



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali

CICLO DI TERAPIA ANTIFUNGINA BREVE NEI PAZIENTI
CON CANDIDEMIA NON COMPLICATA: UN ALTRO
ESEMPIO DI MENO È MEGLIO NELLA PRATICA CLINICA
DIARIA?

Relatore

Prof. Matteo Bassetti

Candidata

Laura Mezzogori

Correlatore

Prof. Antonio Vena

Anno accademico 2021/2022

SOMMARIO

ABSTRACT.....	2
INTRODUZIONE.....	4
1- <i>Aspetti epidemiologici</i>	4
2- <i>Manifestazioni cliniche e gestione della malattia</i>	6
RAZIONALE DELLO STUDIO	10
OBIETTIVO DELLA TESI.....	11
MATERIALI E METODI.....	12
<i>Ambito ospedaliero</i>	12
<i>Disegno dello studio</i>	12
<i>Raccolta dei dati</i>	13
<i>Terapia antifungina</i>	13
<i>Endpoints</i>	13
<i>Definizioni</i>	14
<i>Aspetti microbiologici</i>	15
<i>Considerazioni etiche</i>	16
<i>Analisi statistica</i>	17
RISULTATI.....	19
DISCUSSIONE.....	21
CONCLUSIONE.....	26
FIGURE E TABELLE.....	27
BIBLIOGRAFIA	37

ABSTRACT

Background. Sono stati pubblicati pochi studi sulla durata ottimale del trattamento antifungino per candidemie non complicate (CAN-NC). Lo scopo del presente studio è stato quello di confrontare l'evoluzione clinica dei pazienti che ricevono un ciclo prolungato (CP) o un ciclo breve (CB) di terapia antifungina per il trattamento delle candidemie non complicate.

Metodi. Tutti i pazienti adulti consecutivi con candidemia non complicata dal 1° settembre 2018 al 31 agosto 2020 sono stati identificati analizzando il database computerizzato del nostro laboratorio di microbiologia. Abbiamo confrontato gli endpoint primari (mortalità a 90 giorni per tutte le cause) e secondari (candidemia ricorrente a 1 anno e mortalità a 1 anno per tutte le cause) dello studio tra i pazienti sottoposti a terapia con CP (12-24 giorni) o CB (5-11 giorni) utilizzando l'analisi del punteggio di propensione con il metodo IPTW (probabilità inversa di ponderazione del trattamento).

Risultati. Sono stati inclusi un totale di 114 pazienti con candidemia non complicata. Di questi, 79 (69,3%) sono stati classificati nel gruppo CP [mediana di 14 giorni (IQR 14-16 giorni)] e 35 (30,7%) nel gruppo CB [mediana di 9 giorni (IQR 7-11 giorni)]. Le caratteristiche di base erano generalmente ben bilanciate in termini di demografia, comorbidità e gestione della candidemia. Tuttavia, i pazienti sottoposti a terapia prolungata avevano meno probabilità di essere ricoverati nel reparto chirurgico al momento della candidemia (19,0% vs 40,0%, $p = 0,02$), o di avere uno shock settico al momento dell'insorgenza dell'infezione

fungina (1,3% vs 11,4%; $p = 0,03$). Non abbiamo trovato differenze significative nel rischio di mortalità a 90 giorni tra i gruppi CP e CB [$n=17$ (21,5%) vs 8 (22,9%); IPTW-adjusted sHR = 0,60; 95% CI = 0,28-1,30, $P=0,20$]. Il trattamento prolungato non ha ridotto significativamente il rischio di candidemia ricorrente entro 1 anno dal completamento della terapia (IPTW-adjusted sHR= 0,62; 95% CI = 0,10-3,79, $p=0,61$) o di mortalità a 1 anno per tutte le cause (IPTW-adjusted HR= 0,58; 95% CI = 0,28-1,21, $p=0,15$).

Conclusioni. Non siamo stati in grado di dimostrare che un corso prolungato di terapia antimicotica sia un fattore protettivo per la mortalità e per la recidiva in pazienti con candidemia non complicata.

Parole chiave: Ciclo breve; Ciclo prolungato; Candidemia non complicata; Mortalità a 90 giorni; Candidemia ricorrente.

INTRODUZIONE

1- Aspetti epidemiologici

La candidosi invasiva è un termine ampio che si riferisce alle infezioni degli organi e tessuti profondi causate da funghi del genere *Candida* [1], ovvero: candidemia (la presenza di specie di *Candida* nel sangue) [2] e le infezioni profonde come l'ascesso intra-addominale, la peritonite o l'osteomielite con o senza candidemia [1]. Le candidosi possono verificarsi a qualsiasi età e di solito insorgono in presenza di fattori di rischio facilmente identificabili per l'infezione [1] quali: immunocompromissione, l'assunzione di una terapia antibiotica ad ampio spettro o prolungata, nutrizione parenterale, cateteri intravascolari o insufficienza renale e soggiorni prolungati in un'unità di terapia intensiva [1], [3].

Candida spp. è la quarta e la sesta causa di batteriemia nosocomiale in studi europei e statunitensi, rispettivamente, affermandosi come una delle infezioni del torrente ematico più importanti [3]. Inoltre, se consideriamo nello specifico i pazienti in terapia intensiva (ICU) vediamo come circa il 50% degli episodi di candidemia si verifichino in tale unità, riflettendo la complessità dei pazienti generalmente affetti da questa infezione [1].

Almeno 15 specie di *Candida* distinte possono causare malattie umane; ciononostante, la maggior parte delle infezioni invasive sono causate da cinque patogeni: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida krusei* [1]. Negli ultimi anni la *Candida auris*, un organismo

in precedenza raro, è emerso come un importante agente patogeno in alcune parti del mondo [1], includendo il nostro paese e il nostro ospedale.

Candida albicans è stata segnalata come la principale causa di candidemia nosocomiale e candidiasi invasiva (80%), tuttavia alcune specie di *Candida* non *albicans* stanno assumendo maggiore rilievo a causa dell'incremento dei tassi di resistenza ai farmaci antifungini [4].

L'incidenza della candidemia sta aumentando a causa dei seguenti fattori: la crescente complessità delle procedure chirurgiche, l'esistenza di popolazioni di pazienti a più alto rischio di infezione e i cambiamenti nelle caratteristiche demografiche dei pazienti [3]. Tuttora, nonostante i progressi significativi nelle terapie disponibili ad oggi, la candidemia è ancora associata ad un tasso di mortalità globale che varia tra il 40 e il 60%, mentre la mortalità attribuibile varia dal 5% al 49% [5].

2- Manifestazioni cliniche e gestione della malattia

Le manifestazioni cliniche della candidemia possono variare da febbre in assenza di altre manifestazioni cliniche ad un quadro di shock settico a rapida evoluzione clinica sfavorevole [1].

Il gold standard diagnostico per la candidemia è l'emocultura [6]. Dopo l'inizio della terapia le emocolture devono essere eseguite quotidianamente o a giorni alterni, con lo scopo di identificare la clearance fungemica e stabilire così l'adeguata durata della terapia antifungina [6].

Tuttavia, la candidosi invasiva è estremamente difficile da diagnosticare precocemente, a causa dei suoi segni e sintomi clinici aspecifici (ad eccezione dell'endoftalmite e della corioretinite da *Candida*) e dell'insufficiente accuratezza e ritardo dei metodi diagnostici attualmente disponibili [6]. Di conseguenza, la diagnosi viene spesso raggiunta in stadi avanzati dell'infezione (dove è più probabile che la terapia antifungina fallisca e la prognosi del paziente sia sfavorevole) o a seguito dell'autopsia [1], [6].

Ruolo dell'esame oftalmologico

La frequenza delle lesioni oculari nei pazienti con candidemia è variabile. I primi studi hanno rilevato che oltre il 20% dei casi di candidemia presentava lesioni oculari associate; invece, le stime successive si avvicinano al 2%, con pochi casi di vitrite [7]. Questa discrepanza può essere attribuibile o al timing dell'esame

fondoscopico - nel caso di un coinvolgimento precoce, infatti, può essere presente solo una corioretinite - o ai nuovi trattamenti antifungini [8].

Sebbene l'incidenza dell'endoftalmite nei pazienti con candidemia possa essere bassa, una diagnosi precoce e una gestione appropriata è importante per salvare la vista dei pazienti affetti [9]. Per questo motivo sarebbe opportuno eseguire un esame oftalmologico a tutti i pazienti con candidemia.

Ruolo dell'ecocardiografia

L'endocardite infettiva da *Candida* (EIC) è una rara ma grave complicanza della candidemia [10]: generalmente ha prognosi infausta con una mortalità a 1 anno >50% e notevoli tassi di recidiva. [11] La presenza di valvole protesiche e la mancata identificazione del sito di ingresso dell'infezione fungina sono potenziali fattori di rischio per lo sviluppo di EIC in caso di candidemia; pertanto, la diagnosi e il trattamento precoci sono importanti per migliorare l'outcome dei pazienti, a causa della necessità di una gestione specialistica, che comprende cure multidisciplinari con terapia antifungina e trattamento chirurgico [10] [11].

Da qui l'importanza dell'ecocardiografia nei pazienti risultati positivi per candidemia, che deve essere sospettata in pazienti non neutropenici con emocolture persistentemente positive, soprattutto in presenza di condizioni predisponenti come una precedente endocardite, la presenza di valvole protesiche, dispositivi cardiaci, o l'uso di droghe per via endovenosa [12].

