivo che ha incluso pazienti da 26 reparti di Terapia Intensiva in ospedali europei, ha identificato la perforazione intestinale ricorrente (OR 13.90; 95% CI 2.65–72.82), deiscenza anostomotica (OR 6.61; 95% CI 1.98–21.99), la presenza di drenaggio addominale (OR 6.58; 95% CI 1.73–25.06), la somministrazione di farmaci antifungini (OR 4.26; 95% CI 1.04–17.46) o di antibiotici (OR 3.78; 95% CI 1.32–10.52) per 7 giorni o più, come fattori indipendentemente associati allo sviluppo di candidiasi intraddominali<sup>5</sup>.

### **1.2 I FATTORI DI RISCHIO POSSONO ESSERE UTILIZZATI NELLA VALUTAZIONE COMPLESSIVA CLINICA MIRATA A STABILIRE L'APPROPRIATEZZA DELL'INIZIO DI UNA TERAPIA EMPIRICA ANTIFUNGINA NEL SOSPETTO DI UNA CANDIDIASI INVASIVA.**

L'appropriazione delle strategie antifungine *not-targeted* in pazienti critici, cioè quelle che prevedono la somministrazione di farmaci antifungini a pazienti in cui ancora non vi è la definitiva diagnosi microbiologica, è un topic dibattuto da molto tempo. Nello specifico, il costo/beneficio dell'inizio di una terapia empirica antifungina (somministrazione a pazienti che presentano segni e sintomi di infezione aspecifici, nonostante l'inizio di una terapia antibiotica) in pazienti critici rimane controverso nonostante decenni di ricerca<sup>6</sup>. Le linee guida della Surviving Sepsis Campaign (SSC) del 2021 identificano come fattori rischio, oltre a quelli già descritti, anche l'immunosoppressione e la neutropenia, la gravità clinica (es. elevato APACHE score), precedente chirurgia, chirurgia gastrointestinale d'urgenza e chirurgia epatobiliare, insufficienza renale acuta e dialisi<sup>7</sup>.

In tali linee guida, la raccomandazione sull'inizio della terapia empirica antifungina si basa proprio sulla valutazione dei fattori di rischio. Infatti, la terapia empirica antifungina viene suggerita nei pazienti con sepsi o shock settico ad alto rischio per infezioni fungine, mentre vi è un suggerimento contro l'inizio di tale terapia in pazienti a basso rischio<sup>7</sup>. Una task force ESICM/ESCMID raccomanda l'inizio di terapia empirica antifungina in pazienti con shock settico, insufficienza multi-organo ed almeno un sito extra digestivo con colonizzazione da *Candida* accertata (raccomandazione forte, basso livello di evidenza)<sup>8</sup>. In tale senso, la valutazione dei fattori di rischio, insieme alla gravità clinica, è uno dei determinanti della decisione clinica di iniziare una terapia empirica antifungina, nel sospetto di una candidiasi invasiva per consentire una corretta valutazione del rapporto costo-beneficio.

## 2

### QUANDO È INDICATO L'INIZIO DI UNA TERAPIA EMPIRICA NEL SOSPETTO DI CANDIDIASI INVASIVA

#### **2.1 LA TERAPIA EMPIRICA ANTIFUNGINA DOVREBBE ESSERE CONSIDERATA NEI PAZIENTI CRITICI (SEPSI E SHOCK SETTICO) AD ALTO RISCHIO DI CANDIDIASI INVASIVA IN TERAPIA INTENSIVA, PER MIGLIORARE GLI ESITI CLINICI E PREVENIRE IL PEGGIORAMENTO DELL'INFEZIONE.**

L'uso della terapia empirica antifungina nei pazienti critici in terapia intensiva è spesso dibattuto per la mancanza di evidenza di un beneficio chiaro sulla sopravvivenza. Due trial clinici randomizzati controllati<sup>9,10,11</sup> e diversi studi osservazionali<sup>12,13,14</sup>, mostrano che l'inizio della terapia empirica antifungina, di per sé, non migliora la sopravvivenza. Inoltre, al momento, non ci sono dimostrazioni solide di una reale efficacia della terapia empirica precoce derivanti da trial randomizzati, che confermino un beneficio consistente nella riduzione della mortalità. Tuttavia, come evidenziato da una recente revisione sistematica della letteratura<sup>15</sup>, altri studi hanno sottolineato che è possibile ottenere un impatto significativo sulla mortalità se la terapia è iniziata precocemente dal sospetto clinico di infezione fungina invasiva, in particolare nei pazienti più gravi ovvero con instabilità emodinamica e multiple insufficienze d'organo. Uno studio ha evidenziato che un ritardo nell'inizio della terapia antifungina (definito come assenza di trattamento entro 24 ore dall'insorgenza di shock settico) era associato a una probabilità significativamente maggiore di mortalità ospedaliera<sup>16</sup>. Uno studio osservazionale, più recente, ha dimostrato che un'associazione tra terapia empirica antifungina (ovvero entro 72 ore dal sospetto clinico di candidiasi invasiva) e una riduzione indipendente del rischio di mortalità ospedaliera<sup>17</sup>. Pertanto, per i pazienti critici in presenza di sepsi o shock settico, ad alto rischio di candidiasi invasiva, è corretto considerare l'inizio di una terapia empirica antifungina, già nelle prime ore dal sospetto diagnostico.

#### **2.2 DOVREBBERO ESSERE CONSIDERATI AD ALTO RISCHIO PAZIENTI CRITICI CHE PRESENTANO FATTORI DI RISCHIO ELEVATO, COME IL PRECEDENTE USO DI ANTIBIOTICI AD AMPIO SPETTRO, CATETERI VENOSI CENTRALI, NUTRIZIONE PARENTERALE TOTALE, CHIRURGIA ADDOMINALE RIPETUTA E COMPLICATA E LO STATO DI IMMUNODEPRESSIONE. LA COLONIZZAZIONE DA *CANDIDA SPP.* RAPPRESENTA UN IMPORTANTE FATTORE DI RISCHIO E RICHIEDE UN MONITORAGGIO E UNA GESTIONE ATTENTA.**

Lo sviluppo di infezioni invasive da *Candida* nei pazienti critici in terapia intensiva è associato a una serie di fattori di rischio clinici e terapeutici.



La meta-analisi di Thomas-Rüddel et al.<sup>3</sup> ha identificato diversi fattori che aumentano significativamente il rischio di candidiasi invasiva in pazienti di terapia intensiva, tra cui l'uso di antibiotici ad ampio spettro (OR 5.6; CI 95%: 3.6-8.8), trasfusioni di sangue (OR 4.9; CI 95%: 1.5-16.3), colonizzazione da *Candida* (OR 4.7; CI 95%: 1.6-14.3), presenza di cateteri venosi centrali (OR 4.7; CI 95%: 2.7-8.1), e nutrizione parenterale totale (OR 4.6; CI 95%: 3.3-6.3). Tra questi, la colonizzazione da *Candida spp.* è un fattore di rischio critico che richiede particolare attenzione.

