

Determinazione in vitro dei patogeni nelle principali infezioni micotiche e batteriche di pazienti provenienti da vari reparti da un'azienda ospedaliera di alta specializzazione.

A. Siracusa* , R. Fernandez*, V. Di Giovanni**, A. Pollari**

* UO Anestesia e Rianimazione Ospedale Abele Aiello Mazara del Vallo (TP)

** UO Farmacia Ospedale Abele Aiello Mazara del Vallo (TP)

Dicembre 2008

Revisione Giugno 2009

Dr. Antonio Siracusa

siracusa.anto@alice.it

Si autorizza la pubblicazione presso la rivista Timeoutintensiva

Publicato nella Rubrica Technè nel Numero 8 di Timeoutintensiva Dicembre 2008-Marzo 2009.

Indice Argomenti:

✓ Lo scopo del Lavoro	Pag. 03
✓ Introduzione	Pag. 04
✓ Materiale e metodi	Pag. 10
✓ Risultati	Pag. 12
✓ Terapia antifunginea	Pag. 40
✓ Terapia antimicrobica	Pag. 50
✓ Conclusioni	Pag. 54
✓ Bibliografia	Pag. 57

Scopo del lavoro

Presso l’Azienda Ospedaliera di rilievo nazionale ed alta specializzazione Civico e Benefratelli di Palermo è stata condotta un’analisi retrospettiva sull’incidenza

delle infezioni batteriche e micotiche. Sono stati presi in esame l'anno 2005 e l'anno 2006 per quel che riguarda le infezioni batteriche, mentre per le infezioni micotiche si è tenuto conto del periodo gennaio-giugno 2008. Questo studio, che gradualmente amplierò nel corso dei tre anni, permetterà di valutare, sia le percentuali di infezioni nei vari reparti, che le percentuali di germi responsabili delle infezioni. In questa prima parte del lavoro mi soffermerò sui principi attivi degli antimicotici di nuova generazione. Inoltre in base ai dati raccolti sui test di sensibilità, sia in vivo che in vitro, valuterò l'efficacia degli antibiotici e degli antimicotici, a cui i microrganismi patogeni sono più sensibili. Lo scopo finale del lavoro sarà quello di elaborare delle linee guida con i medici ospedalieri dei vari reparti, permettendo loro di scegliere in modo razionale la molecola da somministrare ai pazienti, in termini di dosaggio, stabilità, rischio clinico e rapporto costo-efficacia.

Introduzione

In questo lavoro approfondirò principalmente la tematica delle infezioni ospedaliere che da fonti bibliografiche risultano essere la complicanza più frequente e grave dell'assistenza sanitaria. Si valuterà anche la gestione del rischio clinico relativamente a:

- *farmaci*
- *infezioni ospedaliere*
- *ambito chirurgico ed anestesiologicalo rianimatorio*

Le infezioni che insorgono durante il ricovero in ospedale o dopo le dimissioni del paziente, che al momento dell'ingresso non erano manifeste clinicamente, né erano in incubazione, vengono definite ospedaliere. Tali infezioni interessano prevalentemente i pazienti ospedalizzati, ma possono anche essere contratte dal personale sanitario o da altre figure che, a diverso titolo, sono coinvolte nell'assistenza ai pazienti.

Una bassa percentuale di queste infezioni è ascrivibile al proliferare di germi che solitamente sono presenti nel corpo umano e che in condizioni di riduzioni delle difese immunitarie prendono il sopravvento, generando l'infezione. Nella maggior parte dei casi si tratta di contaminazioni ospedaliere evitabili che possono essere tenute sotto controllo da programmi di sorveglianza e dall'osservanza di corrette norme di comportamento.

Negli ultimi anni, l'assistenza sanitaria ha subito profondi cambiamenti. Gli ospedali, negli anni passati, erano il luogo in cui si svolgeva la maggior parte degli interventi assistenziali mentre in seguito sono aumentati sia i pazienti ricoverati in ospedale sia in luoghi di cura extra-ospedalieri. Da qui la necessità di ampliare il concetto di infezioni ospedaliere a quello di

infezioni correlate all'assistenza sanitaria e socio sanitaria.

Le infezioni ospedaliere non devono essere mai considerate un ineluttabile pedaggio dell'ospedalizzazione, in quanto non è accettabile che proprio il luogo dove si opera per preservare la salute, diventi una fonte di malattia.

In merito alle infezioni ospedaliere, la bibliografia mondiale ha rilevato che a tutt'oggi costituiscono un grave problema di sanità pubblica.

Secondo i dati del National Health Institute degli USA, i morti causati ogni anno dalle infezioni nosocomiali, sono circa 90.000. Si hanno cioè 2,8 decessi ogni 1000 pazienti. Inoltre, i pazienti che hanno contratto una infezione ospedaliera prolungano in media la loro degenza di circa 8 giorni con un incremento dei costi diretti per ciascun paziente. Un elemento cruciale da considerare è l'emergenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici e agli antimicotici, visto il largo uso che viene fatto di questi farmaci a scopo profilattico o terapeutico.

Uno studio sull'efficacia dei programmi di controllo delle infezioni nosocomiali (SENIC-USA) ha dimostrato che gli ospedali con il più basso tasso di infezioni, con una riduzione dal 30-50%, sono quelli in cui esistono programmi di sorveglianza e controllo adeguati.

In Italia, nel 2000, l'Istituto Superiore della Sanità ha condotto un'indagine conoscitiva a livello nazionale

sulle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere dalla quale è emersa un'insufficiente diffusione di programmi di controllo con carenza più marcata negli ospedali di piccole dimensioni.

Tali programmi spesso non sono caratterizzati da interventi coordinati e continuativi e non sono monitorati con l'utilizzo di indicatori clinici.

Tra le condizioni che aumentano la suscettibilità alle infezioni abbiamo:

- *le condizioni cliniche del paziente che avendo ridotte le difese immunitarie è maggiormente predisposto alle infezioni (trasfusioni, farmaci immunosoppressori, traumi, trapianti, ustioni)*
- *le manovre invasive effettuate a scopo diagnostico e terapeutico (cateterismo venoso e arterioso, cateterismo vescicale, intubazione tracheale, ventilazione meccanica drenaggi chirurgici)*
- *l'invasività dell'assistenza (per es. la broncoaspirazione, l'alimentazione per sonda, ecc)*
- *la malnutrizione*
- *le patologie gravi (diabete, cardiopatia).*

I principali meccanismi di trasmissione delle infezioni ospedaliere sono:

- *il contatto diretto tra una persona sana ed una infetta, soprattutto attraverso le mani*
- *il contatto tramite le goccioline di flouge emesse all'atto del tossire o dello starnutare*

- *la trasmissione dell'infezione a più persone contemporaneamente, attraverso un veicolo comune contaminato (cibo, sangue, ecc.).*

Il criterio che permette di decidere se una infezione è stata acquisita o meno durante l'ospedalizzazione è essenzialmente un criterio epidemiologico e, in particolare, il rapporto temporale esistente tra l'insorgenza della infezione e la ospedalizzazione o tra la dimissione e l'insorgenza dell'infezione. Per valutare, quindi se una infezione è ospedaliera o comunitaria, bisognerà tener conto del tempo di incubazione della malattia,

Vengono considerate infezioni ospedaliere quelle che insorgono dopo una permanenza del paziente di almeno tre giorni dal ricovero in ospedale. I reparti nei quali si registra una frequenza più elevata di infezioni sono i reparti di terapia intensiva e quelli chirurgici. Negli altri reparti la frequenza dipende dalle esposizioni alle diverse procedure a rischio. Circa l'80% delle infezioni ospedaliere riguarda quattro sedi principali:

- *tratto urinario*
- *ferite chirurgiche*
- *apparato respiratorio*
- *infezioni sistemiche (batteriemie).*

Per quanto attiene il tema della gestione del rischio relativamente alle infezioni ospedaliere si riportano alcuni dei possibili ambiti di intervento:

- *sviluppo di un database per la gestione delle infezioni nosocomiali in cui affluiscono oltre alle segnalazioni del laboratorio anche quelle di eventuali eventi avversi*
- *individuazione di indicatori di verifica dell'adesione ai protocolli emessi per la prevenzione delle infezioni ospedaliere*
- *rilevazione costante della sepsi e dell'infezione di ferite chirurgiche*
- *definizione dell'efficiente ed efficace utilizzo della diagnostica di microbiologia*
- *monitoraggio dell'antibiotico-resistenza, promozione dell'uso razionale degli antibiotici.*

Negli anni 50 i patogeni nosocomiali più frequenti erano lo *Staphylococcus aureus*, lo *Pseudomonas aeruginosa*, la *Klebsiella*, l'*Escherichia coli*, negli ultimi anni però è aumentata sia la frequenza di gram positivi (in particolare Stafilococchi coagulasi-negativi), che di funghi (soprattutto *Candida*). Le infezioni micotiche o più semplicemente micosi indicano la condizione in cui taluni funghi patogeni superano la resistenza delle barriere del corpo umano o degli animali provocando infezioni. Sono malattie causate da funghi patogeni microscopici, chiamati dermatofiti, che generalmente infettano i tessuti superficiali (cute, peli, unghie) e le mucose, cioè le superfici interne di organi. Si distinguono in micosi sistemiche (invasive) e superficiali (pelle e mucose). Vi sono circa 41 specie di funghi responsabili delle micosi superficiali i più frequenti sono:

➤ *Microsporium*

➤ *Tricophyton*

Le micosi sistemiche sono dovute a patogeni primari tipicamente virulenti del tipo opportunistico. Esempi di micosi sistemiche sono la candidosi, la criptococcosi e l'aspergillosi.

La candidosi invasiva (incluso la candidemia) è tra le micosi più frequenti e la *C. albicans* è tra i patogeni micotici più presenti. Nelle candidemie è essenziale escludere l'estendersi delle infezioni ad altri siti (endoftalmite, endocardite ecc.); questo influenza la durata della terapia ed ha complicazioni nella prognosi. In ogni caso l'identificazione del patogeno è critica per la selezione della terapia appropriata, data la resistenza agli agenti antifungini dei funghi patogeni emergenti.

Le infezioni sistemiche causano spesso malattie potenzialmente mortali in pazienti critici o immunocompromessi e in pazienti trattati con procedure invasive. Nonostante i farmaci immunosoppressori assicurino un prolungamento della sopravvivenza, è altrettanto vero che una loro somministrazione espone i pazienti ad un maggiore rischio di infezioni micotiche che sono in aumento negli ultimi anni. Si ripropone quindi una maggiore attenzione alla gestione delle infezioni micotiche, al monitoraggio delle terapie farmacologiche, nell'intento di arricchire il quadro epidemiologico. Sono state identificate oltre 100 specie di questo patogeno ma solo

due di esse, *C. albicans* e *C. tropicalis*, hanno rivestito finora una importanza rilevante. Tuttavia l'epidemia di AIDS ha portato ad un aumento della frequenza di infezioni dovute a specie di candida quali *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. L'infezione da candida può essere endogena o esogena. Quella endogena si verifica nei pazienti leucemici o neoplastici mentre quella esogena origina nei soggetti ricoverati in terapia intensiva. La prevalenza varia, ed è più frequente in pazienti in rianimazione, terapie intensive chirurgiche e in leucemici e in pazienti con trapianto di midollo.

Materiali e metodi

Passando all'indagine specifica sui dati relativi al periodo 2005-2006-2008 possiamo valutare un'analisi dettagliata degli studi effettuati in vitro mentre saranno oggetto di studi successivi quelli relativi ai dati in vivo. Riesce al momento difficile, fornire delle valutazioni comparative di ordine generale, mentre è possibile confrontare la frequenza dell'isolamento dei microrganismi, la relativa sensibilità riscontrata nei campioni di sorveglianza rispetto al reparto e la sensibilità dei germi patogeni verso alcuni antibiotici selezionati.

Tutti questi test microbiologici sono stati effettuati dal servizio di microbiologia dello stesso ospedale.

Dall'analisi dei dati relativi al periodo 2005-2006 si evidenzia che su un totale di 198 pazienti ricoverati in

terapia intensiva la cui età media era di 58 anni, venivano considerati come fattori di rischio il diabete, i traumi, le trasfusioni, la terapia immunosoppressiva e i procedimenti invasivi già segnalati nell'introduzione. Il 35% dei pazienti aveva in atto un'antibiotico-terapia, che è stata iniziata prima del trasferimento in terapia intensiva e che è stata mantenuta sino all'arrivo dell'antibiogramma. Nel restante 65% dei pazienti è stata instaurata una terapia empirica ad ampio spettro, in base al sospetto clinico per poi passare, dopo il riscontro microbiologico, alla de-escalation therapy. In terapia intensiva, le infezioni sostenute da ceppi batterici resistenti sono molto più elevate rispetto ai reparti di comune degenza e costituiscono pertanto la più elevata causa di morbilità e di mortalità. Ciò è conseguenza del frequente ricovero in terapia intensiva di pazienti precedentemente colonizzati con patogeni resistenti, del diffuso utilizzo di terapia antibiotica empirica ad ampio spettro e dell'elevata frequenza di contatti assistenziali non protetti.

