

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA



“Evoluzione e adattamento delle strategie di sorveglianza *Candida auris*: dall’outbreak al controllo. L’esperienza dell’IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova dal 2020 al 2026”

Relatore:

Prof. Andrea Orsi

Correlatore:

Dott. Riccardo Ricci

Candidata:

Caterina Roascio

Anno accademico 2025-2026

SOMMARIO

INTRODUZIONE	1
 CAPITOLO 1 → INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA (ICA):.....	2
Definizione.....	2
Epidemiologia	3
Fattori di rischio	5
Eziologia	6
Misure preventive	8
Sorveglianza.....	10
 CAPITOLO 2 → CANDIDA AURIS:	12
Le origini di <i>Candida auris</i>	12
Caratteristiche microbiologiche	13
Patogenesi	16
Epidemiologia	17
Manifestazioni cliniche	19
Diagnosi	20
Il problema della farmaco-resistenza	21
Prevenzione e sorveglianza.....	22
Cenni di terapia	24
Protocollo di gestione della colonizzazione ed infezione da <i>Candida auris</i> del 2022	25
 CAPITOLO 3 → PARTE SPERIMENTALE:	30
Introduzione	30
Obiettivi dello studio.....	30

Materiali e metodi	31
Risultati	34
Nuovo protocollo del 2026 e differenze con quello precedente del 2022	43
Discussione dei risultati	48
Conclusioni	50
 BIBLIOGRAFIA	 52

INTRODUZIONE

Con questa tesi ci si pone l'obiettivo di andare ad analizzare la situazione epidemiologica inerente all'infezione da *Candida auris* nei pazienti ricoverati presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova dal 2020 al 2026, argomento che rientra nell'ambito delle infezioni correlate all'assistenza (ICA). Questo studio è un ulteriore tassello che continua un lavoro già iniziato negli anni precedenti e grazie al quale sono state messe in atto procedure e precauzioni tali da limitare nel tempo il numero di nuovi casi, riducendo la mortalità correlata in questi soggetti spesso fragili e riducendo in generale il contagio in loco.

La necessità di tutto ciò nasce da un focolaio di *Candida auris* riscontrato in questo ospedale nel 2020, che ha dato dunque il via all'attenta analisi della situazione con la messa a punto e l'attuazione di un protocollo capace di evitare il propagarsi di tale epidemia. Questa condizione verificatasi al San Martino non è da considerarsi purtroppo come un caso isolato, bensì la *Candida auris* ha ultimamente generato in contesti analoghi problemi e preoccupazioni in molte parti del mondo.

Per contenere l'outbreak epidemico è stato inoltre necessario effettuare un monitoraggio periodico dei nuovi casi ed è proprio in tale contesto che si colloca anche questa tesi. Basandosi sugli ultimi dati raccolti, che vedremo essere incoraggianti, è stato allora possibile di recente rendere operativo un nuovo protocollo, meno stringente rispetto al precedente ma comunque rigoroso, essendo (in merito al lavoro fatto in precedenza) calato il livello di emergenza.

1) INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA (ICA)

DEFINIZIONE

Le infezioni correlate all'assistenza sono infezioni che vengono acquisite in generale in un qualsiasi luogo di cura. Queste malattie, che possono essere causate da batteri o funghi o virus o altri patogeni meno comuni, non devono nel soggetto essere dunque né clinicamente manifeste né in incubazione al momento del ricovero o comunque prima di entrare nella struttura sanitaria¹ e si possono presentare tra l'altro anche dopo la dimissione (ciò dipende dal tempo di incubazione del patogeno e dalla durata del soggiorno ospedaliero): la maggior parte di esse si manifesta dopo almeno 48 ore dall'inizio della degenza².

In passato si parlava di “infezioni ospedaliere” o “nosocomiali” in quanto ci si riferiva esclusivamente a quelle che venivano acquisite durante la permanenza del paziente in ambiente ospedaliero. Successivamente la definizione è stata invece cambiata poiché si è visto un progressivo aumento dei luoghi di cura extra-ospedalieri con necessità di ampliare il concetto di assistenza sanitaria e sociosanitaria. Si è allora deciso di includervi pure tutte le infezioni che vengono contratte a seguito non solo della permanenza ma persino del semplice passaggio o visita in una qualsiasi struttura che sia correlata alla cura delle persone (ad esempio ambulatori, centri di dialisi, lungodegenze, assistenza domiciliare, RSA ecc.)¹. Inoltre, non solo i pazienti possono essere affetti da ICA, bensì anche il personale sanitario che lavora in queste strutture (medici, infermieri, OSS, addetti alle pulizie ecc.) e qui vi può contrarre dunque un'infezione professionale², piuttosto che i parenti o più in generale i visitatori che accompagnano e vanno a trovare i pazienti stessi. Tuttavia esistono ancora pochi dati in merito alle ICA contratte al di fuori degli ambienti prettamente ospedalieri perché alle volte manca purtroppo proprio la cultura della prevenzione e del controllo delle infezioni in questi contesti: pensiamo ad esempio alle infezioni respiratorie che magari si possono acquisire aspettando in strutture ambulatoriali sovraffollate nei Paesi in via di sviluppo, dove è più facile che ci sia scarsità di risorse da investire nei sistemi di prevenzione e sorveglianza; un altro potenziale scenario sono poi le case di riposo per anziani nei Paesi ad alto reddito, dove si ritiene che i residenti di queste strutture sviluppino all'anno in media da una a tre infezioni soprattutto del tratto urinario e respiratorio².

Le ICA sono tra gli eventi avversi che più frequentemente si verificano nel contesto dell'ambiente sanitario³ e sono un problema sotto diversi punti di vista: intanto purtroppo nessun Paese può reputarsi esente da questo tipo di infezioni⁴ e per di più spesso sono

sostenute da germi multiresistenti, capaci cioè di resistere alle terapie messe in atto per contrastarli. Sono perciò difficili da trattare e vengono considerate il principale motore della resistenza antimicrobica (AMR); in caso di microrganismi farmaco-resistenti la mortalità è maggiore di almeno due o tre volte rispetto alle patologie sostenute da microrganismi sensibili agli antimicrobici.³ Tra le infezioni più gravi si possono menzionare quelle correlate a dispositivi medici come cateteri e ventilatori, che possono rapidamente evolvere in sepsi con esiti spesso fatali⁵. Infatti, in caso di sepsi associata all'assistenza sanitaria un malato su quattro va incontro a decesso e se si considerano quelle che si verificano in terapia intensiva addirittura il 52,3% (quindi oltre la metà dei pazienti) purtroppo muore:³ questo perché maggiore è la gravità e la fragilità del soggetto, maggiore sarà il rischio di contrarre infezioni gravi e di andare incontro ad exitus⁴. Quindi le ICA sono purtroppo causa di morti premature, ma pure di disabilità a lungo termine, prolungamento della durata di degenza⁶, sofferenze nei pazienti affetti e nei familiari degli stessi (si pensi anche al forte impatto psicologico che può conseguire a queste situazioni) e di un carico economico per il sistema sanitario notevole³ correlato per l'appunto all'aumento della durata di degenza con quindi impiego di personale sanitario e necessità di ulteriori farmaci ed indagini diagnostiche e/o strumentali⁵.

Tutto ciò risulta essere un problema difficile da affrontare, soprattutto nei Paesi a medio e basso reddito, dove le risorse disponibili da investire in questo campo sono spesso molto scarse³.

EPIDEMIOLOGIA

Le infezioni correlate all'assistenza, come già accennato, interessano tutti i Paesi del mondo, con però alcune differenze: in Quelli ad alto reddito le ICA sono infatti maggiormente associate ad infezioni delle vie urinarie o respiratorie² e alle nuove tecnologie sanitarie (quali interventi mini-invasivi, tecniche endoscopiche ecc.), che permettono d'intervenire persino su soggetti in gravi condizioni cliniche e riducono lo stress fisico del paziente ma portano ad un aumentato rischio d'ingresso di microrganismi in sedi corporee normalmente sterili (vista l'introduzione di dispositivi invasivi)⁷; nei Paesi a medio e basso reddito sono invece soprattutto correlate ad infezioni del sito chirurgico (che interessano fino ad un terzo dei pazienti operati) ed alle scarse risorse economiche disponibili da investire nei programmi di prevenzione e sorveglianza. È proprio anche per quest'ultimo punto che purtroppo non sempre si riesce ad avere dati completi sull'effettivo numero di casi o quanto meno si rischia di ottenere delle sottostime, in particolar modo dunque ciò accade nei Paesi in via di sviluppo

(soprattutto Africa e Pacifico Occidentale), nonostante tuttavia a volte manchino informazioni pure di Quelli a più alto reddito (quali Europa ed America)².

La prevalenza delle ICA cambia in base al luogo preso in considerazione ed al metodo di studio utilizzato per effettuare le valutazioni (ad esempio è di solito più alta negli studi di maggiore qualità²); tuttavia, risulta essere tendenzialmente superiore nei Paesi in via di sviluppo: si stima infatti che su cento pazienti ricoverati negli ospedali per acuti, circa sette di questi nei Paesi ad alto reddito e quindici in Quelli a medio/basso reddito svilupperanno un'infezione associata all'assistenza. Inoltre, prendendo a riferimento i soggetti in terapia intensiva la situazione è ancora più critica: circa il 30% acquisirà un'ICA, incidenza che aumenta da due a venti volte se si considerano poi i Paesi a medio o basso reddito. Riguardo alla sepsi addirittura circa un quarto dei casi totali rientra nelle ICA e se si considerano le sepsi con disfunzione d'organo in pazienti ricoverati in terapia intensiva, quelle etichettabili come ICA sono quasi la metà dei casi totali³. La situazione inoltre deve essere particolarmente attenzionata nel caso di neonati⁴, ma anche di pazienti ustionati o trapiantati².

Le ICA sono collocate al terzo posto tra gli eventi avversi a livello globale⁵. Si stima che nel mondo ci siano all'anno circa 136 milioni di ICA resistenti agli antibiotici e che quasi 3,5 milioni di persone all'anno possano andare incontro ad exitus a causa di queste infezioni: è un dato allarmante, basti pensare che è una cifra 4,4 volte maggiore rispetto al numero di decessi avvenuti nel 2021 per l'AIDS e le altre malattie sessualmente trasmissibili³.

In Europa ogni anno le ICA provocano circa 16 milioni di giornate aggiuntive di degenza, 37 mila decessi effettivamente dovuti a queste infezioni e 100 mila decessi in cui invece tali infezioni sono una concausa. In ordine decrescente di frequenza troviamo: infezioni del basso tratto respiratorio, infezioni del sangue, infezioni delle vie urinarie, COVID-19 ed infine le infezioni del sito chirurgico⁶ (anche se la percentuale di queste in realtà varia a seconda del diverso tipo di procedura chirurgica⁷).

In base all'ultimo studio di prevalenza sulle ICA (condotto nel novembre 2022), in Italia si considera che l'8,8% circa dei pazienti sia affetto da una di queste infezioni, con il seguente ordine decrescente di frequenza: infezioni delle vie respiratorie, batteriemie, infezioni delle vie urinarie, COVID-19 ed infezioni del sito chirurgico, ricalcando quindi il trend europeo⁶. La prevalenza varia a seconda di alcune caratteristiche come le dimensioni dell'ospedale, il reparto del ricovero, la gravità delle condizioni cliniche di base del paziente, i tempi di

degenza, l'esposizione a dispositivi invasivi; da tenere pure in considerazione è il fatto che ad oggi si presta assistenza a soggetti sempre più spesso molto fragili già in partenza (es. grandi anziani pluripatologici o immunocompromessi portatori di device) e dunque è più facile avere necessità di ricovero in terapia intensiva ed uso di antimicrobici ad ampio spettro, tutti fattori di rischio per le ICA⁸.

FATTORI DI RISCHIO

Per le infezioni correlate all'assistenza i principali fattori di rischio sono: l'utilizzo di dispositivi invasivi (in primis il catetere vescicale, oltre a quelli venosi, i ventilatori ecc.), l'età avanzata, la necessità di ricoverare il paziente in terapia intensiva, una degenza ospedaliera superiore ai sette giorni, interventi chirurgici (soprattutto quelli più lunghi e complessi⁶), stati di immunocompromissione, la gravità clinica del paziente (basandosi sullo score di McCabe-Jackson), compromissione funzionale, coma², il sesso maschile, comorbidità (come neoplasie, diabete, obesità, febbre elevata al momento del ricovero ecc.), traumi e ustioni¹, permanenza in strutture per la riabilitazione, le lungodegenze⁸ ed un'insufficiente utilizzo delle norme igieniche nel contesto sanitario (es. inadeguato consumo di soluzione idroalcolica negli ospedali per igienizzare le mani)⁷.

Altri fattori di rischio da prendere in considerazione (soprattutto in Paesi a più basso reddito) sono poi la mancanza d'acqua, la carenza di servizi igienico-sanitari e di misure di igiene ambientale³, una minore qualità dell'assistenza, malnutrizione, età inferiore a un anno, basso peso alla nascita, nutrizione parenterale, apparecchiature mediche inadeguate e forniture di materiale sanitario insufficienti².

Una protagonista tra questi fattori di rischio che non può essere dimenticata è la resistenza agli antimicrobici la quale si sta diffondendo in sempre più germi, a seguito anche del fatto che purtroppo spesso gli antibiotici non vengono somministrati in modo adeguato, lasciando la possibilità ai patogeni di sviluppare strategie per sopravvivere pure in presenza degli stessi⁶. Altri motivi di questa importante farmaco-resistenza sono lo stato immunitario compromesso del paziente, la rottura delle barriere fisiologiche (come ad esempio in caso di traumi piuttosto che interventi chirurgici ecc.) e la forte medicalizzazione cui soventi questi malati vanno incontro⁸.

Quindi, per ottenere dei risultati nel controllo e nella prevenzione delle infezioni è necessario come prima cosa individuare i pazienti potenzialmente a rischio di contrarle. A questo proposito, nel 1978 Freeman e McGowan costruirono un modello predittivo per il rischio di

ICA, basato principalmente su: caratteristiche del paziente (es. età, sesso, etnia), comorbidità, necessità di ricovero d'emergenza e di procedure invasive. Successivamente Webster e Bowell inclusero nel loro modello di rischio fattori globali, locali e farmaci, oltre alle malattie sottostanti ed ai dispositivi invasivi. Recentemente grazie a Chang et al. i fattori di rischio sono stati raggruppati in quattro categorie: aspetti demografici, condizione clinica, procedure e farmaci⁹.

EZIOLOGIA

Le infezioni che si contraggono in ambiente sanitario possono rimanere confinate in queste strutture oppure possono anche diffondersi poi nella comunità⁴. Tra le principali si considerano: infezioni delle vie urinarie correlate a catetere vescicale (CAUTI), polmoniti correlate alla ventilazione meccanica (VAP) e polmoniti nosocomiali (HAP), infezioni correlate a procedure endoscopiche, infezioni correlate a cateteri vascolari periferici o centrali, infezioni correlate al ricovero in terapia intensiva, infezioni del sito chirurgico (ISC o SSI), infezioni da *Clostridioides difficile* correlate all'uso di antibiotici ed infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)¹.

Le ICA posso essere esogene od endogene:

- quelle endogene sono dovute a microrganismi che colonizzano normalmente alcuni nostri distretti corporei (senza essere patogeni a questo livello) ma diventano invasivi in determinate condizioni favorevoli oppure spostandosi in altre sedi di base sterili, dove vanno a generare malattia;
- quelle esogene sono invece dovute al passaggio di germi dall'ambiente esterno al corpo del paziente e sono le più frequenti. La trasmissione qui avviene attraverso contaminazione di attrezzature per la cura del paziente, dispositivi medici, operatori sanitari, visitatori e dell'ambiente sanitario².

Quindi, più in generale, queste infezioni possono essere trasmesse tramite contatto diretto da persona a persona (ad esempio attraverso le mani o contatto di sangue/fluidi biologici infetti), per via aerea (es. goccioline di saliva emesse mentre si parla, microrganismi molto piccoli che rimangono sospesi nell'aria per lunghi periodi, starnuti, colpi di tosse), per via indiretta con oggetti contaminati che fungono da veicoli (siano essi di carattere sanitario o di uso comune)⁶ ma anche attraverso cibi o acqua o liquidi di infusione contaminati e che possono trasmettere la malattia ad un grande numero di persone. Comunque sia, affinché

avvenga l'infezione sono sempre necessari tre elementi fondamentali: una fonte di patogeni, un paziente suscettibile e un mezzo di trasmissione che permetta al patogeno di infettare il paziente¹.