Tuttavia, l'aspecificità di molti di questi fattori di rischio rende complessa la loro applicazione come discriminanti nella decisione terapeutica. In particolare, i fattori come l'uso di cateteri venosi centrali o antibiotici ad ampio spettro sono altamente prevalenti nei pazienti critici e non sempre correlati a infezioni invasive, limitando il loro valore predittivo. Lo studio di Alenazy et al.<sup>18</sup> ha mostrato che i pazienti in terapia intensiva con colonizzazione da *Candida* hanno un rischio significativamente aumentato di sviluppare candidiasi invasiva (OR 3.32; CI 95%: 1.68-6.58). Inoltre, Bruyère et al.<sup>19</sup> hanno dimostrato che l'utilizzo di un approccio basato su punteggi di rischio come il "Candida Score" combinato con la valutazione della colonizzazione può migliorare la gestione clinica. La terapia antifungina empirica, avviata sulla base di questi criteri, ha permesso di ridurre i tempi di trattamento e migliorare gli esiti clinici, con una tendenza verso una mortalità inferiore nei pazienti trattati precocemente (44.4% vs. 75.0%;  $p = 0.15$ ).

### **2.3 IL VALORE CLINICO DEL TEST BETA-D-GLUCANO (BDG) PER L'INIZIO DI TERAPIA EMPIRICA ANTIFUNGINA È LIMITATO A CASI CON LIVELLI MOLTO ELEVATI DI BDG, E IL SUO UTILIZZO COME GUIDA STANDARD PER TUTTI I PAZIENTI IN TERAPIA INTENSIVA RICHIEDE ULTERIORI STUDI.**

L'uso del test del beta-D-glucano (BDG) è stato proposto come uno strumento utile per guidare l'inizio della terapia empirica antifungina, in quanto rileva componenti della parete cellulare di *Candida spp.*, suggerendo una potenziale infezione invasiva. Lo studio di Christner et al.<sup>20</sup> ha esaminato l'efficacia del test BDG per guidare le decisioni terapeutiche nei pazienti critici ad alto rischio. I risultati indicano che il test BDG ha una sensibilità moderata (74%) e una bassa specificità (45%) quando si utilizzano soglie standard. Tuttavia, livelli molto elevati di BDG hanno migliorato la capacità predittiva del test, suggerendo che il BDG potrebbe avere un valore aggiunto per identificare quei pazienti che beneficiano di un inizio precoce della terapia antifungina. Il trial multicentrico CandiSep<sup>11</sup> ha ulteriormente investigato l'uso del test BDG per guidare la terapia antifungina nei pazienti con sepsi ad alto rischio di candidiasi invasiva. Sebbene il test BDG abbia permesso un inizio più rapido della terapia antifungina (mediana di 1,1 giorni nel gruppo BDG rispetto a 4,4 giorni nel gruppo di controllo,  $p < 0,01$ ), non ha portato a una riduzione significativa della mortalità a 28 giorni (33,7% nel gruppo BDG contro 30,5% nel gruppo di controllo;  $p = 0,53$ ). Inoltre, il test non si è dimostrato cost-effective come fattore predittivo positivo, come evidenziato dallo studio Candi-NET, il quale ha ribadito che non ci sono dati robusti che correlino i valori elevati di BDG con il rischio di sviluppare la malattia. Al contrario, almeno due studi hanno confermato l'elevato valore predittivo negativo del BDG, rendendolo particolarmente utile per guidare la sospensione precoce della terapia antifungina in pazienti critici, specialmente nei casi di test negativo<sup>21,22</sup>. Questo suggerisce che il test BDG, pur accelerando il trattamento, potrebbe non migliorare gli esiti clinici a meno che non sia usato in combinazione con altri fattori di rischio e indicatori clinici.

L'alto valore predittivo negativo del BDG è un elemento chiave, e il suo utilizzo come strumento per interrompere precocemente la terapia antifungina potrebbe rappresentare un importante vantaggio clinico. In particolare, in pazienti in shock settico o con sospetto di infezione fungina, il BDG negativo può aiutare a ridurre trattamenti inutili e minimizzare il rischio di eventi avversi legati alla terapia<sup>23,24</sup>. D'altro canto, e almeno in terapia intensiva, la riduzione della concentrazione del BDG nel siero sembra essere correlato ad una minore mortalità e in particolare una riduzione >70% di BDG è associata ad aumentata sopravvivenza con una specificità e valore predittivo positivo del 100%<sup>25</sup>.

### 3

## SCelta DEGLI ANTIFUNGINI IN BASE ALLA SEDE DI INFEZIONE E ALLA SUA GRAVITÀ

**3.1 NEI PAZIENTI IN SEPSI E SHOCK SETTICO, IL TRATTAMENTO ANTIFUNGINO EMPIRICO O MIRATO DOVREBBE ESSERE BASATO SUI FARMACI A PIÙ AMPIO SPETTRO E A MAGGIORE AZIONE FUNGICIDA (I.E. ECHINOCANDINE ED AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE). DOPO LA STABILIZZAZIONE DEL QUADRO CLINICO E LA DIMOSTRAZIONE DELLA SENSIBILITÀ *IN VITRO*, È APPROPRIATA LA DE-ESCALATION CON AZOLI.**

L'appropriatezza della terapia antifungina, già nella sua fase empirica, è elemento cardine per l'ottimizzazione del trattamento delle candidiasi invasive nei pazienti critici. Numerosi studi osservazionali hanno dimostrato che, in aggiunta al controllo della sorgente infettiva, la scelta del corretto antifungino rappresenta un fattore determinante per il miglioramento della prognosi dei pazienti con infezioni gravi<sup>26</sup>. È ben noto che i fattori di rischio per lo sviluppo di una candidiasi invasiva sono molteplici e aspecifici, come la prolungata ospedalizzazione in Terapia Intensiva, le terapie antibiotiche ad ampio spettro, lo stato di immunodepressione e la chirurgia addominale complessa<sup>5,27</sup>. Ciò rende ragione di come la gran parte delle terapie dirette verso infezioni invasive da *Candida spp.* venga avviate in pazienti senza una infezione documentata, contribuendo ad un diffuso utilizzo di antifungini e ad un aumento della pressione ecologica ambientale, come dimostrato dalla crescente prevalenza delle infezioni da specie di *Candida* non *albicans* resistenti al fluconazolo<sup>12</sup>. Per tutti i suddetti motivi, le attuali raccomandazioni internazionali sottolineano l'importanza, nei pazienti gravi con candidiasi invasiva sospetta o accertata, di utilizzare in prima linea le echinocandine (caspofungina, anidulafungina o micafungina), seguite da amfotericina B liposomiale, quest'ultima in particolare nei pazienti già trattati o con fattori di rischio per specie non *albicans* resistenti alle echinocandine<sup>5,28</sup>. Oltre a ciò, rispetto agli azoli che possiedono un'attività farmacologica combinata tempo- e concentrazione-dipendente ed un effetto microbiologico fungistatico *in vitro*, le echinocandine e l'amfotericina B liposomiale condividono una potente azione fungicida che permette un rapido abbattimento dell'inoculo fungemico. Una revisione di letteratura comprendente sette studi randomizzati e 1915 pazienti con candidemia e candidiasi invasiva ha dimostrato come la terapia con echinocandine sia associata ad una riduzione della mortalità (OR 0.65; 95% CI 0.45 - 0.94) e ad un maggior tasso di guarigione clinica (OR 2.33; 95% CI 1.27, 4.35)<sup>29</sup>. Di converso, sebbene l'amfotericina B abbia la maggiore attività fungicida ed il più prolungato effetto 'post-fungino', è tutt'ora considerata un'opzione di seconda scelta prevalentemente in virtù della elevata tossicità della formulazione originaria (amfotericina desossicolato). A tale proposito, sono interessanti i risultati di una revisione di letteratura condotta su 2352 pazienti, che non mostrano alcuna superiorità dell'uso come prima linea di trattamento delle echinocandine rispetto all'amfotericina B, che invece è risultata associata, nella sua formulazione liposomiale, ad una marcata riduzione del rischio clinico di nefrotossicità<sup>30</sup>.