Gestione terapeutica

La gestione terapeutica della candidemia consiste in una terapia antifungina e in un controllo mirato della fonte dell'infezione, insieme alla eventuale rimozione del catetere venoso centrale (se presente) [13]. La rimozione del catetere in assenza di una terapia antifungina concomitante non è sufficiente [13].

Se le emocolture rimangono positive per diversi giorni nonostante l'inizio della terapia antifungina e la rimozione del catetere, è necessario ricercare un focolaio metastatico, come un'endocardite infettiva o un ascesso [13].

Terapia iniziale

Il trattamento della candidemia consiste nel rapido inizio della terapia antifungina [13]–[16]. Gli agenti antifungini includono: le echinocandine, gli azoli e le formulazioni di amfotericina B.

Il test di suscettibilità agli azoli e alle echinocandine risulta opportuno in tutti i casi di isolamento di *Candida* nel flusso sanguigno e di altri isolamenti clinicamente significativi [13].

In generale, il trattamento consiste nella monoterapia; non è stato stabilito alcun beneficio per la terapia combinata [17].

Nei pazienti non neutropenici con candidemia, si suggerisce una terapia iniziale con un'echinocandina [13]. Il dosaggio è il seguente [13]:

- Anidulafungina: 200 mg di dose di carico, poi 100 mg al giorno per via endovenosa.

- Caspofungina: 70 mg di dose di carico, poi 50 mg al giorno per via endovenosa.
- Micafungina: 100 mg al giorno per via endovenosa

In alternativa, è possibile utilizzare il fluconazolo (800 mg [12 mg/kg] in dose di carico il giorno 1, seguiti da 400 mg [6 mg/kg] per via orale o endovenosa al giorno) in pazienti non critici e che non hanno una specie di *Candida* resistente a tale farmaco (come *Candida glabrata* o *Candida krusei*) [13].

In caso di intolleranza, disponibilità limitata o resistenza ad altri agenti antifungini, le formulazioni lipidiche di amfotericina B (da 3 a 5 mg/kg al giorno per via endovenosa) possono essere usate come alternativa [13].

Durata della terapia antifungina

Dopo la prima emocoltura negativa è raccomandato un minimo di 14 giorni di terapia antifungina per i pazienti affetti da candidemia non complicata (ad esempio, episodi senza localizzazione metastatica ad altri organi) [11], [13], [18].

RAZIONALE DELLO STUDIO

Accorciare la durata della terapia antimicrobica nei pazienti con infezioni del flusso sanguigno è una strategia importante per massimizzare i benefici riducendo al contempo: gli eventi avversi correlati ai farmaci, la durata dell'ospedalizzazione, l'emergere di resistenze e i costi sanitari complessivi [19]. Negli ultimi anni, diversi studi non hanno dimostrato differenze significative tra una terapia antibiotica breve e una prolungata per una vasta gamma di batteriemie non complicate, comprese quelle causate da *Staphylococcus aureus* [20], *Enterobacterales* [21]–[23] e *Pseudomonas aeruginosa* [24].

Come detto in precedenza, per quanto riguarda la candidemia è raccomandato un minimo di 14 giorni di terapia antifungina dopo la prima emocoltura negativa in caso di forme non complicate [11], [13], [18] (assenza di un'infezione metastatica clinicamente evidente). Tuttavia, la durata adeguata della terapia antifungina nella candidemia è un argomento che andrebbe approfondito nella letteratura medica, perché sinora le evidenze a sostegno delle raccomandazioni delle linee guida sono basate principalmente su vecchi studi randomizzati controllati non specificamente disegnati per affrontare questo problema [17], [25]–[34].

OBIETTIVO DELLA TESI

In questo studio abbiamo cercato di esplorare la durata ottimale della terapia antifungina per la candidemia non complicata, confrontando retrospettivamente i risultati clinici dei pazienti che hanno ricevuto un ciclo prolungato (CP, 12-24 giorni) o un ciclo breve (CB, 5-11 giorni).

MATERIALI E METODI

Ambito ospedaliero

L'ospedale Policlinico San Martino è un ospedale universitario della città di Genova a cui fa riferimento una popolazione di circa 400.000 abitanti. Durante il periodo di studio il numero di letti disponibili era 1.200. Nel nostro centro ospedaliero sono disponibili tutti i servizi assistenziali tipici di un ospedale terziario, includendo inoltre programmi attivi diretti a pazienti infettati da HIV, trapiantati di organo solido, trapiantati ematologici, ospiti immunodepressi oltre che procedure chirurgiche sofisticate.

Disegno dello studio

Abbiamo eseguito uno studio di coorte retrospettivo includendo pazienti ricoverati nel nostro ospedale tra il 1° settembre 2018 e il 31 agosto 2020. Abbiamo incluso tutti i pazienti adulti consecutivi (di età ≥ 18 anni) con candidemia non complicata, definita attraverso l'esclusione di un'infezione metastatica clinicamente evidente o di un'infezione profonda (ad esempio, endoftalmite, endocardite, tromboflebite, artrite o altre manifestazioni secondarie che coinvolgessero un corpo estraneo). I criteri di esclusione sono stati: i) batteriemia polimicrobica; ii) mancata somministrazione di una terapia antifungina con attività in vitro nei confronti della specie di *Candida* isolata; iii) emocolture di follow-up non eseguite ogni 48 ore, poiché non era possibile stabilire il momento esatto nel quale la *Candida* veniva

eliminata dal torrente circolatorio; e iv) decesso durante la terapia antifungina per candidemia.

Raccolta dei dati

Le cartelle cliniche sono state riviste retrospettivamente secondo un protocollo prestabilito, includendo le seguenti variabili: sesso, età, patologie di base secondo l'indice di comorbidità Charlson [35], fattori di rischio per la candidemia, gravità dell'infezione, origine della candidemia, specie di *Candida*, terapia antifungina, controllo adeguato della fonte infettiva, procedure diagnostiche (esame oftalmologico ed ecocardiografico), durata della terapia antifungina ed outcomes clinici.

Terapia antifungina

La variabile di interesse primario nel nostro studio è stata la durata del trattamento antifungino, definita come il numero di giorni consecutivi durante i quali i pazienti hanno ricevuto una terapia antifungina appropriata, a partire dalla prima emocultura negativa di follow-up. Secondo il nostro protocollo di studio, la durata della terapia antifungina è stata dicotomizzata, prima dell'inizio della raccolta dati, come prolungata (12-24 giorni) o breve (5-11 giorni).

Endpoints

L'endpoint primario è stato la mortalità per tutte le cause entro 90 giorni dalla sospensione della terapia antifungina. Gli endpoints secondari sono stati

analizzati seguendo i pazienti fino a 1 anno e includevano: i) la candidemia ricorrente; e ii) la mortalità a 1 anno per tutte le cause.

Definizioni

Un episodio di candidemia è stato definito dalla presenza di almeno una emocultura periferica positiva per *Candida* spp, ottenuta in un paziente con sospetto clinico di infezione in atto. La candidemia polimicrobica è stata definita attraverso la concomitante crescita di più di un microrganismo, esclusi i potenziali contaminanti (ad esempio stafilococchi coagulasi negativi, *Corynebacterium* spp, *Propionibacterium* spp).

Per quanto riguarda le condizioni di base, abbiamo classificato la situazione dei pazienti come rapidamente fatale, ultimamente fatale e non fatale secondo i criteri di McCabe e Jackson [36]. La sepsi o lo shock settico sono stati diagnosticati il giorno nel quale sono comparsi i segni e i sintomi ascrivibili all'infezione da candidemia [37], [38]. La gravità della malattia è stata classificata secondo il punteggio Pitt [39] e in base alla presenza o meno di un quadro di sepsi o shock settico.

Per quanto riguarda la fonte dell'infezione, i pazienti sono stati considerati affetti da candidemia primaria quando non era clinicamente evidente una porta d'ingresso o quando l'infezione era probabilmente correlata al catetere venoso centrale [40]. La candidemia correlata al catetere venoso centrale è stata definita secondo le attuali linee guida [41]. Il tratto urinario è stato considerato l'origine dell'infezione nei pazienti con condizioni urologiche predisponenti (cioè

manipolazione o ostruzione del tratto urinario) ed evidenza di infezione del tratto urinario causata dalla stessa specie di *Candida* [42]. L'addome è stato considerato l'origine della candidemia quando un paziente aveva evidenza di infezione addominale in concomitanza con: (i) una coltura positiva ottenuta dallo spazio intra-addominale durante l'intervento chirurgico o tramite agoaspirazione; (ii) o in assenza di altre fonti alternative ed apparenti della candidemia [42]. La terapia antifungina precoce è stata considerata appropriata se una dose raccomandata di un farmaco antifungino è stata somministrata entro 72 ore dall'insorgenza della candidemia ed è risultata efficace mediante test di suscettibilità *in vitro* [42]. Il controllo della fonte dell'infezione, a seconda dell'origine della candidemia, comprendeva: la rimozione del catetere venoso centrale o procedure invasive per risolvere l'ostruzione del tratto urinario o il drenaggio dell'ascesso intra-addominale. Il controllo della fonte è stato considerato appropriato se eseguito entro 72 ore dall'insorgenza della candidemia [42]. Un episodio di candidemia è stato definito persistente quando i pazienti avevano emocolture di follow-up positive almeno 48 ore dopo l'inizio della terapia antifungina [43]. La candidemia ricorrente, invece, è stata definita come un nuovo episodio di fungemia dovuto alla stessa specie di *Candida*, diagnosticato nel corso dell'anno successivo dalla fine della terapia antifungina.

