



Le micosi nosocomiali nel paziente chirurgico. Età geriatrica come fattore di rischio e terapia sistemica e presuntiva precoce versus terapia profilattica



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 1, 2003

**L. Capasso, A. Capasso*, L.S. Casale,
G. Iarrobino, A. Maresca, E. Borsi**

Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale ed Alta
Specializzazione
Ospedale Civile di Caserta
U.O. di Chirurgia d'Urgenza
Direttore: E. Borsi
*U.O. di Medicina Fisica e Riabilitativa

Introduzione

Sin dall'avvento dell'era antibiotica, le infezioni nosocomiali, intendendo con questo termine un'infezione non presente in incubazione al momento del ricovero, hanno costruito un problema di difficile risoluzione in quanto colpiscono una quota di popolazione già gravata da altre patologie. I pazienti anziani ospedalizzati sono particolarmente a rischio di infezioni nosocomiali e tale rischio è da 2 a 5 volte superiore rispetto ai pazienti più giovani^(1, 2). Si può stimare che una quota variabile tra il 5 ed il 10% di tutti i ricoveri sviluppi un'infezione durante la degenza con prolungamento dei giorni di ricovero, aumento della spesa e dell'invalidità⁽³⁾. L'incidenza delle infezioni ospedaliere aumenta fino al 40% in alcuni reparti ad alto rischio come le Unità di terapia Intensiva, di Chirurgia d'Urgenza ed i Centri per i Grandi Ustionati. Trattasi spesso di infezioni gravi che sono letali nell'1% circa dei casi, mentre nel 2,5% rappresentano uno dei principali fattori che contribuiscono all'exitus⁽⁴⁾. Le micosi sistemiche nosocomiali prima del 1960 erano raramente diagnosticate, mentre il progressivo aumento dell'utilizzo degli antibiotici ha certamente accresciuto le dimensioni del problema. Le infezioni da *Candida* nell'ultima decade sono passate dall'8° al 4° posto tra i patogeni nosocomiali più comuni isolati dal sangue e dall'8% al 15% di tutte le infezioni nosocomiali. Questo aumento del 480% è secondo solo a quel-

Abstract

NOSOCOMIAL FUNGAL INFECTIONS IN SURGICAL PATIENTS. OLDER AGE AS FACTOR OF RISK AND EARLY PRESUMPTIVE AND SYSTEMIC THERAPY VERSUS PROPHYLACTIC THERAPY

Objective of our study has been to verify if the age is a factor of additional risk for the opportunistic fungal infections and if prophylactic therapy cause real advantages in terms of reduction of morbidity, mortality and times of hospitalization. To such we report the experience of the Operational Unity of Emergency Surgery of the Hospital of Relief National and High Specialization of Caserta relatively to the patients submitted to intervention of great abdominal surgery. In the year 2000 antifungal therapy has been administered to 20 patient (of which 18 over 65 years) on the escort of an laboratory diagnosis; in the year 2001 we have administered prophylactic therapy to 53 high-risk patient (of which 48 over 65).

In the group of patients essays with preventive therapy the middle hospitalization has been slightly inferior with a reduction of around 2 days of refuge for the elderly patients and of around 1,5 days in the youngest patients. Mortality in the elderly patients has been reduced from 38% of the year 2000 at 23% of the year 2001. Our data confirm that the age is an important factor of risk for the fungal infections in the surgical departments and we believe to a prophylactic therapy can be of benefit in well selected patient, although an ordinary application of antifungal therapy can not have recommended without an laboratory diagnosis because to emerge of new resistances to the medicines.

Key words: Fungal infections.

lo dello Stafilococco coagulasi-negativo. Nei pazienti chirurgici l'incidenza è passata dal 2,5 al 5,6 per 1000 dimessi ed è incrementata del 124%. La morbilità e la mortalità produce un aumento di ospedalizzazione di circa 30 giorni ed un tasso di mortalità dal 30% all'80%⁽⁵⁾. Obiettivo del presente studio è stato di verificare se l'età è un fattore di rischio aggiuntivo per le infezioni micotiche nosocomiali e se la terapia antimicotica profilattica porta a reali benefici in termini di ri-

duzione di morbidità, mortalità e tempi di degenza ospedaliera.

Materiali e Metodi

In uno studio retrospettivo sulle infezioni micotiche nel paziente sottoposto ad intervento di chirurgia addominale maggiore presso l'Unità Operativa di Chirurgia d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione di Caserta, abbiamo analizzato due differenti periodi:

- il primo dal Gennaio al Dicembre 2000 in cui ai suddetti pazienti è stata somministrata terapia antimicotica sulla scorta di un esame microbiologico colturale;
- il secondo periodo dal Gennaio al Dicembre 2001 in cui è stata somministrata una terapia antimicotica profilattica nei pazienti ritenuti a rischio.