Ad ogni modo, una volta raggiunta la stabilità clinica e confermata la sensibilità dell'isolato per i comuni azoli, la de-escalation a fluconazolo o voriconazolo (i.e. *Candida krusei*) è una strategia clinica virtuosa dal punto di vista ecologico e sicura sul piano dell'efficacia clinica e degli eventi avversi<sup>31</sup>.

**3.2 DOVREBBERO ESSERE CONSIDERATI AD ALTO RISCHIO PAZIENTI CRITICI CHE PRESENTANO FATTORI DI RISCHIO ELEVATO, COME IL PRECEDENTE USO DI ANTIBIOTICI AD AMPIO SPETTRO, CATETERI VENOSI CENTRALI, NUTRIZIONE PARENTERALE TOTALE, CHIRURGIA ADDOMINALE RIPETUTA E COMPLICATA E LO STATO DI IMMUNODEPRESSIONE. LA COLONIZZAZIONE DA *CANDIDA Spp.* RAPPRESENTA UN IMPORTANTE FATTORE DI RISCHIO E RICHIEDE UN MONITORAGGIO E UNA GESTIONE ATTENTA.**

Altro elemento decisionale per il trattamento delle candidiasi invasive è la sede d'infezione ed il profilo di concentrazione tissutale dei diversi antifungini. Per i pazienti con candidemia primaria o associata ad un 'device' rimosso, il profilo farmacocinetico e farmacodinamico delle echinocandine conferma il ruolo in prima linea di queste molecole che presentano un'elevata sicurezza in termini di raggiungimento dei target PK/PD, anche nei pazienti in shock settico o con insufficienze multiorgano. Tuttavia, numerose localizzazioni d'organo rimangono dei santuari, in virtù dell'elevata idrofilicità e dell'elevato legame con le proteine plasmatiche. Infatti, le attuali raccomandazioni, in presenza di localizzazioni del sistema nervoso centrale, del compartimento oculare, delle sierose pericardiche/pleuriche, dell'apparato osteoarticolare e di quello urinario considerano come uniche alternative terapeutiche gli azoli o i polieni, in base alla gravità del paziente, al profilo di sensibilità degli isolati e alla possibilità di eventi avversi<sup>32</sup>. Altra menzione particolare riguarda il trattamento delle candidiasi intra-addominali, che rappresentano una delle forme più comuni di infezione invasiva da *Candida spp.* In tale contesto, non ci sono particolari dubbi nell'utilizzo del fluconazolo quando il paziente è clinicamente stabile e gli isolamenti fungini pienamente sensibili. Nei pazienti gravi o quando il rischio di resistenza agli azoli è alto, l'utilizzo delle echinocandine in prima linea è stato recentemente posto in discussione<sup>33</sup>. Studi emergenti di farmacocinetica, infatti, hanno documentato che caspofungina, anidulafungina e micafungina mostrano un grado di penetrazione all'interno del liquido peritoneale di circa il 30%, ponendo un rischio significativo di fallimento clinico e selezione di resistenze, in particolare nei trattamenti prolungati<sup>34</sup>. Per far fronte a ciò una strategia può essere rappresentata dall'incrementare il dosaggio giornaliero delle echinocandine (i.e. caspofungina 2 mg/kg di carico, seguita da 1,25 mg/kg die) oppure preferire l'amfotericina B nella sua formulazione liposomiale (3-5 mg/kg die), sfruttandone le più vantaggiose proprietà farmacocinetiche legate al legame con il liposoma<sup>35</sup>. È importante inoltre ricordare come per le infezioni associate ai 'device' (i.e. endocarditi, infezioni protesiche o di mezzi di sintesi) la presenza del biofilm rende le echinocandine (attive solo sulla forma sessile) e l'amfotericina B liposomiale (attiva sia sulla forma sessile che su quella planctonica) le uniche opzioni terapeutiche<sup>8</sup>. Infine, è importante ricordare che tranne in rari casi di pazienti profondamente immunodepressi con evidenza istologica di invasione tissutale, l'isolamento di *Candida spp.* dall'apparato respiratorio deve essere considerata come una colonizzazione e pertanto non richiede un trattamento antifungino<sup>36</sup>.

## FARMACOLOGIA DEI PRINCIPALI ANTIFUNGINI

**4.1 LE ECHINOCANDINE, QUALI CASPOFUNGINA, MICA FUNGINA, ANIDULAFUNGINA E LA PIÙ RECENTEMENTE INTRODotta REZAFUNGINA, PRESENTANO ATTIVITÀ FUNGICIDA VERSO *CANDIDA SPP.* E SONO UTILIZZATE COME TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA DELLA CANDIDIASI INVASIVA. LA PENETRAZIONE DI QUESTI FARMACI È SCARSA A LIVELLO OCULARE, URINARIO E DEL SNC E NON DEL TUTTO CHIARITA A LIVELLO PERITONEALE.**

Le echinocandine inibiscono la sintesi del  $\beta$ -1,3-D-glucano, componente essenziale della parete cellulare fungina, e mostrano attività fungicida verso *Candida spp.* (pur con concentrazioni minime inibenti più elevate in alcune specie, come *C. parapsilosis*); tale attività è concentrazione-dipendente e caratterizzata da un effetto post-antifungino<sup>37, 38</sup>. Per tali motivi, sono indicate come terapia di prima scelta per la candidiasi invasiva nel paziente critico<sup>28</sup>. Le echinocandine di prima generazione (caspofungina, micafungina e anidulafungina) sono a somministrazione parenterale quotidiana. Il legame proteico superiore al 95% assicura una buona distribuzione tissutale, in particolare nei parenchimi (fegato, rene, polmone), mentre la penetrazione oculare e nel sistema nervoso centrale (SNC) è molto limitata, e l'escrezione urinaria è irrilevante<sup>37</sup>. Caspofungina e micafungina sono metabolizzate a livello epatico, presentando potenziale epatotossicità - per la caspofungina è infatti indicata una riduzione del dosaggio in caso di insufficienza epatica moderata - ma poche interazioni farmacologiche rilevanti. Diversamente, l'anidulafungina non si associa a tali rischi poiché va incontro a una degradazione spontanea plasmatica<sup>39</sup>. Derivata dall'anidulafungina, la rezafungina è un'echinocandina di nuova generazione, caratterizzata da emivita prolungata (> 130 h), che ne consente la somministrazione settimanale [40]. Studi di fase II e fase III ne hanno dimostrato la non inferiorità rispetto alla caspofungina nel trattamento della candidiasi invasiva, indicazione per cui è stata recentemente approvata in Italia<sup>41, 42</sup>.