Aspetti microbiologici

Durante l'intero periodo di studio, abbiamo prelevato in condizioni asettiche almeno due set di emocolture per ogni sospetto episodio batteriemico. Il sangue

di ogni estrazione (circa 20 ml) è stato equamente diviso tra bottiglie di emocolture in atmosfera anaerobica e aerobica e trasportato al nostro laboratorio non appena raccolto. I campioni di sangue sono stati trattati con un sistema di emocoltura BACTEC FX (Becton- Dickinson Microbiology Systems, Franklin Lakes, NJ, USA) con un periodo di incubazione di 5 giorni. Se dopo l'esame microscopico di una colorazione di Gram sono stati osservati lieviti, i flaconi di sangue sono stati subcoltivati in piastre di Sabouraud e agar cromogeno (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italia). I patogeni sono stati identificati mediante MALDI-TOF MS utilizzando il sistema VITEK MS (BioMerieux SA, Parigi, Francia). L'attività antifungina in vitro è stata studiata con un metodo commerciale di microdiluzione (SensitreTMYeastOneTM, ThermoFisher Scientifics Inc Waltham, MA, USA), secondo le istruzioni del produttore. I risultati sono stati interpretati secondo gli standard del Clinical and Laboratories Standard Institute Performance per i test di suscettibilità antifungina dei lieviti (M60, 2a edizione).

Considerazioni etiche

La raccolta di dati anonimi per il presente studio è stata approvata dal Comitato Etico della Regione Liguria (N. CER Liguria 31/2022). Si è rinunciato al consenso informato specifico data la natura retrospettiva dello studio.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state confrontate usando il test U di Mann-Whitney e le variabili categoriche sono state confrontate usando il test Chi-quadrato o il test esatto di Fisher, a seconda dei casi. La differenza media standardizzata (DMS) è stata calcolata secondo la dimensione dell'effetto Cohen d per valutare il possibile squilibrio tra i gruppi di durata del trattamento. Una dimensione dell'effetto Cohen d $>0,1$ denota uno squilibrio significativo nelle covariate di base [44], [45]. Abbiamo confrontato la mortalità per tutte le cause (a 90 giorni e 1 anno) e la ricorrenza a 1 anno nei pazienti trattati con terapia antifungina prolungata con quelli sottoposti a ciclo breve. Un approccio di ponderazione della probabilità inversa (IPW) basato sul propensity score (PS) è stato utilizzato per minimizzare le distorsioni rispetto alle caratteristiche di base tra i due gruppi. I pesi corrispondono all'inverso del PS condizionale di ricevere il ciclo breve della terapia antifungina. Il PS per ogni paziente è stato calcolato come probabilità da un modello di regressione logistica che aveva la durata della terapia antifungina come variabile dipendente (CB vs CP) e le seguenti variabili basali come covariate indipendenti: sesso, età, permanenza nel reparto ospedaliero al momento dell'insorgenza della candidemia, indice di comorbidità Charlson, malattia cardiovascolare, malattia neurologica, tumore solido, malattia polmonare cronica, neoplasia ematologica, trapianto di organo solido, infezione da HIV, trapianto di cellule staminali ematopoietiche, Scala McCabe, terapia antibiotica, nutrizione parenterale totale, chirurgia (tutti i tipi <3 mesi), chirurgia addominale (nei 3 mesi precedenti), precedente terapia antifungina, sepsi, shock

settico, punteggio PITT, primaria/catetere venoso centrale, addome, altra origine della candidemia, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, altre specie di *Candida*, consulenza infettivologica, terapia antifungina empirica, terapia antifungina iniziale, terapia antifungina precoce appropriata, esame oftalmologico, ricovero in unità di terapia intensiva e necessità di emodialisi dopo candidemia. Abbiamo usato pesi stabilizzati e tagliati per mitigare l'impatto di pesi estremamente più alti o più bassi sulla variabilità dell'effetto di trattamento stimato. La soglia (5%) era basata sui quantili della distribuzione dei pesi. I fattori di rischio per la mortalità sono stati analizzati utilizzando un modello di regressione di Cox, mentre i fattori di rischio per la recidiva sono stati analizzati utilizzando l'analisi del rischio concorrente Fine and Gray, tenendo conto del rischio di morte. Tutte le variabili con un p-value <0,2 all'analisi univariata sono state inserite in un modello multivariato.

L'hazard ratio (HZ), o rapporto di rischio, nell'analisi di sopravvivenza è definito come il rapporto tra i tasso di rischio istantanei di un evento (mortalità a 90 giorni, mortalità a 1 anno, candidemia ricorrente a 1 anno) in due condizioni che si vuole paragonare, in questo caso terapia prolungata e terapia breve [46].

L'hazard ratio di sottodistribuzione (sHR) e i relativi intervalli di confidenza (CI) al 95% sono stati ottenuti dai modelli Fine e Gray. Un modello di regressione IPW Cox è stato utilizzato per valutare le differenze di effetto della durata della terapia sugli esiti.

RISULTATI

Durante il periodo di studio, 420 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di candidemia. Di questi, 114 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione: 79 (69,3%) sono stati classificati nel gruppo CP e 35 (30,7%) nel gruppo CB. La **Figura 1** mostra il diagramma di flusso dello studio. La durata mediana della terapia antifungina nel gruppo CP e nel gruppo CB è stata rispettivamente di 14 giorni (IQR 14-16) e di 9 giorni (IQR 7-11) ($p < 0,0001$).

Le principali caratteristiche demografiche e i fattori di rischio per la candidemia a seconda del gruppo di studio sono riportati nella **Tabella 1**. Non c'erano differenze significative per quanto riguarda il sesso, l'età, le condizioni di base, la distribuzione delle specie di *Candida*, la gestione della candidemia. Tuttavia, i pazienti sottoposti a terapia prolungata avevano meno probabilità di essere ricoverati nel reparto chirurgico al momento della candidemia (19,0% vs 40,0%, $p = 0,02$), o di avere uno shock settico al momento dell'insorgenza dell'infezione ematica (1,3% vs 11,4%; $p = 0,03$).

Entro 90 giorni dal completamento della terapia, la mortalità per tutte le cause si è verificata in 25/114 pazienti (21,9%), 17/79 (21,5%) pazienti nel gruppo CP e 8/35 pazienti (22,9%) nel gruppo CB. I fattori associati alla mortalità a 90 giorni sono stati riportati nella **Tabella 2**. All'analisi univariata, ricevere una terapia antifungina prolungata non era associato a una mortalità inferiore a 90 giorni rispetto alla terapia breve [HR=0,87 (95% CI: 0,38-2,02), $p=0,75$] (**Figura 2**). La terapia prolungata non era associata alla mortalità a 90 giorni per tutte le

cause rispetto alla terapia breve sia nell'analisi multivariata [HR=0,45 (95%CI: 0,14-1,46), p=0,18] sia aggiustando il modello per i punteggi di propensione alla ricezione della terapia breve (HR aggiustato per IPTW per mortalità a 90 giorni= 0,60; 95% CI = 0,28-1,30, P=0,20) (**Tabella 3**).

Durante l'anno successivo, i pazienti sottoposti a terapia CP avevano maggiori probabilità di ricevere un ulteriore ciclo di trattamento antifungino, anche se questa differenza non era statisticamente significativa [11/79 (13,9%) vs 3/35 (8,6%), p=0,54]. Nel corso dell'anno successivo alla sospensione della terapia antifungina 8/114 (7,0%) pazienti hanno presentato un episodio di candidemia ricorrente. Di questi, 5/79 (6,6%) appartenevano al gruppo CP e 3/35 (8,6%) al gruppo CB. I fattori di rischio associati ad una candidemia ricorrente nel corso dell'anno successivo sono riportati nella **Tabella 2**. All'analisi univariata una terapia antifungina prolungata non era associata alla ricorrenza della candidemia [sHR=0,56 (95% CI:0,13-2,49)] (**Figura 3**). Dopo l'aggiustamento IPTW e considerando la morte come rischio competitivo, la terapia prolungata non ha ridotto significativamente il rischio di infezione ricorrente rispetto alla terapia breve (sHR aggiustato IPTW= 0,62; 95% CI = 0,10-3,79, p=0,61) (**Tabella 3**).

L'analisi dell'endpoint a 1 anno di mortalità ha mostrato risultati sovrapponibili ai precedenti. La durata della terapia antifungina non era associata alla mortalità a 1 anno né all'analisi univariata [HR 0,75 (0,35-1,63), p=0,47] (**Figura 3**) né multivariata [HR=0,44 (95% CI: 0,15-1,33), p=0,15], né dopo aver aggiustato il modello per i punteggi di propensione (IPTW-adjusted HR= 0,58; 95% CI = 0,28-1,21, p=0,15) (**Tabella 3**).