Del periodo gennaio-giugno 2008 abbiamo i risultati dei campioni batteriologici di tutto l'Ospedale e le relative sensibilità.

Risultati

Attraverso la collaborazione tra il servizio di Rianimazione e il laboratorio di Microbiologia è stato possibile rilevare i dati inerenti la distribuzione

microbica relativa all'anno 2005-2006 riguardanti diversi ordini di materiali:

- *faringeo*
- *broncoaspirato*
- *pus*
- *emocolture*
- *urine*

I suddetti materiali sono stati prelevati al ricovero in Rianimazione da pazienti provenienti da altri reparti:

- *ch. Generale*
- *ch. Urgenza*
- *UTIC*
- *pneumologia*
- *ch. Vascolare*
- *Terapia intensiva*

Nella tabella 1 e figure 1-3 sono analizzate le maggiori frequenze e le percentuali d'isolamento dei microrganismi distribuiti per reparto di provenienza:

Tabella 1

GERMI	Ch. Gen.	Ch:Urg.	Utic	Pne	Ch.Vasc.	T. Intensiva	Totale
Acin.bau.		3 (1,23%)	1 (2,22%)	16 (4,41)	3 (1,67%)	117 (14,70%)	140
Acin.juni		1 (0,41%)		2 (0,55%)		1 (0,13%)	4
Alcalig.den.		1 (0,41%)		1 (0,20%)		1 (0,13%)	3
Alcalig.xilo.		1 (0,41%)		25 (6,09%)	1 (0,56%)	5 (0,63%)	32
Candida alb		11 (4,51%)	12 (26,67%)	14 (3,86%)	5 (2,78%)	65 (8,17%)	107
Candida.gla.	1 (3,33%)	1 (0,41%)		4 (1,10%)		15 (1,88%)	20
Candida kr.			1 (2,22%)	1 (0,28%)		6 (0,75%)	8
Candida para.				3 (0,83%)		13 (1,63%)	16
Candida tro.			2 (4,44%)	6 (1,65%)		2 (0,25%)	10
Coryneb. spe.		1 (0,41%)		11 (3,03%)	3 (1,67%)	28 (3,52%)	43
Enteroc.f.		15 (6,15%)		6 (1,65%)	4 (2,22%)	25 (3,14%)	50
Enteroc.faec.	3 (10,00)	6 (2,46%)	6 (13,33%)	4 (1,10%)	15 (8,33%)	24 (3,02%)	55
Esch.coli	5 (16,67%)	28 (11,48%)	2 (4,44%)	11 (3,03%)	3 (1,67%)	5 (0,63%)	49
Haemo.inf.		2 (0,82%)		6 (1,65%)		2 (0,25%)	10
Kleb.pne.		1 (0,41%)	1 (2,22%)	2 (0,55%)		2 (0,25%)	6
Providen.st.		1 (0,41%)		2 (0,55%)	1 (0,56%)	41 (5,15%)	45
Pseud.aer.		10 (4,10%)	2 (4,44%)	72 (19,83%)	33 (18,33%)	126 (15,83%)	243
Serratia	1 (3,33%)	2 (0,82%)	1 (2,22%)	49 (13,5%)	1 (0,56%)	4 (0,50%)	57
Staphy.au.		19 (7,79%)	5 (11,11)	20 (5,51%)	49 (27,22%)	136 (17,09%)	229
Staphy.ep..	5 (16,67%)	11 (4,51%)	5 (11,11)	12 (3,31%)	19 (10,56%)	56 (7,04%)	103
Staphy.haem.		8 (3,28%)		5 (1,38%)	4 (2,22%)	18 (2,26%)	36
Altri Staph.		1 (0,41%)	1 (2,22%)	3 (0,83%)	1 (0,56%)	23 (4,9%)	29
Stenotr.ma.		2 (0,82%)		13 (3,5%)	1 (0,56%)	25 (3,14%)	41
Altri	15 (37,1%)	119 (54,9%)	6 (13,33%)	79 (4,9%)	41 (2,4%)	79 (4,9%)	324
TOTALE	30 (100%)	244 (100%)	45 (100%)	363 (100%)	180 (100%)	796 (100%)	1660

Figura 1

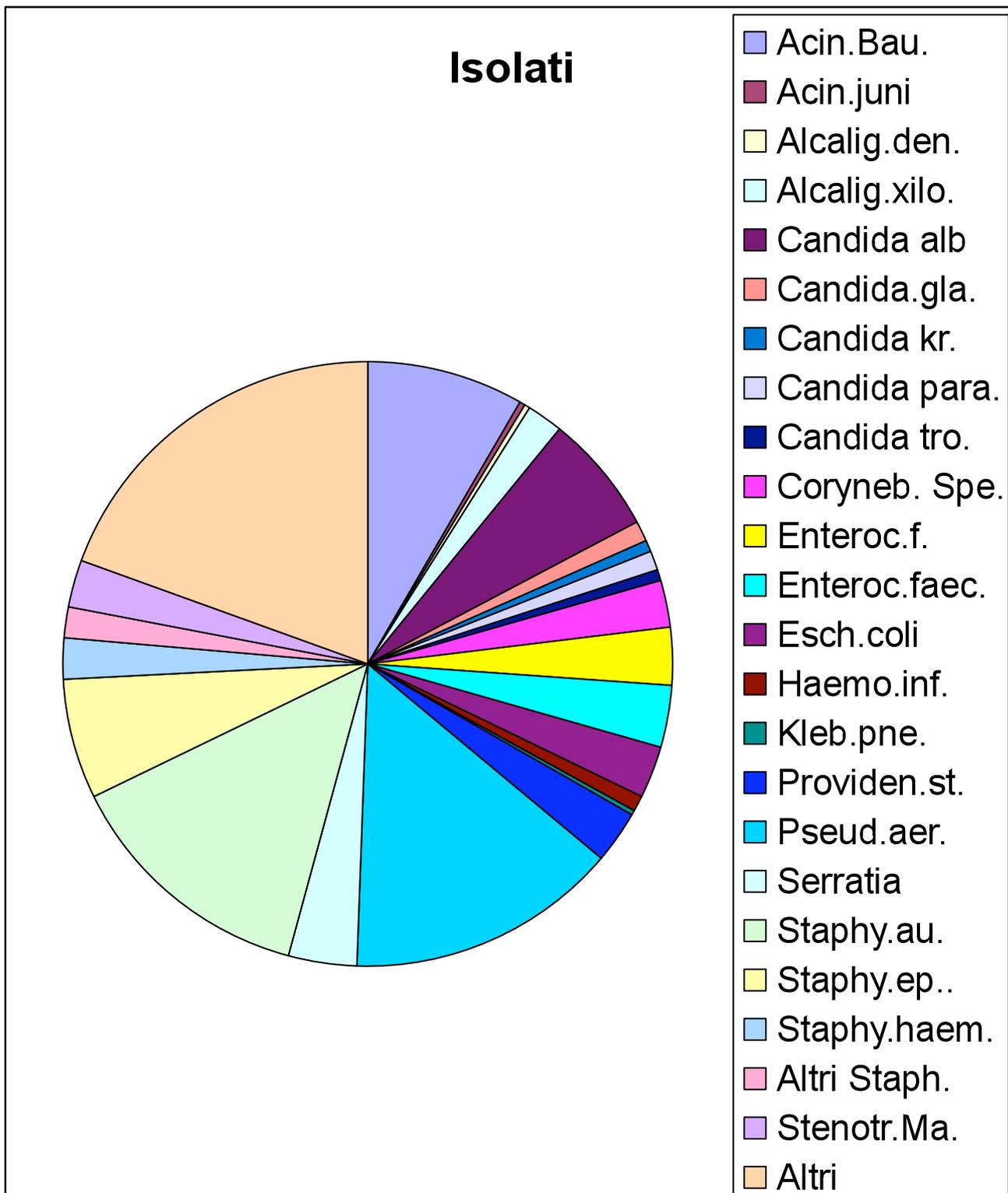


Figura 2

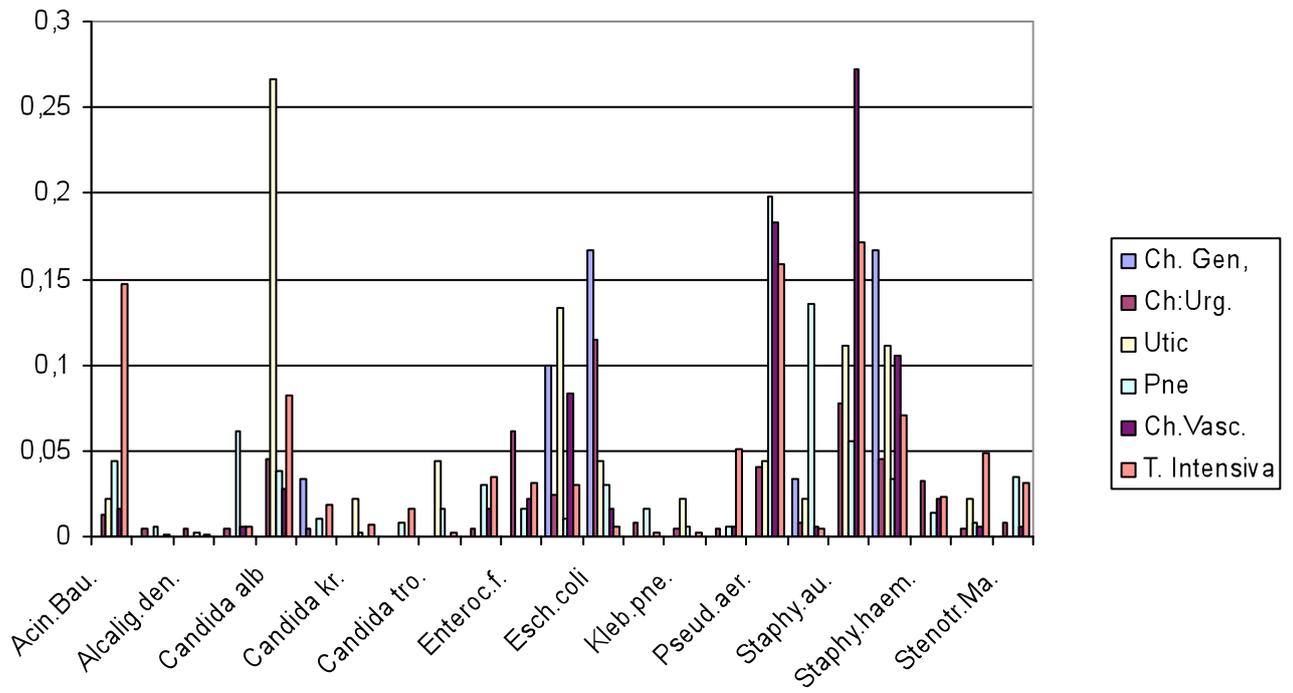
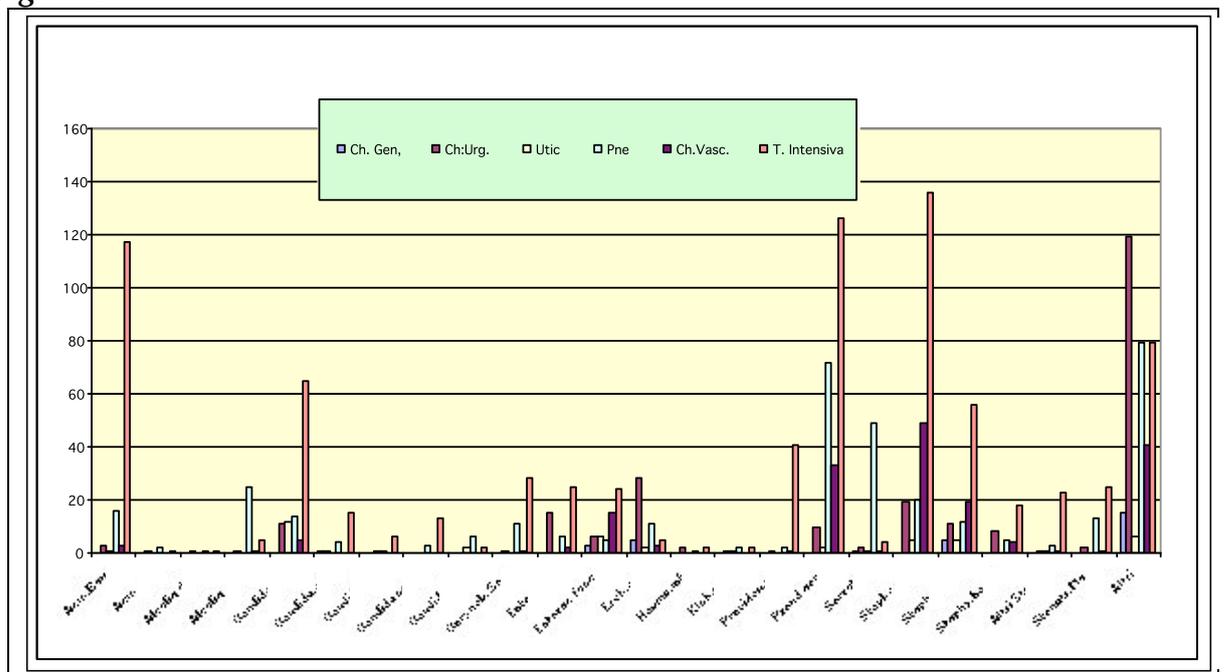


Figura 3



Dagli studi microbiologici effettuati risulta evidente che i pazienti presentano un'alta percentuale di microrganismi sensibili prevalentemente ai glicopeptidi (Teicoplanina), agli aminoglicosidi (Amikacina), ai betalattamici (Imipenem-Meropemen) e alle penicilline anti-Pseudomonas (Piperacillina-Tazobactam) (tabella 2).