**4.2 L'AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE (L-AMB) POSSIEDE UN'ATTIVITÀ FUNGICIDA AD AMPIO SPETTRO, CHE COMPRENDE *CANDIDA SPP.* NEL TRATTAMENTO DELLA CANDIDIASI INVASIVA, L-AMB È UTILIZZATA NEL PAZIENTE CRITICO E NELLA CANDIDIASI INTRA-ADDOMINALE COME ALTERNATIVA ALLE ECHINOCANDINE.**

Amfotericina B liposomiale (L-AmB) è una formulazione perfezionata dell'amfotericina B, racchiusa in una struttura liposomiale. Questa caratteristica consente di migliorarne le proprietà farmacologiche e di ridurre la nefrotossicità tipica delle formulazioni precedenti. Il meccanismo d'azione consiste nel legame con l'ergosterolo della struttura fungina con maggiore affinità rispetto al colesterolo umano. In vitro, mostra attività fungicida con un ampio spettro di azione e un rischio minimo di sviluppo di resistenze. L-AmB è somministrato solo per via endovenosa e presenta un volume di distribuzione relativamente elevato con un legame proteico intorno al 95%<sup>43</sup>, consentendo alte concentrazioni tissutali. L-AmB sembra essere eliminato più lentamente rispetto all'amfotericina B convenzionale, presentando quindi un'emivita più lunga, che permette una migliore efficacia con dosi inferiori e meno frequenti. Essendo captato dal sistema reticoloendoteliale, il fegato, i reni e i polmoni rappresentano i depositi principali. La concentrazione nel liquor è circa il 2-4% di quella sierica, sebbene nei bambini possa arrivare fino al 90%<sup>44</sup>. La dose standard (3 mg/Kg/die) è in grado di dimostrare un'adeguata penetrazione intra-addominale, in particolare in presenza di infiammazione<sup>45</sup>. Tuttavia, un recente trial ha dimostrato che una dose di 5 mg/Kg in pazienti ad alto rischio di candidiasi invasiva intra-addominale potrebbe prevenire lo sviluppo della malattia nei pazienti critici<sup>46</sup>.



### **4.3 NELLA CANDIDIASI INVASIVA, GLI AZOLI ATTIVI VERSO *CANDIDA SPP.*, COME IL FLUCONAZOLO ED IL VORICONAZOLO, SONO UTILIZZATI PRINCIPALMENTE NEL PAZIENTE NON CRITICO, COME STEP-DOWN THERAPY E NEL TRATTAMENTO DELLE INFEZIONI OCULARI E DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.**

Gli azoli agiscono inibendo la sintesi dell'ergosterolo, presente sulla parete cellulare fungina. L'attività è principalmente fungistatica, non rendendoli quindi una scelta ottimale nel paziente critico. Fluconazolo è implicato nel trattamento delle infezioni da *Candida spp.*, mentre i triazoli estendono il loro spettro d'azione anche verso le muffe ma hanno attività variabile nei confronti di *Candida spp.*<sup>47</sup>. Generalmente sono contraddistinti da una buona concentrazione tissutale, anche se vi sono differenze peculiari. Ad esempio, fluconazolo ha un'ottima penetrazione a livello addominale e liquorale, voriconazolo nel tessuto polmonare, oculare e cerebrale. Posaconazolo ed isavuconazolo mostrano una minor penetrazione nel SNC, ma presentano una minor frequenza di eventi avversi rispetto alle altre molecole<sup>37</sup>. La tossicità principale di questa classe è epatica, esplicandosi in aumento degli indici di citolisi e/o colestasi, ma sono comuni disturbi visivi in corso di voriconazolo, allungamento o accorciamento del QTc rispettivamente per voriconazolo e isavuconazolo, e significative interazioni farmacologiche per l'inibizione del citocromo P450<sup>48</sup>. Per tali motivi, fluconazolo è classicamente utilizzato come *step-down therapy*, anche orale, per candidemie e candidiasi invasive intra-addominali<sup>28</sup>.

## 5

### **RUOLO DEI PRINCIPALI BIOMARCATORI PER LA DIAGNOSI DI CANDIDIASI INVASIVA (INVASIVE CANDIDA INFECTION, ICI) E RUOLO DEL THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM) ED APPLICAZIONE DEI TARGET PK/PD**

#### **5.1 NEL PAZIENTE IN TERAPIA INTENSIVA CON DIAGNOSI DI CANDIDIASI INVASIVA L'APPLICAZIONE DI UNA STRATEGIA TDM-GUIDATA DURANTE TERAPIA CON FLUCONAZOLO, QUANDO INDICATA, PUÒ ESSERE UTILE A PREVENIRE IL RISCHIO DI AVERE UN TARGET PK/PD SUBOTTIMALE CONNESSO ALLE ALTERAZIONI FISIOPATOLOGICHE.**

Fluconazolo è un farmaco idrofilo ad eliminazione prevalentemente renale che può essere soggetto a significative variazioni nell'esposizione plasmatica a causa delle peculiari condizioni fisiopatologiche nel paziente critico, il che può influire negativamente sul raggiungimento del target PK/PD ottimale<sup>49</sup>.<sup>50</sup> Alcuni studi pre-clinici hanno identificato che il rapporto AUC/MIC (Area Under the Curve/Minimum Inhibitory Concentration) rappresenta il migliore indice farmacodinamico di efficacia per fluconazolo. In particolare, un valore di AUC/MIC > 25-50 è stato associato con effetto antifungino massimale, anche nei confronti di specie di *Candida* che esprimono vari meccanismi di resistenza<sup>51</sup>. In ambito clinico, uno studio retrospettivo condotto su 77 pazienti critici non-neutropenici affetti da candidemia ha dimostrato che il raggiungimento di un rapporto AUC/MIC > 55.2 si associava in modo statisticamente significativo a una maggiore probabilità di sopravvivenza (p=0.008)<sup>52</sup>. In pazienti trapiantati di fegato, è stato dimostrato che la penetrazione di fluconazolo sia a livello peritoneale che a livello biliare risulta essere molto buona e sufficiente al raggiungimento del target PK/PD ottimale<sup>53</sup>. Su queste basi, è stata proposta che l'implementazione di una strategia TDM-guidata volta al raggiungimento e al mantenimento di concentrazioni plasmatiche minime di fluconazolo comprese tra 10-20 mg/L possa essere utile al fine di massimizzare il raggiungimento di un target PK/PD ottimale nel paziente critico con ICI a partenza addominale e/o trapiantato di fegato<sup>53,54,55</sup>.