DISCUSSIONE

Nel nostro studio di pazienti affetti da candidemia non complicata, non siamo stati in grado di dimostrare alcuna differenza nella mortalità a 90 giorni tra i pazienti che hanno ricevuto un corso prolungato di antifungini (12-24 giorni) rispetto a quelli trattati con un breve ciclo di terapia antifungina (5-11 giorni). Inoltre, la mancanza di differenze tra questi 2 gruppi si è mantenuta anche quando abbiamo analizzato il tasso di candidemia ricorrente e la mortalità per tutte le cause nel corso dell'anno successivo alla sospensione della terapia antifungina.

Questo studio ha diversi punti di forza. Secondo le nostre conoscenze, è il primo studio retrospettivo teso ad analizzare l'influenza della durata del trattamento antifungino sull'evoluzione clinica a breve e a lungo termine dei pazienti affetti da candidemia non complicata. Inoltre, è il più ampio studio ad oggi pubblicato nel quale siano stati applicati metodi statistici progettati per l'inferenza causale sui dati osservazionali.

Le attuali linee guida raccomandano che la durata della terapia per la candidemia non complicata sia di almeno 14 giorni dopo la prima emocultura negativa [11], [13], [18]. Tuttavia, la qualità delle prove a supporto di questa raccomandazione è moderata, poiché si basa principalmente sui risultati di vecchi studi randomizzati in cui "questa regola è stata universalmente e applicata con successo" [17], [25]–[33]. Tale debolezza è resa evidente dal basso tasso di durata appropriata della terapia antifungina riportato da noi e da altri autori (dal

32% al 78%) [42], [47]–[50], evidenziando così una necessità insoddisfatta di produrre nuove prove relative alla durata adeguata della terapia antifungina nei pazienti con candidemia non complicata.

I dati che abbiamo ottenuto supportano ed ampliano i risultati di uno studio precedente in cui i pazienti con candidemia transitoria non complicata (<1 giorno di emocolture positive documentate) sono stati trattati in modo sicuro con 5-7 giorni di amfotericina B [51]. Tuttavia, in quello studio un numero minore di pazienti era stato incluso nel gruppo CB (n=29) e nessuno di loro aveva avuto uno shock settico al momento dell'insorgenza della candidemia rispetto all'11% del presente studio. Inoltre, il nostro studio include pazienti più anziani (mediana 66 anni contro 58 anni nello studio precedente) trattati principalmente con echinocandine come terapia antifungina iniziale (~82%), riflettendo così i cambiamenti nelle caratteristiche demografiche e nella gestione della candidemia negli ultimi anni. È interessante notare che abbiamo riscontrato una mortalità a 90 giorni per tutte le cause del 21,9%, che è significativamente inferiore al tasso di mortalità riportato da altri autori in studi recenti che includono una popolazione di studio comparabile, dove il tasso di mortalità è rimasto intorno al 40% e 75% [52], [53]. Questo è dovuto al fatto che una gran parte dei pazienti che non hanno ricevuto o completato la terapia antifungina sono stati esclusi dalla nostra analisi.

È importante notare, inoltre, che Fichtenbaum et al [51] non hanno incluso nella terapia breve i pazienti con candidemia persistente. Nonostante un'appropriata terapia antifungina e un adeguato controllo della fonte

dell'infezione, le emocolture di follow-up erano frequentemente positive nella nostra popolazione di studio, il che concorda con i risultati di altri [42], [43]. La presenza di emocolture di follow-up persistentemente positive in pazienti con candidemia non complicata è generalmente associata ad un decorso clinico più grave di malattia [54], ma non è necessariamente associata al fallimento del trattamento [55], nonostante un ciclo più breve di antifungini, come evidenziato nel nostro studio.

Le complicazioni tardive, compresa la candidemia ricorrente e la nuova diagnosi di infezione profonda, rappresentano probabilmente le conseguenze più significative tra i pazienti che sopravvivono a un episodio di candidemia [34], [56]. Nel presente studio, il 7% dei pazienti con candidemia non complicata ha sviluppato una candidemia ricorrente, che rientra nel tasso dell'1,2%-17,2% riportato in serie più ampie [57]–[59]. La candidemia ricorrente si verifica più frequentemente nei pazienti con malattia gastrointestinale sottostante [57]–[59] o fungemia dovuta a *Candida parapsilosis* [58], e fattori come l'uso di droghe per via endovenosa [57], la resistenza ai farmaci o il controllo inadeguato della fonte dell'infezione [59] predispongono a questa condizione. Nonostante le teoriche preoccupazioni, i risultati del nostro studio suggeriscono che un breve ciclo di antifungini non è un fattore decisivo che predispone alla candidemia ricorrente nei pazienti con CAN-NC. Questi risultati sono stati osservati nonostante una proporzione maggiore di pazienti appartenenti al gruppo del ciclo prolungato abbia richiesto una nuova somministrazione di antifungino durante il periodo di follow-up di un anno.

Da un punto di vista clinico, le nostre osservazioni suggeriscono la possibilità che i pazienti con candidemia non complicata possano essere gestiti adeguatamente con un ciclo di terapia antifungina più breve di quello attualmente raccomandato. Nonostante le dimensioni del nostro campione siano limitate, questo rappresenta una grande novità per molte ragioni: in primo luogo, presumiamo che un ciclo più breve di trattamento antifungino potrebbe ridurre la durata degli effetti avversi; in secondo luogo, un trattamento più lungo diminuisce il rapporto costo-beneficio e la compliance terapeutica [60]. Infine, anche se non è dimostrato che una riduzione dei giorni di terapia antifungina sia decisiva per la diminuzione della selezione delle resistenze antifungine, sia la prescrizione di azoli che di echinocandine è stata associata ad infezioni antifungine resistenti, indipendentemente dal dosaggio [61], [62].

Il nostro studio ha diverse limitazioni che dovrebbero essere considerate quando si interpretano i risultati. In primo luogo, come osservato in studi recenti che utilizzano una metodica analoga [20], [24], i rigorosi criteri di esclusione che abbiamo adottato ci hanno anche portato a escludere molti pazienti (~75%) della coorte complessiva. Di conseguenza, le dimensioni del nostro campione implicano che i risultati statistici debbano essere interpretati con cautela. In secondo luogo, dal momento che il nostro è uno studio retrospettivo osservazionale, è possibile che ci siano fattori di confusione associati alle decisioni di trattamento e all'evoluzione clinica che non abbiamo incluso. Tuttavia, abbiamo cercato di tenere conto di questo con l'uso del punteggio di propensione per isolare l'effetto della durata della terapia antifungina. In terzo

luogo, si tratta di uno studio monocentrico, e i nostri risultati non possono essere generalizzati ad altre sedi. In quarto luogo, non abbiamo monitorato gli eventi avversi legati agli antifungini in nessuno dei 2 gruppi, in quanto il nostro studio non è stato progettato per affrontare questo problema. In quinto luogo, l'esame oftalmoscopico e l'ecocardiogramma non sono stati eseguiti in modo routinario in tutti i pazienti. Di conseguenza, alcuni casi di candidemia complicata potrebbero essere stati potenzialmente classificati in modo errato come malattia non complicata. Infine, abbiamo seguito i pazienti con infezione ematica da *Candida* attraverso le loro cartelle cliniche riportando eventuali visite successive dovute al loro episodio candidemico, pertanto non siamo stati in grado di determinare se alcuni dei pazienti siano andati in un altro ospedale o se siano state consultate altre strutture ospedaliere o di territorio. Possiamo solo supporre che non l'abbiano fatto perché nella nostra regione i pazienti di solito si rivolgono al loro ospedale di riferimento.

CONCLUSIONE

In conclusione, un trattamento antifungino di breve durata per la candidemia non complicata ha dato risultati simili a quelli ottenuti a seguito di un ciclo di trattamento prolungato in termini di mortalità a 90 giorni e di risultati a lungo termine, compresi la candidemia ricorrente a 1 anno e la mortalità a 1 anno. Queste osservazioni meriterebbero un'ulteriore valutazione in uno studio controllato randomizzato.

FIGURE E TABELLE

Tabella 1. Confronto delle principali caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio, per la durata della terapia antifungina.

VARIABILE	Tutti gli episodi N=114	gruppo-CB N=35	Gruppo-CP N=79	p-value*	SMD**
Demografia					
Sesso maschile, n (%)	67 (58,8)	67 (58,8)	45 (57,0)	0,55	1,12
Età, anni, media (±SD), anni	67,1 (15,6)	65,9 (12,5)	67,6 (16,8)	0,20	0,11
Degenza nel reparto ospedaliero al momento dell'insorgenza della candidemia, n (%)					
Reparto di medicina interna	50 (43,9)	10 (28,6)	40 (50,6)	0,03	0,46
Reparto di chirurgia	29 (25,4)	14 (40,0)	15 (19,0)	0,02	0,47
Unità di terapia intensiva	29 (25,4)	8 (22,9)	21 (26,6)	0,67	0,09
Unità onco-ematologica	6 (5,3)	3 (8,6)	3 (3,8)	0,29	0,20
Patologie di base, n (%)					
Malattia cardiovascolare	57 (50,0)	13 (37,1)	44 (55,7)	0,07	0,38
Malattia neurologica	37 (32,5)	8 (22,9)	29 (36,7)	0,14	0,31
Malattia gastrointestinale	33 (28,9)	10 (28,6)	23 (29,1)	0,95	0,01
Tumore solido	25 (21,9)	10 (28,6)	15 (19,0)	0,25	0,23
Diabete mellito	24 (21,0)	7 (20,0)	17 (21,5)	0,85	0,04
Malattia polmonare cronica	21 (18,4)	5 (14,3)	16 (20,3)	0,45	0,16
Insufficienza renale cronica	17 (14,9)	6 (17,1)	11 (13,9)	0,66	0,09
Malattia epatica cronica	11 (9,6)	3 (8,6)	8 (10,1)	1,00	0,05
Tumore ematologico maligno	10 (8,8)	4 (11,4)	6 (7,6)	0,49	0,13
Trapianto di organo solido	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (2,5)	1,00	0,23
Infezione da HIV	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (2,5)	1,00	0,23
Trapianto di cellule staminali emopoietiche	1 (0,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0,31	0,24
Indice di comorbilità di Charlson, mediana (IQR)	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-4,0)	2,0 (1,0-4,0)	0,84	0,11
Scala di McCabe, n (%)					
Non-fatale	50 (43,8)	18 (51,4)	32 (40,5)	0,28	0,22
Ultimamente fatale	54 (47,4)	14 (40,0)	40 (50,6)	0,29	0,01
Rapidamente fatale	10 (8,8)	3 (8,6)	7 (8,9)	0,96	0,21