Si evidenzia inoltre dalla tabella 1 che la specie micotica più presente è la Candida, prevalentemente la *C. albicans*. Si trova principalmente nel reparto UTIC ed è sensibile alla Anfotericina ed al Ketoconazolo (tabella 2).

Tabella 2

REPARTO	GERME	SENSIBILITA'
PNE	<i>Pseudomonas</i>	Amikacina
	<i>Serratia</i>	Imipenem - Amikacina
	<i>Acinetob. alcalig.</i>	Piperac. /Tazob.
CH. URG.	<i>Staph. a.</i>	Teicoplanina
	<i>E. coli</i>	Piperacillina/Taz-Amikacina
UTIC	<i>Candida</i>	Anfotericina - Ketoconazolo
	<i>Staph. a.</i>	Teicoplanina
	<i>Enteroc. faecalis</i>	Imipenem
CH. GEN.	<i>E. coli</i>	Piperacillina/Taz - Amikacina
	<i>Staph. epid.</i>	Teicoplanina
CH. VASC.	<i>Pseudomonas</i>	Amikacina
	<i>Staph.a. + epidermidis</i>	Teicoplanina - Vancomicina

Per il periodo studiato nel 2008 si è constatato che la prevalenza delle specie presenti sul totale degli isolati è: per

Escherichia coli il 12.52%, per lo *Pseudomonas aeruginosa* il 12.79% per lo *Staphylococcus aureus* il 7.56%, e per *Acinetobacter baumannii* il 10.98%. Mentre per gli isolamenti micotici su colture, si è osservato che il ceppo più frequente è la *Candida* e in particolare la *C. albicans* con la percentuale del 4.14% seguita dalla *C. glabrata*, dalla *C. tropicalis*, e dalla *C. parapsilosis* (tab. 3 e 4 e fig. 4-6).

Figura 4

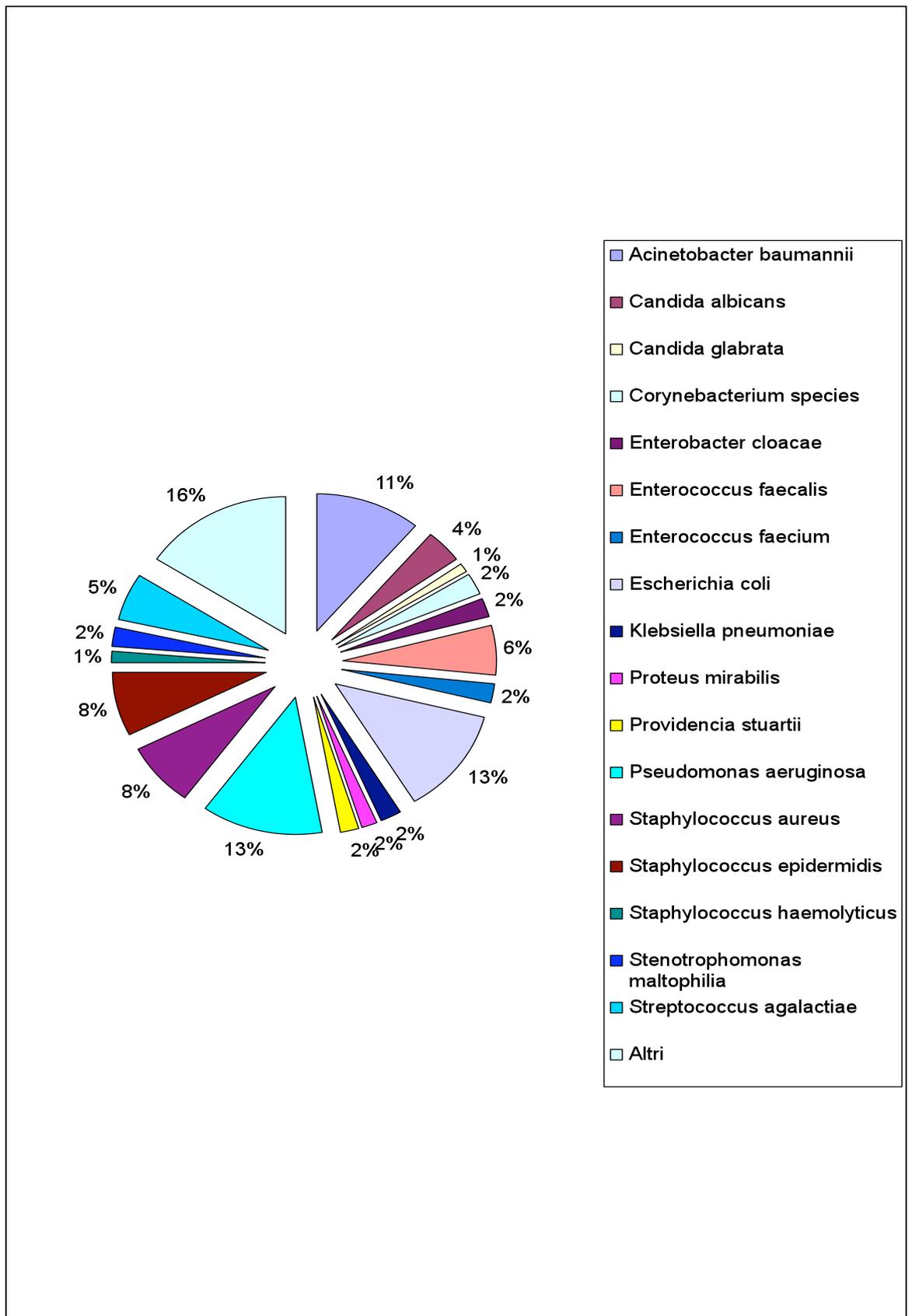


Figura 5

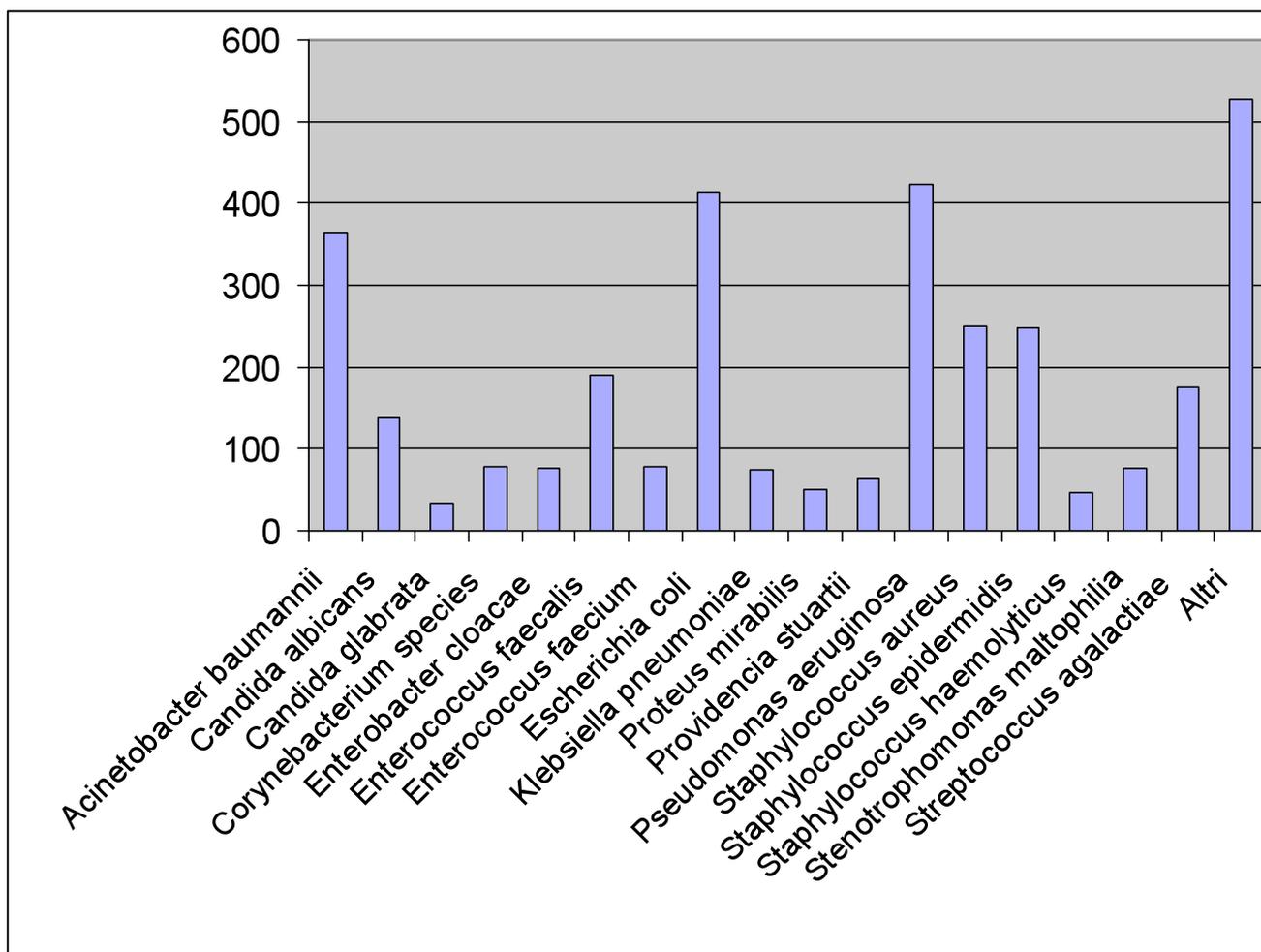
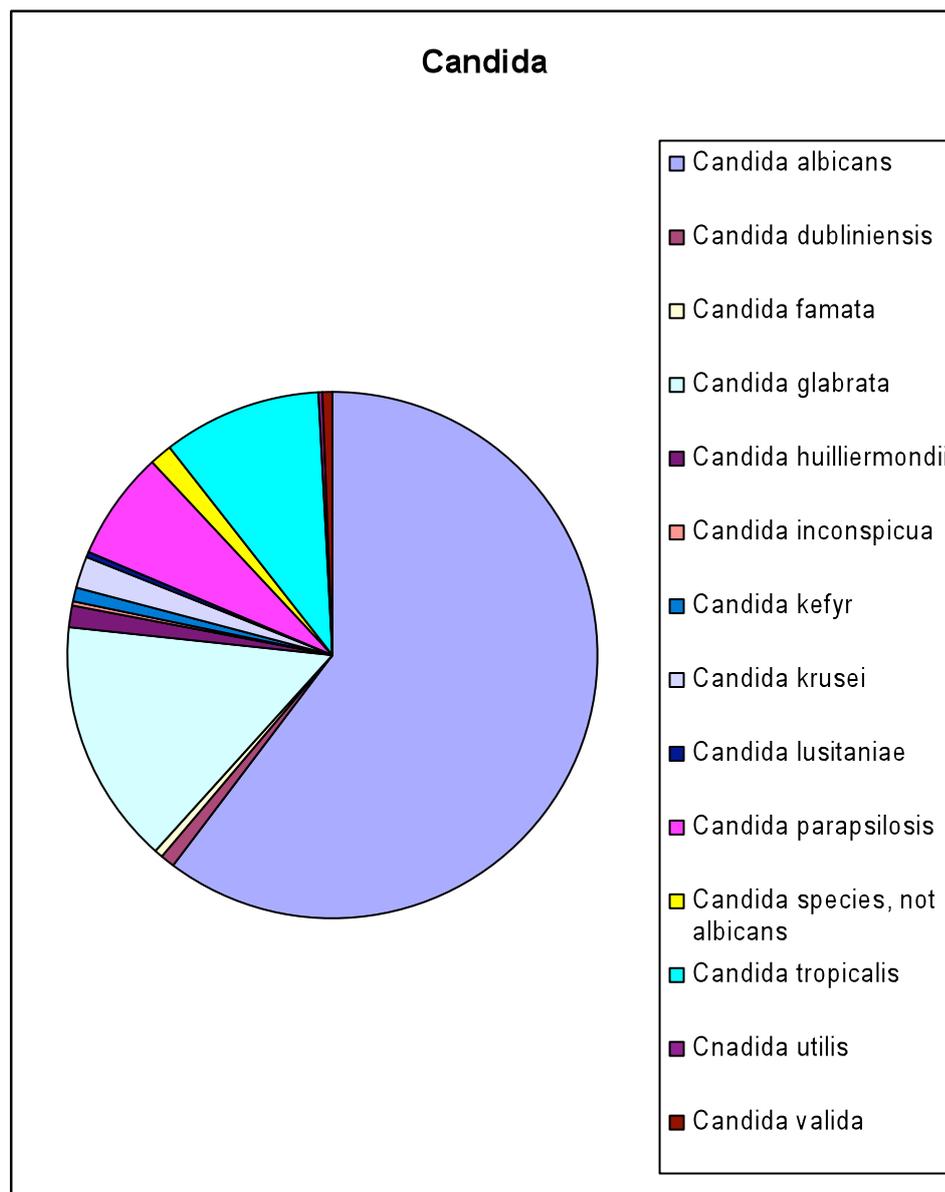


Tabella 4

Specie	Numero	Percentuale
<i>Candida albicans</i>	137	60,35
<i>Candida dubliniensis</i>	2	0,88
<i>Candida famata</i>	1	0,44
<i>Candida glabrata</i>	34	14,98
<i>Candida huilliermondii</i>	3	1,32
<i>Candida inconspicua</i>	1	0,44
<i>Candida kefyr</i>	2	0,88
<i>Candida krusei</i>	4	1,76
<i>Candida lusitaniae</i>	1	0,44
<i>Candida parapsilosis</i>	15	6,61
<i>Candida species, not albicans</i>	3	1,32
<i>Candida tropicalis</i>	22	9,69
<i>Cnadida utilis</i>	1	0,44
<i>Candida valida</i>	1	0,44
Totale	227	100,00

Figura 6



Per quanto riguarda la *Candida albicans*, da una attenta analisi sui pazienti presenti nei vari reparti, il materiale proveniente dalle rianimazioni è quello che presenta la percentuale più alta di isolamento per questo ceppo con il 29.91%, le cardiocirurgie per il 13.87% e la SAUB per il 8.76% tabella 5 e figura 7. Per la *Candida albicans* la presenza più rilevante di questo patogeno è stata osservata nelle urine per il 21.9%, nel

broncolavaggio e/o broncoaspirato per il 27%(tabella 6 e figura 8).