Lo schema terapeutico da noi adottato è stato il seguente: fluconazolo 400 mg e.v. alla prima somministrazione e successivamente 200 mg e.v. per 5 giorni.

In ciascun periodo abbiamo diviso i pazienti in due gruppi: il primo con più di 65 anni (>65) ed il secondo quelli più giovani (<65).

Il numero di pazienti ricoverati ed operati è riportato in Tabella I.

La terapia antimicotica è stata somministrata nel primo periodo (anno 2000) a 18 pazienti over 65 anni su 173

sottoposti a chirurgia addominale maggiore (pari al 10.4%) ed a 2 pazienti <65 su 59 (pari al 3.39%), sulla scorta degli accertamenti diagnostici riportati in tabella 2. Nel secondo periodo (anno 2001) la terapia antimicotica è stata somministrata a 48 pz. over 65 anni su 184 sottoposti a chirurgia addominale maggiore (pari al 27.75%) ed a 5 pazienti <65 su 69 (pari al 7.25%). Le peculiarità cliniche di questi ammalati che ci hanno indotti a somministrare un antimicotico in via preventiva sono riportate nella Tabella II.

Risultati

I risultati sono stati verificati valutando la mortalità ed i giorni di degenza ospedaliera nei due periodi e nei due gruppi di pazienti (Tab. IV).

Nella nostra esperienza, nell'anno 2000, un esame microbiologico è risultato positivo per infezione da Candida nel 10.4% dei pazienti anziani versus il 3.39% dei pazienti più giovani. Nell'anno 2001 la terapia profilattica è stata somministrata al 28% degli anziani operati versus il 7% dei pazienti più giovani.

Nel gruppo di pazienti trattati con terapia profilattica la degenza media è stata lievemente inferiore con una riduzione di circa 2 giorni di ricovero per i pazienti anziani e di circa 1,5 giorni nei pazienti più giovani.

La mortalità è stata del 38% negli anziani sottoposti a terapia antimicotica sistemica o presuntiva precoce versus il 23% nei pazienti anziani sottoposti a terapia profilattica.

Nei pazienti più giovani non si è verificata mortalità p.o. nell'anno 2000 versus un solo caso di decesso nell'anno 2001 (20%), non in diretta ed esclusiva relazione con l'infezione micotica, ma dovuto a MOF.

Discussione

Le specie di funghi più comunemente coinvolti nelle infezioni nosocomiali sono la Candida (albicans 53%,

Tab. I – PAZIENTI RICOVERATI ED OPERATI NELL'ANNO 2000 E 2001

	Anno 2000	Anno 2001
Ricoverati	797	904
Operati	385	436
Sott. Chir. Mag.	232	253
>65 anni	173	184
<65 anni	59	69

Tab. II – ESAMI ESEGUITI NELL'ANNO 2000 PER L'ACCERTAMENTO DI INFEZIONE MICOTICA

Accertamento diagnostico	Pz. >65 anni	Pz. < 65 anni
<i>Definitivo</i>		
Esame istologico su biopsia	0	0
Es. microbiologico di 2 prelievi da 2 cavità separate del corpo	2	0
<i>Presuntivo</i>		
Emocoltura positiva da venopuntura	5	0
Es. microbiologico da drenaggi addominali	5	2
Coltura positiva da infezione ferita	3	0
2 urinocolture prime e dopo il cambio del catetere vescicale	3	0
Totale	18	2

Tab. III – CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTIMICOTICA PROFILATTICA NELL'ANNO 2001

	48 pz. >65 anni	5 pz. <65 anni
Nutrizione parenterale totale	48 (100%)	3 (60%)
Vena centrale	48 (100%)	5 (100%)
Neoplasia	36 (75%)	2 (40%)
T.immunosoppressiva	7 (14.5%)	0
T.antibiotica protratta	48 (100%)	5 (100%)
Cirrosi	5 (10.4%)	1 (20%)
Dialisi da I.R.C.	12 (25%)	0
Intubazione orotracheale protratta	2 (4.1%)	3 (60%)
Reinterventi	2 (4.1%)	1 (20%)