Questa strategia può rivelarsi estremamente utile soprattutto in alcune sottopopolazioni di pazienti critici ad alto rischio di sottoesposizione a dosi standard, quali quelli affetti da obesità patologica o da augmented renal clearance e quelli sottoposti a terapia renale sostitutiva in continuo <sup>56,57</sup>

**5.2 DOSI STANDARD DI ECHINOCANDINE NEL PAZIENTE CRITICO CON CANDIDIASI INVASIVA A PARTENZA ADDOMINALE POSSONO ESPORRE AL RISCHIO DI AVERE ESPOSIZIONI INSUFFICIENTI AL RAGGIUNGIMENTO DI TARGET PK/PD OTTIMALI A LIVELLO DI FLUIDO PERITONEALE, SOPRATTUTTO NEI CONFRONTI DI SPECIE DI *CANDIDA NON-ALBICANS*, RAGION PER CUI UN AGGIUSTAMENTO POSOLOGICO TDM-GUIDATO PUÒ RISULTARE UTILE.**

Le echinocandine sono raccomandate quale terapia di prima scelta per il trattamento delle ICI a partenza addominale da alcune linee-guida internazionali <sup>8,28</sup>. Tuttavia, il loro ruolo in quest'ambito è stato recentemente oggetto di dibattito alla luce di nuove evidenze che hanno dimostrato una ridotta penetrazione nel fluido peritoneale, con conseguente rischio di sottoesposizione e selezione di resistenze in particolare nel paziente critico <sup>33</sup>. Caspofungina, micafungina, ed anidulafungina hanno un'azione di tipo concentrazione-dipendente, ed il rapporto fAUC/MIC è risultato essere il migliore indice farmacodinamico di efficacia sia in studi preclinici che clinici (> 20 nei confronti di *C. albicans*, > 7 nei confronti di *C. glabrata* e *C. parapsilosis*). Alcuni studi clinici hanno documentato che le concentrazioni di picco e i valori di AUC delle tre diverse echinocandine possono essere significativamente ridotti nel paziente critico rispetto a quelli riscontrati nel paziente non critico e nel volontario sano <sup>58,59</sup>. Altri studi hanno dimostrato che in pazienti con ICI a partenza addominale, la penetrazione di caspofungina, anidulafungina, e micafungina è piuttosto limitata a livello del liquido ascitico, il che non consente di raggiungere target PK/PD ottimali nel sito di infezione addominale e potrebbe favorire la selezione di ceppi resistenti <sup>60,61,62</sup>. Per queste ragioni, vari studi hanno sottolineato la necessità di utilizzare nel paziente critico affetto da ICI a partenza addominale dosi più elevate di echinocandine, sia da carico che di mantenimento <sup>63,64</sup>. Qualora il TDM non sia disponibile, è particolarmente importante considerare un incremento delle dosi standard come approccio alternativo per massimizzare la probabilità di raggiungere target PK/PD efficaci, riducendo così il rischio di fallimento clinico e di selezione di resistenze. Questa strategia risulta cruciale nei pazienti critici con limitazioni fisiologiche che compromettono l'assorbimento o la distribuzione tissutale, come nei casi di infezioni peritoneali o shock settico <sup>65</sup>

**5.3 NEL PAZIENTE CRITICO CON CANDIDIASI INVASIVA A PARTENZA ADDOMINALE, NON ESISTONO SUFFICIENTI EVIDENZE PER SOSTENERE CHE L'USO DI UNA STRATEGIA TDM-GUIDATA DURANTE TERAPIA CON AMFOTERICINA B LIPOSOMIALE POSSA ESSERE CLINICAMENTE UTILE A MIGLIORARNE L'EFFICACIA E/O LA TOLLERABILITÀ.**

Amfotericina B liposomiale presenta alcune caratteristiche PK/PD dovute alla sua particolare formulazione farmaceutica che la contraddistinguono rispetto a fluconazolo e delle echinocandine nel contesto del paziente critico con ICI a partenza addominale. In particolare, le concentrazioni plasmatiche totali di amfotericina B sono molto più elevate rispetto a quelle osservate con amfotericina B desossicolato, anche dopo normalizzazione delle dosi per chilogrammo di peso corporeo<sup>22</sup>. Inoltre, la clearance prevalentemente non-renale e non-epatica associata a una prolungata emivita di eliminazione la rendono meno soggetta all'impatto delle alterazioni fisiopatologiche che si osservano nel paziente critico <sup>33,51</sup>.



## CONSENSUS STATEMENT

---

Si ritiene che la maggior parte del farmaco circolante sia biologicamente inattiva e che il liposoma agisca come un *reservoir*, fintantochè il farmaco biologicamente attivo non viene rilasciato quando si verifica un contatto diretto con il fungo <sup>66</sup>. Alcuni studi preclinici hanno dimostrato che il raggiungimento di un rapporto  $C_{max}/MIC > 10$  si può associare a un miglior effetto fungicida, ma tuttavia le evidenze cliniche che questo target PK/PD possa associarsi ad una migliore efficacia sono alquanto limitate <sup>51</sup>. Una recente revisione sistematica non ha identificato prove sufficienti a supporto del fatto che una strategia TDM-guidata utilizzando target di  $C_{max}/MIC = 25-50$  e di  $AUC_{24h} < 600$  mg·h/L possano essere utili, rispettivamente, a incrementare l'efficacia e a minimizzare il rischio di nefrotossicità <sup>67</sup>. Pertanto, l'implementazione di una strategia TDM-guidata allo stato attuale non appare essere raccomandabile e/o clinicamente utile per amfotericina B liposomiale. <sup>68</sup>

# BIBLIOGRAFIA

1. K. Fitch et al., The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001.
2. M. Hoenigl, D. A. Enoch, D. Wichmann, D. Wyncoll, and A. Cortegiani, "Exploring European Consensus About the Remaining Treatment Challenges and Subsequent Opportunities to Improve the Management of Invasive Fungal Infection (IFI) in the Intensive Care Unit," *Mycopathologia*, vol. 189, no. 3, Jun. 2024, doi: 10.1007/s11046-024-00852-3.
3. D. O. Thomas-Rüddel, P. Schlattmann, M. Pletz, O. Kurzai, and F. Bloos, "Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients," *Chest*, vol. 161, no. 2, pp. 345–355, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.chest.2021.08.081.
4. Z. Zhang, R. Zhu, Z. Luan, and X. Ma, "Risk of invasive candidiasis with prolonged duration of ICU stay: A systematic review and meta-analysis," Jul. 12, 2020, BMJ Publishing Group. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036452.
5. M. Bassetti et al., "Risk Factors for Intra-Abdominal Candidiasis in Intensive Care Units: Results from EUCANDICU Study," *Infect Dis Ther*, vol. 11, no. 2, pp. 827–840, Apr. 2022, doi: 10.1007/s40121-021-00585-6.
6. A. Cortegiani et al., "Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients," Jan. 16, 2016, John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD004920.pub3.
7. L. Evans et al., "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021," *Crit Care Med*, vol. 49, no. 11, pp. e1063–e1143, Nov. 2021, doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
8. I. Martin-Loeches et al., "ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients," *Intensive Care Med*, vol. 45, no. 6, pp. 789–805, Jun. 2019, doi: 10.1007/s00134-019-05599-w.
9. J.-F. Timsit et al., "Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure," *JAMA*, vol. 316, no. 15, p. 1555, Oct. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.14655.
10. L. Ostrosky-Zeichner et al., "MSG-01: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Caspofungin Prophylaxis Followed by Preemptive Therapy for Invasive Candidiasis in High-Risk Adults in the Critical Care Setting," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 58, no. 9, pp. 1219–1226, May 2014, doi: 10.1093/cid/ciu074.
11. F. Bloos et al., "(1 → 3)-β-d-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial," *Intensive Care Med*, vol. 48, no. 7, pp. 865–875, Jul. 2022, doi: 10.1007/s00134-022-06733-x.
12. S. Bailly et al., "Failure of Empirical Systemic Antifungal Therapy in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 191, no. 10, pp. 1139–1146, May 2015, doi: 10.1164/rccm.201409-1701OC.
13. S. Ohki, N. Shime, T. Kosaka, and N. Fujita, "Impact of host- and early treatment-related factors on mortality in ICU patients with candidemia: a bicentric retrospective observational study," *J Intensive Care*, vol. 8, no. 1, p. 30, Dec. 2020, doi: 10.1186/s40560-020-00450-7.
14. P. Montravers et al., "Antifungal therapy for patients with proven or suspected *Candida* peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units," *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 23, no. 2, pp. 117.e1–117.e8, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.001.
15. S. S. Kanj et al., "Survival Outcome of Empirical Antifungal Therapy and the Value of Early Initiation: A Review of the Last Decade," *Journal of Fungi*, vol. 8, no. 11, p. 1146, Oct. 2022, doi: 10.3390/jof8111146.
16. M. Kollef, S. Micek, N. Hampton, J. A. Doherty, and A. Kumar, "Septic Shock Attributed to *Candida* Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 54, no. 12, pp. 1739–1746, Jun. 2012, doi: 10.1093/cid/cis305.