Tabella 5

<i>Candida albicans</i>		
Reparto	Numero	Percentuale
Cardiochirurgie	19	13,87
Ch. D'urgenza	8	5,84
Rianimazioni	41	29,93
Neurorianim.	8	5,84
Nefrologia	9	6,57
Oncologie	13	9,49
Pneumologia	6	4,38
SAUB	12	8,76
UTIC	3	2,19
Altri	18	13,14
Totale	137	100

Figura 7

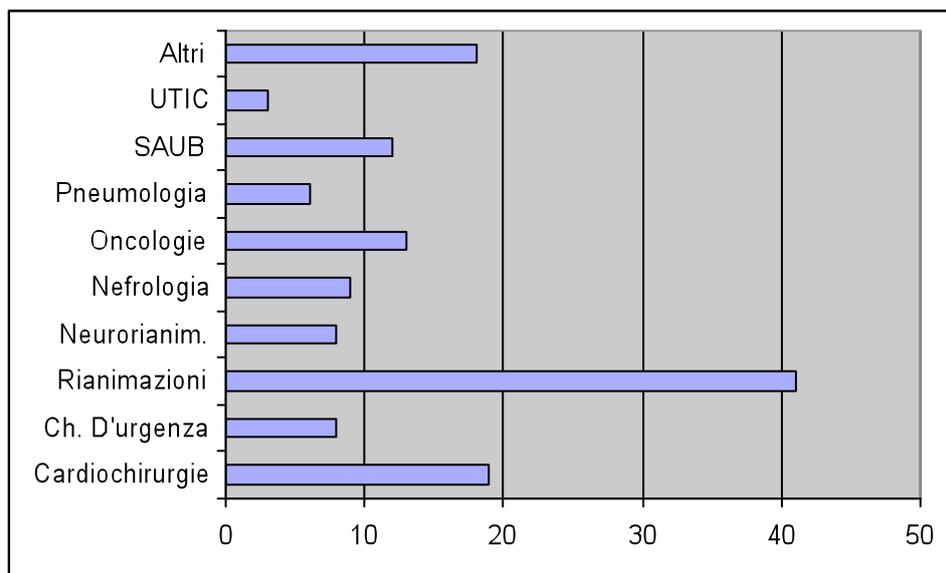
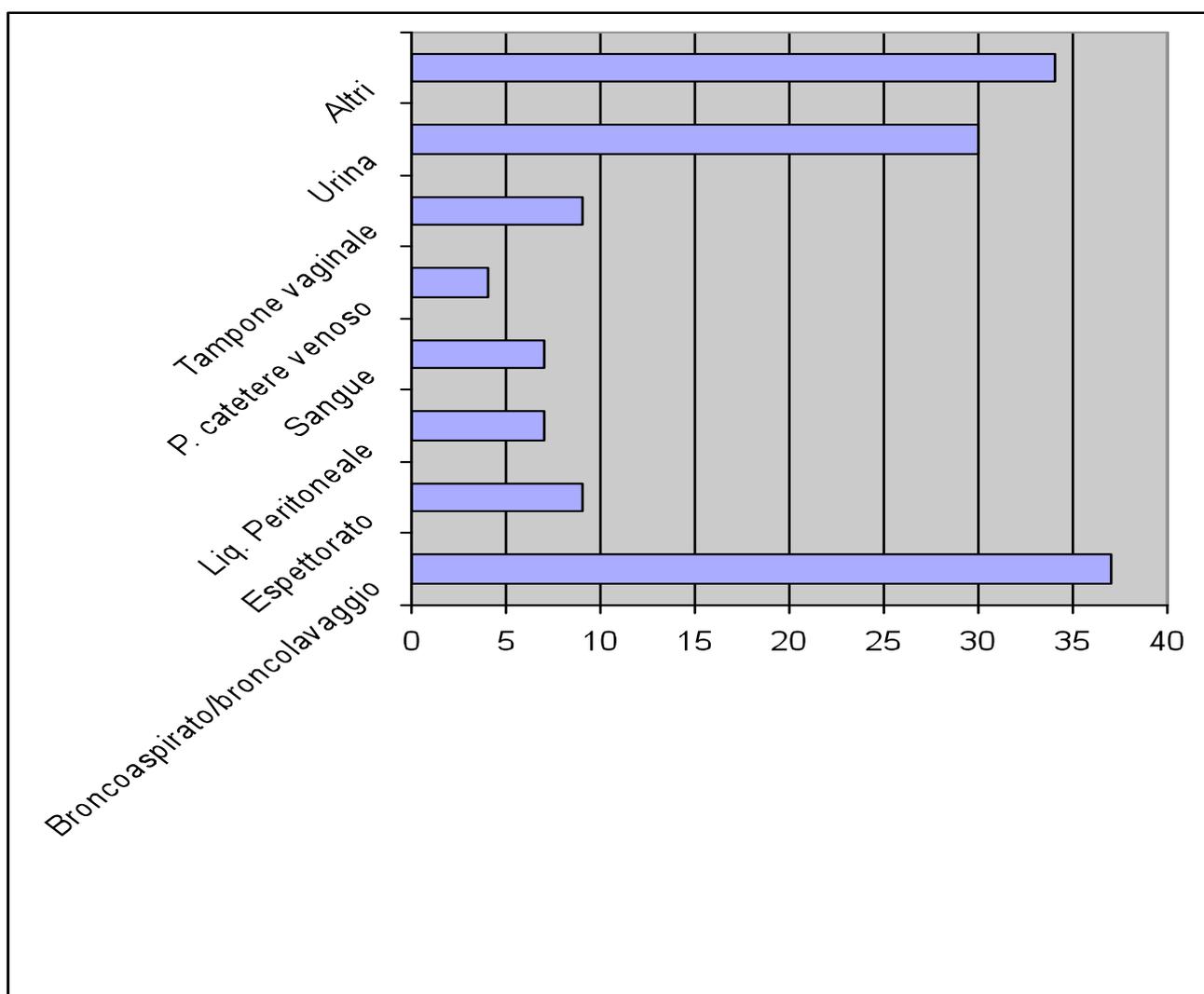


Tabella 6

<i>C. albicans</i> Materiale	Numero	Perecentuale
Broncoaspirato/broncolavaggio	37	27,01
Espettorato	9	6,57
Liq. Peritoneale	7	5,11
Sangue	7	5,11
P. catetere venoso	4	2,92
Tampone vaginale	9	6,57
Urina	30	21,90
Altri	34	24,82
Totale	137	100,00

Figura 8



Riguardo le Candidi, l'utilizzo dei grafici permette di evidenziare al meglio la sensibilità verso quei ceppi che sono oggetto dello studio.

Tabella 7

C. albicans antibiotico-sensibilità Totale			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	126	125	99,2
Amfotericina B	126	126	100
Fluconazolo	126	114	90,5
Itraconazolo	126	107	84,9
Ketoconazolo	16	15	93,8
Miconazolo	16	13	81,3
Voriconazolo	110	102	92,7

Figura 9

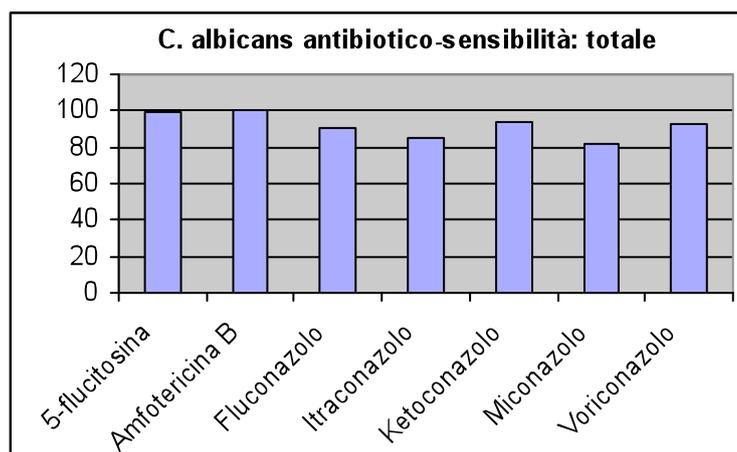


Tabella 8

C. albicans antibiotico-sensibilità Broconspirato/broncolavaggio			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	34	34	100
Amfotericina B	34	34	100
Fluconazolo	34	34	100
Itraconazolo	34	31	91, 18
Ketoconazolo	3	3	100
Miconazolo	3	3	100
Voriconazolo	31	31	100

Figura 10

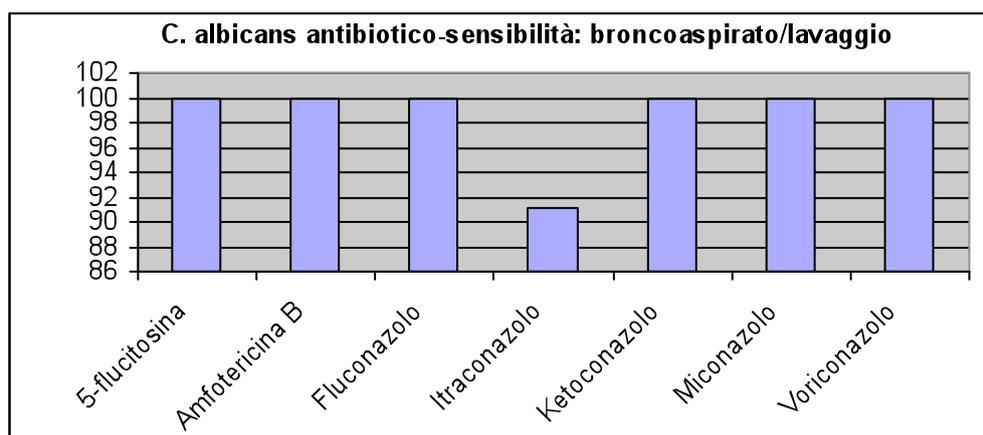


Tabella 9

C. albicans antibiotico-sensibilità Liquido peritoneale			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	6	6	100
Amfotericina B	6	6	100
Fluconazolo	6	3	50
Itraconazolo	6	3	50
Ketoconazolo	1	1	100
Miconazolo	1	0	0
Voriconazolo	5	5	100

Figura 11

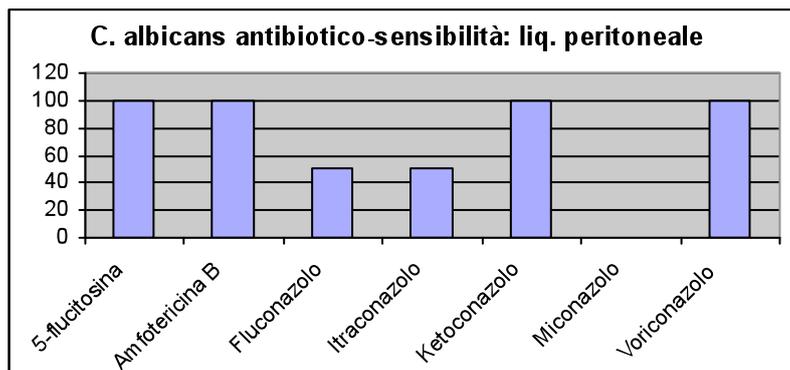


Tabella 10

C. albicans antibiotico-sensibilità Punta catetere venoso			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	4	4	100
Amfotericina B	4	4	100
Fluconazolo	4	4	100
Itraconazolo	4	4	100
Ketoconazolo	2	2	100
Miconazolo	2	2	100
Voriconazolo	2	2	100