Fattori di rischio per candidemia, n (%)					
Terapia antibiotica	107 (93,9)	32 (91,4)	75 (94,9)	0,67	0,14
Catetere venoso centrale	100 (87,7)	31 (88,6)	69 (87,3)	1,00	0,04
Nutrizione parenterale totale	76 (66,7)	19 (54,3)	57 (72,2)	0,06	0,38
Chirurgia (qualsiasi tipo <3 mesi)	58 (50,9)	22 (62,9)	36 (45,6)	0,09	0,35
Terapia corticosteroidea	29 (25,4)	10 (28,6)	19 (24,1)	0,61	0,10
Chirurgia addominale (nei 3 mesi precedenti)	28 (24,6)	12 (34,3)	16 (20,3)	0,11	0,32
Terapia immunosoppressiva	9 (7,9)	3 (8,6)	6 (7,6)	1,00	0,04
Trattamento antifungino precedente, n (%)	14 (12,3)	3 (8,6)	11 (13,9)	0,54	0,17
Caratteristiche cliniche, n (%)					
Sepsi	51 (44,7)	19 (54,3)	32 (40,5)	0,17	0,28
Shock Settico	5 (4,4)	4 (11,4)	1 (1,3)	0,03	0,43
Score di Pitt, mediana (IQR)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,27	0,21
Fonte dell'infezione, n (%)					
Primaria/ catetere venoso centrale	112 (98,2)	34 (97,1)	78 (98,7)	0,52	0,11
Addominale	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,3)	1,00	0,16
Altra	1 (0,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	0,31	0,24
Specie di Candida, n (%)					
<i>C. parapsilosis</i>	60 (52,6)	20 (57,1)	40 (50,6)	0,52	0,13
<i>C. albicans</i>	44 (38,6)	13 (37,1)	31 (39,2)	0,83	0,04
<i>C. tropicalis</i>	6 (5,2)	1 (2,9)	5 (6,3)	0,66	0,17
<i>C. glabrata</i>	2 (1,7)	1 (2,9)	1 (1,3)	0,52	0,11
Altra	3 (2,6)	0 (0,0)	3 (3,8)	0,55	0,28
Consulenza infettivologica, n (%)	104 (91,2)	31 (88,6)	73 (92,4)	0,49	0,13
Terapia antifungina empirica (prima della emocoltura positiva), n (%)	51 (44,7)	11 (31,4)	40 (50,6)	0,06	0,40
Tempo tra la prima emocoltura positiva e la terapia antifungina iniziale, mediana (IQR), giorni	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	0,48	0,03
Terapia antifungina iniziale, n (%)					
Echinocandine	101 (88,6)	29 (82,9)	72 (91,1)	0,19	0,25
Azoli	11 (9,6)	5 (14,3)	6 (7,6)	0,31	0,22
Amfotericina B liposomiale	2 (1,7)	1 (2,9)	1 (1,3)	0,52	0,11
Terapia antifungina precoce e appropriata, n (%)	86 (75,4)	25 (71,4)	61 (77,2)	0,51	0,13
Tempo tra la prima emocoltura positiva e il controllo alla fonte dell'infezione, mediana (IQR), giorni	3 (1-5)	3 (1-5)	3 (1-5)	0,93	0,03

Controllo adeguato della fonte, n (%)	59/95 (62,1)	19 (61,3)	40 (62,5)	0,91	0,02
Candidemia persistente, n (%)	35 (30,7)	23 (29,1)	12 (34,3)	0,66	0,02
Esame oftalmologico, n (%)	21 (18,4)	9 (25,7)	12 (15,2)	0,18	0,26
Ecocardiografia, n (%)	66 (57,9)	16 (45,7)	50 (63,3)	0,08	0,04
Complicazioni, n (%)					
Ricovero in unità di terapia intensiva	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (2,5)	1,00	0,23
Necessità di emodialisi dopo candidemia	2 (1,7)	1 (2,9)	1 (1,3)	0,52	0,11

IQR: Intervallo interquartile; **SD:** deviazione standard;

* I valori p si riferiscono a confronti a coppie basati sul test Chi-quadrato o Fisher esatto o sul test Mann-Whitney U, a seconda dei casi

** I valori d di Cohen (dimensioni dell'effetto) rappresentano differenze medie o proporzionali standardizzate. I valori assoluti di $d > 0,10$ sono stati considerati clinicamente significativi

Tabella 2. Confronto dei fattori associati alla mortalità a 90 giorni per tutte le cause, all'infezione ricorrente da *Candida* a 1 anno e alla mortalità a 1 anno per tutte le cause

VARIABLE	Mortalità a 90 giorni per tutte le cause	p-value	Candidemia ricorrente a 1 anno	p-value	Mortalità a 1 anno per tutte le cause	p-value
Demografia						
Sesso maschile, Età, anni	0,94 (0,42-2,09) 1,03 (1,00-1,06)	0,88 0,06	0,56 (0,11-2,91) 1,00 (0,95-1,04)	0,49 0,87	0,79 (0,37-1,72) 1,03 (1,00-1,06)	0,56 0,06
Degenza nel reparto ospedaliero al momento dell'insorgenza della candidemia						
Reparto di medicina interna	2,11 (0,95-4,71)	0,07	0,52 (0,10-2,67)	0,43	2,16 (1,01-4,62)	0,05
Reparto di chirurgia	0,72 (0,27-1,93)	0,52	2,29 (0,51-10,23)	0,28	0,80 (0,32-1,97)	0,62
Unità di terapia intensiva	0,70 (0,26-1,87)	0,47	1,16 (0,22-5,98)	0,86	0,61 (0,23-1,61)	0,32
Unità onco-ematologica	-	-	-	-	-	-
Indice di comorbidità di Charlson	1,15 (1,01-1,32)	0,03	0,92 (0,63-1,34)	0,66	1,16 (1,02-1,31)	0,02
Patologie di base						
Malattia cardiovascolare	2,04 (0,90-4,61)	0,08	2,79 (0,54-14,38)	0,22	2,12 (0,98-4,59)	0,06
Malattia neurologica	1,21 (0,53-2,74)	0,65	0,84 (0,16-4,34)	0,84	1,18 (0,54-2,56)	0,67
Malattia gastrointestinale	1,16 (0,50-2,70)	0,72	0,41 (0,05-3,39)	0,41	1,40 (0,65-3,03)	0,39
Tumore solido	1,14 (0,46-2,87)	0,77	0,60 (0,07-5,01)	0,64	1,42 (0,63-3,23)	0,40
Diabete mellito	0,97 (0,36-2,58)	0,95	2,84 (0,63-12,68)	0,17	0,85 (0,32-2,24)	0,74
Malattia polmonare cronica	1,64 (0,68-3,92)	0,27	0,74 (0,09-6,12)	0,77	1,44 (0,61-3,39)	0,40
Insufficienza renale cronica	1,48 (0,56-3,95)	0,43	2,40 (0,47-12,40)	0,29	1,39 (0,53-3,67)	0,50
Malattia epatica cronica	1,76 (0,52-5,88)	0,36	4,36 (0,84-22,56)	0,08	2,39 (0,83-6,91)	0,11
Tumore ematologico maligno	0,38 (0,05-2,78)	0,34	-	-	0,32 (0,04-2,39)	0,27
Scala di McCabe	0,29 (0,16-0,51)	<,0001	0,52 (0,17-1,59)	0,25	0,28 (0,16-0,49)	<,0001