17. S. Tedeschi et al., "Epidemiology and outcome of candidemia in internal medicine wards: A regional study in Italy," *Eur J Intern Med*, vol. 34, pp. 39–44, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.ejim.2016.08.020.
18. H. Alenazy, A. Alghamdi, R. Pinto, and N. Daneman, "Candida colonization as a predictor of invasive candidiasis in non-neutropenic ICU patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis," *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 102, pp. 357–362, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.092.
19. R. Bruyère et al., "Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic Candida score-based strategy in one medical ICU," *BMC Infect Dis*, vol. 14, no. 1, p. 385, Dec. 2014, doi: 10.1186/1471-2334-14-385.
20. M. Christner et al., "The added value of (1,3)- $\beta$ -D-glucan for the diagnosis of Invasive Candidiasis in ICU patients: a prospective cohort study," *Infection*, vol. 52, no. 1, pp. 73–81, Feb. 2024, doi: 10.1007/s15010-023-02053-4.
21. R. Friedrich, E. Rappold, C. Bogdan, and J. Held, "Comparative Analysis of the Wako  $\beta$ -Glucan Test and the Fungitell Assay for Diagnosis of Candidemia and *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia," *J Clin Microbiol*, vol. 56, no. 9, Sep. 2018, doi: 10.1128/JCM.00464-18.
22. C. León et al., "Contribution of Candida biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions," *Crit Care*, vol. 20, no. 1, p. 149, Dec. 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1324-3.
23. B. Posteraro et al., "(1,3)- $\beta$ -d-Glucan-based antifungal treatment in critically ill adults at high risk of candidaemia: an observational study," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 71, no. 8, pp. 2262–2269, Aug. 2016, doi: 10.1093/jac/dkw112.
24. G. De Pascale et al., "(1,3)- $\beta$ -d-Glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial," *Crit Care*, vol. 24, no. 1, p. 550, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13054-020-03265-y.
25. S. Carelli et al., "Prognostic value of serial (1,3)- $\beta$ -d-glucan measurements in ICU patients with invasive candidiasis," *Crit Care*, vol. 28, no. 1, p. 236, Jul. 2024, doi: 10.1186/s13054-024-05022-x.
26. M. Bassetti et al., "A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality," *Intensive Care Med*, vol. 40, no. 6, pp. 839–845, Jun. 2014, doi: 10.1007/s00134-014-3310-z.
27. C. Logan, I. Martin-Loeches, and T. Bicanic, "Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions," *Intensive Care Med*, vol. 46, no. 11, pp. 2001–2014, Nov. 2020, doi: 10.1007/s00134-020-06240-x.
28. K. C. A. Pappas PG Andes DR Clancy CJ Marr KA Ostrosky-Zeichner L et al., "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America.," *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, vol. 62, no. 4, pp. e1–50, 2016, doi: 10.1093/cid/civ933.
29. D. R. Andes 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*, vol. 54, no. 8, pp. 1110–1122, Apr. 2012, doi: 10.1093/cid/cis021.
30. S. Keane, P. Geoghegan, P. Pova, S. Nseir, A. Rodriguez, and I. Martin-Loeches, "Systematic review on the first line treatment of amphotericin B in critically ill adults with candidemia or invasive candidiasis," *Expert Rev Anti Infect Ther*, vol. 16, no. 11, pp. 839–847, Nov. 2018, doi: 10.1080/14787210.2018.1528872.
31. K. Jaffal et al., "De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive Candida infection: incidence, associated factors, and safety," *Ann Intensive Care*, vol. 8, no. 1, p. 49, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13613-018-0392-8.
32. F. Pea, "Current pharmacological concepts for wise use of echinocandins in the treatment of Candida infections in septic critically ill patients," *Expert Rev Anti Infect Ther*, vol. 11, no. 10, pp. 989–997, Oct. 2013, doi: 10.1586/14787210.2013.836058.