Tab. IV – RISULTATI

	<i>Degenza media pz>65 sottoposti a ch. magg.</i>	<i>Degenza media pz<65 sottoposti a ch.magg</i>	<i>Mortalità p.o. pz >65</i>	<i>Mortalità p.o. pz <65</i>
Anno 2000	13.5 gg.	9.3gg.	7/18 (38%)	0/2
Anno 2001	11.3 gg.	8 gg.	11/48 (23%)	1/5 (20%)

parapsilosis 21%, tropicalis 6%, famata 2%, krusei 1%, inconspicua 1%) e la *Torulopsis* (glabrata 12%)⁽⁶⁾. Risultati da studi su animali suggeriscono che l'invasione dall'intestino colonizzato è la maggiore porta di entrata dei miceti nella circolazione, tuttavia anche la contaminazione esogena attraverso cateteri vascolari è possibile⁽⁷⁾. Una prima precisazione che riteniamo utile riportare è sulla terminologia usata: per colonizzazione si intende il semplice ritrovamento del miceto da un sito; per invasione si intende la penetrazione del miceto in un tessuto in quantità sufficienti a provocare una risposta infiammatoria ed, infine; la disseminazione è presente quando, dopo l'invasione di un sito, nell'organismo colpito, si sviluppa in uno o più siti distanti, una nuova invasione⁽⁸⁾. Una definizione di candidosi invasiva nei pazienti chirurgici che concorda con la nostra esperienza è stata formulata da Geldner⁽⁹⁾ che propone i seguenti criteri:

- a) Segni clinici di infezione dopo l'intervento;
- b) assenza di batteri patogeni e/o fallimento della terapia antibiotica;
- c) Coltura di *Candida* da siti normalmente sterili o crescita abbondante nell'aspirato tracheale;
- d) risposta alla terapia antimicotica e
- e) diagnosi serologica con test anticorpali.

Una seconda precisazione terminologica utile riguarda i vari tipi di terapia antimicotica: terapia profilattica è quella somministrata prima di una colonizzazione; terapia precoce presuntiva è quel trattamento iniziato dopo la colonizzazione finalizzato a prevenire l'invasione e la disseminazione; la terapia sistemica è il trattamento di una documentata infezione micotica invasiva o disseminata⁽⁵⁾.

Dopo queste premesse, dobbiamo constatare che, il progressivo aumento dell'età media e le nuove acquisizioni in tema di terapia medica ed anestesiológica, hanno fatto sì che sempre un maggior numero di pazienti anziani sia sottoposto ad interventi di chirurgia maggiore. D'altro canto, l'aumentata suscettibilità alle infezioni in genere ed a quelle ospedaliere in particolare, è insita nel processo fisiologico di invecchiamento che modifica sia le naturali barriere fisiologiche all'ingresso di germi (cute, apparato respiratorio e apparato gastroenterico), sia la risposta immunitaria spesso compromessa anche da uno stato di malnutrizione. Accanto a questi meccanismi fisiologici involutivi molte sono le patologie croniche con-

comitanti che compromettono le difese del paziente anziano e lo predispongono a contrarre infezioni anche per l'eventuale presenza di una sindrome da immobilizzazione che le patologie stesse possono determinare. È quindi palese l'importanza, nel decorso post operatorio di questi pazienti, di una collaborazione multidisciplinare che coinvolga chirurghi, anestesisti, geriatri e fisioterapisti per attuare una mobilitazione precoce, una fisioterapia respiratoria ed eventuali altre terapie specifiche. In Letteratura ci sono numerosi lavori scientifici che riportano una stretta correlazione tra l'aumento dell'età ed aumento del tasso di mortalità in pazienti con infezione micotica. Tang⁽¹⁰⁾ riporta, in uno studio condotto su 63 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con emocoltura positiva per infezione micotica, che l'amfotericina B a basse dosi decrementa la mortalità e che il tasso di mortalità è direttamente proporzionale all'aumento dell'età e non ad altri fattori quali una concomitante batteriemia, la triplice antibiotico-terapia, le neoplasie maligne e l'uso di steroidi. Anche Eubanks⁽¹¹⁾ in uno studio retrospettivo su 43 pazienti con fungemia ha trovato che la mortalità (57%) è correlata all'età maggiore di 46 anni, all'insufficienza renale ed epatica, allo shock post operatorio ed alla Adult respiratory distress syndrome. La sopravvivenza nel suo lavoro non è correlata alla presenza di diabete, broncopneumopatia cronica, emorragia gastrointestinale, polmoniti, consumo di alcool, uso di steroidi ed alla nutrizione parenterale ed enterale. Anche in un recente studio italiano⁽¹²⁾, la mortalità nei pazienti con infezione nosocomiale da *Candida* (45%) è risultata più elevata nei pazienti più anziani.