Un'altra distinzione importante da tenere a mente è quella tra: l'infezione vera e propria cioè quando la presenza del patogeno in quel sito specifico determina malattia, la colonizzazione dove la presenza del germe in quella sede invece non dà patologia alcuna e la contaminazione dove si ha il riscontro di microrganismi in campioni in cui non dovrebbero esserci ma che comunque di nuovo non è associabile a malattia (ad esempio perché potrebbe esserci stata una contaminazione durante il prelievo del campione o la sua successiva analisi in laboratorio)².

I patogeni coinvolti nelle ICA sono stati visti variare nel tempo: fino agli anni '80 i principali germi isolati erano batteri Gram-negativi (come *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) ma successivamente c'è stato un aumento dei Gram-positivi (es. *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp.) e dei miceti (in particolar modo *Candida* spp.). Questo si ritiene essere soprattutto correlato alla pressione selettiva che è stata esercitata dall'antibioticoterapia e da un utilizzo sempre maggiore di presidi sanitari in materiale plastico. Inoltre, più recentemente ancora sono purtroppo cresciuti i casi di altri germi particolarmente aggressivi e farmaco-resistenti quali *Acinetobacter* spp. ed enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE)⁶. Questi patogeni così pericolosi vengono attentamente sorvegliati: in Italia nel 2024 si è ancora registrata una loro elevata farmaco-resistenza, però in alcuni casi specifici è stata per fortuna vista una diminuzione rispetto agli anni precedenti (a dispetto invece dell'*Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina (VRE) che è purtroppo in continuo aumento)⁷.

In ordine di frequenza decrescente i microrganismi isolati in Europa sono: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*⁶, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Nel complesso questi germi rappresentano più del 45% di tutti gli isolamenti e tra l'altro spesso sono multiresistenti¹. Si segnala inoltre una frequenza elevata (del 10%) di infezioni del torrente circolatorio da parte di *Candida*. Riguardo alla frequenza di resistenza degli otto patogeni sotto sorveglianza in Italia, in quanto meritevoli di maggiore attenzione, i dati del 2024 mostrano che:

- *E. coli* → è resistente nel 34,5% dei casi ai fluorochinoloni, nel 27,7% alle cefalosporine di III generazione e nel 15,3% agli aminoglicosidi;

- *K. pneumoniae* → nel 52,9% alle cefalosporine di III generazione, nel 47,7% ai fluorochinoloni, nel 29,9% agli aminoglicosidi e nel 24,0% ai carbapenemi;
- *P. aeruginosa* → nel 20,4% a piperacillina-tazobactam, nel 16,6% a ceftazidime, nel 14,2% ai fluorochinoloni, nel 13,8% ai carbapenemi, nel 6,2% alla tobramicina e nel 2,0% agli aminoglicosidi;
- *S. aureus* → nel 25,7% alla meticillina (MRSA);
- *E. faecium* → nell'89,4% all'ampicillina, nel 67,8% agli aminoglicosidi e nel 34,9% alla vancomicina (VRE);
- *E. faecalis* → nel 36,3% agli aminoglicosidi e in non oltre il 2% alla vancomicina;
- *Streptococcus pneumoniae* → nel 27,4% all'eritromicina e nel 13,3% alla penicillina;
- *Acinetobacter* spp. → nel 75,1% ai fluorochinoloni, nel 74,3% ai carbapenemi e nel 71,0% agli aminoglicosidi¹⁰.

MISURE PREVENTIVE

Il metodo migliore per contrastare le infezioni correlate all'assistenza è cercare di prevenirle, con misure pratiche basate su evidenze scientifiche e prove certe. La prevenzione e il controllo delle infezioni (IPC) in generale sono necessari e fondamentali tanto in situazioni di emergenza quanto in contesti ordinari con l'ottica di raggiungere la copertura sanitaria universale³. Nel caso specifico, si ritiene che il 35-55% di tutte le infezioni associate all'assistenza siano prevenibili attraverso interventi multidisciplinari⁷; secondo alcuni studi addirittura fino al 70% delle ICA potrebbero essere prevenute mettendo in atto maggiori misure di prevenzione e protezione⁴, soprattutto per quelle legate ai cateteri venosi centrali (dove adottando le misure preventive conosciute si potrebbe arrivare ad un tasso praticamente pari a zero)⁹. Un esempio lampante è dato dall'igiene delle mani e dell'ambiente sanitario che insieme possono più che dimezzare la mortalità da infezioni dovute a patogeni multiresistenti e ridurre notevolmente le complicanze a lungo termine⁴.

Con la 77^a Assemblea Mondiale della Sanità nel maggio 2024 è stato adottato da tutti i Paesi un piano d'azione e di monitoraggio delle ICA a livello globale, al fine di raggiungere entro il 2030 degli obiettivi prefissati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)³. I vari Paesi possono dunque fare riferimento a linee guida e raccomandazioni disponibili a tutti per formulare programmi di prevenzione efficaci a livello nazionale e locale. L'OMS ha anche stabilito dei requisiti minimi per l'IPC, ovvero degli standard minimi che ogni Paese dovrebbe avere per poter garantire la protezione minima a tutte le persone sul suolo

nazionale⁴. Attraverso opportuni sistemi di monitoraggio nel 2023-2024 è stato fatto un sondaggio globale dal quale è emerso come solo il 39% dei Paesi avesse programmi IPC adeguati, nonostante un programma nazionale di IPC attivo e funzionante fosse presente nel 71,3% dei Paesi. Come è facile da immaginare, in Quelli a più basso reddito purtroppo attivare questi protocolli ed attuare tali misure risulta essere più complicato ed anche se i programmi IPC a volte sono presenti sfortunatamente è difficile che riescano a funzionare in modo appropriato: principalmente per una carenza di personale formato, di strutture adeguate (ad esempio in molti di questi contesti sanitari mancano i servizi idrici di base oppure i servizi igienici), di laboratori microbiologici a disposizione e di risorse economiche disponibili. Tuttavia è stato notato come dal 2018 al 2024 in generale ci siano stati dei progressi nell'IPC, seppur lenti: di sicuro una maggiore attenzione ai protocolli di prevenzione e controllo delle infezioni è stata posta a livello globale a seguito della pandemia da COVID-19, che ha mostrato in modo chiaro a tutti l'importanza delle misure preventive. Bisogna però tenere alta l'attenzione sull'argomento, facendo in modo che negli anni questo interesse non venga meno (pensiamo anche per esempio alla centralità del tema dell'antibiotico-resistenza) ed i fondi stanziati non vengano riallocati in altri ambiti, rischiando altrimenti di perdere quei miglioramenti ottenuti durante la pandemia³.

Tra le misure che si possono adottare ricordiamo: il corretto uso degli antimicrobici e della profilassi antibiotica, il rispetto dell'asepsi nelle procedure invasive e la riduzione delle procedure diagnostico-terapeutiche non necessarie, la somministrazione delle vaccinazioni raccomandate, l'attività di sorveglianza delle infezioni⁶, la messa in pratica di precauzioni standard e di isolamento, l'adeguato igiene ambientale e le pratiche di igiene delle mani (tra le principali in assoluto), l'uso dei dispositivi di protezione individuale, l'accesso all'acqua potabile ed ai servizi igienico-sanitari, le procedure di sterilizzazione e disinfezione, il corretto smaltimento dei rifiuti infetti, degli aghi ecc. Sicuramente in questo contesto gioca un ruolo fondamentale l'educazione personale (quindi pure le attività di sensibilizzazione della popolazione⁶) e la formazione degli operatori sanitari, ma sono altrettanto necessarie misure d'intervento anche ad un livello superiore per l'organizzazione di questi servizi²: un esempio per tutti è la possibilità di accedere alle risorse idriche ed ai servizi igienico-sanitari di base che fanno parte del cosiddetto WASH (programmi di *Water, Sanitation, Hygiene*) che l'OMS ha indicato come priorità globale per ridurre il rischio di ICA e l'antimicrobico-resistenza⁷. Un intervento invece utile in Italia, come sottolineato da alcuni studi che

mostrano numeri inferiori rispetto alle medie europee, sarebbe aumentare il numero di infermieri, medici ed operatori dedicati al controllo e alla gestione delle ICA⁸.

In Italia, per quanto riguarda la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza, si fa riferimento a due circolari pubblicate dal Ministero della Sanità, ovvero la *circolare ministeriale 52/1985 - Lotta alle infezioni ospedaliere* e la *circolare ministeriale 8/1988 - Lotta alle infezioni ospedaliere: la sorveglianza*. Negli anni sono stati poi emanati diversi documenti in merito alle ICA da parte del Ministero della Salute. Tra l'altro si mette in luce la centralità del tema del controllo delle ICA e dell'antibiotico-resistenza anche nel *Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020* e nel *Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025*. Negli ultimi anni inoltre sono state pubblicate circolari relative alle ICA da *Candida auris* in Italia contenenti i rischi associati, le raccomandazioni di base e le indicazioni operative⁶.

SORVEGLIANZA

Oltre alle misure preventive, nelle infezioni correlate all'assistenza risulta essere altrettanto utile la sorveglianza: il monitoraggio dei nuovi casi permette infatti di identificare le priorità, adeguando e perfezionando nel tempo i programmi IPC. La sorveglianza viene proprio definita come “la raccolta, analisi e interpretazione continua e sistematica dei dati sanitari essenziali per la pianificazione, l'attuazione e la valutazione delle pratiche di sanità pubblica, strettamente integrata con la diffusione tempestiva di questi dati a chi ne ha bisogno”².

La sorveglianza delle ICA è un processo complesso che richiede personale formato, strutture diagnostiche disponibili, risorse da investire e l'utilizzo di criteri standardizzati per uniformare i risultati che si ottengono². A livello mondiale purtroppo solo poco più della metà dei Paesi presentano un sistema di monitoraggio delle ICA e pure in questo caso Quelli a basso reddito sono i più svantaggiati e meno sorvegliati³. L'OMS pubblica periodicamente i dati raccolti a livello globale relativi alle infezioni ed in generale alle malattie per rendere accessibili a chiunque queste importanti informazioni e sensibilizzare tutti sull'argomento. Inoltre, a livello nazionale, le informazioni relative al territorio di riferimento che sono state raccolte ed analizzate vengono poi rese pubbliche attraverso rapporti nazionali o studi multicentrici. I dati vengono raccolti in diversi modi: visionando le cartelle cliniche dei pazienti oppure altri loro documenti clinici, sottoponendo i soggetti a test microbiologici od ancora valutando direttamente la clinica del paziente (ad esempio nel caso di una ferita chirurgica, di un esame endoscopico ecc.). Dunque se ci si trova in un contesto fornito di

cartelle cliniche elettroniche e sistemi automatizzati è indubbio che la raccolta e la successiva analisi delle informazioni avverrà in modo più rapido e probabilmente anche più completo, mentre in caso contrario risulta essere tutto più difficile².

In generale la sorveglianza può essere:

- passiva → si basa su dati ricavati dai registri automatizzati dei pazienti. È la più comune, anche perché più semplice e più fattibile (ad esempio in contesti con meno risorse e competenze), però ha una bassa sensibilità e può portare a difficoltà di interpretazione dei criteri di diagnosi con conseguenti errori di classificazione o sottostime;
- attiva → viene effettuata da professionisti del controllo delle infezioni utilizzando una varietà maggiore di fonti e rispettando in modo più accurato i criteri diagnostici delle ICA. Ha perciò sensibilità e specificità maggiori, ma necessita anche di un maggior carico di lavoro e di risorse impiegabili;
- prospettica → va a valutare solo alcuni criteri prestabiliti da un protocollo specifico in pazienti di solito ospedalizzati (solo in alcuni casi si estende al periodo post-dimissione). Utile soprattutto nelle infezioni del sito chirurgico;
- retrospettiva → analizza dopo la dimissione del paziente dati di routine che sono stati raccolti durante il ricovero (a priori), quindi possono mancare alcune informazioni².

In Italia si mettono in atto strategie per ottimizzare i sistemi di sorveglianza già presenti sul suolo nazionale (ottenendo in modo più rapido dati omogenei e rappresentativi dell'effettiva situazione territoriale); nominare un referente regionale per la sorveglianza delle ICA e creare un sistema di segnalazione rapida di *alert organisms* e *cluster* epidemici sono altri interventi sicuramente utili. Molto importante anche la trasmissione annuale di queste informazioni all'ECDC (Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie) e la compilazione di un rapporto nazionale attraverso il quale riconoscere le priorità su cui focalizzare tutte le azioni di prevenzione e contenimento delle infezioni correlate all'assistenza⁶. L'ECDC raccomanda infatti di ripetere almeno una volta ogni cinque anni le indagini di sorveglianza PPS (*Point Prevalence Survey*) nazionali⁸.

2) *CANDIDA AURIS*

LE ORIGINI DI *CANDIDA AURIS*

La *Candida auris*, ora chiamata *Candidozyma auris* a seguito di una revisione tassonomica del 2023¹¹, è un fungo ed in particolar modo un lievito ascomiceto di abbastanza recente insorgenza: è stata isolata per la prima volta nel 2009 in Giappone a seguito di un'infezione del canale uditivo esterno di una signora ricoverata¹² e da qui deriva il nome ("auris" in latino vuol dire infatti orecchio). Tuttavia, grazie a degli studi retrospettivi è stato visto che già nel 1996 era presente in Corea¹³ e addirittura si ritiene che la sua comparsa come patogeno nell'uomo possa risalire agli anni '80. Questo ritardo di circa trent'anni nel suo riconoscimento è dovuto alla sua somiglianza con un altro fungo già noto precedentemente (la *Candida haemulonii*)¹² ed anche al fatto che, in generale, la diagnosi di *C. auris* è abbastanza complicata: è stato infatti necessario mettere a punto tecniche peculiari per poterla identificare più facilmente¹³.

Vista la sua storia e la sua attuale importanza a livello globale, viene da chiedersi da dove derivi questo lievito e perché ad un certo punto sia diventato pericoloso per l'uomo. Alcuni ricercatori ipotizzano che in realtà già 400 anni fa fosse presente, ma tuttavia non determinasse malattie nelle persone¹²: effettivamente, a seguito della sua identificazione nell'uomo sono stati fatti studi che hanno portato alla sua scoperta anche in ambienti marini e paludi salmastre prive di attività umana, quindi dov'era impossibile che la *C. auris* vi fosse stata trasportata da persone ipoteticamente colonizzate¹⁴. Il riscontro del lievito (avvenuto nel 2021) in bacini ambientali quali paludi di acqua salmastra indica che questo fungo è capace di sopravvivere in ambienti ostili con anche elevata umidità ed escursioni importanti di temperatura¹². La possibilità di riscontrarlo in questi luoghi è permessa inoltre dalla sua particolare caratteristica di avere un'elevata tolleranza al sale ed al calore¹⁴: ha una crescita ottimale infatti tra i 37-40°C ma riesce a sopravvivere a temperature addirittura maggiori e a concentrazioni di sale molto alte. Questa sua peculiarità così interessante ha però dei risvolti negativi nella pratica clinica, in quanto gli conferisce una notevole capacità di sopravvivere ai disinfettanti che comunemente vengono usati in ambito sanitario per abbattere i germi.

Più recentemente è stato isolato anche in polvere d'aria, in campi di arachidi, nel condotto uditivo di un cane con otite esterna e in due specie di tritoni. Questa presenza in animali fa ipotizzare che gli animali stessi possano essere coinvolti nella diffusione di *C. auris*

nell'ecosistema: in particolar modo si ritiene che gli anfibi (vedi i tritoni) facilitino la trasmissione ad uccelli acquatici, fungendo da ospiti intermedi fino poi ad arrivare all'uomo (od anche viceversa). Da notare che questo patogeno può diffondersi persino nelle acque reflue trattate, facilitando il contagio tra animali e umani. D'altra parte, la sua rilevazione in campioni di polvere trasportata indica che ci può essere una diffusione anche tramite condotti d'aerazione e correnti d'aria negli ambienti sanitari¹².