Figura 12

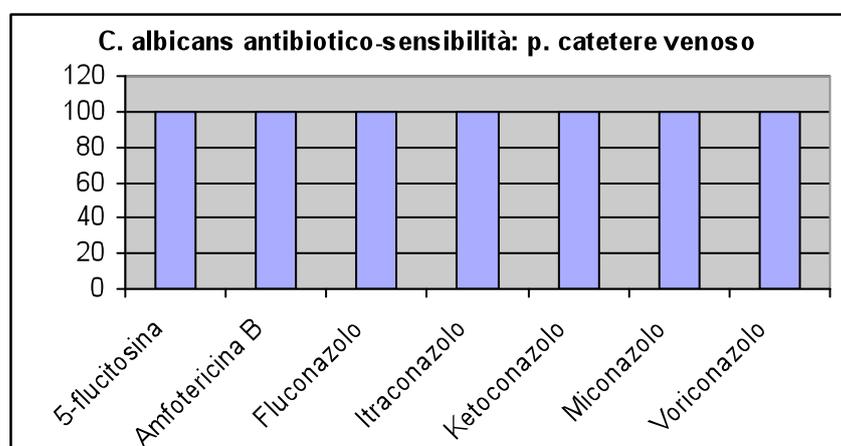


Tabella 11

C. albicans antibiotico-sensibilità			
Sangue			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	7	7	100
Amfotericina B	7	7	100
Fluconazolo	7	7	100
Itraconazolo	7	5	71,4
Voriconazolo	7	7	100

Figura 13

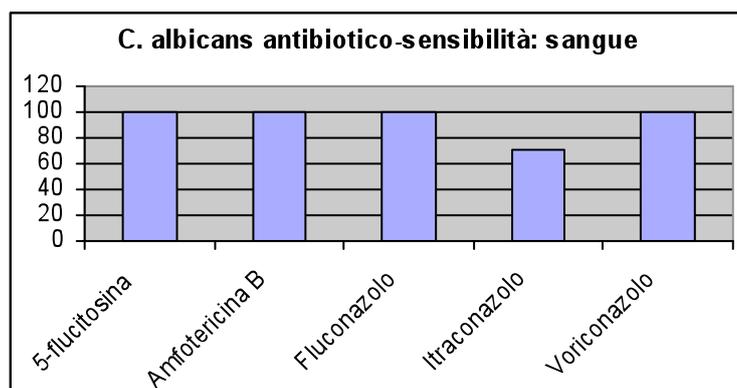


Tabella 12

C. albicans antibiotico-sensibilità			
Tampone vaginale			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	9	8	88,9
Amfotericina B	9	9	100
Fluconazolo	9	9	100
Itraconazolo	9	8	88,9
Ketoconazolo	2	2	100
Miconazolo	2	2	100
Voriconazolo	7	7	100

Figura 14

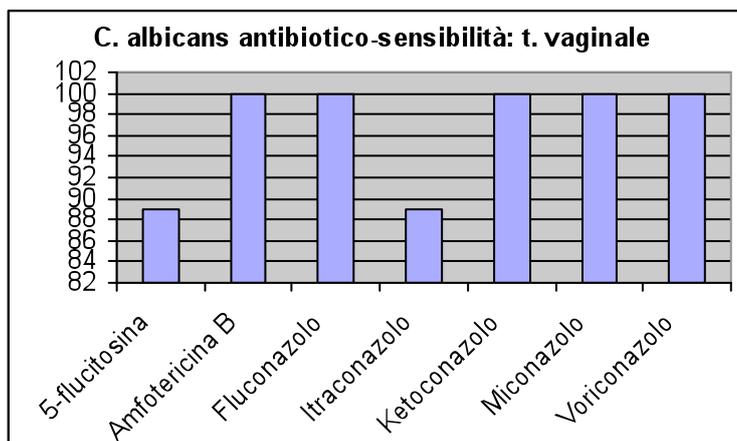


Tabella 13

C. albicans antibiotico-sensibilità				
Urina				
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili	
5-flucitosina	30	30	100	
Amfotericina B	30	30	100	
Fluconazolo	30	27	90	
Itraconazolo	30	28	93,3	
Ketoconazolo	4	4	100	
Miconazolo	4	4	100	
Voriconazolo	26	24	92,3	

Figura 15

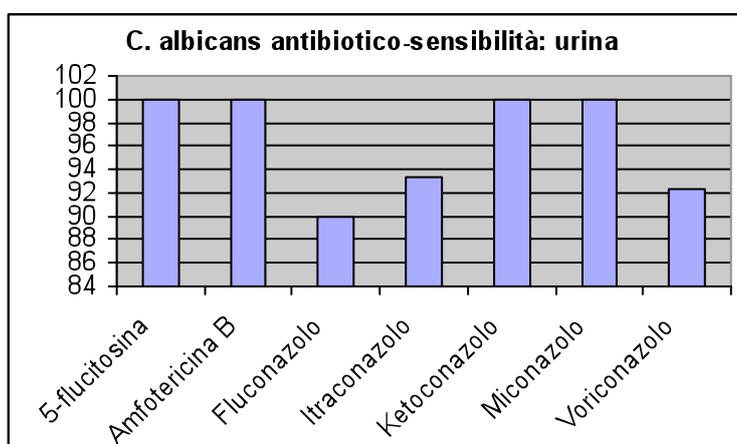


Tabella 14

<i>Candida tropicalis</i>		
Reparto	Numero	Percentuale
Cardiochirurgie	2	9,09
Chirurgie	2	9,09
Rianimazioni	9	40,91
Neurorianim.	0	0,00
Nefrologia	2	9,09
Oncologie	1	4,55
Pneumologia	0	0,00
SAUB	3	13,64
UTIC		0,00
Medicina	3	13,64
Totale	22	100

Figura 16

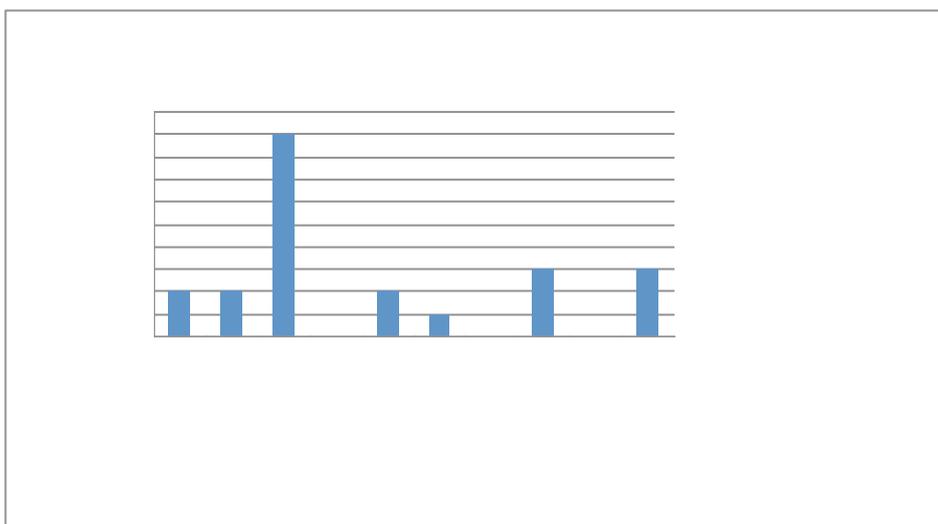


Tabella 15

<i>C. tropicalis</i>		
Materiale	Numero	Percentuale
Broncoaspirato/broncolavaggio	6	27,27
Espettorato	2	9,09
Liq. Peritoneale	2	9,09
Sangue	2	9,09
P. catetere venoso	1	4,55
Tampone vaginale	1	4,55
Urina	5	22,73
Altri	3	13,64
Totale	22	100

Figura 17

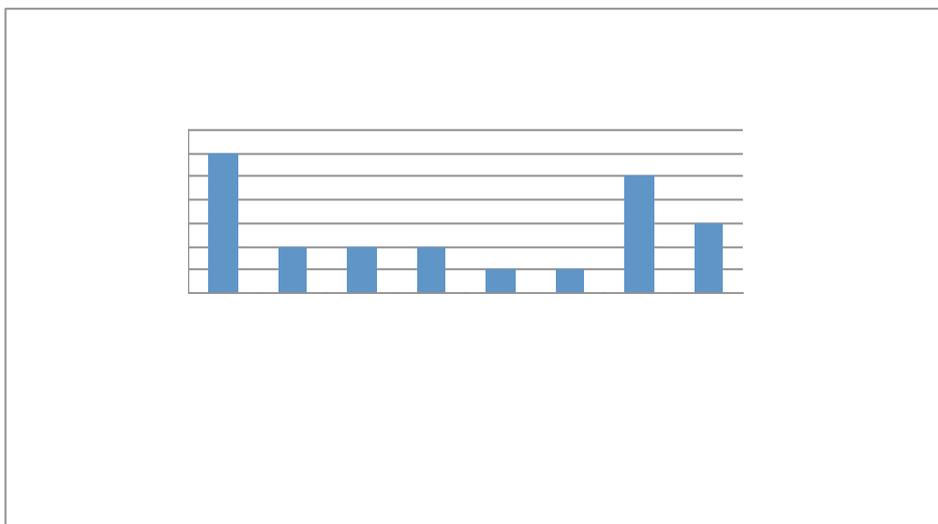


Tabella 16

<i>C. tropicalis</i> antibiotico-sensibilità Totale			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	21	20	95, 2
Amfotericina B	21	21	100
Fluconazolo	21	18	85, 7
Itraconazolo	21	10	47, 6
Ketoconazolo	4	4	100
Miconazolo	4	1	25
Voriconazolo	17	15	88, 2

Figura 18

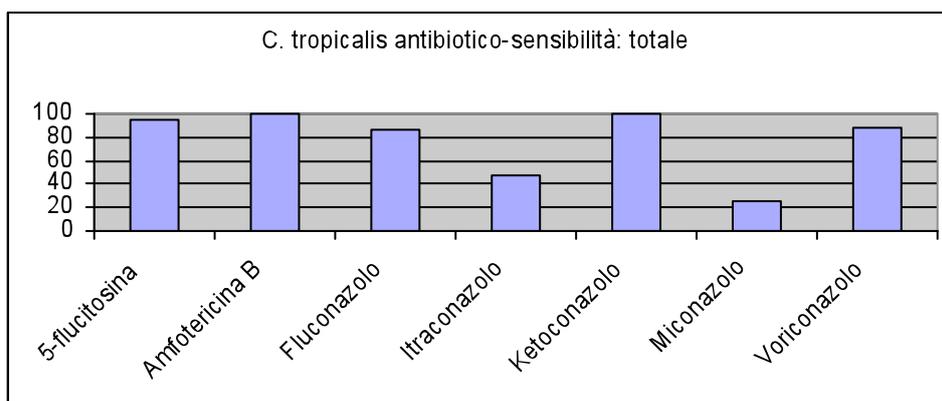


Tabella 17

C. tropicalis antibiotico-sensibilità			
Broncospirato			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	6	5	83,3
Amfotericina B	6	6	100
Fluconazolo	6	6	100
Itraconazolo	6	5	83,3
Ketoconazolo	1	1	100
Miconazolo	1	0	0
Voriconazolo	5	5	100

Figura 19

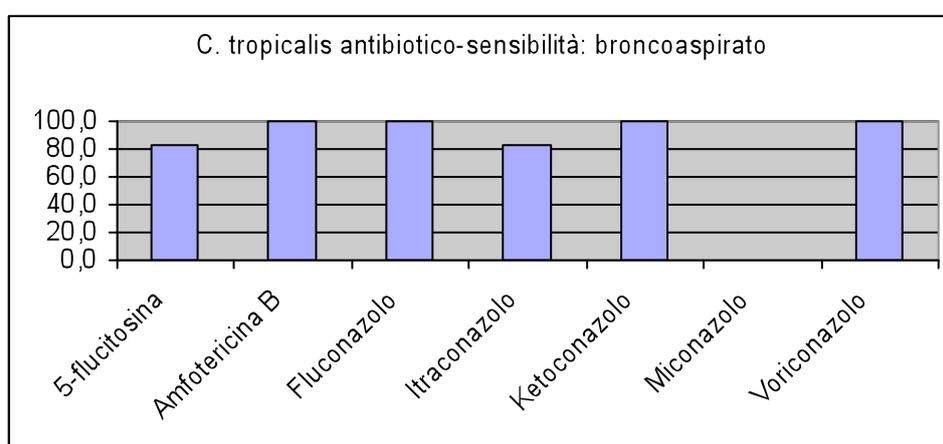


Tabella 18

C. tropicalis antibiotico-sensibilità			
Sangue			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	2	2	100
Amfotericina B	2	2	100
Fluconazolo	2	2	100
Itraconazolo	2	0	0
Ketoconazolo	1	1	100
Miconazolo	1	1	100
Voriconazolo	1	1	100