In realtà i tassi di mortalità più elevati (78%), riportati in Letteratura, si verificano quando si associa una setticemia sincrona batterica e micotica⁽¹³⁾. Più recentemente uno studio multicentrico⁽¹⁴⁾ ha stabilito con un'analisi multifattoriale quali sono i fattori indipendentemente associati con un incrementato rischio di infezioni sistemiche da *Candida*: intervento chirurgico recente (Rischio Relativo 7.3), insufficienza renale acuta (RR 4.2), nutrizione parenterale (RR 3.6), e per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, presenza di un catetere a triplice lume (RR 5.4). Una nostra osservazione riportata anche da altri autori^(15, 16) è che tra gli ammalati sottoposti ad intervento chirurgico quelli a maggior rischio di infezione da *Candida* sono quelli con perforazioni gastrointestinali ricorrenti e quelli con deiscenza anastomotica.

Altri markers di severità di rischio sono un punteggio APACHE maggiore di 10 ed un uso del ventilatore per più di 48 ore^(5,8). La terapia con Amfotericina B per alcuni autori⁽¹⁷⁾ rimane lo standard per la candidemia, tuttavia il fluconazolo appare di eguale efficacia e meno tossico e nuovi farmaci quali il voriconazolo, lo posaconazolo ed il ravuconazolo sembrano avere un più ampio spettro di azione⁽¹⁸⁾. Il fluconazolo è il farmaco di scelta per la terapia profilattica routinariamente somministrata ai pazienti con trapianto di midollo osseo. Lo studio di Nassoura⁽¹⁹⁾ conferma l'efficacia di questo farmaco anche nella terapia presuntiva precoce in presenza di candiduria. A tale riguardo Lundstrom⁽²⁰⁾ riporta che la candiduria nosocomiale asintomatica raramente richiede un trattamento, invece la cistite da Candida richiede come prima linea di trattamento il fluconazolo somministrato per via orale, mentre la pielonefrite ascendente solitamente richiede una terapia con antimicrobici sistemici e spesso una correzione dell'ostruzione o un drenaggio chirurgico. È ancora, invece, argomento dibattuto l'utilizzo di una terapia profilattica nei pazienti chirurgici e politraumatizzati. Kappe⁽²¹⁾ in un'analisi retrospettiva sull'uso del fluconazolo nel trattamento di 35 pazienti chirurgici, non neutropenici, con colonizzazione da Candida, conclude che la terapia profilattica non apporta alcun vantaggio nel decorso clinico di questi pazienti né sul loro tasso di mortalità (20%). Queste osservazioni lo portano a indicare che vi è una sovrastima sul significato clinico della Candida e che la terapia profilattica con il fluconazolo può essere significativamente ridotta. Rocco⁽²²⁾, analizzando gli effetti del fluconazolo somministrato a pazienti critici, e confrontandoli con i risultati di un gruppo di pazienti non sottoposti ad alcuna terapia antimicotica, trova un incremento delle resistenze batteriche nei pazienti trattati col fluconazolo (16% vs. 4%; $P = .049$) ed un incremento delle specie di Candida resistenti al fluconazolo (11% vs 36%; $P = 0.16$). Le conclusioni di questo studio indicano un aumento di mortalità (40% vs. 20%; $P = .03$) e di ospedalizzazione (33.8 vs. 25.6 giorni; $P = .04$) nel gruppo di pazienti trattati con fluconazolo. Il problema delle resistenze antimicrobiche, argomento utilizzato per negare l'utilità dell'applicazione routinaria della terapia profilattica in pazienti critici, è confermato da studi che hanno dimostrato un aumento percentuale di infezioni da Candida Krusei e *Torulopsis glabrata* non sensibili al fluconazolo^(6, 23, 24), ed associate ad una prognosi peggiore⁽²⁵⁾. Eggimann ed altri (15) hanno condotto uno studio randomizzato, prospettico, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del fluconazolo, somministrato per via endovenosa, nel prevenire le infezioni intraaddominali da Candida, in 49 pazienti chirurgici ad alto rischio (per perforazioni gastrointestinali ricorrenti e deiscenza anastomotica).