Dunque, con il tempo la *C. auris* si è adattata a vivere in nuovi ambienti spostandosi dal suo naturale dov'era in origine e, incredibile ma vero, alla base di questa evoluzione (che l'ha resa un organismo termotollerante) ci sarebbe molto probabilmente il cambiamento climatico con il costante aumento delle temperature. Sebbene le teorie sull'origine di *C. auris* e le sue implicazioni ambientali non siano state ancora del tutto dimostrate, comunque è stato visto che effettivamente può sopravvivere nell'acqua di mare fino ad un mese e tra l'altro è un'ottima produttrice di biofilm, con grande propensione alla crescita su vetro o plastica. Il sequenziamento del genoma di *C. auris* prelevato dai campioni dei pazienti infetti ha permesso di riconoscere sostanzialmente cinque gruppi principali (correlabili all'area geografica dove sono stati riscontrati per la prima volta): quello dell'Asia meridionale, quello dell'Asia orientale, quello del Sud Africa, quello del Sud America ed infine quello dell'Iran. Ciò fa pensare che il patogeno non abbia avuto origine da una singola fonte bensì sia emerso più o meno simultaneamente in regioni diverse: questi ceppi differiscono per caratteristiche non solo genomiche ma anche cliniche e microbiologiche, come la produzione di biofilm piuttosto che la sensibilità agli antimicotici e la patogenicità; ad esempio, quello dell'Asia orientale di solito non porta ad infezioni invasive ed è comunque maggiormente sensibile agli antifungini¹⁴.

CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE

In generale, solo poche specie di *Candida* riescono a colonizzare gli umani (tra queste *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*) e, in alcune condizioni, a dare patologie che vanno da infezioni superficiali a candidosi diffusa potenzialmente letale: delle 200 specie finora individuate, infatti, solo quindici sono state viste essere causa di infezioni umane. Importante per lo sviluppo di malattie è anche la loro capacità di formare biofilm e le interazioni fungo-batteriche che si vengono a creare con il microbiota umano. Pure il sistema immunitario (sia innato sia adattativo) gioca un ruolo fondamentale, ecco perché la candidosi si sviluppa solitamente quando c'è un calo delle difese immunitarie e/o la *Candida*

riesce a prendere il sopravvento sugli altri germi del microbiota a seguito di disbiosi conseguenti per esempio ad un trattamento antibiotico. Di questi lieviti il più diffuso in assoluto è la *C. albicans*: essa colonizza abitualmente l'orofaringe, i genitali e la mucosa gastrointestinale del 30-70% degli individui facendo dunque parte a tutti gli effetti del loro microbiota; tuttavia, in determinate circostanze (ad es. deficit immunologico, uso di antibiotici, diabete, uso della pillola contraccettiva¹⁵) può trasformarsi in patogeno determinando candidosi vulvovaginale, candidosi orofaringea, candidosi disseminata e candidemia (ovvero la presenza patologica di *Candida* nel sangue). Le candidemie sono proprio tra le infezioni sanguigne ospedaliere più frequenti e possono purtroppo portare a morte addirittura nel 50% dei casi; tra i principali fattori di rischio si annoverano trattamenti prolungati in terapia intensiva, politraumi, età molto avanzata o neonati, grave neutropenia, neoplasie solide e del sangue, interventi di chirurgia maggiore e l'uso di cateteri venosi centrali¹⁶. Inoltre, si stima che circa due donne su tre abbiano sviluppato almeno un episodio di candidosi vaginale durante l'età fertile e che il 4-5% abbia visto poi lo sviluppo di una vaginite ricorrente cronica (cioè si siano verificati più di tre episodi all'anno), quindi si tratta di un problema decisamente comune¹⁵. Negli ultimi anni, tuttavia, si è osservato una riduzione dei casi di *C. albicans* ma un aumento di quelli dovuti alle altre specie di *Candida*, tra cui *C. glabrata* (probabilmente correlato all'uso del fluconazolo come antifungino di prima linea, ottimo contro la *C. albicans* ma inefficace contro la *C. glabrata*). La *C. glabrata* e la *C. tropicalis* sono state in particolar modo rilevate in pazienti con tumori o neutropenia, la *C. krusei* in chi è andato incontro a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, la *C. parapsilosis* in neonati o in adulti cateterizzati¹⁶. Un'altra specie che ha visto una notevole crescita di casi è stata poi la *Candida auris*.

La *C. auris* presenta delle differenze rispetto alla maggior parte delle altre specie di *Candida* nonostante sia inclusa nella classe *Saccharomycetes*, così come le più comuni *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*. Innanzitutto, a differenza di altre specie patogene, *C. auris* non è un commensale delle mucose e del tratto gastrointestinale, bensì ha come unico tropismo la cute: il contatto diretto della cute colonizzata è infatti una delle vie di trasmissione principali. In vitro questo lievito cresce come cellule di 2-5 µm di forma ovale sia a singole cellule sia in colonie bianco-grigiastre, lisce, lucenti e ben definite (sull'agar estratto di malto); a volte per distinguere *C. auris* dalle altre specie di *Candida* si possono utilizzare dei terreni specifici, in particolar modo il CHROMagar™ *Candida* Plus grazie al quale la colonia presenta dopo 36 ore di crescita a 35°C un color crema pallido con un

abbastanza caratteristico alone blu circostante (anche se in realtà si possono avere dei falsi positivi con ad esempio la *C. parapsilosis*). Altri elementi distintivi sono quelli di non essere capace di utilizzare né galattosio né etanolo né glicerolo né citrato né ulteriori substrati come fonte di carbonio e di non formare ife, che sono invece uno dei principali fattori di virulenza di *C. albicans*: in realtà studi più recenti hanno dimostrato come questo lievito possa formare pseudoife in particolari condizioni di crescita, quali un'elevata concentrazione di sale (es. 10% NaCl) e temperature di 37-42°C. Di interesse poi per lo sviluppo di farmaci capaci di contrastare questo fungo è la sua parete cellulare o meglio le adesine della sua parete cellulare, che servono per le interazioni cellula-cellula, il riconoscimento e l'attacco a substrati antibiotici oppure a cellule immunitarie dell'ospite, ma sono anche implicate nella formazione di biofilm¹².

La *C. auris* è uno dei funghi considerati a più alta priorità: l'OMS l'ha inserita nel 2022 nel gruppo di priorità critica insieme a *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans*¹⁷, in quanto può causare gravi malattie (soprattutto in soggetti fragili) con inoltre elevato rischio di exitus e presenta una spiccata capacità di diffusione e di resistenza nell'ambiente, nonché a molti disinfettanti di uso comune e pure ai farmaci antifungini¹⁸. Può avere infatti una resistenza clinica acquisita davvero pronunciata nei confronti di tutti gli antimicotici disponibili, tant'è che in alcuni casi si è di fronte ad una vera e propria panresistenza (talvolta purtroppo incurabile), alla cui base sembra esserci l'uso inadeguato di antifungini azolici nella pratica clinica e di fungicidi (con strutture simili a quelle degli azoli medici) in agricoltura: ad esempio in India è stata trovata la *C. auris* in mele trattate con antifungini per la loro conservazione, mentre nelle mele appena raccolte *C. auris* curiosamente non era presente. Ciò suggerisce la possibilità di una progressiva selezione di ceppi via via più resistenti non solo ai fungicidi ma soprattutto anche ai farmaci, se non si pongono dei limiti adeguati¹². Tutto questo spiega il motivo per cui può facilmente causare focolai ed epidemie in particolar modo negli ambienti sanitari, dove si trovano persone più fragili. Inoltre, pure a seguito della terapia adeguata e della risoluzione dell'infezione, può persistere una colonizzazione del paziente (quindi presenza del fungo in assenza di sintomi o segni di malattia) anche per molti mesi: addirittura alcuni soggetti sono stati visti rimanere colonizzati per più di quattro anni (da tenere a mente il fatto che spesso a dei tamponi negativi possono poi conseguire tamponi positivi, quindi ci può essere un'alternanza nella rilevazione di *C. auris* abbastanza caratteristica)¹⁸. Per comprendere meglio ciò si deve considerare che il genere fungino principale sulla cute di soggetti adulti sani è la *Malassezia*

mentre la *Candida* spp. è di base poco presente, tuttavia studi dimostrano un'effettiva disbiosi del microbiota cutaneo (quindi un vero e proprio cambiamento della popolazione microbica presente sulla cute) nei soggetti che sono stati infettati da *C. auris*: è come se la *Malassezia* spp. fosse di solito resistente alla colonizzazione da *C. auris*, però nel momento in cui la *Candida* riesce a colonizzare la cute allora prende il sopravvento rapidamente (con una predominanza abbastanza stabile¹²), alterando la comunità batterica del microbiota cutaneo a favore di specie di Proteobatteri potenzialmente patogeni¹⁴.

Nonostante dunque la *C. auris* e gli altri funghi multiresistenti indicati dall'OMS rappresentino a tutti gli effetti una seria minaccia per la salute delle persone a livello globale, purtroppo le infezioni fungine vengono ad oggi ancora troppo poco prese in considerazione: ecco perché a volte è difficile stimare l'esatto peso delle infezioni micotiche ed ottenere i dati necessari per avviare programmi mirati. Sarà pertanto utile in futuro prestare maggiore attenzione a questo tema emergente¹⁷.

PATOGENESI

La *Candida auris* abbiamo di fatto visto essere un patogeno allarmante per svariati motivi: è un'abile produttrice di biofilm (fattore che le conferisce una tenace adesione alle superfici ed una maggior difficoltà di penetrazione degli antibiotici), resiste ad alte temperature così come ad elevate concentrazioni di sale e a molti dei disinfettanti che vengono abitualmente usati a livello sanitario (perciò può provocare focolai epidemici soprattutto negli ambienti assistenziali), può causare infezioni gravi e presenta un'alta letalità nelle forme invasive, la sua colonizzazione persiste a lungo nel paziente anche guarito ed inoltre presenta spesso un elevato numero di resistenze agli antimicotici disponibili¹³. Da prendere in considerazione è stato tra l'altro il fatto che la pandemia da COVID-19 ha determinato un pericoloso sovraffollamento di pazienti gravemente malati nelle terapie intensive, con un aumento del rischio che questi soggetti (già affetti da COVID-19) acquisissero anche la *C. auris* con successiva possibilità di sviluppare candidemie a volte pure fatali: si ritiene infatti che le infezioni da *C. auris* siano particolarmente pericolose in caso di superinfezioni microbiche e virali¹².

La trasmissione di questo lievito avviene principalmente attraverso il contatto con persone colonizzate/infette (attenzione, è anche possibile la sua presenza su mani e vestiti del personale sanitario¹⁸) o con superfici e dispositivi medici (es. fonendoscopi, glucometri, sonde ecografiche ecc.) contaminati¹³. Il fungo è stato trovato sia su superfici ad alto contatto

fisico (comodini, sponde del letto, maniglie¹⁸, lenzuola, lavandini, cellulari¹²) sia su superfici più lontane dal paziente (come i davanzali delle finestre) ed è capace di persistervi per molti mesi¹⁸, addirittura può sopravvivere per 28 giorni sulle superfici di plastica e fino a 7 giorni su superfici d'acciaio. Inoltre, se forma biofilm riesce a permanere nonostante si utilizzi la concentrazione raccomandata di ipoclorito di sodio per la disinfezione delle superfici; contro *C. auris* non hanno nemmeno efficacia perfino altri disinfettanti quali i composti di ammonio quaternario¹².

EPIDEMIOLOGIA

L'infezione da *Candida auris* è un problema a livello globale, Italia inclusa. La reale prevalenza e l'epidemiologia di questo lievito rimangono comunque ancora un po' incerte e sottostimate a causa della difficoltà alla diagnosi, della possibilità di infezioni poco evidenti o di semplice colonizzazione¹⁹. Tuttavia, non ci sono dubbi sul fatto che in generale l'incidenza delle infezioni fungine nell'uomo stia aumentando ad un ritmo preoccupante (anche a causa del riscaldamento globale, della globalizzazione, dell'aumento di viaggi e commercio internazionali²⁰, così come dell'aumento di pazienti fragili e dunque a maggior rischio¹⁷): questi patogeni eucarioti infettano miliardi di persone in tutto il mondo ed uccidono (attraverso infezioni invasive) più di 1,5 milioni di persone all'anno. Tassi così alti di mortalità sono pressoché paragonabili a quelli di malattie su base batterica e parassitaria ben più note quali la tubercolosi e la malaria. I tre funghi che sono maggiormente attenzionati, in quanto pericolosi, includono *Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus* spp.: quelli a causare la maggior parte delle infezioni invasive sono le Candide¹².

Nel 2022 l'OMS ha pubblicato un rapporto in cui vengono elencati i 19 funghi che minacciano maggiormente la salute pubblica, distinguendoli in tre gruppi a seconda del loro impatto e/o del rischio di sviluppare resistenze: uno a priorità critica (tra cui *C. auris*), uno ad alta priorità ed uno a media priorità. Tale documento rappresenta un primo ma importante sforzo globale per mettere l'accento su questo problema mondiale e dare una "priorità sistematica" alla grave minaccia per la salute pubblica causata dai funghi patogeni²⁰. Le persone maggiormente a rischio sono quelle con problemi di salute preesistenti (es. malattie croniche polmonari, TBC, AIDS, neoplasie maligne, diabete mellito), pazienti in terapia intensiva, chi assume antibiotici a largo spettro o in generale farmaci che indeboliscono il sistema immunitario (pensiamo a chemioterapie piuttosto che immunoterapie per combattere i tumori), chi va incontro a trapianto di organi solidi ecc.

Tornando allora più nel dettaglio alla *C. auris*, l'infezione da parte di questo patogeno comporta terapie prolungate, ospedalizzazioni più lunghe ed un maggior fabbisogno di farmaci antifungini di seconda linea, spesso costosi e pure altamente tossici¹⁷: uno dei principali problemi di questo fungo è la sua frequente resistenza al fluconazolo (si ha ben nel 90% dei casi), antimicotico di prima linea ampiamente impiegato perché con favorevole profilo di sicurezza, esteso spettro di attività, possibilità di somministrazione orale e basso costo¹². Gli altri farmaci difficilmente sono disponibili in Paesi a basso/medio reddito, con un conseguente aumento in tali luoghi della mortalità correlata. A differenza di altre Candidi, *C. auris* presenta dunque un'allarmante resistenza ai farmaci con addirittura dei casi purtroppo panresistenti. Ecco perché a volte, se non si riesce ad eradicare questo patogeno dall'ambiente ospedaliero vista la sua resistenza ai disinfettanti di uso più comune, può perfino essere necessario andare incontro a chiusure (anche prolungate) dei reparti contaminati.

Per quanto riguarda la situazione nel mondo, non è ancora possibile valutare i tassi d'incidenza annuali globali a causa della mancanza di studi¹⁷, tuttavia è noto che dopo la prima identificazione in Giappone nel 2009, nel 2013 in India è stato segnalato il primo focolaio di *C. auris* basandosi su dati raccolti tra il 2009 e il 2012. Negli anni 2012-2013 si registrano casi di questo lievito anche in Sud America (es. Venezuela), Sudafrica e Kenya. I primi casi negli USA invece si sono verificati nel periodo 2013-2018. Seguono negli anni segnalazioni anche in altre parti del mondo: Israele, Kuwait, Oman, Emirati Arabi Uniti, Arabia Saudita¹⁹, Iran (nel 2022)¹⁴. Così, nel 2022 si arriva all'interessamento di almeno 35 Paesi in tutto il mondo²¹ e in uno studio del 2023 si afferma che sono addirittura più di 40 Quelli coinvolti, con tassi di mortalità compresi tra il 30-60%¹².

I primi focolai europei sono stati individuati nel 2015 in Francia¹³. Entro il 2017 i casi di *C. auris* (principalmente si trattava di colonizzazioni ma un 24,2% erano invece infezioni vere e proprie) si sono verificati in sei Paesi: oltre alla già citata Francia si avevano anche in Spagna, Regno Unito, Germania, Belgio e Norvegia. Tra il 2018 ed il 2019 il patogeno si diffonde anche in Paesi Bassi, Austria, Grecia e Polonia¹⁹; poi Danimarca, Italia ed altri fino ad arrivare ad un totale di 15 Stati interessati nel 2021²¹. Nel 2018 l'ECDC decide di pubblicare un'indagine sui casi di *C. auris* segnalati in Europa e sulle capacità di laboratorio dei Paesi europei¹⁹.