33. E. Maseda et al., "Critical appraisal beyond clinical guidelines for intraabdominal candidiasis," *Crit Care*, vol. 27, no. 1, p. 382, Oct. 2023, doi: 10.1186/s13054-023-04673-6.
34. N. Garbez et al., "Caspofungin Population Pharmacokinetic Analysis in Plasma and Peritoneal Fluid in Septic Patients with Intra-Abdominal Infections: A Prospective Cohort Study," *Clin Pharmacokinet*, vol. 61, no. 5, pp. 673–686, May 2022, doi: 10.1007/s40262-021-01062-6.
35. A.-G. Märtson et al., "Caspofungin Weight-Based Dosing Supported by a Population Pharmacokinetic Model in Critically Ill Patients," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 64, no. 9, Aug. 2020, doi: 10.1128/AAC.00905-20.
36. M. Albert et al., "Candida in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study)," *Intensive Care Med*, vol. 40, no. 9, pp. 1313–1322, Sep. 2014, doi: 10.1007/s00134-014-3352-2.
37. T. P. F. Felton T Hope WW, "Tissue penetration of antifungal agents.," *Clin Microbiol Rev*, vol. 27, no. 1, pp. 68–88, 2014, doi: 10.1128/CMR.00046-13.
38. T. P. Nguyen KT Hoang BT Cheng S Hao B Nguyen MH Clancy CJ, "Anidulafungin is fungicidal and exerts a variety of postantifungal effects against *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei* isolates.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 53, no. 8, pp. 3347–52, 2009, doi: 10.1128/AAC.01480-08.
39. S. P. Bellmann R, "Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients.," *Infection*, vol. 45, no. 6, pp. 737–779, 2017, doi: 10.1007/s15010-017-1042-z.
40. O. V Sandison T Lee J Thye D, "Safety and Pharmacokinetics of CD101 IV, a Novel Echinocandin, in Healthy Adults.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 61, no. 2, pp. e01627-16, 2017, doi: 10.1128/AAC.01627-16.
41. S. A. Thompson GR Skoutelis A et al., "Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial.," *Clin Infect Dis*, vol. 73, no. 11, pp. e3647–e3655, 2021, doi: 10.1093/cid/ciaa1380.
42. S. A. Thompson GR 3rd Cornely OA et al., "Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial.," *Lancet*, vol. 401, no. 10370, pp. 49–59, 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(22)02324-8.
43. K. B. Heinemann V Debus A Wachholz K Jehn U, "Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B (AmBisome) versus other lipid-based formulations.," *Bone Marrow Transplant*, vol. 14, no. Suppl 5, pp. S8-9, 1994.
44. K. L. Tollemar J Ringdén O, "Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children.," *Clin Microbiol Infect*, vol. 7, no. Suppl 2, pp. 68–79, 2001, doi: 10.1111/j.1469-0691.2001.tb00012.x.
45. B.-W. R. Weiler S Dunzendorfer S Joannidis M Bellmann R, "Levels of amphotericin B lipid formulations in ascites.," *J Antimicrob Chemother*, vol. 62, no. 5, pp. 1163–4, 2008, doi: 10.1093/jac/dkn306.
46. B. M. Rinaldi M Bonazzetti C Caroccia N Gatti M Tazza B et al., "Tolerability of pulsed high-dose L-AmB as pre-emptive therapy in patients at high risk for intra-abdominal candidiasis: A phase 2 study (LAMBDA study).," *Int J Antimicrob Agents*, vol. 62, no. 6, p. 106998, 2023, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106998.
47. R. E. Lewis, "Current concepts in antifungal pharmacology.," *Mayo Clin Proc*, vol. 86, no. 8, pp. 805–17, 2011, doi: 10.4065/mcp.2011.0247.
48. C. P. L. Benitez LL, "Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents.," *Drugs*, vol. 79, no. 8, pp. 833–853, 2019, doi: 10.1007/s40265-019-01127-8.
49. P. S. L. Sinnollareddy M Roberts MS et al., "Pharmacokinetic evaluation of fluconazole in critically ill patients.," *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, vol. 7, pp. 1431–40, 2011.



## CONSENSUS STATEMENT

50. F. Pea, "Plasma pharmacokinetics of antimicrobial agents in critically ill patients.," *Curr Clin Pharmacol*, vol. 8, no. 1, pp. 5–12, Feb. 2013.
51. F. Pea, "From bench to bedside: Perspectives on the utility of pharmacokinetics/pharmacodynamics in predicting the efficacy of antifungals in invasive candidiasis.," *Mycoses*, vol. 63, pp. 854–8, 2020.
52. T. R. S. Pai MP Garey KW, "Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 51, pp. 35–9, 2007.
53. R. E. Pea F Cojutti P et al., "Intra-abdominal penetration and pharmacodynamic exposure to fluconazole in three liver transplant patients with deep-seated candidiasis.," *J Antimicrob Chemother*, vol. 69, pp. 2585–6, 2014.
54. C. P. G. Gatti M Bartoletti M et al., "Expert clinical pharmacological advice may make an antimicrobial TDM program for emerging candidates more clinically useful in tailoring therapy of critically ill patients.," *Crit Care*, vol. 26, p. 178, 2022.
55. A. J. C. Abdul-Aziz MH Bassetti M et al., "Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper.," *Intensive Care Med*, vol. 46, pp. 1127–53, 2020.
56. R. C. Novy E Roberts JA et al., "Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for antifungal therapy optimisation in the treatment of intra-abdominal candidiasis.," *Crit Care*, vol. 27, p. 449, 2023.
57. de L. D. W. Mulwijk EW Schouten JA et al., "Suboptimal Dosing of Fluconazole in Critically Ill Patients: Time To Rethink Dosing.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 64, p. N/A, 2020.
58. R. J. A. Sinnollareddy MG Lipman J et al., "Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study.," *Crit Care*, vol. 19, p. 33, 2015.
59. A. O. Mainas E Siopi M et al., "Comparative pharmacokinetics of the three echinocandins in ICU patients.," *J Antimicrob Chemother*, vol. 75, pp. 2969–76, 2020.
60. E. P. Welte R Lorenz I et al., "Anidulafungin Pharmacokinetics in Ascites Fluid and Pleural Effusion of Critically Ill Patients.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 62, p. N/A, 2018.
61. N. M. H. Shields RK Press EG et al., "Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, pp. 7601–5, 2014.
62. O. H. Welte R Gasperetti T et al., "Pharmacokinetics and Antifungal Activity of Echinocandins in Ascites Fluid of Critically Ill Patients.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 65, p. e0256520, 2021.
63. G.-V. E. Bailly S Lê MP et al., "Impact of Loading Dose of Caspofungin in Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment for Severe Candidiasis Infections in Patients in Intensive Care Units: the CASPOLOAD Study.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 64, p. N/A, 2020.
64. V. A. van der Elst KC Zijlstra JG et al., "Low Caspofungin Exposure in Patients in Intensive Care Units.," *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 61, p. N/A, 2017.
65. T. C. Sartelli M Coccolini F et al., "Management of intra-abdominal infections: recommendations by the Italian council for the optimization of antimicrobial use.," *World J Emerg Surg*, vol. 19, p. 23, 2024.
66. B. T. Stone NR Salim R et al., "Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A Review of the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Experience and Future Directions.," *Drugs*, vol. 76, pp. 485–500, 2016.
67. Y. C. Y. Lai T Rockliff B et al., "Therapeutic drug monitoring of liposomal amphotericin B in children. Are we there yet? A systematic review.," *J Antimicrob Chemother*, vol. 79, pp. 703–11, 2024.
68. O. A. Cornely et al., "Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM," *Lancet Infect Dis*, Feb. 2025, doi: 10.1016/S1473-3099(24)00749-7.