Essi hanno trovato delle culture positive per Candida nel 15% dei pazienti in terapia con fluconazolo versus il 62% del gruppo trattato con placebo, una peritonite da

Candida nel 4% del primo gruppo e nel 35% nel secondo gruppo e concludono che la terapia profilattica è sicura ed efficace. Lo studio condotto dal National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group⁽¹⁴⁾ riporta che la somministrazione di una terapia antimicotica è associata con un decremento del rischio di sviluppare una candidemia (RR 0.3) e conclude con la necessità di studi clinici prospettici per identificare il farmaco antimicotico più protettivo e quali pazienti ad alto rischio potrebbero trarre vantaggio da una terapia profilattica. Pelz⁽²⁶⁾ nel suo studio prospettico e randomizzato, condotto per valutare l'efficacia del fluconazolo, somministrato per via entrale, nel prevenire una infezione invasiva da candida, in 260 pazienti chirurgici ad alto rischio, conclude che la terapia profilattica riduce del 55% il rischio di infezione micotica e non modifica il tasso di mortalità. Egli riferisce di aver preferito la somministrazione enterale piuttosto che quella endovenosa per il minor costo del preparato e per l'adeguata biodisponibilità. In un'analisi dei costi egli riporta, per una terapia di 5 giorni, un costo di circa 450 Dollari, contro un aumento della spesa per un'infezione micotica, per ciascun paziente in un reparto di Terapia intensiva di circa 21 590 Dollari.

La ricerca comunque sembra poter fornire in un prossimo futuro nuovi presidi terapeutici utili a combattere la contaminazione esogena; i cateteri venosi centrali fatti di poliuretano impregnati di clorexidina e sulfadiazina nello studio di Sheng⁽²⁷⁾ si sono dimostrati sicuri e con un minor rischio di colonizzazione di batteri e funghi, rispetto ai cateteri classici.

Conclusioni

I nostri dati confermano che l'età è un importante fattore di rischio per le infezioni micotiche nosocomiali nei reparti chirurgici, soprattutto se ad essa si accompagnano altre patologie (neoplasia ed insufficienza renale in primis). La fisioterapia respiratoria e la kinesiterapia attiva e passiva sono presidi terapeutici importanti nel decorso post operatorio nella prevenzione sia delle infezioni nosocomiali sia delle complicanze tromboemboliche, soprattutto nel paziente geriatrico.

L'uso del fluconazolo e.v. si è mostrato sicuro e privo di effetti collaterali, ma la sua applicazione routinaria senza evidenza microbiologica o istologica di infezione non può essere raccomandata per l'emergere di miceti resistenti al farmaco.

I nostri dati di riduzione dei giorni di degenza e della mortalità nell'anno 2001 nei pazienti anziani, ci fanno propendere per una terapia profilattica in pazienti ben selezionati con più fattori di rischio, tuttavia, attendiamo un giudizio definitivo sull'utilizzo di tale profilassi e le precise caratteristiche del paziente a rischio che se ne può giovare, da studi clinici prospettici, randomizzati, multicentrici, con un follow-up significativo.

Riassunto

Obiettivo del nostro studio è stato di verificare se l'età è un fattore di rischio aggiuntivo per le infezioni micotiche nosocomiali e se la terapia profilattica porta a reali benefici in termini di riduzione di morbidità, mortalità e tempi di degenza ospedaliera. A tal fine è stata rivista l'esperienza dell'Unità Operativa di Chirurgia d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione di Caserta relativamente ai pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia addominale maggiore. Nell'anno 2000 a 20 pazienti (di cui 18 over 65 anni) è stata somministrata terapia antimicotica sulla scorta di un esame microbiologico colturale; nell'anno 2001 è stata somministrata una terapia antimicotica profilattica a 53 pazienti (di cui 48 over 65) ritenuti a rischio. Nel gruppo di pazienti trattati con terapia profilattica la degenza media è stata lievemente inferiore con una riduzione di circa 2 giorni di ricovero per i pazienti anziani e di circa 1,5 giorni nei pazienti più giovani. La mortalità nei pazienti anziani si è ridotta dal 38% dell'anno 2000 al 23% dell'anno 2001. I nostri dati confermano che l'età è un importante fattore di rischio per le infezioni micotiche nosocomiali nei reparti chirurgici e che sebbene un'applicazione routinaria della terapia antimicotica senza un'evidenza microbiologica o istologica di infezione, non può essere raccomandata per l'emergere di nuove resistenze ai farmaci, la profilassi può essere di giovamento in ben selezionati pazienti.