In Italia il patogeno fa la sua comparsa nel luglio 2019 in Liguria²² e nel periodo pandemico 2020-2021 si verifica un focolaio nelle regioni del nord Italia, principalmente Liguria e poi Emilia-Romagna¹⁹. Questo outbreak epidemico è proprio quello che ha interessato in particolar modo un'unità di terapia intensiva per il trattamento di pazienti con COVID-19 in forma grave dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, oggetto di questa tesi (i pazienti ricoverati con COVID-19 grave sono infatti una categoria a serio rischio di sviluppare ICA, tra cui aspergillosi, mucormicosi e candidemia¹⁷ anche da *C. auris*, com'è stato visto un po' in tutto il mondo²²).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La *Candida auris* determina infezione soprattutto nei soggetti più fragili, quindi chi ha malattie preesistenti (es. sepsi, diabete, malattia renale cronica e polmonite¹⁴), chi è ospedalizzato per più di 10-15 giorni¹⁷ o si trova in case di cura, chi ha un sistema immunitario gravemente indebolito e chi necessita di dispositivi medici invasivi (cateteri vescicali, cateteri venosi centrali e/o periferici, tubi endotracheali ecc.)¹³ o di una nutrizione parenterale totale¹⁷. Nelle altre persone invece di solito determina solo una colonizzazione, priva di sintomi e segni clinici, oppure porta ad una manifestazione clinica ma lieve¹⁸. Tenzionalmente solo nei pazienti più a rischio si sviluppano infezioni invasive quali candidemie, infezioni intra-addominali, otiti, pericarditi, polmoniti, infezioni delle vie urinarie¹³, miocarditi, osteomieliti, ascessi cutanei e meningiti¹²; inoltre, i pazienti colonizzati da *C. auris* e sottoposti ad interventi chirurgici hanno anche un maggior rischio di andare incontro ad infezioni del sito chirurgico, motivo per cui è raccomandata una preparazione della cute con disinfettanti a base alcolica¹³. Da notare che nonostante la maggior parte delle infezioni provocate da questa *Candida* riguardino la popolazione adulta/anziana, purtroppo sono possibili anche focolai nelle unità di terapia intensiva neonatale, tra l'altro con elevata mortalità¹⁴.

Questo fungo è stato dunque isolato in diversi siti corporei: più frequentemente a livello della cute (mani e punta delle dita, ascelle, pieghe inguinali, dita dei piedi, narici¹²), ma anche nel tratto urogenitale, nel liquido biliare e più raramente nelle vie respiratorie¹³. I campioni da analizzare sono tuttavia di solito tamponi di provenienza da ascella, inguine, narici¹⁴. Le manifestazioni cliniche in caso di infezione dipendono quindi dalla sede interessata; inoltre, bisogna tenere a mente che spesso questi pazienti sono già ricoverati per altri motivi ed allora la diagnosi potrebbe essere non così immediata¹³. I sintomi sono aspecifici e variano di

gravità: non esiste un insieme comune di sintomi caratteristici delle infezioni da *C. auris*, che perciò possono essere simili a quelli delle infezioni batteriche (febbre, brividi ecc.)¹⁸.

Come già scritto, persino a seguito della terapia adeguata con quindi guarigione del paziente, costui comunque può rimanere colonizzato per lungo tempo, mantenendo dunque il rischio perenne di sviluppare una nuova infezione invasiva in qualunque momento, oltre alla possibilità di diffondere la *Candida* ad altri soggetti: ecco perché è molto importante tenere monitorati questi pazienti¹³. Si ritiene che il rischio di sviluppare una candidemia da *C. auris* sia del 25% a 60 giorni dalla prima diagnosi di colonizzazione. La cute di molti residenti delle case di riposo, ad esempio, è cronicamente colonizzata da questo lievito costituendo un importante serbatoio per la sua diffusione¹². Perciò, questo fungo è particolarmente infettivo e l'infezione può anche svilupparsi diverse settimane dopo il ricovero; inoltre, la forma invasiva ha un'alta letalità (tra circa il 30-70%) e il decesso può purtroppo avvenire nel giro di pochi mesi, la maggior parte degli isolati risultano essere resistenti ad almeno una delle tre classi di antifungini disponibili, può produrre biofilm ed è difficile da eradicare in quanto non suscettibile al perossido di idrogeno, alla clorexidina ed ai comuni disinfettanti¹⁸. Infine, i pazienti con candidemia da *C. auris* hanno di solito una degenza ospedaliera o in terapia intensiva più lunga rispetto a quelli con candidemie causate da altre specie di *Candida*¹⁷.

DIAGNOSI

La *Candida auris* non è facile da diagnosticare: negli anni sono stati messi a punto dei metodi specifici poiché con quelli convenzionali (emocoltura o coltura di altri fluidi corporei) c'era il rischio di confonderla con altre specie di *Candida*, in particolar modo la *C. haemulonii*¹³, non presentando delle caratteristiche fenotipiche distintive. La diagnosi precoce di *C. auris* è tuttavia fondamentale per poterne limitare la diffusione.

Quindi, per rilevare i casi di colonizzazione/infezione si parte dai pazienti a rischio (vedi i fattori di rischio sopracitati) e si ricorre a test molecolari (PCR *real-time*)¹⁸ oppure tecnologie di spettrometria di massa MALDI-TOF (*Matrix Assisted Desorption Ionization - Time Of Flight*). A dire il vero però, non tutti gli spettrometri MALDI-TOF includono questa specie nei loro database; allora di solito, quando si riscontra un profilo di resistenza particolare di *Candida* spp. e si sospetta trattarsi di *C. auris*, per la conferma diagnostica ci si rivolge ad un laboratorio di riferimento¹³. I campioni più frequentemente analizzati sono tamponi cutanei dell'ascella bilaterale ed inguinali¹⁸.

IL PROBLEMA DELLA FARMACO-RESISTENZA

Il trattamento della *Candida auris* è spesso complesso a causa delle sue possibili molte resistenze. In generale gli antifungini sono pochi, soprattutto a causa della tossicità che possono provocare nel paziente, delle numerose interazioni che possono avere con altri farmaci e dell'aumento della farmaco-resistenza nei loro confronti da parte dei funghi patogeni. Quelli utilizzabili in questo tipo d'infezioni possono essere distinti in quattro gruppi: polieni, azoli, echinocandine e (anche se meno usata) la 5-fluorocitosina¹². Sebbene i dati possano essere parzialmente incompleti per i problemi visti prima, si stima una resistenza dei campioni analizzati di circa l'87-100% al fluconazolo (antifungino di prima linea), l'8-35% all'amfotericina B¹⁷, il 12% alla caspofungina, l'1,1% all'anidulafungina e lo 0,8% alla micafungina¹⁴. Dunque, la maggior parte dei casi di *C. auris* è resistente ad almeno un farmaco. Si deve poi tenere in considerazione la non trascurabile possibilità di essere di fronte a ceppi multiresistenti o addirittura panresistenti, cioè resistenti a tutte le tre categorie di antimicotici¹⁸. È per tale motivo che ogni qualvolta venga isolato questo patogeno, è necessario sottoporre il campione a test di suscettibilità agli antifungini, affinché si decida la terapia migliore per quel caso specifico¹³.

In generale, i meccanismi noti alla base dell'antimicotico-resistenza sono per la maggior parte dovuti a trasportatori di membrana, mutazioni della via dell'ergosterolo e mutazioni degli enzimi della sintesi della parete cellulare. Nella *C. auris* sembra essere principalmente coinvolta la sintesi della parete cellulare e le vie delle MAP chinasi (enzimi particolari presenti anche in questo lievito). Un po' più nel dettaglio possiamo dire che:

- il fluconazolo → è un farmaco (un azolo) capace di inibire la sintesi dell'ergosterolo, elemento fondamentale per la membrana cellulare fungina. I meccanismi di resistenza agli azoli si pensano essere numerosi ma quello esatto della *C. auris* rimane in realtà ancora sconosciuto;
- l'amfotericina B → fa parte dei polieni e viene impiegata per trattare anche altre infezioni da miceti quali meningite criptococcica, mucormicosi ed aspergillosi invasiva; è molto efficace ma purtroppo può causare gravi danni al fegato ed ai reni, oltre a dar luogo a reazioni allergiche; non si conosce precisamente il suo meccanismo d'azione però si ritiene che funzioni sequestrando l'ergosterolo dalla membrana fungina. La resistenza della *C. auris* a questo farmaco sembra essere associata a mutazioni della sintesi dell'ergosterolo e/o altri meccanismi tra cui una

riduzione della permeabilità lipidica della membrana del lievito (l'amfotericina B vede una formulazione a base di lipidi);

- le echinocandine → sono un gruppo di farmaci fungicidi in quanto impediscono la sintesi di β -D-glucano, componente fondamentale stavolta della parete cellulare fungina. I meccanismi di resistenza sono perciò in questo caso dovuti a mutazioni degli enzimi che servono per la sintesi del β -D-glucano, tuttavia pure qua quelli specifici per *C. auris* sono ad oggi poco noti.

È importante prestare attenzione ai nuovi focolai e all'identificazione di nuovi ceppi, anche perché con il riscaldamento globale che sembra ormai inarrestabile molto probabilmente emergeranno in futuro nuove varianti ed il rischio che siano sempre più resistenti alle terapie è purtroppo abbastanza realistico. Sono necessari investimenti mirati in sorveglianza ed epidemiologia, oltre a studi di ricerca che permettano di comprendere meglio i meccanismi alla base di queste resistenze farmacologiche¹². Contro la *C. auris*, tra l'altro, non esistono vaccini da poter fare preventivamente e sia i test diagnostici di qualità sia gli antifungini raccomandati vedono una distribuzione a livello mondiale decisamente disomogenea, non essendo purtroppo neanche disponibili in molti Paesi; per di più anche quando questi ultimi siano presenti ed efficaci, comunque si tratta pur sempre di terapie prolungate e che spesso risultano associate ad una miriade di effetti collaterali ed interazioni con altri farmaci di uso molto comune¹⁷: è pertanto buona norma rivolgersi a specialisti in malattie infettive esperti del settore per evitare tali problemi. Inoltre è raccomandato solo il trattamento delle infezioni (con sintomi e segni clinicamente evidenti), non i casi di semplice colonizzazione, per i quali invece al momento non esistono ancora purtroppo strategie efficaci, se non la loro sorveglianza¹⁸.

PREVENZIONE E SORVEGLIANZA

Quindi, a questo punto si comprende meglio quanto siano davvero importanti per la *Candida auris* lo screening della colonizzazione¹⁸, le norme igieniche e tutte le precauzioni atte ad evitare il diffondersi di un patogeno così critico: ad esempio è raccomandata una rigorosa asepsi durante l'inserimento e il mantenimento dei cateteri, così come una cura meticolosa dei siti di tracheotomia; inoltre i dispositivi medici invasivi è sempre bene rimuoverli quanto prima possibile, nel momento in cui non siano più necessari.

In caso di positività a *C. auris* in un paziente, questo andrebbe isolato in stanza singola oppure in stanza condivisa con altri malati infetti¹³ (si parla di isolamento di coorte); per i

focolai epidemici estesi, le strutture sanitarie possono anche decidere di raggruppare tutti questi pazienti in una specifica unità dedicata (o in una parte di essa) con, se disponibile, del personale sanitario dedicato. Quando invece le stanze a disposizione sono limitate, nella peggiore delle ipotesi si possono mettere insieme i soggetti infettati da germi multiresistenti differenti tra loro, cercando magari di suddividerli in base al diverso livello di priorità di questi patogeni. In tali situazioni bisogna comunque occuparsi dei vari pazienti come se fossero ciascuno in una camera singola, quindi: pulire e disinfettare ogni zona letto con panni ed altro materiale per la pulizia differenti, cambiare guanti e camice ogni volta, eseguire l'igiene delle mani prima e dopo l'interazione con ogni malato, usare tende o separatori per la privacy e per limitare il contatto diretto, mantenere i letti adeguatamente distanziati e cercare di tenere il più igienizzato possibile l'ambiente, aumentando nel caso anche la frequenza delle pulizie. È necessaria una pulizia e disinfezione meticolosa delle stanze dei pazienti almeno una volta al giorno ed a seguito della dimissione o del trasferimento in altri luoghi. Esiste inoltre un elenco dei disinfettanti approvati dall'EPA (Agenzia per la Protezione Ambientale) specificatamente per la *C. auris*, di modo tale da saper cosa utilizzare¹⁸. In generale, è sempre bene che i visitatori ed il personale sanitario a contatto con una qualsiasi persona infetta da questo patogeno facciano particolare attenzione all'igiene delle mani (usando acqua e sapone o soluzione idroalcolica) sia all'ingresso sia all'uscita dalla stanza, che indossino camice e guanti monouso e che si assicurino di decontaminare apparecchiature e dispositivi utilizzati¹³. Un'accortezza tanto pratica quanto utile è posizionare un cartello/foglio/poster ben visibile sulla porta del paziente per avvisare il personale sanitario ed i visitatori del fatto che quel soggetto è isolato e bisogna adoperare le precauzioni appena viste. Molto valida è anche la segnalazione della positività sulla cartella sanitaria elettronica, per far sì che venga più facilmente notata da tutti gli operatori che prendono in cura il malato. È necessario tra l'altro, nel momento in cui il soggetto viene trasferito, comunicare lo stato di infezione/colonizzazione alla struttura di accoglienza.

Ogni volta che si riscontra un paziente con nuova diagnosi di *C. auris* dev'essere segnalato alle autorità sanitarie pubbliche statali o locali di modo tale da poter mettere in atto tutti i sistemi di sorveglianza del caso e ricevere opportune indicazioni su come gestire il malato nel modo migliore¹⁸. Risulta inoltre essere molto utile anche tracciare chi ha avuto contatti stretti con il paziente prima che fosse scoperta la sua infezione, per identificare tempestivamente altri possibili soggetti positivi¹³.

Le strategie di screening vengono decise a livello locale basandosi sull'epidemiologia del luogo e sui fattori di rischio dei pazienti. Lo screening può vedere un approccio preventivo, cioè condotto senza che ci sia stato in precedenza un caso positivo, oppure basato sulla risposta, quando invece consegue al riscontro di un paziente infetto. Inoltre può essere effettuato al momento del ricovero (per identificare eventuali nuove introduzioni di casi positivi nella struttura), o durante il ricovero (per diagnosticare le ICA e testare l'efficacia delle misure preventive adottate nella struttura), od ancora al momento della dimissione/trasferimento (per intercettare quei soggetti che dovranno essere curati e/o attenzionati nella nuova struttura accogliente)¹⁸.

CENNI DI TERAPIA

Solitamente i farmaci di prima scelta in caso di candidosi invasiva da *Candida auris* sono le echinocandine somministrate per via endovenosa¹⁸ (bisogna tuttavia basarsi sui risultati dei test di sensibilità agli antimicotici¹³). Questi medicinali hanno però alcune limitazioni, come il fatto di avere formulazioni solo parenterali, non essere disponibili in tutti i Paesi ed avere una scarsa azione a livello del sistema nervoso centrale, delle vie urinarie e dell'occhio. Le echinocandine comunque nel complesso restano degli ottimi farmaci e possono essere somministrate negli adulti ma anche nei bambini sopra i 2 mesi d'età con un dosaggio diverso a seconda del diverso medicinale impiegato:

- caspofungina → vede nell'adulto una dose di carico di 70 mg il primo giorno seguita poi da 50 mg/die. Nel paziente pediatrico il dosaggio si basa invece sulla superficie corporea: quindi la dose di carico è di 70 mg/m² il primo giorno, dopodiché si passa a 50 mg/m²/die;
- micafungina → nell'adulto si danno 100 mg/die (in realtà ci sono evidenze che ne confermano la sicurezza anche a dosaggi maggiori¹⁴). Nel bimbo si somministrano 2 mg/kg/die con possibilità di aumentare a 4 mg/kg/die se pesa più di 40 kg;
- anidulafungina → si può usare solo negli adulti (non è approvato il suo utilizzo nei bambini) con una dose di carico di 200 mg il primo giorno e poi 100 mg/die.