## ALLEGATO 1 - votazione statement e razionali

Rispondente	Statement 1.1 I fattori di rischio per infezioni invasive da Candida sono aspecifici e comuni alla maggioranza dei pazienti critici in Terapia Intensiva.	Statement 1.2 I fattori di rischio possono essere utilizzati nella valutazione complessiva clinica mirata a stabilire l'appropriatezza dell'inizio di una terapia empirica antifungina nel sospetto di una candidiasi invasiva.	Se voti tra 1 e 6 inserisci i commenti	Statement 2.1 La terapia empirica antifungina dovrebbe essere considerata tempestivamente nei pazienti ad alto rischio di candidiasi invasiva in terapia intensiva, per migliorare gli esiti clinici e prevenire il peggioramento dell'infezione.	Statement 2.2 Dovrebbero essere considerati ad alto rischio pazienti critici che presentano fattori di rischio elevato, come l'uso di antibiotici ad ampio spettro, cateteri venosi centrali e nutrizione parenterale totale. La colonizzazione da Candida spp. rappresenta un importante fattore di rischio e richiede un monitoraggio e una gestione attenta.	Statement 2.3 Il valore clinico del test beta-D-glucano (BDG) per l'inizio di terapia empirica antifungina è limitato a casi con livelli molto elevati di BDG, e il suo utilizzo come guida standard per tutti i pazienti in terapia intensiva richiede ulteriori studi.	Se hai votato tra 1 e 6 inserisci commenti
1#	9	7		8	9	5	Sono tendenzialmente d'accordo con lo statement 2.3, ma credo che andrebbe stressato maggiormente il concetto di alto valore predittivo negativo del test, ergo di utilizzare il BDG per sospensione della terapia (se negativo) più che soffermarsi sul concetto di introdurre una terapia se è elevato
2#	9	9		9	9	9	
3#	9	7		3	6	5	2.1 non ci sono dimostrazioni di reale efficacia della terapia empirica precoce nei trial prospettici. 2.2 L'aspecificità del FR ne rende difficile l'utilizzo come fattore discriminante rispetto alla decisione terapeutica 3.3 Non ci son lavori che correlino il valore di BDG con il rischio di malattia. Lo studio CANDI-NET ha dimostrato che l'utilizzo di BDG come fattore predittivo positivo non è cost-effective. Di contro almeno due studi ne hanno decretato il valore come fattore predittivo negativo.
4#	8	8		9	9	8	
5#	9	9		9	9	9	
6#	9	9		9	9	9	
7#	8	9		9	9	9	
8#	8	8		9	9	8	
9#	8	8		9	8	9	
10#	8	8		5	7	4	Lo statement sulla terapia empirica lo focalizzerei nei pazienti in shock settico Aggiungerei nello statement del BG, il suo utilizzo come strumento di interruzione precocedella terapia, credo questo sia molto importante
11#	8	9	9	9	9	8	
12#	8	8		9	8	9	
MINIMO	8	7		3	6	4	
PRIMO QUARTILE 1	8	8		8,75	8	7,25	
MEDIANA	8	8		9	9	8,5	
TERZO QUARTILE 3	9	9		9	9	9	
MASSIMO	9	9		9	9	9	
MEDIA	8,416666667	8,25		8,083333333	8,416666667	7,666666667	
% AGREEMENT	100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)		83,3% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	75% (IQR 7-9)	



## CONSENSUS STATEMENT

Rispondente	Statement 3.1 Nei pazienti in sepsi e shock settico, il trattamento antifungino empirico o mirato dovrebbe essere basato sui farmaci a più ampio spettro e a maggiore azione fungicida (i.e. echinocandine ed amfotericina B liposomiale). Dopo stabilizzazione del quadro clinico e dimostrazione della sensibilità in vitro, è appropriata la de-escalation con azoli.11:020	Statement 3.2 Nel trattamento delle candidiasi invasive con coinvolgimento di 'santuari farmacologici' (i.e. peritoniti, endoftalmiti, meningoencefaliti, cistopieliti, infezioni di 'device'), le capacità di concentrazione nel sito target (i.e. azoli ed amfotericina B liposomiale) e l'attività anti-biofilm (i.e. echinocandine ed amfotericina B liposomiale) sono gli elementi determinanti la scelta del trattamento più appropriato.	Se hai votato tra 1 e 6 inserisci nei commenti la motivazione	Statement 4.1 Le echinocandine, quali caspofungina, micafungina, anidulafungina e la più recentemente introdotta rezafungina, presentano attività fungicida verso Candida spp. e sono utilizzate come trattamento di prima linea della candidiasi invasiva. La penetrazione di questi farmaci è scarsa a livello oculare, urinario e del SNC e non del tutto chiarita a livello peritoneale.	Statement 4.2 L'amfotericina B liposomiale (L-AmB) possiede un'attività fungicida ad ampio spettro, che comprende Candida spp. Nel trattamento della candidiasi invasiva, L-AmB è utilizzata nel paziente critico e nella candidiasi intra-addominale come alternativa alle echinocandine.	Statement 4.3 Nella candidiasi invasiva, gli azoli attivi verso Candida spp., come il fluconazolo ed il voriconazolo, sono utilizzati principalmente nel paziente non critico, come step-down therapy e nel trattamento delle infezioni oculari e del sistema nervoso centrale.	Altro (specificare)
1#	9	9		9	9	9	
2#	9	9		9	9	9	
3#	8	8		8	8	8	
4#	9	9		9	8	7	
5#	9	9		9	9	9	
6#	9	9		9	9	9	
7#	9	9		9	8	9	
8#	8	9		8	9	9	
9#	9	9		9	9	9	
10#	9	9		8	8	8	
11#	9	9		9	9	9	
12#	9	9		9	9	9	
MINIMO	8	8		8	8	7	
PRIMO QUARTILE 1	9	9		8,75	8	8,75	
MEDIANA	9	9		9	9	9	
TERZO QUARTILE 3	9	9		9	9	9	
MASSIMO	9	9		9	9	9	
MEDIA	8,833333333	8,916666667		8,75	8,666666667	8,666666667	
% AGREEMENT	100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)		100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	

## CANDIDIASI INVASIVA E NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Rispondente	Statement 5.1 Nel paziente critico con diagnosi di ICI, l'applicazione di una strategia TDM-guidata durante terapia con fluconazolo può essere utile a prevenire il rischio di avere un target PK/PD subottimale connesso alle alterazioni fisiopatologiche.	Statement 5.2 Dosi standard di echinocandine nel paziente critico con ICI a partenza addominale possono esporre al rischio di avere esposizioni insufficienti al raggiungimento di target PK/PD ottimali a livello di fluido peritoneale, soprattutto nei confronti di specie di Candida non-albicans, ragion per cui un aggiustamento posologico TDM-guidato può risultare utile.	Statement 5.3 Nel paziente critico con ICI a partenza addominale, non esistono sufficienti evidenze per sostenere che l'uso di una strategia TDM-guidata durante terapia con amfotericina B liposomiale possa essere clinicamente utile a migliorarne l'efficacia e/o la tollerabilità.	Altro (specificare)
1#	9	9	9	
2#	9	9	9	
3#	9	9	9	
4#	8	8	9	
5#	9	8	8	
6#	9	9	9	
7#	9	9	9	
8#	8	8	8	
9#	9	9	9	
10#	7	6	7	Aggiungerei una nota sulla necessità di incrementare le dosi di echinocandine, se TDM non e' disponibile
11#	9	9	7	
12#	9	9	9	
MINIMO	7	6	7	
PRIMO QUARTILE 1	8,75	8	8	
MEDIANA	9	9	9	
TERZO QUARTILE 3	9	9	9	
MASSIMO	9	9	9	
MEDIA	8,66666667	8,5	8,5	
% AGREEMENT	100% (IQR 7-9)	91,6% (IQR 7-9)	100% (IQR 7-9)	



**SIAARTI**  
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

Via del Viminale 43, 00184 Roma  
ricerca@siaarti.it | 06-4452816

**Con il contributo non condizionante di Mundipharma**