Figura 20

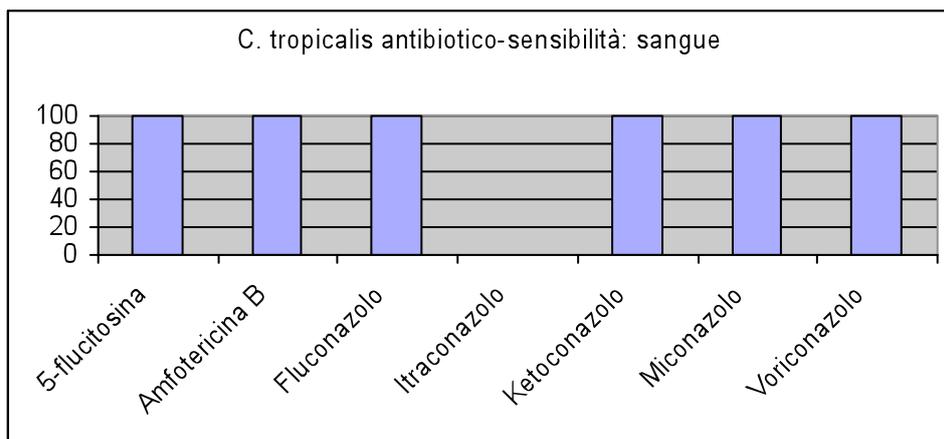


Tabella 19

C. tropicalis antibiotico-sensibilità				
Urina				
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili	
5-flucitosina	5	5	100	
Amfotericina B	5	5	100	
Fluconazolo	5	4	80	
Itraconazolo	5	2	40	
Voriconazolo	5	4	80	

Figura 21

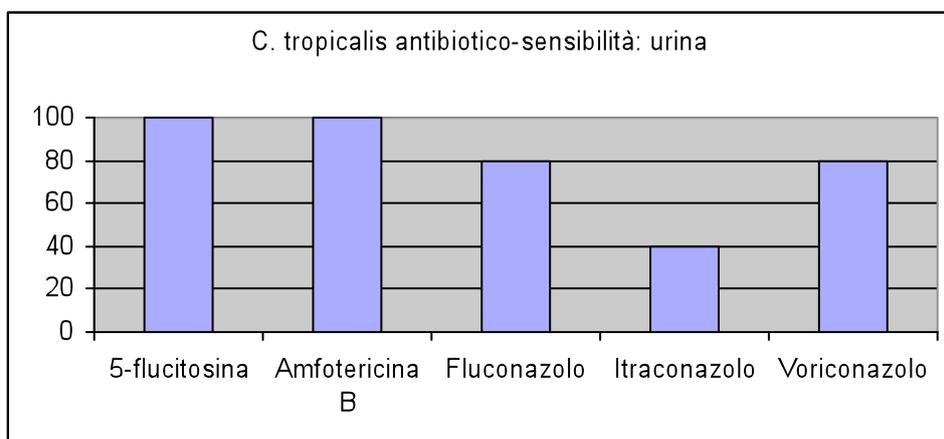


Tabella 20

<i>Candida parapsilosis</i>		
Reparto	Numero	Percentuale
Cardiochirurgie	2	13,34
Chirurgie	1	6,67
Rianimazioni	4	26,66
Neurorianim.	1	6,67
Nefrologia	1	6,67
Oncologie	1	6,67
Cardiologia	1	6,67
SAUB	2	13,34
ORL	1	6,67
Medicina	1	6,67
Totale	15	100,00

Figura 22

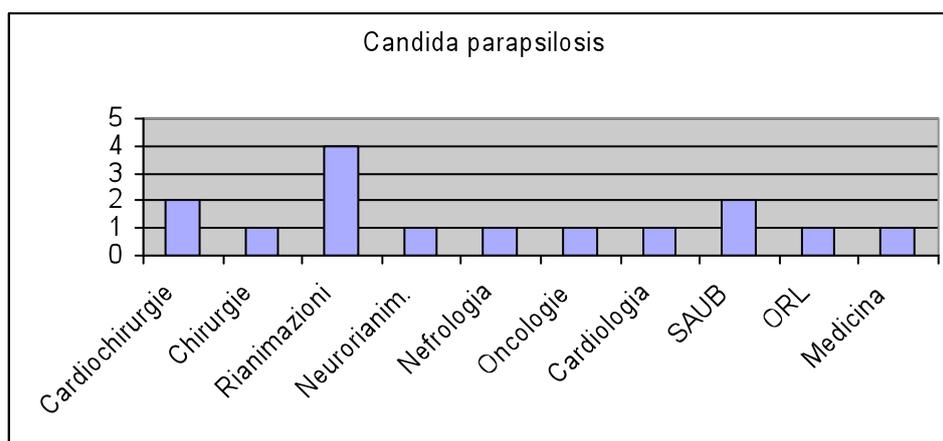


Tabella 21

<i>C. parapsilosis</i>		
Materiale	Numero	Percentuale
Broncoaspirato/broncolavaggio	1	6,67
T. auricolare	1	6,67
Tampone	2	13,33
Sangue	2	13,33
Tampone exit-site	1	6,67
Tampone ferita	1	6,67
Urina	5	33,33
Tampone piaga	2	13,33
Totale	5	100,00

Figura 23

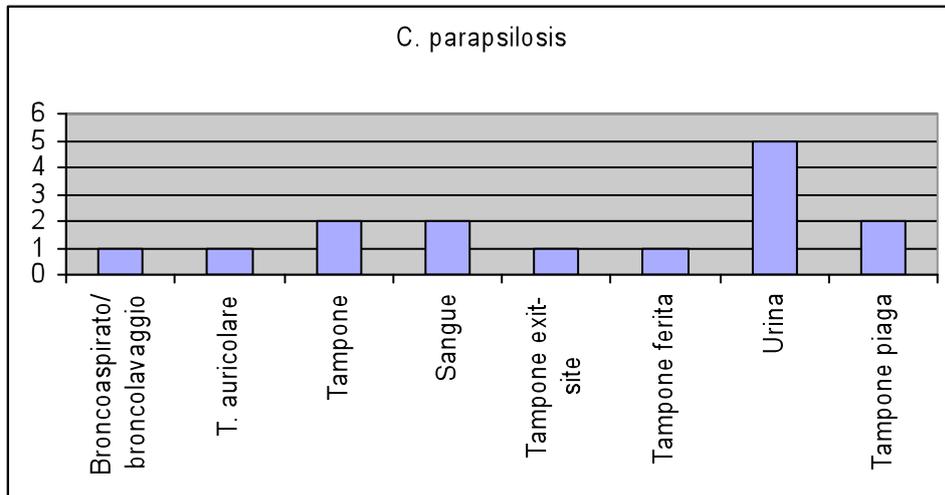


Tabella 22

C. parapsilosis antibiotico-sensibilità Totale

Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	15	15	100
Amfotericina B	15	15	100
Fluconazolo	15	15	100
Itraconazolo	15	15	100
Ketoconazolo	4	4	100
Miconazolo	4	0	0
Voriconazolo	11	11	100

Figura 24

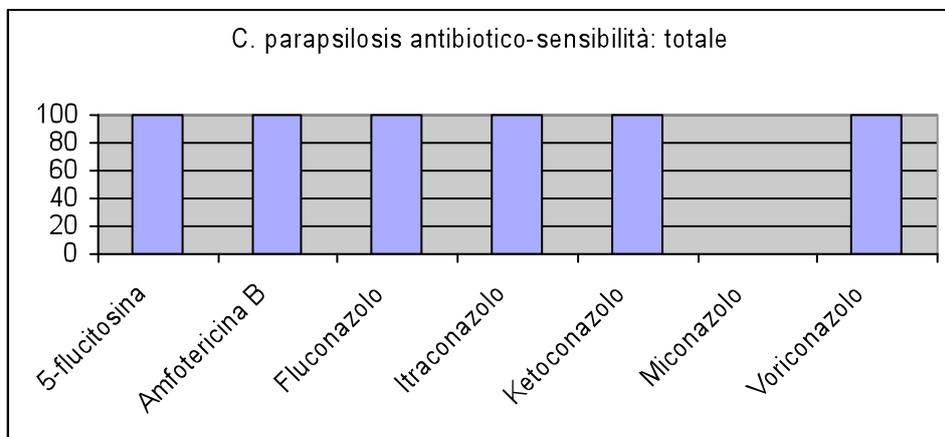


Tabella 23

C. parapsilosis antibiotico-sensibilità			
Urina			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	5	5	100
Amfotericina B	5	5	100
Fluconazolo	5	5	100
Itraconazolo	5	5	100
Ketoconazolo	2	2	100
Miconazolo	2	0	0
Voriconazolo	3	3	100

Figura 25

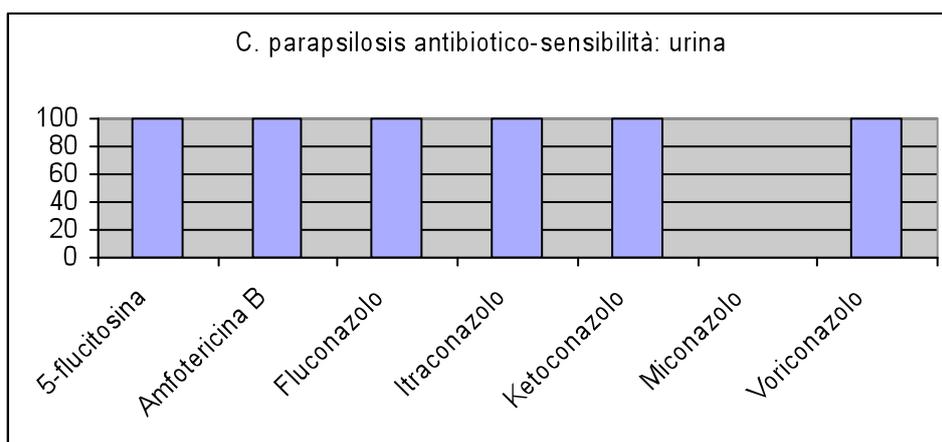


Tabella 24

C. parapsilosis antibiotico-sensibilità			
Sangue			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	2	2	100
Amfotericina B	2	2	100
Fluconazolo	2	2	100
Itraconazolo	2	2	100
Voriconazolo	2	2	100

Figura 26

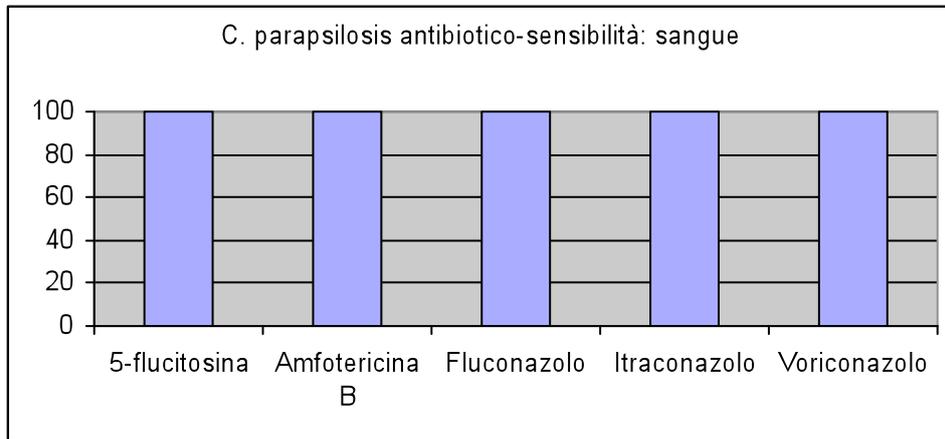


Tabella 25

<i>Candida glabrata</i>		
Reparto	Numero	Percentuale
Pneumologia	1	2,94
Chirurgie	2	5,88
Rianimazioni	11	32,35
Neurorianim.	2	5,88
Nefrologia	4	11,76
Oncologie	3	8,82
Cardiologia	1	2,94
SAUB	4	11,76
Ortopedia	1	2,94
Centro ustioni	1	2,94
Medicina	4	11,76
Totale	34	100,00

Figura 27

Tabella 26

<i>C. glabrata</i>

Materiale	Numero	Percentuale
Broncoaspirato/broncolavaggio	5	14,71
Espettorato	1	2,94
Feci	2	5,88
Sangue	3	8,82
Tampone	2	5,88
Tampone vaginale	2	5,88
Urina	15	44,12
Punta drenaggio	1	2,94
Liq. peritoneale	3	8,82
Totale	34	100,00

Figura 28

Tabella 27

<i>C. glabrata</i> antibiotico-sensibilità			
Totale			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	30	30	100
Amfotericina B	30	27	90
Fluconazolo	30	9	30
Itraconazolo	30	3	10
Ketoconazolo	7	4	57,1
Miconazolo	7	2	28,6
Voriconazolo	23	22	95,7

Figura 29

Tabella 28

<i>C. glabrata</i> antibiotico-sensibilità Broncoaspirato/broncolavaggio			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	5	5	100
Amfotericina B	5	4	80
Fluconazolo	5	2	40
Itraconazolo	5	0	0
Ketoconazolo	1	1	100
Miconazolo	1	0	0
Voriconazolo	4	4	100

Figura 30

Tabella 29

C. glabrata antibiotico-sensibilità			
Liquido peritoneale			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	3	3	100
Amfotericina B	3	3	100
Fluconazolo	3	2	66,7
Itraconazolo	3	1	33,3
Ketoconazolo	1	1	100
Miconazolo	1	0	0
Voriconazolo	2	2	100