Nei neonati sotto i 2 mesi d'età, invece, vista la maggiore frequenza di meningite da *Candida*¹⁴ si utilizza l'amfotericina B-sodio desossicolato a 1 mg/kg/die (capace di penetrare meglio nel sistema nervoso centrale) e se non c'è risposta si passa all'amfotericina B liposomiale a 5 mg/kg/die¹⁸. Le echinocandine in realtà possono essere utilizzate anche nei neonati, ma solo in quei casi in cui sia assolutamente esclusa la meningite. D'altronde pure

negli adulti, quando c'è una mancata risposta alle echinocandine entro cinque giorni dall'inizio della terapia oppure in soggetti che sviluppano candidemia da *C. auris* durante la profilassi con echinocandine¹⁴, si può optare per l'amfotericina B liposomiale (di nuovo 5 mg/kg/die)¹⁸; un'altra possibilità, da prendere però in considerazione caso per caso, è l'uso di triazoli quali il fluconazolo (se non vi è resistenza) oppure il voriconazolo. Si può anche fare una terapia combinata con 5-fluorocitosina per un breve periodo in attesa dei risultati dei test di suscettibilità, soprattutto in caso di infezioni refrattarie tipo endocarditi, endoftalmiti e meningiti. Da non dimenticare nei pazienti con candidemia è tra l'altro l'effettuazione di esami oculistici nel tempo, vista la difficoltà che hanno le echinocandine a raggiungere questa sede ed essendo esse quelle maggiormente usate per la *C. auris*¹⁴.

In caso di multiresistenza si possono utilizzare più farmaci contemporaneamente ed impiegare dosaggi maggiori rispetto al solito¹³, oppure si può provare (se disponibile) un antifungino più recente o addirittura pre-approvato cioè ancora in fase sperimentale¹⁸. Tra gli antimicotici di ultima generazione si possono nominare l'ibrexafungerp, il fosmanogepix ed il rezafungin (questo avendo un'emivita più lunga viene somministrato solo una volta a settimana anziché quotidianamente, come invece accade per le altre echinocandine).

Riguardo alla durata della terapia, si raccomanda di proseguirla per almeno due settimane a seguito della risoluzione dell'infezione e del primo esame colturale negativo, per scongiurare eventuali recidive. Le emocolture di sorveglianza sono perciò utili nello stabilire il prolungamento o meno della terapia, oltre a controllare che non compaiano nuove resistenze ai farmaci durante la loro somministrazione. Nel caso poi di infezioni particolarmente complesse (es. osteomieliti, meningiti, endocarditi, endoftalmiti) è comunque di base necessaria una durata superiore. In aggiunta a tutto questo non si deve poi dimenticare che qualora fosse presente un ascesso, ad esempio, esso va tempestivamente drenato: il controllo della fonte d'infezione è infatti un altro pilastro necessario e fondamentale (insieme alla terapia farmacologica) per raggiungere la guarigione del paziente¹⁴.

PROTOCOLLO DI GESTIONE DELLA COLONIZZAZIONE ED INFEZIONE DA *CANDIDA AURIS* DEL 2022

A partire da febbraio 2020 presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova c'è stato un aumento repentino dei casi di *Candida auris* che ha portato allo sviluppo di un focolaio con particolare interessamento dei reparti di terapia intensiva; motivo per cui è stato

messo a punto un protocollo che ha permesso, insieme ad un costante monitoraggio della situazione, di bloccare questa epidemia locale e contrastare in modo adeguato il patogeno.

Gli obiettivi del protocollo sono stati l'identificazione precoce dei pazienti positivi e l'indicazione delle corrette procedure da adottare nel momento del riscontro di tali soggetti.

Per riconoscere prontamente i pazienti infetti/colonizzati da *C. auris* è stato dunque condotto uno screening effettuando un tampone cutaneo in sede ascellare ed inguinale bilaterale a tutti i soggetti ricoverati nei reparti a rischio e a quelli con fattori di rischio individuali:

- i reparti a rischio sono stati classificati prendendo in considerazione la durata media della degenza dei pazienti in quel reparto, la complessità dell'assistenza fornita ai malati, il numero medio di persone positive ricoverate lì al mese e quello negli ultimi cinque mesi. Si sono così distinti reparti ad alto rischio (la Rianimazione Generale M3), a rischio intermedio (Rianimazione del Pronto Soccorso, Rianimazione di Cardiocirurgia e Vascolare, Rianimazione post-operatoria, Neurochirurgia terapia subintensiva) e a basso rischio (Neurochirurgia degenza, Clinica di Neuroriabilitazione, Riabilitazione Generale e Oncologica, Clinica di Malattie Infettive).

A coloro ricoverati per almeno quattro ore nei reparti a rischio alto ed intermedio è stato effettuato un test molecolare chiamato MOLTA (ovvero una PCR *real-time* da tampone cutaneo) all'ingresso e poi una volta a settimana, oltre che al momento del trasferimento/dimissione ed il giorno dell'accettazione nel nuovo reparto o struttura, con isolamento precauzionale in attesa del risultato del test; tra l'altro, per chi proveniva dai reparti ad alto rischio è stato in aggiunta indicato il proseguimento a cadenza settimanale dei tamponi molecolari nel nuovo reparto per almeno quattro settimane o fino alla dimissione del soggetto. Per incentivare questa sorveglianza, è stato disposto un sistema di alert automatico al momento del trasferimento del paziente di modo tale da informare rapidamente il nuovo reparto della provenienza del malato da un'area ad alto rischio.

Ai malati ricoverati per almeno quattro ore nei reparti a basso rischio si è invece deciso di eseguire all'ingresso e poi una volta a settimana un esame colturale (CTCCA) anche in questo caso da tampone cutaneo;

- riguardo ai fattori di rischio individuali, si è stabilito di eseguire un test molecolare da due tamponi cutanei (uno al tempo 0 e uno dopo due giorni) a tutti coloro che:

hanno avuto un ricovero di almeno quattro ore nei reparti ad alto rischio, ai conviventi dei pazienti positivi ed ai soggetti con ultimo riscontro di positività almeno dodici mesi prima. Per motivi precauzionali, è indicato mettere in atto le opportune misure di isolamento nell'attesa dei risultati e nel momento in cui anche solo uno dei due test fosse risultato positivo di mantenere le precauzioni da contatto. Il tampone molecolare è stato inoltre raccomandato (al giorno +2) a coloro inclusi nella categoria dei contatti, cioè: chi ha condiviso la stanza o i servizi igienici per almeno quattro ore con un caso positivo, a tutti i pazienti assistiti dalla stessa équipe che ha prestato assistenza ad un malato positivo senza le giuste misure di isolamento da contatto, a tutte le persone ricoverate nel medesimo reparto dove in modo accidentale (quindi non per screening) è stato riscontrato un soggetto positivo a *Candida auris*.

In caso di positività del tampone molecolare, si va a sottoporre lo stesso campione pure ad un esame colturale, con dunque la possibilità di fare l'analisi di sensibilità agli antifungini. Se poi c'è il sospetto che il lievito abbia colonizzato/infettato altri siti corporei è sempre possibile inviare ulteriori campioni biologici per la coltura (es. urinocoltura, emocoltura ecc.). Infatti, ai pazienti con pregressa colonizzazione da *C. auris* in sedi diverse da quella cutanea si è vista la necessità di fare, oltre alla ricerca tramite test molecolare su tampone cutaneo, un esame colturale del campione precedentemente risultato positivo (es. urine, espettorato ecc.).

Essendo molto improbabile una risoluzione della colonizzazione nei primi mesi, a seguito di una positivizzazione (indipendentemente da eventuali test negativi successivi) si è deciso di mantenere comunque attive tutte le necessarie misure di precauzione fino a dodici mesi dal riscontro della prima positività: è stato osservato che la ripetizione dello screening risulta generalmente appropriata solo dopo questo intervallo di tempo.

Nell'ottica di contenere la diffusione del patogeno, sono state indicate una serie di misure preventive, tra cui ricordiamo:

- usare il sistema di sorveglianza microbiologica degli alert per comunicare velocemente a tutto il personale sanitario la positività del paziente (questo sistema di alert funziona pure nel caso di re-ricovero di una persona con precedente positività notificata), fare in modo che la segnalazione della positività sia ben visibile sulla cartella clinica e sulla lettera di dimissione, in caso di trasferimento/dimissione anche

il personale del servizio di trasporto deve essere avvisato, limitare gli spostamenti solo ai casi strettamente necessari e concordare l'esame/intervento chirurgico in modo tale che sia l'ultimo della giornata (per poter così poi sanificare l'ambiente e le apparecchiature);

- comunicare in modo appropriato la positività e le misure che devono essere seguite al paziente, familiari e coloro che condividono la stanza con il paziente positivo, limitare l'uso di spazi comuni per quanto possibile, mettere il malato in stanza singola o con altri casi positivi o quantomeno creare un'area d'isolamento spaziale tramite separatori, mettere un cartello con segnalazione codificata per gli operatori sulla porta o in prossimità del letto del soggetto, se possibile impiegare staff dedicato o individuare un "responsabile del caso" in ogni turno di lavoro;
- fare attenzione all'igiene delle mani, non usare anelli/braccialetti/unghie finte o con smalti ecc., indossare camice e guanti monouso, consultare ed aggiornare la cartella clinica al di fuori della stanza dopo aver rimosso i DPI ed eseguito l'igiene delle mani, occuparsi della pulizia della camera (almeno due volte al giorno con ipoclorito di sodio al 5% e poi quella terminale dopo la dimissione/trasferimento con ipoclorito di sodio al 10%) e dell'igiene del paziente (con panni preimbevuti di soluzione antisettica) dopo aver provveduto a tutti gli altri pazienti non positivi, concentrare le attività assistenziali e smaltire immediatamente biancheria sporca/rifiuti/dispositivi medici monouso impiegati, rimuovere la biancheria del letto con cautela per evitare la contaminazione ambientale, personalizzare gli strumenti medici ad uso dedicato (es. fonendoscopio, glucometro, saturimetro ecc.) oppure sanificarli con disinfettanti a base di cloro;
- alla dimissione del paziente sostituire e far lavare materasso/cuscini/coperte, se non disponibile un materasso nuovo disinfettare il coprimaterasso con ipoclorito di sodio al 5%;
- nel caso di visita ambulatoriale di un soggetto positivo usare strumentazione monouso/disinfettata, oltre a cercare di isolare spazialmente il paziente in sala d'attesa e dargli uno degli ultimi appuntamenti della giornata (di modo tale da poter poi sanificare l'ambiente).

Per quanto riguarda la terapia, questa viene impostata solo in caso di infezione vera e propria e/o se c'è isolamento di *C. auris* da emocoltura, poiché essa è sempre indicativa di infezione invasiva. È necessaria una valutazione infettivologica entro 48 ore di tutti i malati di nuova

diagnosi: ci sono infatti delle linee guida da seguire ma poi l'approccio terapeutico dev'essere personalizzato caso per caso. La terapia empirica prevede l'uso di caspofungina con dose di carico di 70 mg il primo giorno e poi 50 mg/die (mantenere invece 70 mg/die se il paziente pesa almeno 90 kg), oppure soprattutto in caso di insufficienza epatica si può usare l'anidulafungina con una dose di carico di 200 mg seguita da 100 mg/die, in alternativa ancora c'è la micafungina a 100 mg/die. Farmaci di seconda linea per la candidemia da *C. auris* includono: Amfotericina B liposomiale, triazoli e 5-fluorocitosina; essendo a livello locale molto frequente la resistenza al fluconazolo, è stato sconsigliato il suo utilizzo. La durata della terapia è di 14 giorni dalla prima emocoltura negativa. In caso di candiduria da *C. auris* (cioè il riscontro del fungo nelle urine) se presente il catetere vescicale è necessario rimuoverlo e sostituirlo, con successivamente la ripetizione dell'urinocoltura e dell'esame chimico-fisico delle urine. Quando invece il lievito viene riscontrato in campioni respiratori quali tampone naso-faringeo, espettorato, BAS (broncoaspirato) o BAL (lavaggio bronco-alveolare) non si dà indicazione a terapia antifungina alcuna poiché le infezioni polmonari da *Candida* spp. sono rarissime ed allora si considerano questi pazienti solo colonizzati.

Come già accennato nel capitolo introduttivo, è stato proprio grazie a questo protocollo che si è riusciti a fermare l'epidemia da *Candida auris* che si era purtroppo generata: la definizione di tali misure preventive e la loro messa in pratica dimostrano che anche questi patogeni pericolosi e sempre più emergenti comunque possono con impegno collettivo essere tenuti sotto controllo ed attestano ancora una volta l'importanza della sorveglianza e della prevenzione.

3) PARTE SPERIMENTALE

INTRODUZIONE

Nell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova c'è stato quindi un focolaio epidemico di *Candida auris* con inizio nel febbraio del 2020: in alcuni reparti in particolare (quali la Rianimazione Generale M3 ma non solo) il numero di casi registrati è progressivamente aumentato, rendendo pertanto necessaria l'elaborazione di un protocollo preventivo finalizzato a contenere la situazione. Negli anni a seguire si è attuato un monitoraggio costante dell'outbreak con attenta analisi del numero di persone positive e conseguente valutazione dell'efficacia delle misure messe in atto. L'evolversi della situazione ha poi portato con sé anche la necessità di modificare nel tempo tali protocolli, garantendo dunque il mantenimento della loro adeguatezza in base al diverso contesto.

L'ultimo protocollo risaliva al 2022 e prevedeva la suddivisione dei reparti in tre classi di rischio (alto, intermedio, basso) con l'esecuzione di un tampone cutaneo in sede ascellare ed inguinale bilaterale tramite test molecolare (MOLTA) ai pazienti ricoverati nei reparti a rischio alto ed intermedio, mentre tramite esame colturale (CTCCA) a quelli nei reparti a rischio basso. L'indicazione a sottoporsi al tampone molecolare era definita anche per i soggetti con fattori di rischio individuali nonché per i contatti. In caso di positività al test molecolare, inoltre, si doveva procedere con quello colturale. Nel protocollo si stabilivano tra l'altro le misure preventive da adottare tanto in ambito sanitario quanto in quello domestico (se presente un soggetto positivo) al fine di evitare il contagio e contrastare l'infezione: queste includevano sia azioni semplici e di carattere comune come può essere l'adeguata igiene delle mani, sia indicazioni più specifiche quali la sanificazione dei locali con ipoclorito di sodio ad alte dosi piuttosto che la segnalazione della positività tramite un sistema di alert dedicato. Infine, il protocollo riportava anche l'approccio terapeutico ritenuto più adeguato.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Viste le premesse, uno degli obiettivi che si pone lo studio consiste nell'andare ad accertarsi dell'effettivo controllo dell'outbreak epidemico da *Candida auris* analizzandone l'andamento nel tempo. Parallelamente lo studio permette di evidenziare l'utilità delle misure preventive introdotte nel 2022, andando a identificare e definire quali siano i soggetti più esposti ed i criteri di suscettibilità al rischio di infezione da *C. auris*.

Infine, un altro obiettivo dello studio consiste nell'analizzare le novità presenti nel recente aggiornamento del 2026, confrontandolo con la stesura precedente.

MATERIALI E METODI

Le informazioni utilizzate per questo studio sono state ottenute esaminando le cartelle cliniche informatiche dei pazienti e mediante la segnalazione di infezioni che sfrutta un sistema di alert.

La ricerca della *Candida auris* è stata condotta presso il Laboratorio di Microbiologia dell'Istituto utilizzando di base un tampone cutaneo (eseguito in sede ascellare ed inguinale bilaterale) prima della detersione della cute con soluzioni antisettiche, altrimenti ci sarebbe stato il rischio di rimuovere l'eventuale carica fungina locale. Ciò comunque non escludeva la possibilità (se necessario per sospetto clinico) di analizzare anche altri tipi di campioni come emocolture, urinocolture, campioni respiratori quali BAS (broncoaspirato) o BAL (lavaggio broncoalveolare), biopsie e tamponi da ferite chirurgiche. I campioni prelevati venivano dunque processati in laboratorio attraverso due metodiche complementari:

- l'esame colturale → necessita di semina del campione e crescita dello stesso su un terreno cromogeno selettivo per la *C. auris* (con nome commerciale CHROMagar™). Essendo però difficoltosa la diagnosi certa di questo micete (poiché facilmente confondibile con altre specie di *Candida*), per l'identificazione finale dagli isolati colturali è stata tuttavia impiegata pure la spettrometria di massa MALDI-TOF MS (*Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry*);
- il test molecolare chiamato MOLTA (protocollo *MO*lecolare *T*ampone *A*uris) → è una ricerca rapida e mirata degli acidi nucleici specifici del germe basata sulla metodica PCR *real-time*: consente di rilevare il DNA fungino direttamente dal tampone accorciando notevolmente i tempi di attesa del risultato, motivo per cui dal momento della sua introduzione (luglio 2021) questo test è diventato lo standard di screening principale per la sorveglianza attiva.