Bibliografia

- 1) Haley R.W., Hooton T.M., Culver D.H.: *Nosocomial infections in U.S. Hospitals. Estimated frequency by selected characteristics of patients 1975-76*. Am J Med, 70, 947, 1988.
- 2) Brawley R.L., Weber D.J., Samsa G.P., Rutala W.A.: *Multiple nosocomial infections. An incidence study*. Am J Epidemiol, 130, 769, 1989.
- 3) Saviter S.H., Samsa G.P., Rutala W.A.: *Nosocomial infections in the elderly. Increased risk for hospital day*. Am J Med, 84, 661, 1988.
- 4) Daschner F.D., Frey P., Wolff G., Baumann P.C., Suter P.: *Nosocomial infections in an intensive care wards: a multicenter prospective study*. Intensive Care med, 8, 5, 1982.
- 5) Dean D.A., Burchard K.W.: *Fungal infection in surgical patients*. Am J Surg, 171(3):374-82, 1996.
- 6) Pfaller M.A., Jones R.N., Doern G.V., Fluit A.C., Verhoef J., Sader H.S., Messer S.A., Houston A., Coffman S., Hollis R.J.: *International surveillance of blood stream infections due to Candida species in the European SENTRY Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. SENTRY Participant Group (Europe)*. Diagn Microbiol Infect Dis, 35(1):19-25, 1999.
- 7) Rantala A., Niinikoski J., Lehtonen O.P.: *Pathogenesis of postoperative candidosis: no detectable fungemia during reoperations after abdominal surgery*. Mycoses, 34(1-2):47-52, 1991.
- 8) Dean D.A., Burchard K.W.: *Surgical perspective on invasive Candida infections*. World J Surg, 22(2):127-34, 1998.
- 9) Geldner G., Ruhnke M., Lepper P., Penk A., Wiedeck H., Essig A., Trautmann M.: *Invasive Candida infection in surgical patients: a valid clinical entity*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 35(12):744-9, 2000.
- 10) Tang E., Tang G., Berne T.V.: *Prognostic indicators in fungemia of the surgical patient*. Arch Surg, 128(7):759-62, 1993.
- 11) Eubanks P.J., de Virgilio C., Klein S., Bongard F.: *Candida sepsis in surgical patients*. Am J Surg, 166(6):617-9, 1993.
- 12) Luzzati R., Amalfitano G., Lazzarini L., Soldani F., Bellino S., Solbiati M., Danzi M.C., Vento S., Todeschini G., Vivenza C., Concia E.: *Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 19(8):602-7, 2000.
- 13) Verghese A., Prabhu K., Diamond R.D., Sugar A.: *Synchronous bacterial and fungal septicemia. A marker for the critically ill surgical patient*. Am Surg, 54(5):276-83, 1988.
- 14) Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M., Edwards J.E., Patterson J.E., Pfaller M.A., Rangel-Frausto M.S., Rinaldi M.G., Saiman L., Wiblin R.T., Wenzel R.P., National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group: *Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey*. Clin Infect Dis, 15, 33(2):177-86, 2001.
- 15) Eggimann P., Francioli P., Bille J., Schneider R., Wu M.M., Chapuis G., Chiolerio R., Pannatier A., Schilling J., Geroulanos S., Glauser M.P., Calandra T.: *Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients*. Crit Care Med, 27(6):1066-72, 1999.
- 16) Munoz P., Burillo A., Bouza E.: *Criteria used when initiating antifungal therapy against Candida spp. in the intensive care unit*. Int J Antimicrob Agents, 15(2):83-90, 2000.
- 17) De Pauw B.E., Donnelly J.P., Kullberg B.J.: *Treatment of fungal infections in surgical patients using conventional antifungals*. J Chemother, 11(6):494-503, 1999.
- 18) Patterson T.F.: *Role of newer azoles in surgical patients*. J Chemother, 11(6):504-12, 1999.
- 19) Nassoura Z., Ivatury R.R., Simon R.J. et al.: *Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy*. J Trauma, 35:290-295, 1993.
- 20) Lundstrom T., Sobel J.: *Nosocomial candiduria: a review*. Clin Infect Dis, 1, 32(11):1602-7, 2001.
- 21) Kappe R., Streitzig S., Bohrer H.: *Retrospective analysis of fluconazole efficacy in Candida-colonized, non-neutropenic, surgical patients in long-term intensive care*. Dtsch Med Wochenschr, 126(33):905-8, 2001.
- 22) Rocco T.R., Reinert S.E., Simms H.H.: *Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance*. Arch Surg, 135(2):160-5, 2000.
- 23) Wingard J.R., Merz W.G., Rinaldi M.G., Johnson T.R., Karp J.E., Saral R.: *Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole*. N Engl J Med, 325:1274, 1992.
- 24) Wingard J.R., Merz W.G., Rinaldi M.G., Miller C.B., Karp

J.E., Saral R.: *Association of Torulopsis glabrata infections with fluconazole prophylaxis in neutropenic bone marrow patients*. Antimicrob Agents Chemother, 37:1847, 1993.