Figura 31

Tabella 30

C. glabrata antibiotico-sensibilità			
Sangue			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	3	3	100
Amfotericina B	3	2	66,7
Fluconazolo	3	1	33,3
Itraconazolo	3	0	0
Ketoconazolo	1	1	100
Miconazolo	1	1	100
Voriconazolo	2	2	100

Figura 32

Tabella 31

<i>C. glabrata</i> antibiotico-sensibilità			
Urina			
Antibiotico	N. ceppi testati	Totale sensibili	Percentuale sensibili
5-flucitosina	13	13	100
Amfotericina B	13	12	92,3
Fluconazolo	13	1	7,7
Itraconazolo	13	0	0
Ketoconazolo	2	0	0
Miconazolo	2	0	0
Voriconazolo	11	10	90,9

Figura 33

Discussione

1) Terapia antifungina

Attraverso questi grafici, si evince che ancora oggi, nonostante l'immissione in commercio di diversi farmaci antifungini alcuni pazienti rimangono difficili da trattare. I farmaci impiegati per valutare la sensibilità dei ceppi micotici sono sempre l'amfotericina b, il 5-flucitosina, gli imidazoli (Vedi Str. 1) e i triazoli (Vedi Str. 2-3-4-5-6). La terapia nella candidosi invasiva è la più frequente e di solito viene incominciata in ospedale, anche se oggi è sempre più diffusa la terapia domiciliare. Le infezioni di cute e mucose possono essere trattate con preparazioni topiche di imidazoli, mentre nelle infezioni da dermatofiti quando è indicata la via sistemica viene somministrata la terbinafina. Nelle infezioni sistemiche la terapia d'impiego più comune si è basata sull'uso di amfotericina B. Questo farmaco ha uno spettro abbastanza ampio, contro un vasto gruppo di patogeni fungini. Le amfotericine vengono classificate in: amfotericina b deossicolate (o convenzionali) e preparazioni lipidiche. Per quel che riguarda l'amfotericina B queste preparazioni sono molto usate nelle infezioni sia da lieviti, che in quelle criptococciche e quelle da funghi filamentosi. L'impiego esteso di questo farmaci nella profilassi delle infezioni fungine nei soggetti immunocompromessi ha portato alla comparsa di

ceppi resistenti di candida. Inoltre la somministrazione di amfotericina B si accompagna ad una serie di effetti collaterali anche gravi. Sono di riscontro comune febbre, brividi, vomito, nausea, cefalea, dolore epigastrico, dolore muscolare e articolare, nefrotossicità, anemia. Quest'ultimo effetto indesiderato è di tipo normocromico e normocitico, si ritiene che esso sia legato alla soppressione della produzione di eritropoietina indotta dal farmaco. Un'ultima considerazione è relativa al costo, esso è notevolmente elevato per questa classe di farmaci e da qui nasce la necessità di volgere lo sguardo verso nuove classi di antimicotici.

Il gruppo degli antifungini mostra tre classi di prodotti naturali (griseofulvina, polieni e echinocandine) e quattro famiglie di prodotti sintetici (allilamine, azoli, flucitosina e fenilmorfoline).

Gli azoli sono i derivati più usati contro un ampio spettro di micosi; essi sono stati scoperti negli anni 60 e possiedono proprietà vantaggiose (ampio spettro, stabilità chimica, applicabilità orale). Si possono suddividere in imidazoli (ketonazolo, miconazolo, clotrimazolo ed econazolo) e triazoli (fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo, ravuconazolo e posaconazolo). L'azione degli azoli è rivolta all'inibizione dell'enzima sterolo 14 -demetilasi che interviene nella biosintesi di ergosterolo (componente maggiore delle membrane fungine). Il risultato è la deplezione di ergosterolo e un aumento di steroli 14 -

metilati, che interferiscono con le funzioni dello ergosterolo nelle membrane fungine, con conseguente compromissione sia sulla struttura che sulla funzione delle stesse. L'ergosterolo svolge pure un ruolo ormone-simile nelle cellule fungine, in quanto ne stimola la crescita. Di conseguenza, l'effetto netto dell'azione degli azoli è l'inibizione della crescita dei funghi.

È importante sottolineare la suddivisione dei triazoli in quelli di prima e di seconda generazione. Sono di prima generazione il fluconazolo, l'itraconazolo mentre appartengono alla seconda generazione il voriconazolo, il posaconazolo e il ravuconazolo. Il fluconazolo è il farmaco maggiormente utilizzato, circa allo stesso livello dell'amfotericina B, per la terapia della candidemia. È un farmaco abbastanza sicuro, anche se la suscettibilità ridotta di alcune specie, come *C. glabrata* e *C. krusi*, ne limita il suo utilizzo. Viene considerato il farmaco di elezione in pazienti che sono suscettibili alle candidosi, e viene attualmente raccomandato in quasi tutte le linee guida. La nuova generazione di azoli contiene un anello triazolico, per incrementare il legame all'enzima P450. Lo scheletro del fluconazolo è stato modificato con un gruppo alfa-O-metilico, producendo agenti con attività anti-aspergilli e la modificazione dello scheletro del ketoconazolo aumenta il legame degli azoli all'apoproteina P450. Il voriconazolo è relazionata con il fluconazolo, in cui l'anello triazolico è stato

rimpiazzato con un gruppo fluoropimidinico e è stato aggiunto un gruppo metilico all'asse del propanolo.

Il suo grande vantaggio è che, attraversando la barriera ematoencefalica, può essere usato nella terapia dell'aspergillosi del sistema nervoso centrale.

Il posaconazolo è un analogo idrossilato dell'itraconazolo ed oggi è il triazolo a maggiore spettro d'azione contro le Candidide. Presenta inoltre pochi effetti collaterali ed il suo assorbimento viene incrementato dalla somministrazione contemporanea con il cibo. Il ravuconazolo è attualmente in fase II di sperimentazione e strutturalmente è relazionata al fluconazolo. Ha esibito eccellente attività in vitro contro Aspergilli e Candida, e si è anche dimostrato efficace per la terapia dell'onicomicosi.

I triazoli quando sono usati per lunghi periodi possono indurre epatotossicità ed endocrino tossicità, ciò nonostante rappresentano un'alternativa valida alla terapia con amfotericina B e un valido supporto per le infezioni micotiche invasive. Altri azoli, attualmente in fase III sono l'albaconazolo e l'isaconazolo, i quali hanno dimostrato una potente attività contro specie come Candida, Criptococcus e Aspergillus e una buona tolleranza.

Un'altra classe di antifungini è rappresentata dalle echinocandine (Vedi Str. 7-13), che sono dei lipopeptidi amfilici, derivati dalla ciclopentamina, scoperte negli anni 70 che esplicano il meccanismo inibendo la biosintesi di glucano. Il polisaccaride

glucano è formato di monomeri di D-glucosammina legati da α -(1,3)-glucano e α -(1,6)-glucano. L'inibizione della loro biosintesi produce una rottura della struttura della parete cellulare a causa della mancata incorporazione di glucosio al polimero, con conseguente instabilità osmotica e morte delle cellule micotiche per lisi cellulare. Nella biosintesi del glucano è coinvolto un complesso transmembrana di due proteine (Fks1p e Fks2p) regolato da un peptide legante GPT. Le echinocandine si legano alla proteina Fks1p come inibitori non competitivi, evitando quindi la biosintesi del glucano stesso.

Tra le echinocandine ricordiamo: la caspofungina che è un farmaco di prima elezione in pazienti neutropenici. Ha un buon profilo di sicurezza perché non viene metabolizzata ed è impiegata nelle candididosi mucose o sistemiche. Un'altra echinocandina molto efficace per le infezioni micotiche è la micafungina. La particolarità che differenzia questo farmaco dagli altri del gruppo sta nel fatto che non occorre somministrare dosi di carico per avere il massimo della sua efficacia. Inoltre sembra che questo farmaco dia meno interazioni della caspofungina ed è impiegato per la candidosi esofagea e per la profilassi in pazienti con trapianto di cellule staminali. L'anidulafungina è un altro farmaco appartenente al gruppo delle echinocandine che ha dimostrato da uno studio recente una maggiore efficacia clinica rispetto al fluconazolo. Infatti è usato per la terapia della candidosi esofagea, della

candidemia e della peritonite. Inoltre non è substrato induttore o inibitore degli enzimi del sistema P450 e per tale motivo si hanno basse interazioni significative con farmaci quali ciclosporina, tacrolimus, amfotericina B e rifampicina.

Un'altra classe di antifungini è rappresentata dagli inibitori della sintesi della chitina. La chitina è un polisaccaride essenziale nella parete cellulare dei funghi, il cui compito è di rinforzarla e si trova legato al glucano per mezzo di legami covalenti.

Tra i farmaci inibitori della sintesi della chitina ricordiamo: le nicomicine. Questi hanno un meccanismo d'azione di antagonisti competitivi nella sintesi della chitina, la cui analogia strutturale con il precursore UDP-GlcNAc ne impedisce la sintesi perché si sostituiscono ad esso. Non sono attivi nei riguardi di altri patogeni se non funghi, lo sono soprattutto nei riguardi di *C. capsoulatum*, ma sono poco attivi nei riguardi della *C. albicans* e *C. tropicalis*. Possono essere usati in combinazione con triazoli e polieni ma ciò nonostante non presentano effetti sinergici. Anche le polioxine (Vedi Str. 21-22) sono simili strutturalmente alle nicomicine (Vedi Str. 16-17), e posseggono un simile meccanismo d'azione, inoltre sono molto attive nei riguardi di varie Candide.

Un'altra classe di farmaci antimicotici è rappresentata dalle Sordarine (Vedi Str. 23-24) le quali svolgono la loro azione come inibitori selettivi della sintesi proteica e sono molto attive nei confronti di *C. albicans*.

Nonostante questi farmaci si siano rivelati molto efficaci, è necessario compiere degli studi approfonditi per chiarire l'utilità clinica delle nicomicine naturali e modificate e delle sordarine.

In conclusione si può affermare che il fluconazolo rimane il farmaco d'elezione per la maggior parte dei pazienti con infezioni non complicate da *Candida albicans*. Anche se le echinocandine si sono dimostrate un'alternativa sicura ed altamente efficace alla terapia convenzionale con amfotericina B o con gli azoli, e per certi versi superiori al fluconazolo nelle infezioni invasive, devono ancora trovare un loro posto nella pratica dermatologica.

2) Terapia Antimicrobica

Lo scopo della terapia antimicrobica è quello di facilitare l'eradicazione della specie batterica infettante nel modo più rapido e sicuro possibile, riducendo al minimo la comparsa e la diffusione delle resistenze. I migliori risultati si ottengono se ai pazienti viene somministrata una terapia inizialmente empirica alla quale il microrganismo risulta sensibile a partire dal giorno stesso del sospetto clinico di infezione. La scelta degli antibiotici è concentrata su alcune molecole in grado di coprire le esigenze di antibiotico profilassi.

La terapia prevede:

associazione tra betalattamina e aminoglicoside oppure tra betalattamina e fluorochinolone. I betalattamici impiegati sono: piperacillina-tazobactam, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, imipenem, meropenem. Fluorochinoloni: ciprofloxacina, levofloxacina. Aminoglicosidi: amikacina, gentamicina, tobramicina. La monoterapia con betalattamici (piperacillina-tazobactam) si è rivelata efficace e ben tollerata.

Ehrlich, nel suo articolo del 1913, raccomandava che per sia per motivi legati alla tossicità sia per la possibilità di selezionare specie resistenti, sarebbe indicato l'uso di due o più farmaci antibatterici insieme. Questi farmaci dovrebbero avere, se utilizzati da soli, una bassa attività; in associazione, invece, sono in grado di fornire un effetto terapeutico

maggiore contro alcuni batteri, allo scopo di prevenire la selezione di specie mutanti resistenti, per la difficoltà di tali specie di sviluppare un'immediata e doppia mutazione in risposta ai due farmaci. Quindi, allo scopo di sconfiggere specie batteriche come lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), lo *Staphylococcus aureus* vancomicino-resistente (VRSA), oppure l'*Enterococco* vancomicino-resistente (VRE), andrebbero riesaminati i farmaci somministrati in monoterapia e utilizzati in combinazione.

Ad esempio, recentemente è stato suggerito l'uso della vancomicina associata al quinupristin/dalfopristin (Q/D), come schema terapeutico battericida alternativo nel trattamento delle infezioni da germi Gram positivi multiresistenti.

Le linee guida prevedono l'associazione tra un antibiotico ad ampio spettro (amoxicillina o piperacillina) ed un inibitore della B lattamasi (ac. clavulanico o tazobactam). In particolare l'associazione tra l'amoxicillina/ac. clavulanico è notevolmente attiva sia sui gram positivi che su molti gram negativi.

Di seguito si riportano 3 schemi generali di terapia antibiotica ev, considerati di efficacia simile:

- monoterapia con cefalosporine di III/IV generazione (ceftazidime o cefepime) oppure un carbapenemico (imipenem-cilastatina o meropenem) oppure

piperacillina-tazobactam (il cui impiego è stato però meno studiato rispetto ad altri farmaci).