Fattori di rischio per candidemia							
Terapia antibiotica	0,79 (0,19-3,35)	0,75	0,38 (0,05-3,16)	0,37	0,88 (0,21-3,73)	0,87	
Catetere venoso centrale	0,38 (0,15-0,97)	0,04	0,76 (0,09-6,34)	0,81	0,44 (0,18-1,09)	0,07	
Nutrizione parenterale totale	1,67 (0,67-4,17)	0,28	0,39 (0,09-1,74)	0,22	1,88 (0,76-4,65)	0,17	
Terapia corticosteroidica	1,52 (0,66-3,52)	0,33	-	-	1,25 (0,55-2,85)	0,59	
Chirurgia addominale (nei 3 mesi precedenti)	0,60 (0,20-1,74)	0,34	0,51 (0,06-4,25)	0,53	0,87 (0,35-2,16)	0,77	
Terapia immunosoppressiva	0,47 (0,06-3,51)	0,46	-	-	0,41 (0,06-3,00)	0,38	
Precedente terapia antifungina	1,85 (0,70-4,94)	0,22	1,26 (0,15-10,50)	0,83	1,66 (0,63-4,36)	0,30	
Caratteristiche cliniche							
Sepsi	0,92 (0,42-2,02)	0,83	0,47 (0,09-2,43)	0,37	0,99 (0,47-2,08)	0,97	
Shock Settico	2,38 (0,56-10,09)	0,24	-	-	2,02 (0,48-8,53)	0,34	
Score di Pitt	1,16 (0,99-1,37)	0,07	0,94 (0,62-1,40)	0,75	1,14 (0,97-1,33)	0,11	
Specie di Candida							
<i>C. parapsilosis</i>	0,96 (0,44-2,09)	0,91	-	-	0,88 (0,42-1,84)	0,73	
<i>C. albicans</i>	0,86 (0,38-1,95)	0,72	2,33 (0,45-12,00)	0,31	0,84 (0,39-1,81)	0,65	
<i>C. tropicalis</i>	-	-	-	-	-	-	
<i>C. glabrata</i>	3,47 (0,47-25,71)	0,22	-	-	6,71 (1,58-28,44)	0,01	
Altra	4,68 (1,09-20,17)	0,04	-	-	6,76 (1,56-29,26)	0,01	
Consulenza infettivologica	0,73 (0,22-2,43)	0,60	-	-	0,84 (0,25-2,79)	0,78	
Terapia antifungina empirica (prima della emocoltura positiva)	0,79 (0,35-1,76)	0,56	0,19 (0,02-1,58)	0,19	0,66 (0,30-1,42)	0,28	
Tempo tra la prima emocoltura positiva e la terapia antifungina iniziale, giorni	0,95 (0,83-1,10)	0,53	0,99 (0,75-1,31)	0,96	0,97 (0,85-1,12)	0,71	
Inizio della terapia antifungina							
Echinocandine	0,55 (0,20-1,46)	0,23	-	-	0,63 (0,24-1,65)	0,35	
Azoli	1,72 (0,59-5,00)	0,32	-	-	1,49 (0,52-4,31)	0,46	
Amfotericina B liposomiale	1,99 (0,27-14,70)	0,50	-	-	1,83 (0,25-13,47)	0,55	

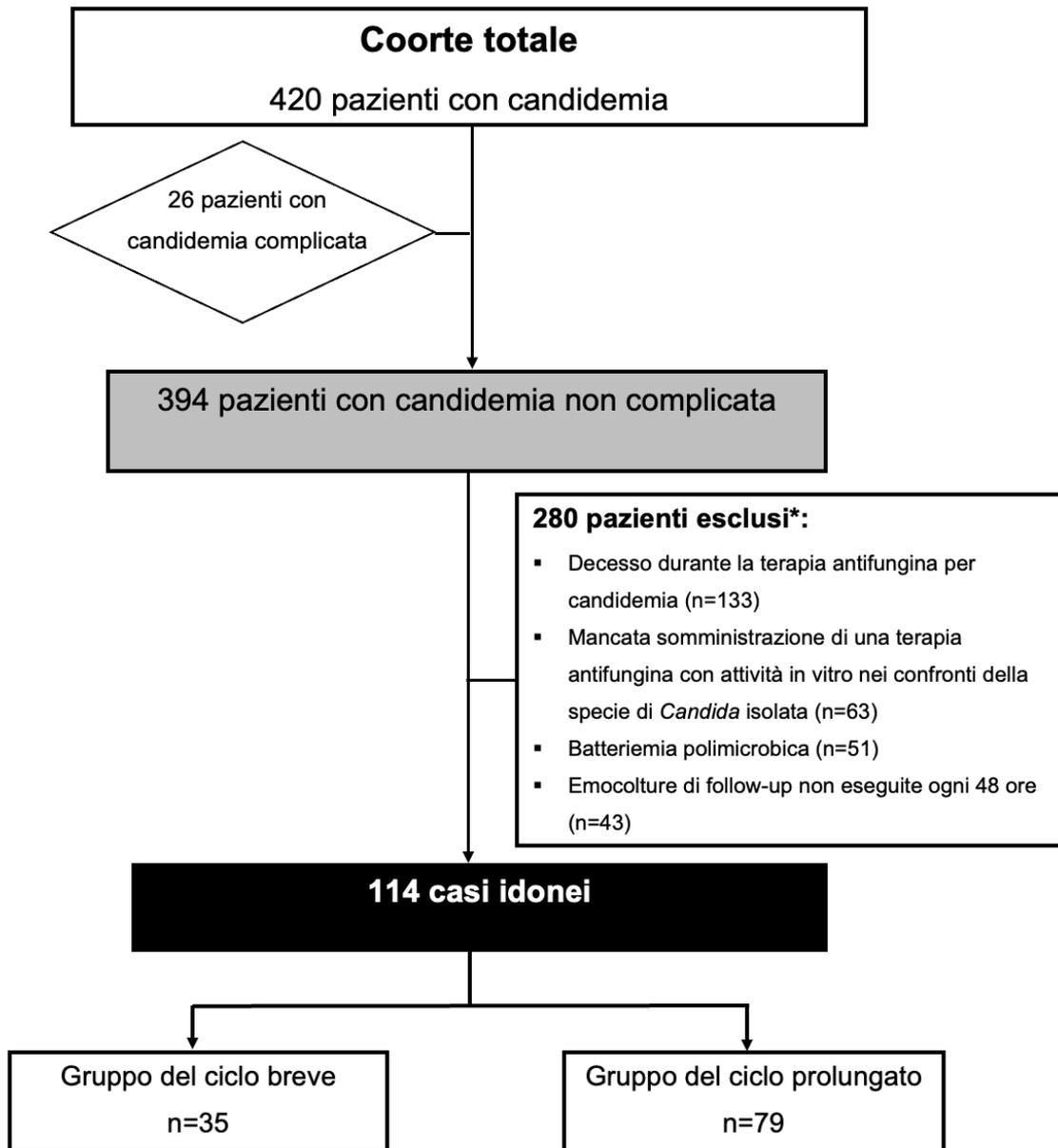
Terapia antifungina precoce e appropriata	0,66 (0,28-1,53)	0,33	1,88 (0,23-15,62)	0,56	0,63 (0,28-1,39)	0,25
Tempo tra la prima emocoltura positiva e il controllo alla fonte dell'infezione, giorni	1,11 (1,03-1,20)	0,005	1,08 (0,93-1,26)	0,31	1,10 (1,02-1,18)	0,011
Controllo adeguato della fonte	0,32 (0,12-0,80)	0,01	0,85 (0,14-5,08)	0,86	0,30 (0,12-0,71)	0,006

Tabella 3. Outcomes clinici (giorno-90 e mortalità nell'anno successivo per tutte le cause e ricorrenza) del ciclo prolungato di terapia antifungina contro il ciclo breve di terapia antifungina.

Endpoint Primario	Analisi univariata		Analisi multivariata		HR aggiustato per IPTW	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Mortalità a 90 giorni per tutte le cause	0,87 (0,38-2,02)	0,75	0,45 (0,14-1,46)	0,18	0,60 (0,28-1,30)	0,20
Endpoints Secondari						
Candidemia ricorrente a 1 anno	0,56 (0,13 -2,49)*	0,47	0,91 (0,18-4,66)*	0,91	0,62 (0,10-3,79)*	0,61
Mortalità a 1 anno per tutte le cause	0,75 (0,35-1,63)	0,45	0,44 (0,15-1,33)	0,15	0,58 (0,28-1,21)	0,15

* L'hazard ratio di sottodistribuzione è stato ottenuto dal modello Fine e Gray

Figura 1. Flow-Chart dello studio



*Dieci dei 280 pazienti (3,6%) avevano più di un criterio di esclusione.

Figura 2. Incidenza cumulativa di tutte le cause di mortalità a 90 giorni tra i pazienti con candidemia non complicata che ricevono un ciclo prolungato o breve di terapia antifungina.