In caso di positività al tampone molecolare il laboratorio eseguiva automaticamente sullo stesso campione anche l'analisi colturale per isolare il ceppo vitale e consentire le successive valutazioni di sensibilità farmacologica: infatti, su tutti gli isolati clinici significativi è stata eseguita la determinazione della Concentrazione Minima Inibente (MIC) che permette di

capire la sensibilità del patogeno ai vari antifungini disponibili. Per l'interpretazione dei valori di MIC sono stati adottati i breakpoint di resistenza proposti dal CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), mentre per la determinazione specifica della MIC all'Amfotericina B il laboratorio ha seguito i criteri di riferimento del CLSI (*Clinical & Laboratory Standards Institute*).

A questo punto conviene ricordare che ogni volta in cui ci sia il riscontro di positività alla *Candida auris* si deve sempre fare la distinzione tra chi è infetto e chi solo colonizzato, così come ben spiegato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO):

- paziente colonizzato → è un soggetto con isolamento microbiologico di *C. auris* da siti anatomici non sterili (cute, mucose, vie urinarie o secrezioni respiratorie) in totale assenza di segni clinici, laboratoristici o sistemici di infezione attiva;
- paziente infetto → è un soggetto con riscontro di positività per *C. auris* in siti normalmente sterili (quali emocolture o liquor), oppure da siti non sterili qualora però coesista un chiaro quadro sindromico ed infiammatorio sistemico dell'ospite non altrimenti spiegabile da patologie concomitanti.

Da notare che anche la persona colonizzata può comunque essere fonte d'infezione per altri individui ed allora è bene che segua le norme opportune per ridurre il rischio di trasmissione del patogeno.

Quindi, per questo studio si è deciso di osservare i pazienti con positività a *C. auris* ricoverati nell'U.O. Clinica Anestesiologica e Terapia Intensiva (che include i reparti UA1/UA1D1, UA1D3 e UA1D5) nel periodo compreso tra maggio 2020 e maggio 2026: per quanto riguarda il criterio di inclusione, sono stati arruolati tutti i soggetti con almeno un campione biologico positivo, ottenendo una coorte finale complessiva di 365 pazienti. Trattandosi di uno studio epidemiologico di un outbreak, non sono stati applicati criteri di esclusione clinica o restrittivi, garantendo così la totalità della casistica consecutiva registrata nel periodo stabilito. I dati clinici ed assistenziali sono stati ricavati dalla consultazione della documentazione sanitaria elettronica aziendale ed estratti in forma anonimizzata. Per la valutazione del numero di soggetti positivi è stata stabilita una suddivisione in due intervalli basandosi sul criterio temporale dato dall'introduzione del test molecolare come esame di screening principale (avvenuto nel luglio 2021), ottenendo dunque:

1. una prima fase (maggio 2020 – giugno 2021) che può essere definita pre-MOLTA, dove veniva impiegato come test di sorveglianza esclusivamente l'esame colturale tradizionale;
2. una seconda fase (luglio 2021 – maggio 2026) identificabile invece come post-MOLTA, in cui come primo esame si è deciso di eseguire il molecolare.

Come già visto, con il “Protocollo di gestione della colonizzazione ed infezione da *Candida auris*” dell'agosto 2022 (ultima versione aggiornata dal CIO, precedente a quella attuale del settembre 2026) sono stati introdotti due livelli epidemiologici di sorveglianza microbiologica nel blocco M3 (cioè l'U.O. Clinica Anestesiologica e Terapia Intensiva), ovvero:

- uno screening universale all'ingresso tramite tampone molecolare per tutti i pazienti restati in tali aree assistenziali per almeno 4 ore, così come per coloro con fattori di rischio individuali (anche se provenienti da altri reparti a rischio minore) e per chi nei 12 mesi antecedenti fosse stato positivo a *C. auris*;
- una sorveglianza periodica a cadenza settimanale per l'intera durata della degenza effettuata pure qui attraverso tampone molecolare ai pazienti negativi, con la finalità di monitorare un'eventuale trasmissione intra-reparto.

Sempre per evitare la diffusione intra-ospedaliera del patogeno è stato stabilito di isolare i pazienti positivi in stanze singole o quantomeno in aree dedicate e delimitate da tende/barriere fisiche, mentre nel caso di più soggetti positivi in contemporanea un'opzione valida era l'isolamento di coorte; l'assistenza è stata affidata ad operatori sanitari dedicati oppure ad un “responsabile del caso” per ciascun turno. Tutti gli operatori erano tenuti ad indossare sempre i Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) adeguati come guanti e camice monouso, oltre ad effettuare un'accurata igiene delle mani con soluzione idroalcolica. Per pulire gli ambienti si è deciso di eseguire una sanificazione due volte al giorno con ipoclorito di sodio al 5% ed invece al 10% per la disinfezione terminale; fonendoscopi, sfigmomanometri, saturimetri e qualsiasi altra apparecchiatura biomedica non monouso dovevano essere dedicate al singolo paziente oppure decontaminate ogni volta con derivati del cloro.

Riguardo ai dispositivi invasivi, in caso di candidemia è stata definita l'indicazione alla rimozione tempestiva dei CVC (Cateteri Venosi Centrali) o Midline e per la candiduria la sostituzione del CV (Catetere Vescicale) con successivi controlli microbiologici. Il riscontro

di positività dalle vie aeree (BAS/BAL+), sebbene classificato come colonizzazione, non ha invece visto la necessità di sostituire il tubo endotracheale.

Il trattamento antimicotico è stato limitato ai pazienti propriamente infetti (candidemie) o a quelli colonizzati ma in condizioni critiche (con febbre persistente e molteplici fattori di rischio); al contrario, chi era solo colonizzato non aveva indicazione alla terapia antifungina. Come farmaci di prima linea sono state scelte le echinocandine (es. caspofungina, anidulafungina, micafungina), invece il fluconazolo è stato escluso a causa dell'alto tasso di resistenza intrinseca a livello epidemiologico locale.

Tornando allo studio, i dati presi in considerazione per ciascun paziente hanno incluso: la modalità di accesso al reparto (per trasferimento dal Pronto Soccorso piuttosto che da altre unità operative), il reparto di degenza (UA1/UA1D1, UA1D3, UA1D5); la presenza di CVC, CVP, CV, intubazione endotracheale ed anamnesi positiva per interventi chirurgici avvenuti durante il ricovero; l'infezione concomitante da SARS-CoV-2, la somministrazione di terapia antibiotica e/o antifungina durante il ricovero; il test eseguito per il riscontro della positività (molecolare vs colturale) ed il tipo di campione prelevato; l'outcome cioè l'esito del ricovero in terapia intensiva che poteva essere la dimissione del paziente oppure il decesso intra-ospedaliero.

RISULTATI

Il numero totale (quindi di tutto il periodo epidemico dal 2020 al 2026) dei pazienti ricoverati nell'unità di Terapia Intensiva con positività a *Candida auris* è stato complessivamente di 365.

L'analisi anagrafica della coorte ha evidenziato un'età media di $59,06 \pm 16,27$ anni. La distribuzione dei dati ha mostrato un valore mediano di 62 anni, con un intervallo interquartile compreso tra 49,5 anni (primo quartile) e 71 anni (terzo quartile).

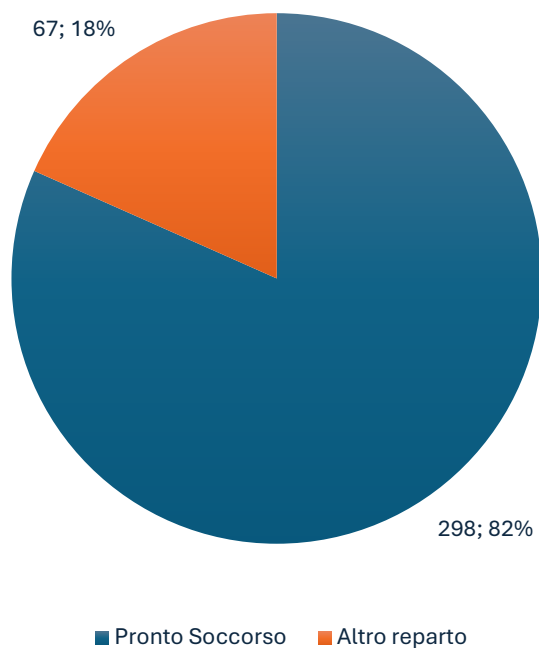


Figura 1: Modalità di ingresso in U.O. Clinica Anestesiologica e Terapia Intensiva

Per quanto riguarda la modalità di ingresso in reparto (*Figura 1*), la maggior parte dei pazienti (298 ovvero l'81,64% del totale) sono arrivati in terapia intensiva passando direttamente dal Pronto Soccorso, mentre solo il 18,36% (cioè 67 pazienti) sono stati trasferiti da altre unità operative o da altre strutture ospedaliere.

Considerando poi in quali reparti dell'U.O. Clinica Anestesiologica e Terapia Intensiva sono stati riscontrati i pazienti positivi (*Figura 2*), si può dire che quasi la metà (il 51,78% cioè 189 soggetti) erano in UA1D3; a seguire, in ordine decrescente di frequenza, troviamo UA1/UA1D1 con il 33,97% (124 soggetti) ed infine UA1D5 con il 14,25% (52 soggetti).

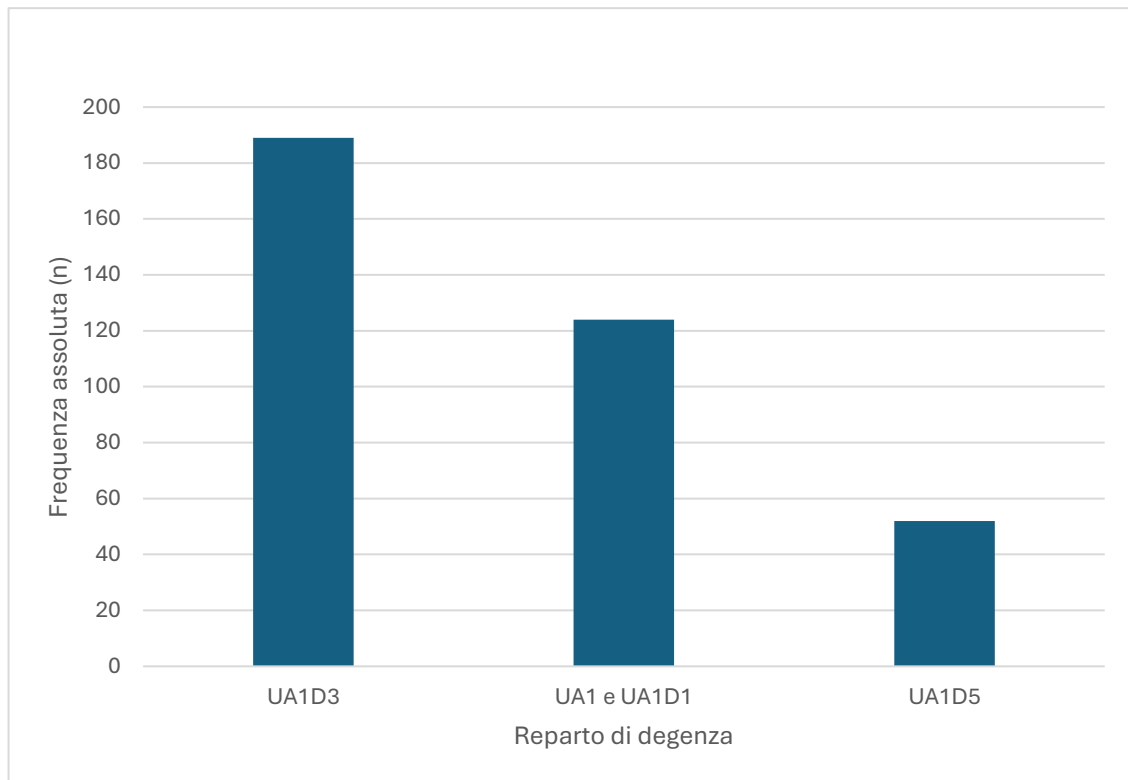


Figura 2: Distribuzione dei pazienti nelle diverse unità operative di degenza

Valutando invece la prevalenza dello stato di intubazione endotracheale e l'anamnesi positiva per recenti interventi chirurgici nei soggetti con *C. auris* (Figura 3) si è osservato che:

- quasi tutti (326 pazienti, quindi l'89,31%) erano stati intubati, con solo 35 casi (il 9,59%) senza tubi endotracheali e 4 soggetti (l'1,10%) di cui non si aveva il dato;
- poco più della metà (194 pazienti, ovvero il 53,15%) erano andati incontro ad un intervento chirurgico recentemente, mentre 165 persone (il 45,21%) no ed altre 6 (l'1,64%) restano con dato non disponibile.

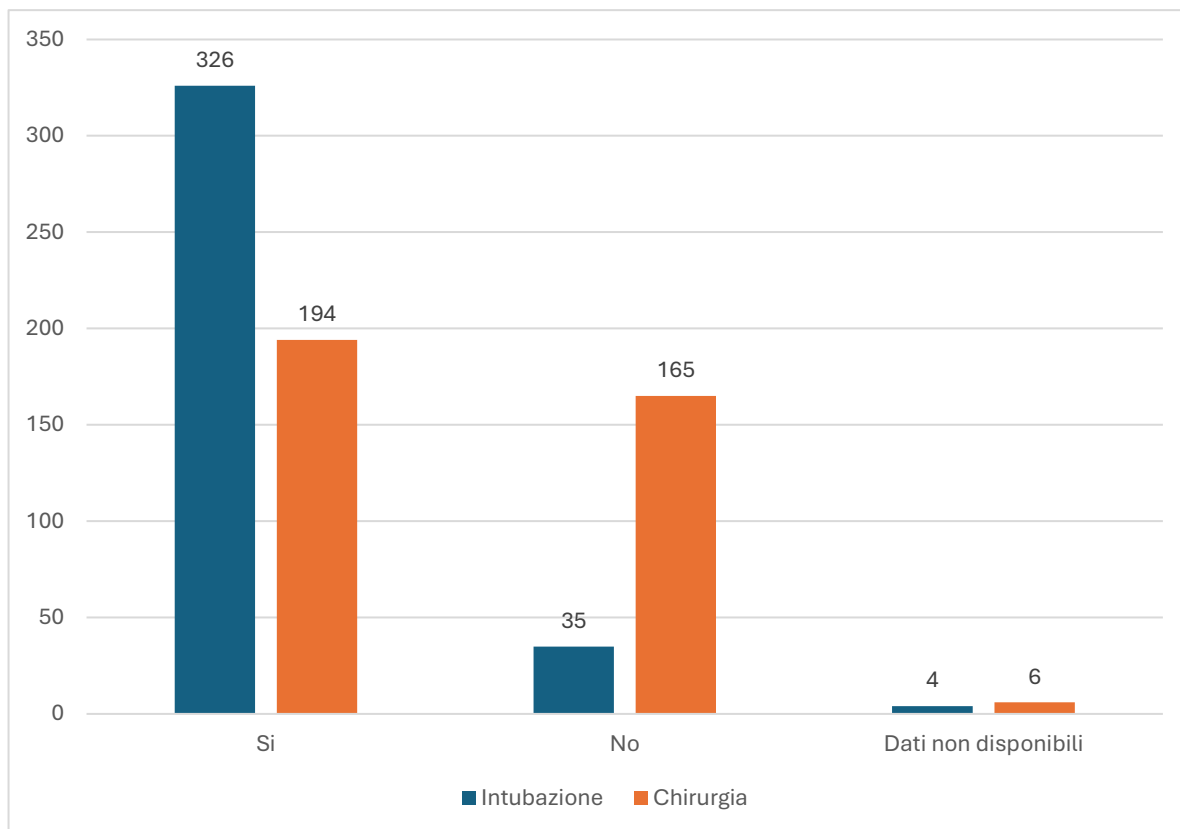


Figura 3: Valutazione comparativa della prevalenza dello stato di intubazione endotracheale e della quota di pazienti operati

Sul piano dei dispositivi invasivi (CVC, CVP, CV) impiegati durante il ricovero dei pazienti considerati nello studio (Figura 4), la mappatura delle possibili combinazioni mostra:

- presenza simultanea di tutti i presidi (CVC+ / CVP+ / CV+) → 331 pazienti (il 90,68%);
- uso combinato dei cateteri venosi (CVC+ / CVP+ / CV-) → 5 pazienti (l'1,37%);
- uso combinato di CVC e CV (CVC+ / CVP- / CV+) → 6 pazienti (l'1,64%);
- uso combinato di CVP e CV (CVC- / CVP+ / CV+) → 18 pazienti (il 4,93%);
- presenza esclusiva di CVC (CVC+ / CVP- / CV-) → solo 1 paziente (lo 0,27%);
- presenza esclusiva di CVP (CVC- / CVP+ / CV-) → nessun paziente (0%);
- presenza esclusiva del catetere vescicale (CVC- / CVP- / CV+) → nessuno (0%);
- nessun dispositivo presente (CVC- / CVP- / CV-) → anche qui nessuno (0%);
- dato non disponibile → 4 pazienti (l'1,10% dei casi totali).