Lo schema di monoterapia è sostanzialmente con Cefepime, imipenem-cilastatina e meropenem, mentre, l'uso della ceftazidime è ridotto a causa della selezione di ceppi di batteri che producono beta-lattamasi ad ampio spettro. Il paziente trattato in monoterapia deve essere comunque monitorato per quanto riguarda gli effetti collaterali, la non risposta, l'emergenza di infezioni secondarie e lo sviluppo di resistenza. Può essere necessario aggiungere altri antibiotici nel caso di non risposta, dal momento che i farmaci raccomandati in monoterapia non sono attivi contro gli streptococchi coagulasi-negativi, *S. aureus* meticillino resistente, gli enterococchi resistenti alla vancomicina, gli streptococchi viridanti e alcuni ceppi di *S. pneumoniae* resistenti alle penicilline.

- associazione tra un aminoglicoside e cefalosporina attiva contro *Pseudomonas* (cefepime o ceftazidime) oppure con un carbapenemico oppure con una penicillina attiva contro *Pseudomonas* (ticarcillina-acido clavulanico o piperacillina-tazobactam). In alternativa si può considerare l'associazione tra beta-lattamico e chinolone (ciprofloxacina + piperacillina-tazobactam) per i pazienti che non hanno ricevuto profilassi con fluorochinoloni oppure beta-lattamico e glicopeptide.

Vantaggi delle terapie di associazione :

effetto sinergico e minore possibilità di selezione di ceppi resistenti.

Svantaggi:

aumento della oto e nefrotossicità e dell'ipocaliemia nel caso dell'associazione tra aminoglicoside e penicillina; perdita di attività dell'associazione ceftazidime e aminoglicosidi contro alcuni ceppi di Gram-positivi. In una recente review che ha valutato l'uso degli aminoglicosidi, questi farmaci sono raccomandati in associazione ai beta-lattamici in caso di pazienti in cui si sospetti un'infezione resistente da Gram-negativi e pazienti con sepsi o shock settico.

- Vancomicina da sola o in associazione. Questo farmaco non è generalmente compreso nella terapia empirica e il suo uso dovrebbe essere limitato a specifiche indicazioni data l'insorgenza di resistenza associata al trattamento. La vancomicina può anche essere impiegata in associazione a diversi farmaci tra cui i più frequenti sono cefepime e i carbapenemi.

Conclusioni

La profilassi antimicrobica e antimicotica spesso segue degli schemi che sono più la conseguenza di abitudini e tradizioni che la rigorosa applicazione delle conoscenze derivanti dagli studi clinici a disposizione.

Una scelta razionale di profilassi antibiotica e antimicotica prevede la definizione chiara di alcuni punti fondamentali:

- *quando va iniziata e per quanto va continuata*
- *quali antibiotici/antimicotici devono essere utilizzati.*

Le linee generali attualmente seguite per iniziare l'antibiotico-terapia sono:

- *impostare la terapia empirica, ad esempio, con una cefalosporina di terza generazione, presumendo che i germi in causa mantengano l'originario profilo di sensibilità agli antibiotici.*
- *supporre che gli agenti eziologici siano portatori di resistenze acquisite (es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Serratia sp.*), per cui, la prescrizione si indirizzerà verso l'associazione di due molecole (es. cefalosporina + glicopeptide o cefalosporina + inibitore delle beta-lattamasi).*

In conclusione si può dire che, in mancanza o in attesa dei risultati microbiologici, la antibiotico-terapia empirica, deve essere basata sulla epidemiologia batteriologica dell'ambiente dove si opera e quindi sull'ecosistema microbico locale.

Pertanto viene proposto "come terza linea generale" di trattare i pazienti trasferiti da altri reparti con terapia mirata verso quell'agente patogeno isolato dalla Microbiologia e che si è "selezionato" in quel determinato reparto, anche perché sarà certamente un

antibiotico ad ampio spettro d'azione. Questo si può ottenere solo grazie ad un attento monitoraggio delle resistenze batteriche ai singoli antibiotici nei differenti reparti ospedalieri. In contrasto con il gran numero di antibiotici e chemioterapici rivelatisi efficaci nel trattamento delle infezioni batteriche, la realizzazione di farmaci antifungini utilizzabili per via generale ha incontrato grandi difficoltà riferibili alla comune struttura eucariotica delle cellule fungine ed animali, che rende difficile l'individuazione di bersagli metabolici o strutturali sufficientemente specifici. Il fondamentale ruolo fisiologico e la diversa composizione in steroli (ergosterolo nelle cellule fungine e colesterolo in quelle animali) caratterizza la membrana citoplasmatica e il reticolo endoplasmico dei miceti come un possibile bersaglio per l'azione di antimicotici con sufficiente indice terapeutico. Possibili bersagli biosintetici, anzichè strutturali, possono essere considerati, nei funghi, la sintesi del DNA ed RNA, la fosforilazione ossidativa e l'ATPasi delle membrane mitocondriali e vacuolari. Non va trascurata, inoltre, la capacità degli antimicotici, in particolare a concentrazioni subinibenti, di interferire con i processi di adesione dei miceti alle cellule delle mucose e di stimolare la risposta immunitaria, contribuendo indirettamente all'efficacia del trattamento terapeutico o profilattico. E' ragionevole ipotizzare che i funghi, così come i batteri, siano intrinsecamente in grado di sviluppare resistenze all'azione degli antifungini.

Mutanti resistenti possono preesistere tra i cloni sensibili con frequenza variabile e, in funzione di questa resistenza primaria, può, nel corso dell'infezione e del trattamento terapeutico, svilupparsi una resistenza secondaria che potrebbe essere considerata la causa principale del fallimento terapeutico. L'incremento delle conoscenze della biologia fungina e la pressione della richiesta clinica ha consentito, negli ultimi anni, la produzione commerciale di alcune molecole sufficientemente efficaci e relativamente atossiche tali da poter essere usate, sia pure con prudenza, nella cura delle micosi profonde di cui hanno radicalmente migliorato la prognosi.

Ringraziamenti

Si ringrazia per la fattiva e indispensabile collaborazione la Dott.ssa Rachele Monastero dell'U.O. Servizio di Microbiologia A.R.N.A.S. Civico di Palermo.

B I B L I O G R A F I A / REFERENCES

- 1) A. Siracusa, G. Marchese, A.M. Foderà. La Garangola. Acta Anaesthesiologica Italica Vol. 56, n.1, 2005, 27-37
- 2) Maloney SA, Jarvis WR. Epidemic nosocomial pneumonia in the intensive care unit. Clin Chest Med 1995 Mar; 16(1): 209-223.
- 3) Fagon JY, Novara A, Stephan F, Girou E, Safar M. Mortality attributable to nosocomial infections in the

- ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 Jul; 15(7): 428-434.
- 4) Center For Disease Control "National Nosocomial Infection Study Report" Annual summary, Issued March 1981.
 - 5) Center For Disease Control "Outline for surveillance and control of nosocomial infections" CDC 10, Atlanta 1979.
 - 6) Gaya H. "Infection control in intensive care". *Brith. J. Anaesth.*, 46, 9, 1976.
 - 7) Trentini O, Dionigi RV, Raimondi M, Albertario F, Geraci P, et al. Infezioni nosocomiali in pazienti operati per rottura di aneurisma dell'aorta addominale ricoverati in terapia intensiva. *Atti XLII Congr. Naz. SIAARTI, Sorrento 1988.*
 - 8) Alan P, Cross MD, Brendarus MA. "Role of respiratory assistace devices in endemic nosocomial pneumonia Intern. Confer. on Nosoc. Infect., Atlanta 1980
 - 9) Flaherty JP, Weinstein RA. Nosocomial infection caused by antibiotic-resistant organisms in the intensive-care unit. *Infect Control Hosp. Epidemiol.* 1996 Apr.; 17(4):236-248.
 - 10) Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin. Infect. Dis.* 1997 Feb. ; 24(2) : 211-215.
 - 11) Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE, Gaynes R. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive care antimicrobial resistance epidemiology project and national nosocomial infections surveillance system hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998 Jun.; 19(6): 388-394.
 - 12) Branger B, Durand C, Jarno P, Chaperon J, Delattre Maillot et al. Hospital mortality attributable to

- nosocomial infections. *Med et Mal Infectieuses* 2002; 32: 98-106.
- 13) Moro ML, Gandin C, Bella A, Siepi G, Petrosillo N. ISS. Indagine conoscitiva nazionale sulle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere negli ospedali pubblici italiani. Rapporti ISTISAN.
 - 14) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control* 2002; 30: 458-475.
 - 15) Pittet D, Harbart S, Ruef C. et al. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 37-42.
 - 16) Gastmeier P, Sohr D, Just HM et al. How to survey nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 366-370.
 - 17) MMWR. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. 08/09/2002; 51 (RR10): 1-26.
 - 18) Garner JS, Emori WR, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-140.
 - 19) ML Moro. Studi di prevalenza delle infezioni ospedaliere: quando possono essere utili? *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere* 2000; 7: 5-7.
 - 20) Mc Cusker ME, Périssé ARS, Roghmann MC. Severity of illness markers as predictors of nosocomial infection in adult intensive care unit patients. *Am J Infect Control* 2002; 30: 139-144.
 - 21) Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive care units. *Lancet* 2003; 361: 2068-77.
 - 22) Viale P, Beltrame A. La sepsi in ICU. Le infezioni in medicina, IBAT 2003: 3-9.
 - 23) Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi (GISIG). Problematiche infettivologiche in Terapia Intensiva: alla ricerca di un consenso. Milano, 28 - 29 ottobre 1998.

- 24) Luna CM et al. Impact of Bal data on the therapy and outcome of VAP. *Chest* 1997; 111: 676-685.
- 25) Report by the Controller and Auditor General. The Management and Control of Hospital Aquired Infection in Acute NHS Trusts in England. LONDON: The Stationery Office. HC 230 Session 1999-2000, 17/02/2000.
- 26) Petrikos G., Skiada A. Recent advances in antifungal chemotherapy. *International journal of antimicrobial agents* 30 (2007) 108-117
- 27) A.C. Pasqualotto and D.W. Denning New and emerging treatments for fungal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2008) 61, Suppl. 1, 119-130
- 28) Meletiadis J., Chanock S. e Walsh TJ. Defining targets for investigating the pharmacogenomics of adverse drug reaction to antifungal agents. *Pharmacogenomics*, 2008 may; 9 (5): 561-84
- 29) M. Ruhnke, K. Hatrwig e G. Kofla. New options for treatment of candidaemia in critically ill patients. *Clin Microbial Infect* 2008, 14 (suppl. 4): 46-54
- 30) John R. Wingard Learning from our failures: The antifungal treatment Conundrum. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 1434-5
- 31) Espinel-Ingroff A. Mechanism of resistance to antifungal agents: Yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam Micol.* 2008 jun; 25(2): 101-106
- 32) Schenfield N. A review of the new antifungals: posaconazole, micafungin and anidulafungin. *J Drugs dermatol.* 2007 dec; 6 (12) :1249-51
- 33) Juang P. Update on new antifungal therapy. *ACNN Adv Crit Care.* 2007 jul-sept; 18(3): 253-60
- 34) Jose A. Vazquez Combination antifungal therapy: the new frontier. *Summary future microbiology* April 2007, Vol.2, N.2, pages 115-139
- 35) Editorial Zakeya Abdulbaqi Bukhary Candiduria: A review of clinical significance and management. *Sandi J Kidney Dis Transplant* 2008; 19 (3): 350-360

- 36) Glenn S. Tillotson, Msc Deja-vu: un "nuovo" approccio al trattamento delle Infezioni Batteriche Deja-vu - Dicembre 2003 • Volume 20, No. 4
- 37) Wenzel RP, Thompsom RL, Landry SM, Russell BS, Miller PJ, Ponce del Leon S, Miller GB. Hospital acquired infections in intensive care unit patients: an overview with emphasis on epidemics. *Infection Control* 1983; 4:371-375.
- 38) Sharon C., A. Chen and Tania C. Sorell Antifungal agents *MJA* Volume 187 Number 7, 1 October 2007
- 39) Tamas Lorand and Bela Kocsis Recent Advances in antifungal agents, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 900-911
- 40) Ting P.C., Walker SS. New agents to treat life-threatening fungal infections, *Curr Top Med Chem.*, 2008, 8(7), 592-402
- 41) Lewis JS 2nd, Graybill JR Fungicidal versus fungistatic: what's in a word? *Expert Opin Pharmacother.*, 2008 Apr, 9(6) 927-35
- 42) Krcmery V, Kalavsky E, Antifungal drug discovery, six new molecules patented after 10 years of feast: why do we need new patented drugs apart from new strategies? *Recent Patents Anti-infect drug disc*, 2007 Nov, 2(3) 182-7
- 43) Nosanchuk JD Current status and future of antifungal therapy for systemic mycoses, *Recent patents anti-infect drug disc.*, 2006 Jan, 1(1) 75-84
- 44) Busse KH, Gentry CA, Bronze MS, Greenfield RA Systemic antifungal therapy, *J Okla State Med Assoc.*, 2007 Sep, 100(9) 344-51
- 45) Martinez R. An update on the use of antifungal agents, *J Bras Pneumol*, 2006 Sep-Oct, 32(5) 449-60