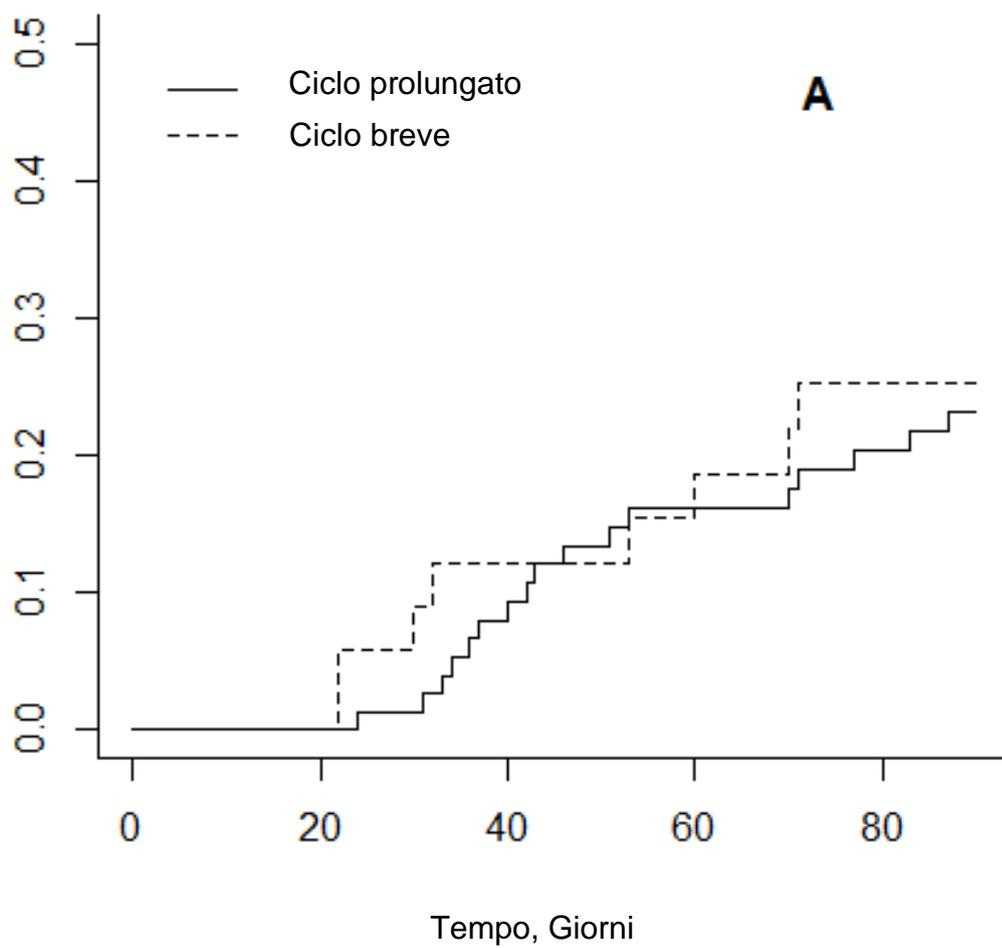
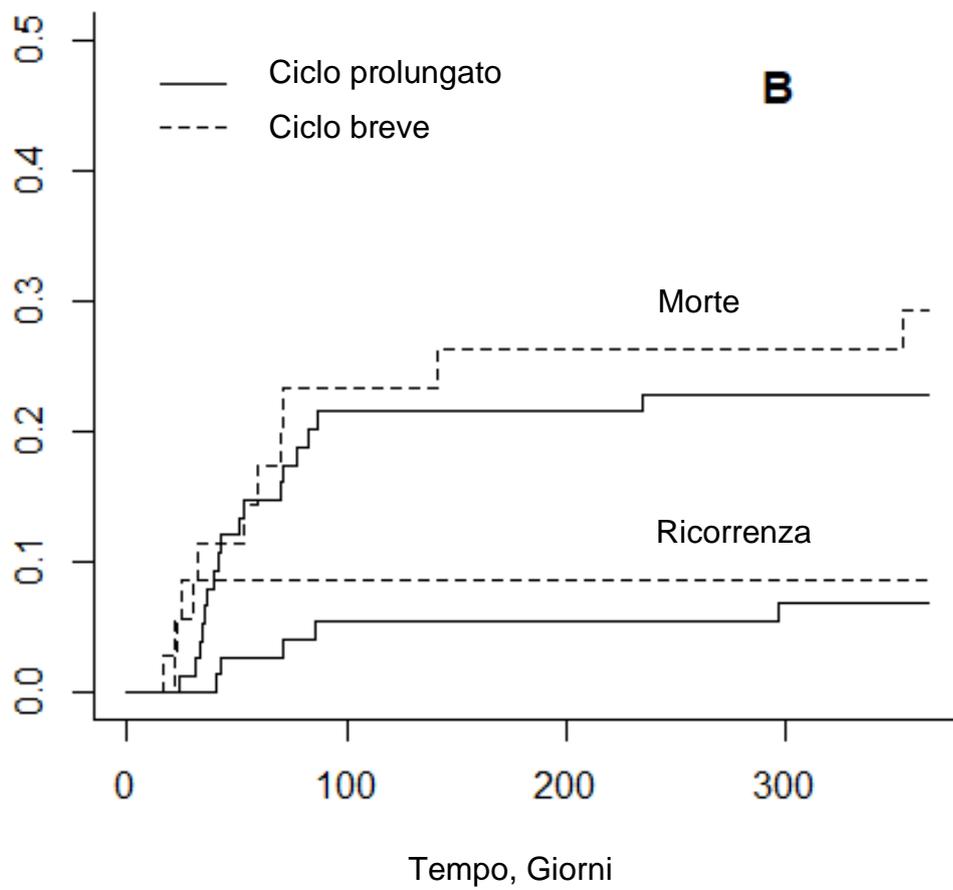


Figure 3. Incidenza cumulativa di candidemia ricorrente all'anno successivo e mortalità a 1 anno per tutte le cause tra i pazienti con candidemia non complicata che ricevono un ciclo prolungato o breve di terapia antifungina.



BIBLIOGRAFIA

- [1] P. G. Pappas, M. S. Lionakis, M. C. Arendrup, L. Ostrosky-Zeichner, e B. J. Kullberg, «Invasive candidiasis», *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 4, n. 1, pag. 18026, mag. 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.26.
- [2] R. A. Weinstein e S. K. Fridkin, «The Changing Face of Fungal Infections in Health Care Settings», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 41, n. 10, pagg. 1455–1460, nov. 2005, doi: 10.1086/497138.
- [3] M. Bassetti, L. Taramasso, E. Nicco, M. P. Molinari, M. Mussap, e C. Viscoli, «Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy», *PLoS One*, vol. 6, n. 9, pagg. e24198–e24198, 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0024198.
- [4] S. J. Lim, M. S. Mohamad Ali, S. Sabri, N. D. Muhd Noor, A. B. Salleh, e S. N. Oslan, «Opportunistic yeast pathogen *Candida* spp.: Secreted and membrane-bound virulence factors», *Med. Mycol.*, vol. 59, n. 12, pagg. 1127–1144, dic. 2021, doi: 10.1093/mmy/myab053.
- [5] J. Poissy *et al.*, «Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study», *Crit. Care*, vol. 24, n. 1, pag. 109, mar. 2020, doi: 10.1186/s13054-020-2766-1.
- [6] A. Pitarch, C. Nombela, e C. Gil, «Diagnosis of Invasive Candidiasis: From Gold Standard Methods to Promising Leading-edge Technologies», *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 18, n. 16, pagg. 1375–1392, nov. 2018, doi: 10.2174/1568026618666181025093146.
- [7] A. M. L. Oude Lashof *et al.*, «Ocular Manifestations of Candidemia», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 53, n. 3, pagg. 262–268, ago. 2011, doi: 10.1093/cid/cir355.
- [8] Carol A Kauffman, «Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults», 2022, [Online]. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults?csi=cdd83806-c294-468b-b301-c8df44675e7c&source=contentShare>
- [9] M. P. Breazzano *et al.*, «American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Endogenous *Candida* Endophthalmitis», *Ophthalmology*, vol. 129, n. 1, pagg. 73–76, gen. 2022, doi: 10.1016/j.ophtha.2021.07.015.
- [10] K. S. Foong *et al.*, «Risk factors predicting *Candida* infective endocarditis in patients with candidemia», *Med. Mycol.*, vol. 58, n. 5, pagg. 593–599, lug. 2020, doi: 10.1093/mmy/myz104.
- [11] O. A. Cornely *et al.*, «ESCMID* *This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, pagg. 19–37, dic. 2012, doi: 10.1111/1469-0691.12039.
- [12] N. P. Sankar, K. Thakarar, e K. E. Rokas, «*Candida* Infective Endocarditis During the Infectious Diseases and Substance Use Disorder Syndemic: A Six-Year Case Series», *Open Forum Infect. Dis.*, vol. 7, n. 5, pag. ofaa142, mag. 2020, doi: 10.1093/ofid/ofaa142.
- [13] P. G. Pappas *et al.*, «Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 62, n. 4, pagg. e1–e50, feb. 2016, doi: 10.1093/cid/civ933.
- [14] M. Kollef, S. Micek, N. Hampton, J. A. Doherty, e A. Kumar, «Septic Shock Attributed to *Candida* Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, n. 12, pagg. 1739–1746, giu. 2012, doi: 10.1093/cid/cis305.
- [15] K. W. Garey *et al.*, «Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 43, n. 1, pagg. 25–31, lug. 2006, doi: 10.1086/504810.
- [16] M. Morrell, V. J. Fraser, e M. H. Kollef, «Delaying the Empiric Treatment of *Candida*

- Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality», *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 49, n. 9, pagg. 3640–3645, set. 2005, doi: 10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005.
- [17] J. H. Rex *et al.*, «A Randomized and Blinded Multicenter Trial of High-Dose Fluconazole plus Placebo versus Fluconazole plus Amphotericin B as Therapy for Candidemia and Its Consequences in Nonneutropenic Subjects», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, n. 10, pagg. 1221–1228, mag. 2003, doi: 10.1086/374850.
- [18] I. Martin-Loeches *et al.*, «ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients», *Intensive Care Med.*, vol. 45, n. 6, pagg. 789–805, giu. 2019, doi: 10.1007/s00134-019-05599-w.
- [19] P. D. Tamma, E. Avdic, D. X. Li, K. Dzintars, e S. E. Cosgrove, «Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients», *JAMA Intern. Med.*, vol. 177, n. 9, pag. 1308, set. 2017, doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1938.
- [20] L. Thorlacius-Ussing *et al.*, «Comparable Outcomes of Short-Course and Prolonged-Course Therapy in Selected Cases of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pooled Cohort Study», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 73, n. 5, pagg. 866–872, set. 2021, doi: 10.1093/cid/ciab201.
- [21] M. Giannella *et al.*, «Treatment duration for Escherichia coli bloodstream infection and outcomes: retrospective single-centre study», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 24, n. 10, pagg. 1077–1083, ott. 2018, doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.013.
- [22] D. Chotiprasitsakul *et al.*, «Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score–Matched Cohort», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 66, n. 2, pagg. 172–177, gen. 2018, doi: 10.1093/cid/cix767.
- [23] D. Yahav *et al.*, «Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 69, n. 7, pagg. 1091–1098, set. 2019, doi: 10.1093/cid/ciy1054.
- [24] M. Bae *et al.*, «Short versus prolonged courses of antimicrobial therapy for patients with uncomplicated *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: a retrospective study», *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 77, n. 1, pagg. 223–228, dic. 2021, doi: 10.1093/jac/dkab358.
- [25] J. H. Rex *et al.*, «A Randomized Trial Comparing Fluconazole with Amphotericin B for the Treatment of Candidemia in Patients without Neutropenia», *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, n. 20, pagg. 1325–1330, nov. 1994, doi: 10.1056/NEJM199411173312001.
- [26] B. Kullberg *et al.*, «Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial», *The Lancet*, vol. 366, n. 9495, pagg. 1435–1442, ott. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67490-9.
- [27] E.-R. Kuse *et al.*, «Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial», *The Lancet*, vol. 369, n. 9572, pagg. 1519–1527, mag. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60605-9.
- [28] A. C. Reboli *et al.*, «Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis», *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, n. 24, pagg. 2472–2482, giu. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa066906.
- [29] P. G. Pappas *et al.*, «Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 45, n. 7, pagg. 883–893, ott. 2007, doi: 10.1086/520980.
- [30] M. Ruhnke *et al.*, «Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 18, n. 7, pagg. 680–687, lug. 2012, doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03784.x.
- [31] R. F. Betts *et al.*, «A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 48, n. 12, pagg. 1676–1684, giu. 2009, doi: 10.1086/598933.

- [32] M. Nucci *et al.*, «An open-label study of anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in Latin America», *Mycoses*, vol. 57, n. 1, pagg. 12–18, gen. 2014, doi: 10.1111/myc.12094.
- [33] J. Vazquez *et al.*, «Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial», *BMC Infect. Dis.*, vol. 14, n. 1, pag. 97, dic. 2014, doi: 10.1186/1471-2334-14-97.
- [34] A. M. L. Oude Lashof, J. P. Donnelly, J. F. G. M. Meis, J. W. M. van der Meer, e B. J. Kullberg, «Duration of Antifungal Treatment and Development of Delayed Complications in Patients with Candidaemia», *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 22, n. 1, pagg. 43–48, gen. 2003, doi: 10.1007/s10096-002-0854-6.
- [35] M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, e C. R. MacKenzie, «A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation», *J. Chronic Dis.*, vol. 40, n. 5, pagg. 373–383, gen. 1987, doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- [36] McCabe WR., «Gram-Negative Bacteremia», *Arch. Intern. Med.*, vol. 110, n. 6, pag. 847.
- [37] M. Singer *et al.*, «The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)», *JAMA*, vol. 315, n. 8, pag. 801, feb. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [38] M. Bassetti *et al.*, «Factors associated with the development of septic shock in patients with candidemia: a post hoc analysis from two prospective cohorts», *Crit. Care*, vol. 24, n. 1, pag. 117, dic. 2020, doi: 10.1186/s13054-020-2793-y.
- [39] D. L. Paterson, «International Prospective Study of Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Implications of Extended-Spectrum β -Lactamase Production in Nosocomial Infections», *Ann. Intern. Med.*, vol. 140, n. 1, pag. 26, gen. 2004, doi: 10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00008.
- [40] D. Rodriguez *et al.*, «Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 13, n. 8, pagg. 788–793, ago. 2007, doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01758.x.
- [41] L. A. Mermel *et al.*, «Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, n. 1, pagg. 1–45, lug. 2009, doi: 10.1086/599376.
- [42] for the COMIC Study Group *et al.*, «Efficacy of a “Checklist” Intervention Bundle on the Clinical Outcome of Patients with Candida Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Pre-Post Study», *Infect. Dis. Ther.*, vol. 9, n. 1, pagg. 119–135, mar. 2020, doi: 10.1007/s40121-020-00281-x.
- [43] A. Vena *et al.*, «Candidemia in non-ICU surgical wards: Comparison with medical wards», *PLOS ONE*, vol. 12, n. 10, pag. e0185339, ott. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0185339.
- [44] J. Cohen, *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates, 1988.
- [45] P. R. Rosenbaum, «Model-Based Direct Adjustment», *J. Am. Stat. Assoc.*, vol. 82, n. 398, pagg. 387–394, 1987, doi: 10.2307/2289440.
- [46] D. G. Altman, *Practical statistics for medical research*. Boca Raton, Fla: Chapman & Hall/CRC, 1999.
- [47] C. Cardozo *et al.*, «An evidence-based bundle improves the quality of care and outcomes of patients with candidaemia», *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 75, n. 3, pagg. 730–737, mar. 2020, doi: 10.1093/jac/dkz491.
- [48] G. Cuervo *et al.*, «Usefulness of guideline recommendations for prognosis in patients with candidemia», *Med. Mycol.*, vol. 57, n. 6, pagg. 659–667, ago. 2019, doi: 10.1093/mmy/myy118.
- [49] Y. Takesue *et al.*, «Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes», *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 70, n. 2, pagg. 587–593, feb. 2015,

doi: 10.1093/jac/dku414.

- [50] H.-Y. Huang, P.-L. Lu, Y.-L. Wang, T.-C. Chen, K. Chang, e S.-Y. Lin, «Usefulness of EQUAL Candida Score for predicting outcomes in patients with candidaemia: a retrospective cohort study», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 26, n. 11, pagg. 1501–1506, nov. 2020, doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.029.
- [51] C. J. Fichtenbaum *et al.*, «A Pilot Study of the Management of Uncomplicated Candidemia with a Standardized Protocol of Amphotericin B», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 29, n. 6, pagg. 1545–1550, dic. 1999, doi: 10.1086/313499.
- [52] Y. J. Kwon *et al.*, «Dynamics and Predictors of Mortality Due to Candidemia Caused by Different Candida Species: Comparison of Intensive Care Unit-Associated Candidemia (ICUAC) and Non-ICUAC», *J. Fungi*, vol. 7, n. 8, pag. 597, lug. 2021, doi: 10.3390/jof7080597.
- [53] J. W. Suh, S. B. Kim, Y. K. Yoon, J. W. Sohn, M. J. Kim, e J. H. Kim, «Anidulafungin Versus Micafungin in the Treatment of Candidemia in Adult Patients», *Mycopathologia*, vol. 185, n. 4, pagg. 653–664, ago. 2020, doi: 10.1007/s11046-020-00471-8.
- [54] S. J. Kang *et al.*, «Clinical characteristics and risk factors for mortality in adult patients with persistent candidemia», *J. Infect.*, vol. 75, n. 3, pagg. 246–253, set. 2017, doi: 10.1016/j.jinf.2017.05.019.
- [55] on behalf of the COMIC Study Group (Collaborative Group on Mycosis) *et al.*, «Persistent Candidemia in adults: underlying causes and clinical significance in the antifungal stewardship era», *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 38, n. 3, pagg. 607–614, mar. 2019, doi: 10.1007/s10096-019-03477-3.
- [56] O. Blennow, L. Tallstedt, B. Hedquist, e B. Gårdlund, «Duration of treatment for candidemia and risk for late-onset ocular candidiasis», *Infection*, vol. 41, n. 1, pagg. 129–134, feb. 2013, doi: 10.1007/s15010-012-0369-8.
- [57] M. Ala-Houhala e V. Anttila, «Characteristics of late recurrent candidemia in adult patients», *Mycoses*, vol. 64, n. 5, pagg. 503–510, mag. 2021, doi: 10.1111/myc.13236.
- [58] P. Muñoz *et al.*, «Risk factors for late recurrent candidaemia. A retrospective matched case–control study», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 22, n. 3, pag. 277.e11–277.e20, mar. 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.023.
- [59] M.-Y. Lai *et al.*, «Risk Factors and Outcomes of Recurrent Candidemia in Children: Relapse or Re-Infection?», *J. Clin. Med.*, vol. 8, n. 1, pag. 99, gen. 2019, doi: 10.3390/jcm8010099.
- [60] M. M. Chau *et al.*, «Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplant recipients, 2021», *Intern. Med. J.*, vol. 51, n. S7, pagg. 37–66, nov. 2021, doi: 10.1111/imj.15587.
- [61] A. Vena *et al.*, «The misleading effect of serum galactomannan testing in high-risk haematology patients receiving prophylaxis with micafungin», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 23, n. 12, pag. 1000.e1–1000.e4, dic. 2017, doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.006.
- [62] G. Cuervo *et al.*, «Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 22, n. 2, pagg. 181–188, feb. 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2015.09.029.