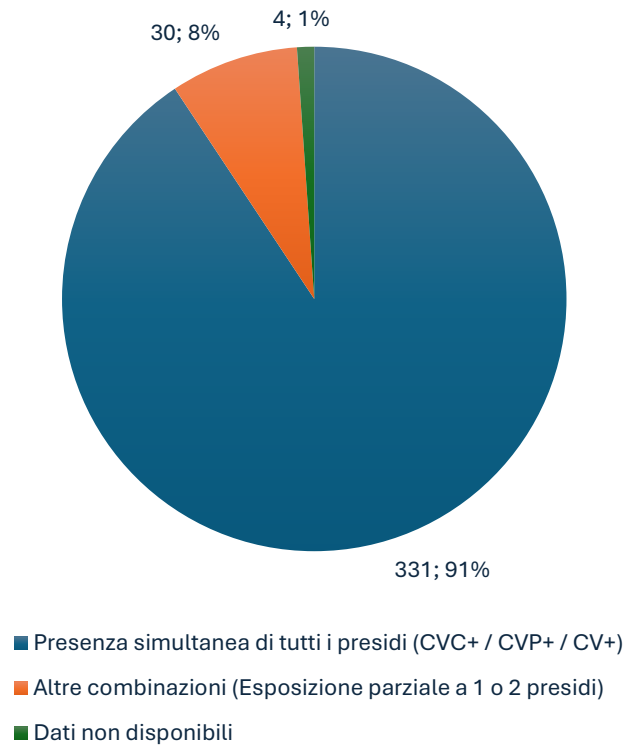


Figura 4: Profilo di esposizione ai dispositivi medici invasivi durante l'arco del ricovero

Invece, in merito ai diversi test impiegati per l'identificazione dei soggetti positivi, è stato visto che:

- solo test molecolare (MOLTA) → ha rilevato 101 pazienti (27,67% dei casi);
- solo Esame Colturale standard → ha rilevato 155 pazienti (42,47%);
- positività concomitante ad entrambi i test (MOLTA + Colturale) → 109 pazienti (29,86%).

Inoltre, sono stati utilizzati campioni respiratori (BAS/BAL) nel 36,71% dei pazienti (n = 134), mentre non sono stati impiegati nel 57,53% dei casi (n = 210) e non si ha il dato disponibile per il 5,75% dei soggetti (n = 21).

Più in generale, i dati raccolti sul prelievo e la successiva analisi delle indagini colturali mostrano che si è ricorso a:

- emocoltura → in 16 pazienti (6,06%);

- urinocoltura → in 29 pazienti (10,98%);
- tampone cutaneo → in 146 pazienti (55,30%);
- lavaggio bronco-alveolare → in 23 pazienti (8,71%);
- broncoaspirato → in 43 pazienti (16,29%);
- biopsia → in solo 1 paziente (0,38%);
- altro → in 6 pazienti (2,27%).

Riguardo al numero di pazienti con *Candida auris* e contemporaneamente anche un'infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19), si è registrato che 82 di essi rientravano in questa casistica, dunque il 22,47% del totale.

Per di più, in riferimento alle terapie farmacologiche somministrate ai pazienti durante il periodo di degenza: praticamente tutti (il 92,33% dei casi, con n = 337) hanno ricevuto almeno una linea di terapia antibiotica ed il 32,05% (n = 117) una terapia antifungina specifica.

Infine, considerando l'outcome (*Figura 5*) cioè l'esito clinico finale del ricovero presso l'area critica, il tasso di mortalità intra-ospedaliera è stato del 30,96% (cioè 113 soggetti deceduti), mentre i pazienti sopravvissuti e dimessi dal blocco M3 sono stati ben il 69,04% (252 persone in totale).

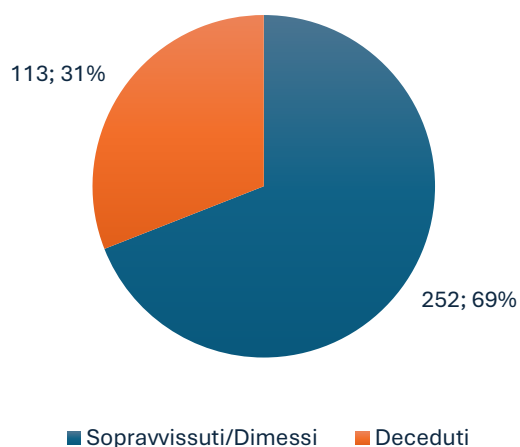


Figura 5: Esito clinico finale e tasso di mortalità della coorte

Segue la *Tabella 1* che riassume tutto quanto appena descritto.

Tabella 1: Caratteristiche cliniche ed assistenziali della popolazione in studio

Variabile	Valore assoluto (n)	Percentuale (%)
Età:		
○ media	59,06	
○ mediana	62	
Modalità di ingresso in M3:		
○ accesso al Pronto Soccorso	298	81,64%
○ accesso da un altro reparto	67	18,36%
Reparto di degenza:		
○ UA1/UA1D1	124	33,97%
○ UA1D3	189	51,78%
○ UA1D5	52	14,25%
Intubazione endotracheale:		
○ pazienti intubati	326	89,31%
○ pazienti non intubati	35	9,59%
○ dato non disponibile	4	1,10%
Interventi chirurgici recenti:		
○ pazienti operati	194	53,15%
○ pazienti non operati	165	45,21%
○ dato non disponibile	6	1,64%
Dispositivi invasivi:		
○ CVC+ / CVP+ / CV+	331	90,68%
○ CVC+ / CVP+ / CV-	5	1,37%
○ CVC+ / CVP- / CV+	6	1,64%
○ CVC- / CVP+ / CV+	18	4,93%
○ CVC+ / CVP- / CV-	1	0,27%
○ CVC- / CVP+ / CV-	0	0%
○ CVC- / CVP- / CV+	0	0%
○ CVC- / CVP- / CV-	0	0%
○ dato non disponibile	4	1,10%

Esame di screening:		
○ esame colturale standard	155	42,47%
○ test molecolare (MOLTA)	101	27,67%
○ colturale + tampone molecolare	109	29,86%
Analisi dei campioni respiratori:		
○ eseguita (BAS/BAL)	134	36,71%
○ non eseguita	210	57,53%
○ dato non disponibile	21	5,75%
Materiale biologico per indagini colturali:		
○ tampone cutaneo (CTCCA)	146	55,30%
○ broncoaspirato	43	16,29%
○ lavaggio bronco-alveolare	23	8,71%
○ urinocoltura	29	10,98%
○ emocoltura	16	6,06%
○ biopsia di miceti	1	0,38%
○ altro	6	2,27%
Co-infezione da SARS-CoV-2:		
○ positivo (COVID+)	82	22,47%
○ negativo (COVID-)	281	76,99%
○ dato non disponibile	2	0,55%
Terapia antibiotica:		
○ somministrata	337	92,33%
○ non somministrata	23	6,30%
○ dato non disponibile	5	1,37%
Terapia antifungina:		
○ somministrata	117	32,05%
○ non somministrata	241	66,03%
○ dato non disponibile	7	1,92%
Mortalità intra-ospedaliera:		
○ sopravvissuti/dimessi	252	69,04%
○ deceduti	113	30,96%

Per concludere questo paragrafo si riporta il grafico (*Figura 6*) relativo all'andamento temporale della densità di incidenza dei nuovi casi di *C. auris*, in riferimento al periodo che va da maggio 2020 a maggio 2026. Attraverso i diversi colori viene mostrata l'incidenza dei casi rilevati con i due test usati come sistema di screening (l'esame colturale e quello molecolare), che rappresenta anche un'indicazione della loro sensibilità:

- linea blu → densità di incidenza di pazienti positivi con l'esame colturale;
- linea arancione → densità di incidenza di pazienti positivi rilevati con il test molecolare.

Possiamo quindi individuare due intervalli di tempo:

1. da maggio 2020 a giugno 2021: la rilevazione della *C. auris* si basava esclusivamente sull'esame colturale standard. La curva mostra un momento iniziale di relativa stabilità, seguito da un incremento dei casi tra gennaio e marzo del 2021: è qui che si registra il primo picco di soggetti positivi, con circa 31 casi per 1000 giorni-persona, indice dell'inizio dell'outbreak;
2. nel periodo tra luglio 2021 e maggio 2026: per fare diagnosi ci si avvale anche del test molecolare, molto più sensibile e rapido nel dare il risultato. È proprio a causa della maggiore sensibilità di questa metodica diagnostica che si ha un'evidente differenza tra le due linee, con un numero di casi rilevati dal tampone molecolare nettamente maggiore rispetto all'esame colturale: ecco perché questo secondo andamento mostra un altro picco nei primi mesi dall'introduzione del nuovo test (con massima incidenza ad ottobre 2021 dove si avevano circa 45 casi per 1000 giorni-persona) addirittura maggiore rispetto a quello dei mesi precedenti evidenziato dalla linea blu. Questo dettaglio non è indice di un peggioramento della situazione, bensì una maggiore capacità di rilevare anche quei pazienti positivi che con il semplice esame colturale non si riuscivano a identificare. Negli anni, con l'introduzione del protocollo, si vede poi un decremento costante dei nuovi casi (sia con la linea blu sia con quella arancione), fino ad arrivare al completo azzeramento della densità di incidenza: nel maggio 2026 il valore si è infatti stabilizzato a 0 casi per 1000 giorni-persona per un periodo continuativo di ben quattordici mesi.

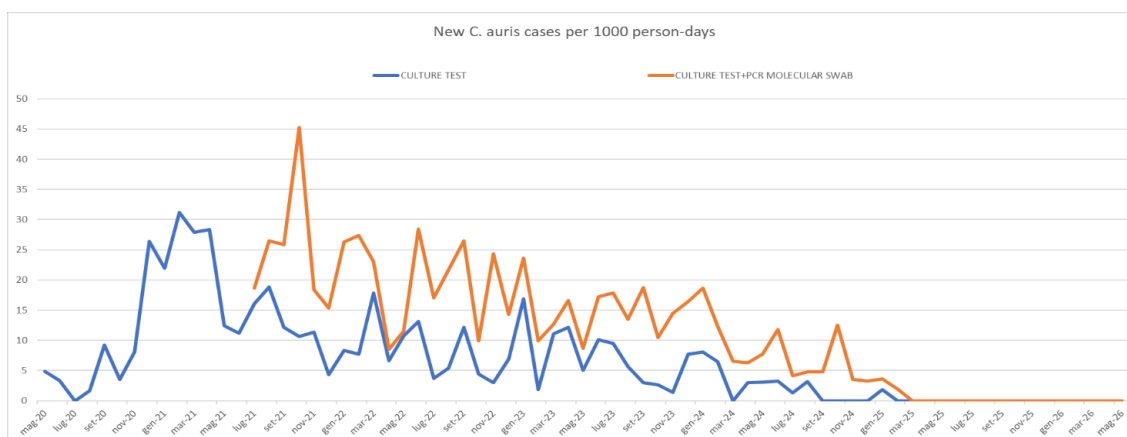


Figura 6: Andamento temporale della densità di incidenza dei nuovi casi di *C. auris* per 1000 giorni-persona

NUOVO PROTOCOLLO DEL 2026 E DIFFERENZE CON QUELLO PRECEDENTE DEL 2022

A settembre 2026 presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino è stato aggiornato il "Protocollo di gestione della colonizzazione ed infezione da *Candida auris*", che risaliva al 2022 in quanto si è arrivati ad una condizione di controllo dell'outbreak iniziato nel 2020. Il documento aggiornato fa inoltre riferimento ad un testo di valenza nazionale, il *Protocollo nazionale per l'identificazione, sorveglianza, notifica e controllo dei casi di infezione/colonizzazione da Candida auris* (nota protocollo n.3405 del 14/02/2025 – ALISA).

Gli obiettivi del recente protocollo ospedaliero del 2026 comprendono quindi:

- la rivalutazione delle misure di screening per i pazienti asintomatici, al fine di garantire l'identificazione precoce di quelli a rischio e l'attuazione tempestiva delle misure di isolamento opportune;
- la consolidazione e dove necessario la ridefinizione delle misure di prevenzione e controllo delle infezioni alla luce delle più recenti raccomandazioni nazionali ed internazionali;
- la decisione dei nuovi criteri per stabilire i reparti ancora considerati a rischio e quelli no e per adeguare di conseguenza il comportamento nelle diverse unità operative;
- l'estensione della sorveglianza di *C. auris* a tutta la neo-istituita Azienda Ospedaliera Metropolitana (AOM), includendo anche i plessi Villa Scassi e San Carlo.

Per cominciare, innanzitutto i reparti non vengono più distinti in tre classi di rischio (basso, intermedio, alto) bensì in due grandi gruppi:

- reparti a rischio → Terapia Intensiva e Terapia sub-intensiva. Qui resta l'obbligo per tutti i pazienti di effettuare all'ingresso lo screening molecolare (MOLTA) con singolo tampone senza però l'obbligo di mantenere l'isolamento precauzionale in attesa del referto (unica eccezione: i pazienti con precedente infezione/colonizzazione da *C. auris*, per i quali invece è necessario doppio tampone di screening molecolare ed isolamento preventivo). Rimane anche l'indicazione a sottoporre tutti i pazienti allo screening settimanale per l'intera durata della degenza, ma non è più richiesto il tampone al momento del trasferimento/dimissione della persona, a meno che non siano trascorsi più di 7 giorni dall'ultimo test eseguito (poiché in questo caso si rientrerebbe comunque nello screening settimanale di cui prima);
- reparti non a rischio → tutti gli altri non inclusi nei "reparti a rischio". In questa categoria abbiamo diverse variazioni, in quanto lo screening in ingresso, eseguito tramite test molecolare su due tamponi (uno prelevato al momento dell'ingresso in reparto e l'altro dopo 48 ore dal primo), viene indicato solo per i pazienti che abbiano almeno uno dei seguenti criteri: provengano dalla Terapia Intensiva o Terapia sub-intensiva, siano stati trasferiti da un altro ospedale per acuti, arrivino da una qualsiasi struttura assistenziale in cui ci siano stati dei casi di *Candida auris*, siano conviventi di persone colonizzate dal lievito in questione, siano stati ospedalizzati all'estero nei 6 mesi precedenti. Nell'attesa del risultato dei test pure in questo caso non è più necessario l'isolamento precauzionale, tranne di nuovo per i soggetti precedentemente positivi alla *C. auris*, ai quali invece viene ancora raccomandato. Tra l'altro, ai pazienti nei reparti non a rischio non si fa più lo screening settimanale né il tampone di screening in uscita. Tuttavia, in caso di eventuale riscontro di uno o più soggetti positivi, se al momento dell'identificazione degli stessi non vengono applicate tempestivamente le misure di isolamento opportune allora bisogna sottoporre tutti i pazienti del reparto a screening settimanale per almeno 4 settimane dalla rilevazione dell'ultimo caso, a meno che al contrario si abbia messo fin da subito in isolamento chi è risultato positivo: solo così dunque non sarà necessario estendere lo screening settimanale agli altri pazienti, basterà infatti effettuarlo esclusivamente a chi è colonizzato/infecto (e in isolamento, come già detto).

Segue la *Tabella 2* a scopo riassuntivo.