25) Safran D.B., Dawson E.: *The effect of empiric and prophylactic treatment with fluconazole on yeast isolates in a surgical trauma intensive care unit*. Arch Surg, 132(11):1184-8, 1997.

26) Pelz R.K., Hendrix C.W., Swoboda S.M., Diener-West M.,

Merz W.G., Hammond J., Lipsett P.A.: *Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients*. Ann Surg, 233(4):542-8, 2001.

27) Sheng W.H., Ko W.J., Wang J.T., Chang S.C., Hsueh P.R., Luh K.T.: *Evaluation of antiseptic-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related infection in intensive care unit patients*. Diagn Microbiol Infect Dis, 38(1):1-5, 2000.

Commento

Commentary

Prof. Eligio PIZZIGALLO

Ordinario di Malattie Infettive

Università "G. d'Annunzio" di Chieti

Il problema delle infezioni da Candida spp., ed in particolare quello delle infezioni invasive o disseminate a prognosi assai severa, è sicuramente uno dei problemi emergenti nell'ambito delle infezioni nosocomiali e della loro prevenzione⁽³⁾. Accanto alle micosi del paziente neutropenico, trapiantato ed immunodepresso, particolare attenzione hanno ricevuto negli ultimi anni le infezioni da Candida spp. nei reparti di terapia intensiva e quelle che complicano, con sempre maggiore frequenza, gli interventi di chirurgia addominale.

L'immunodepressione, ed in particolare quella legata alla presenza di tumori solidi e di malattie ematologiche, rappresenta uno dei principali fattori predisponenti non solo all'insorgenza di infezioni micotiche disseminate ma anche alla loro più frequente evoluzione verso l'exitus. Tra gli altri fattori predisponenti che vengono attualmente indagati vi è sicuramente, perlomeno nel paziente chirurgico o in terapia intensiva, l'età avanzata^(4, 5).

Come riportato dagli AA., esistono alcune segnalazioni in Letteratura di una stretta correlazione tra aumento dell'età del paziente ed aumentato tasso di letalità per le infezioni micotiche disseminate, candidemia in particolare.

Da qui la necessità di una terapia antimicotica tempestiva nel paziente anziano sottoposto ad interventi di chirurgia addominale anche di fronte al semplice sospetto diagnostico di candidosi invasiva o di fronte ad una apparentemente innocua colonizzazione da Candida spp.

Più complesso e dibattuto, come del resto sottolineato anche dagli AA., il discorso sulla opportunità di una terapia antimicotica a scopo profilattico, che pure viene estesamente e con successo applicata in altre situazioni ad alto rischio (trapiantati, neutropenici, AIDS, ecc.).

Lo studio che abbiamo davanti presenta alcuni limiti: è retrospettivo, condotto su una casistica relativamente modesta e senza il conforto di una valutazione statistica, peraltro difficile da impostare con i dati disponibili. Esso tuttavia rappresenta uno stimolo, come del resto concludono gli AA. del lavoro, ad effettuare "studi clinici prospettici, randomizzati e multicentrici, con follow-up significativo".

Se la riduzione della degenza post-operatoria e della mortalità, indotta dalla profilassi antimicotica nei pazienti "a rischio", verrà confermata da questi studi, l'ulteriore problema da risolvere sarà quello dei costi anche in termini di emergenza di ceppi resistenti di Candida spp., frequentemente segnalati proprio nei pazienti sottoposti a terapia profilattica con fluconazolo nelle varie situazioni "a rischio" in cui essa viene utilizzata. Tuttavia anche questo aspetto non deve essere sopravvalutato; esso rappresenta probabilmente lo scotto che ogni profilassi chemioantibiotica, e quindi anche antimicotica, è destinata a pagare. Per fortuna sono ormai in commercio, o prossimi alla commercializzazione, altri farmaci antimicotici per i quali non sembra esistere una resistenza crociata con il fluconazolo e che quindi potranno essere utilizzati nella terapia di eventuali infezioni da ceppi di Candida fluconazolo resistenti⁽⁶⁾.