Tabella 2: Modalità di esecuzione e gestione del tampone di screening

Reparto	Fase episodio di ricovero	Indicazioni operative
Reparti a rischio (Terapia Intensiva e Terapia sub- intensiva):	Ingresso	-Per tutti i pazienti: un solo tampone (MOLTA) ○ no isolamento precauzionale; -Per i pazienti con precedente infezione/colonizzazione da <i>C. auris</i>: ○ doppio tampone (MOLTA) ○ isolamento precauzionale.
	Durante il ricovero	-Per tutti i pazienti: tampone (MOLTA) ogni 7 giorni per tutta la durata della degenza o fino al primo riscontro di positività; -Per i pazienti con precedente infezione/colonizzazione da <i>C. auris</i>: richiesta consulenza infettivologica + ICA per definire la modalità di screening.
	Trasferimento/dimissione	Per tutti i pazienti: tampone non indicato (salvo che siano trascorsi >7 giorni dall'ultimo screening).
Reparti non a rischio (tutti i restanti reparti):	Ingresso	-Solo i pazienti con le seguenti caratteristiche: ▪ provenienti da reparti a rischio (Terapia Intensiva e Terapia sub-intensiva) ▪ trasferimento da un altro ospedale per acuti

		▪ trasferimento da una struttura assistenziale con presenza di casi di <i>C. auris</i> ▪ soggetti conviventi con pazienti noti colonizzati da <i>C. auris</i> ▪ ospedalizzazione all'estero nei 6 mesi precedenti → questi soggetti devono effettuare: ○ doppio tampone (MOLTA): uno all'ingresso e uno dopo 48 ore ○ no isolamento precauzionale; -Pazienti con precedente infezione/colonizzazione da <i>C. auris</i>: ○ doppio tampone (MOLTA) ○ isolamento precauzionale; -Tutti gli altri pazienti non appartenenti alle categorie di cui sopra: nessuno screening in ingresso.
	Durante il ricovero	-Per tutti i pazienti: nessuno screening settimanale; -Per i pazienti con precedente infezione/colonizzazione da <i>C. auris</i>: richiesta consulenza infettivologica + ICA per definire la modalità di screening; -ECCEZIONE in caso di positività occasionale non tempestivamente isolata:

		screening settimanale (MOLTA) di tutti i pazienti fino a 4 settimane dall'ultima rilevazione positiva.
	Trasferimento/dimissione	Per tutti i pazienti: tampone non indicato.

Tra gli elementi di novità introdotti dal protocollo c'è dunque la riduzione, come appena visto, della necessità di isolamento preventivo in attesa del referto; inoltre viene anche ridefinita la durata del follow-up: nei soggetti colonizzati la rivalutazione tramite test molecolare della positività e la conseguente necessità di mantenere le misure di isolamento può avvenire anche prima del termine dei 24 mesi, sebbene la decisione di interrompere tali precauzioni debba essere adottata con prudenza. Tutto ciò in virtù del fatto che ad oggi la durata della colonizzazione da *Candida auris* non è ancora definita con certezza, però le evidenze scientifiche più recenti (comprese quelle prodotte presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova) indicano che una quota significativa di pazienti positivi una volta al di fuori delle aree a rischio endemico perda spontaneamente la colonizzazione nel corso del tempo: si è osservato infatti che circa la metà dei soggetti risulta negativa già solo dopo cinque mesi. Inoltre, ottenere due tamponi cutanei ascellari ed inguinali bilaterali consecutivi (cioè prelevati a distanza di 48 ore l'uno dall'altro) poi analizzati tramite test molecolare e risultati negativi è un criterio sufficientemente affidabile per poter affermare che tale persona non è più colonizzata dal fungo (in realtà tuttavia non si esclude una possibile successiva ricomparsa della positività, nonostante si tratti comunque di un numero di casi limitato). Dunque, questo è il motivo per cui l'indicazione a ripetere lo screening in tali pazienti ed interrompere eventualmente le misure di isolamento prima dei 24 mesi deve essere valutata caso per caso dal CIO aziendale, con se necessario consulenza infettivologica e consulenza ICA. La valutazione tiene in considerazione l'esito dei tamponi, l'anamnesi positiva per recenti ricoveri e le ripetute esposizioni a contesti assistenziali a rischio o a terapie antibiotiche ripetute.

Infine, così come nel protocollo precedente, mantengono la loro validità ed anzi si evidenzia l'importanza delle misure di prevenzione e contenimento della trasmissione dell'infezione (precauzioni da contatto, igiene ambientale, segnalazione della positività in cartella clinica, ecc.), della notifica tempestiva del riscontro di un paziente infetto/colonizzato da *C. auris* al

Ministero della Salute tramite apposito modulo e della gestione di tali soggetti in caso di visite ambulatoriali piuttosto che in Day Hospital o Day Surgery.

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Riguardo ai dati analizzati, i risultati confermano l'appropriatezza dei criteri selezionati per identificare i soggetti a maggior rischio di contrarre l'infezione da *Candida auris* e l'adeguatezza delle misure di contenimento e prevenzione messe in atto negli anni, tali da sottolineare l'utilità dell'introduzione del nuovo protocollo.

È corretto precisare i limiti metodologici dello studio: i dati ai quali si è fatto riferimento sono stati ottenuti mediante un'indagine osservazionale retrospettiva e monocentrica, per cui la validità della raccolta è strettamente legata alla completezza della documentazione clinica alla quale si è attinto; inoltre questi valori fanno riferimento alla situazione specifica locale che è stata valutata, fattore che potrebbe limitare la generalizzabilità delle evidenze se applicate ad altri contesti ospedalieri; sono poi possibili bias di selezione (avendo ristretto l'analisi ai soli pazienti ricoverati in Terapia Intensiva) ed infine non si è effettuata analisi genomica alcuna, quindi non si è fatto il sequenziamento dei funghi riscontrati per valutare se circolassero specie diverse di *C. auris* e capire le catene di trasmissione intra-reparto.

Tenuto conto di questo, comunque, l'età media della popolazione colpita è di 59,06 anni ($\pm 16,27$) con una mediana di 62 anni (IQR 49,5-71), valore piuttosto elevato coerente con l'età media avanzata della popolazione della regione e di per sé maggiormente vulnerabile a causa del fenomeno di immunosenescenza e frequenti comorbidità. Il riscontro inoltre della netta prevalenza di pazienti positivi provenienti dal Pronto Soccorso attesta la comprensibile difficoltà logistica nell'applicare tempestivamente le misure di isolamento da contatto e gli screening attivi per i patogeni emergenti in un contesto di per sé critico, dove si interviene in regime d'urgenza/emergenza e con un'elevata pressione assistenziale.

Altri fattori di rischio da considerare sono l'intubazione endotracheale e i recenti interventi chirurgici, come dimostrano i dati, in quanto portano ad avere delle soluzioni di continuo delle barriere anatomiche (che fisiologicamente ci proteggono) e possono determinare inoltre uno stato di immunocompromissione locale e/o sistemica: ecco anche perché i casi di *C. auris* si sono verificati soprattutto nelle unità di terapia intensiva e rianimazione.

Analogamente, l'esposizione a cateteri vascolari ed urinari facilita l'infezione dei pazienti, poiché questi dispositivi se non maneggiati con le dovute precauzioni possono facilmente

essere colonizzati da microbi, incluso questo lievito, che è tra l'altro un abile produttore di biofilm (elemento di rischio aggiuntivo in quanto porta ad una maggiore capacità di adesione e difficoltà di eradicazione).

Anche la presenza contemporanea dell'infezione da SARS-CoV-2 è un fattore facilitante in quanto già di per sé il virus debilita il paziente rendendolo più fragile e suscettibile ad altre infezioni; inoltre, durante la pandemia da COVID-19, il sovraccarico delle terapie intensive, impegnate nella gestione di un elevato numero di pazienti gravemente malati, si è accompagnato a un impiego massivo di antibiotici e corticosteroidi che, associato alla complessità assistenziale dei pazienti critici, ha contribuito a creare condizioni favorevoli alla diffusione di *C. auris*.

In generale, effettivamente, lo studio ha mostrato come quasi tutte le persone con positività per *Candida auris* fossero state esposte a terapia antibiotica durante la loro degenza in ospedale: l'uso ampio e prolungato degli antibiotici rappresenta un noto fattore predisponente per l'insorgenza di micosi opportunistiche, riducendo la flora batterica commensale. La terapia antifungina invece è stata somministrata solo in un terzo dei pazienti, questo perché le linee guida dimostrano la sua utilità esclusivamente nel caso di infezione vera e propria, non invece per la colonizzazione.

Valutando la letalità intra-ospedaliera di *C. auris* (31% circa), si deve sicuramente considerare questo lievito come pericoloso per la vita dei pazienti ma è necessario tenere in considerazione anche il fatto che spesso si tratti di soggetti fragili e critici, i quali globalmente hanno un range di mortalità compreso tra il 30% ed il 60%, in linea dunque con il dato epidemiologico appena visto.

Interessante è poi l'osservazione dell'andamento temporale della densità di incidenza dei nuovi casi dal 2020 al 2026. Nonostante il primo picco sia stato importante e indicativo dell'inizio dell'outbreak, il secondo picco legato all'introduzione del test molecolare è stato molto maggiore: la spiegazione è da ricercare nella sensibilità del nuovo test che è decisamente superiore e quindi capace di far emergere anche quei pazienti asintomatici o con bassa carica fungina che l'esame colturale per suoi limiti intrinseci non poteva rilevare. Ciò passa sotto il nome di "fenomeno dell'iceberg" epidemiologico. L'individuazione e l'isolamento immediato dei portatori sani ha così permesso nel tempo di porre un notevole freno alla trasmissione del patogeno.

Come riportato nel nuovo protocollo, infatti, nel 2026 è stato rilevato un solo tampone molecolare positivo per *C. auris* su 3111 campioni analizzati (quindi lo 0,03% dei casi). Questo dato evidenzia un'ulteriore riduzione rispetto al 2025, anno in cui sono stati rilevati 14 tamponi positivi su 6567 esaminati (positività allo 0,21% dei casi totali), in gran parte riferibili tra l'altro a pazienti già colonizzati nel 2024. È sulla base di questi dati che è stato possibile rivalutare le misure preventive precedentemente adottate e aggiornare il protocollo, rendendolo maggiormente adeguato all'attuale contesto epidemiologico. Pur a fronte della significativa riduzione delle positività, è comunque opportuno mantenere un adeguato livello di sorveglianza, al fine di garantire una tempestiva risposta nell'eventualità della comparsa di nuovi casi.

CONCLUSIONI

Alla luce di tutte le considerazioni fatte, si può effettivamente dire di essere passati da una condizione di focolaio epidemico attivo ad una di controllo dell'outbreak. Il raggiungimento di questo risultato è il frutto del contributo sinergico delle diverse professionalità coinvolte nella gestione dell'evento. Dal personale medico e infermieristico, che ha garantito l'applicazione delle precauzioni necessarie a limitare la trasmissione del patogeno, ai medici che hanno gestito le infezioni attraverso le terapie appropriate; dai professionisti del laboratorio di microbiologia, fondamentali per l'identificazione dei casi, agli specialisti dell'igiene e del controllo delle infezioni, impegnati nella sorveglianza epidemiologica e nell'elaborazione e nell'aggiornamento delle strategie di prevenzione e controllo. Un ruolo altrettanto importante è stato svolto da tutti coloro che hanno contribuito quotidianamente al rispetto delle misure preventive, inclusi i pazienti colonizzati e i loro familiari.

L'esperienza appena passata resta tuttavia un evento significativo sotto svariati punti di vista e da esso ha senso trarre riflessioni importanti: avere strumenti validi e aggiornati nel rilevare precocemente i nuovi patogeni che possono diffondersi è fondamentale per riuscire a bloccare sul nascere il problema. L'esperienza maturata dimostra come strategie di prevenzione e controllo adeguatamente definite, costantemente monitorate e rigorosamente applicate possano rappresentare uno strumento determinante per contenere emergenze improvvise, come la diffusione di *Candida auris*, anche in contesti caratterizzati da un elevato rischio di trasmissione.

Anche riuscire ad individuare i soggetti con maggiore rischio di infezione è fondamentale: non può essere ignorato che in alcuni reparti necessariamente i pazienti siano più vulnerabili

nei confronti di tanti possibili microbi. Nelle terapie intensive, ad esempio, il ricorso quasi totalizzante alla ventilazione meccanica invasiva, l'altissima intensità assistenziale necessaria, l'elevata frequenza di interventi chirurgici maggiori e la notevole esposizione a dispositivi intravascolari ed urinari favoriscono la colonizzazione da parte di germi che poi con facilità possono prendere il sopravvento sull'ospite determinando infezioni e rischiando di trasmettersi alle altre persone ricoverate (visto anche il loro stato spesso di grave criticità), dando luogo per l'appunto a focolai epidemici locali.

Allo stesso modo però, sempre da tale situazione bisogna pure cogliere gli aspetti più positivi: contrastare questi patogeni pericolosi ed emergenti è possibile e vi si può arrivare solo attraverso il principio di collaborazione tra le diverse figure professionali, condividendo le conoscenze ed unendo gli sforzi di tutti.

In conclusione, ci si soffermi dunque su quanto il rispetto delle misure preventive possa modificare favorevolmente situazioni critiche, incidendo quindi nel complesso anche sull'esito dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. EpiCentro. Infezioni correlate all'assistenza - EpiCentro - Istituto Superiore di Sanità. Accessed August 4, 2026. <https://www.epicentro.iss.it/infezioni-correlate/>
2. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Accessed August 5, 2026. <https://www.who.int/publications/i/item/report-on-the-burden-of-endemic-health-care-associated-infection-worldwide>
3. World Health Organization. *Global Report on Infection Prevention and Control 2024: Executive Summary*. World Health Organization; 2024. doi:10.2471/B09195
4. *Global Report on Infection Prevention and Control*. 1st ed. World Health Organization; 2022.
5. Report_Prevenzione_e_controllo_ICA.pdf. Accessed August 4, 2026. https://www.gimbe.org/pubblicazioni/Report_Prevenzione_e_controllo_ICA.pdf
6. Ministero della Salute - Infezioni correlate all'assistenza: cosa sono e cosa fare. Accessed August 4, 2026. <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/malattie-infettive/infezioni-correlate-allassistenza-cosa-sono-e-cosa-fare/>
7. EpiCentro. Infezioni correlate all'assistenza news. Accessed August 4, 2026. <https://www.epicentro.iss.it/infezioni-correlate/aggiornamenti>
8. Ministero della Salute - Studio di prevalenza italiano sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici negli ospedali per acuti - protocollo ECDC. Accessed August 5, 2026. <https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/studio-di-prevalenza-italiano-sulle-infezioni-correlate-allassistenza-e-sulluso-di/>
9. Ferreira E, Pina E, Sousa-Uva M, Sousa-Uva A. Risk factors for health care-associated infections: From better knowledge to better prevention. *Am J Infect Control*. 2017;45(10):e103-e107. doi:10.1016/j.ajic.2017.03.036
10. EpiCentro. Sorveglianza dell'Antibiotico-Resistenza - AR-ISS. Accessed August 8, 2026. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto>

11. Candidozyma auris. GOV.UK. August 21, 2025. Accessed August 10, 2026.
<https://www.gov.uk/government/collections/candidozyma-auris>
12. Chowdhary A, Jain K, Chauhan N. Candida auris Genetics and Emergence. *Annu Rev Microbiol.* 2023;77:583-602. doi:10.1146/annurev-micro-032521-015858
13. EpiCentro. Candida auris - EpiCentro - Istituto Superiore di Sanità. Accessed August 10, 2026. <https://www.epicentro.iss.it/candida-auris/>
14. Eix EF, Nett JE. Candida auris: Epidemiology and Antifungal Strategy. *Annu Rev Med.* 2025;76(1):57-67. doi:10.1146/annurev-med-061523-021233
15. Ministero della Salute - Candida albicans. Accessed August 10, 2026.
<https://www.salute.gov.it/new/it/scheda-malattia/candida-albicans/>
16. Candida Survival Strategies. In: *Advances in Applied Microbiology*. Vol 91. Academic Press; 2015:139-235. doi:10.1016/bs.aambs.2014.12.002
17. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Accessed August 10, 2026.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
18. CDC. Site Index. Candida auris (C. auris). December 20, 2023. Accessed August 10, 2026. <https://www.cdc.gov/candida-auris/site.html>
19. EpiCentro. Candida auris epidemiologia. Accessed August 10, 2026.
<https://www.epicentro.iss.it/candida-auris/epidemiologia>
20. EpiCentro. Agenti patogeni fungini e sanità pubblica: il primo report OMS. Accessed August 10, 2026. <https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/report-OMS-2022-agenti-patogeni-fungini-e-sanita-pubblica>
21. Ministero della Salute - Candida auris. Accessed August 10, 2026.
<https://www.salute.gov.it/new/it/scheda-malattia/candida-auris/>
22. Rapid risk assessment: Candida auris outbreak in healthcare facilities in northern Italy, 2019-2021. February 21, 2022. Accessed August 10, 2026.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-candida-auris-outbreak-healthcare-facilities-northern-italy>