Quello che non deve però mai mancare, nella sorveglianza e nel controllo delle infezioni nosocomiali, è una preoisa identificazione dei microrganismi isolati (in questo caso la tipizzazione dei ceppi di Candida spp., alcuni dei quali sono strettamente correlati con la resistenza al fluconazolo) e la determinazione in vitro della loro sensibilità agli antifungini attualmente a disposizione. In altre parole alla collaborazione dei geriatri e dei fisioterapisti con i chirurghi e gli anestesisti, invocata dagli AA. del lavoro, occorre aggiungere quella di un buon Laboratorio di Microbiologia Clinica e le competenze specifiche previste nel Comitato di Controllo delle Infezioni Ospedaliere che dovrebbero essere a disposizione di ogni ospedale in cui si effettua questo tipo di chirurgia, per la prevenzione ed il trattamento delle infezioni gravi e potenzialmente letali.

One of the emerging problem related to nosocomial infections and their prevention is represented by Candida spp. infections, particularly the invasive and disseminated ones characterized by a more severe prognosis^(1, 2). In recent years, particular attention was focused to Candida spp. infections developed in intensive care units and as com-

plications of abdominal surgical interventions other than the well recognized mycoses of neutropenic, transplanted and immunocompromised patients⁽³⁾.

One of the major trigger factor for the development and, moreover, for the frequent evolution towards the exitus of disseminated mycoses is represented by a condition of immunodepression, particularly if associated to solid tumours or malignant blood disorders. Actually, an advanced age is considered another important trigger factor for *Candida* spp. infections, especially in patients of surgery and intensive care units^(4, 5).

As described by the AA., in literature there are some citations about the existence of a strong correlation between a more advanced age and an higher lethality rate due to disseminated mycoses (particularly candidemia).

So a timely antimycotic treatment in older patients undergoing abdominal surgical interventions is highly recommended, even though the diagnosis of invasive candidosis is only suspected or if only an apparently harmless colonization by *Candida* spp. is documented.

The opportunity to perform an antimycotic prophylaxis in these latter cases, as normally realized in other conditions at high risk (transplanted, neutropenic and HIV+ patients), represents an issue more complicated and discussed.

The present study shows some limits: it is a retrospective study that takes in consideration few cases and lacks of statistical evaluations, not easy to be performed with these data. However, the AA. themselves suggest that this study represents an incentive to program "prospective, randomised and multicentric clinical studies with a careful follow-up".

If these studies will support the role of an antimycotic prophylaxis in patients at higher risk finalized to decrease the post-surgery hospitalisation and mortality, a further problem to resolve will be represented by costs also due to the emergence of drug-resistant strains of *Candida* spp. In fact, this phenomenon is frequently described in patients at higher risk undergoing an antimycotic prophylaxis with fluconazole. Nevertheless this consideration cannot be overestimated. It probably represents the unevitable consequence to be payed for any chemoantibiotic and antimycotic prophylaxis. Fortunately, other new antimycotic drugs are already available and others are next to their marketing. In particular, these drugs could be useful in infections due to fluconazole-resistant strains of *Candida* spp: in fact, they do not show any cross-reaction with fluconazole⁽⁶⁾.

Anyway, a careful identification of the isolated microorganisms (in the present study detection of *Candida* spp. strains, some of them highly resistant to fluconazole) and a determination of their susceptibility in vitro to the largely used antimycotic drugs represent an important step in the survey and control of nosocomial infections. In other words, a strong collaboration must be realized not only between geriatrists, physiotherapists, surgeons and anaesthetists - as the AA. recommend - but also between a good laboratory of Clinical Microbiology and specific competences identified in the Control Committee for the Nosocomial Infections.

Bibliografia-References

- 1)Jarvis W.R.: *Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species*. Clin Infect Dis, 20(6):1526-30, 1995.
- 2)Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A. et al.: *International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candida Infections*. Clin Infect Dis, 25(1):43:59, 1997.
- 3)Giamarellou H., Antoniadou A.: *Epidemiology, diagnosis, and therapy of fungal infections in surgery*. Infect Control Hosp Epidemiol, 17(8):558-64, 1996.
- 4)Dean D.A., Burchard K.W.: *Fungal infection in surgical patients*. Am J Surg, 171(3):374-82, 1996.
- 5)Gomez J., Banos V., Simarro E. et al.: *Nosocomial fungemias in a general hospital. Epidemiology and prognostic factors. Prospective study 1993-1998*. Enferm Infect Microbiol Clin, 19(7):304-7, 2001.
- 6)Groll A.H., Walsh T.J.: *Caspofungin pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections*. Expert Opin Investig Drugs, 10(8):1545-58, 2001.

Autore corrispondente:

Dott. Lorenzo CAPASSO

2^a tr. F.A. Giordano, 12

80027 FRATTAMAGGIORE - NAPOLI

Tel.: 0818328778

E-mail: lorenzo.capasso@inwind.it

