- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:57:06

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Vol. 100, N. 9, Settembre 2009
Pagg. 444-446

LINEE GUIDA PER IL TRATTAMENTO DELLA CANDIDIASI
Un aggiornamento al 2009 dell'Infectious Diseases Society of America

Candida spp. è la più frequente causa di infezione micotica invasiva, che può assumere, in determinate condizioni dell'ospite, varia gravità, da quadri mucocutanei a malattie invasive che possono interessare vari organi. Le candidiasi invasive sono in aumento negli ultimi decenni. I fattori di rischio implicati in queste infezioni sono: 1) il sempre più esteso uso di antibatterici a largo spettro, 2) l'uso di cateteri venosi centrali, 3) la nutrizione parenterale, 4) i trattamenti di sostituzione dell'emuntorio renale nei pazienti accolti in unità di terapia intensiva, 5) la neutropenia, 6) l'uso di protesi impiantabili e 7) l'uso di farmaci immunodepressivi (glucocorticoidi, chemioterapici, immunomodulatori). Negli ultimi anni è andata progressivamente aumentando, anche a causa della crescente diffusione di questi fattori di rischio, la frequenza delle candidiasi invasive, che ha raggiunto una mortalità dal 15 al 47% secondo i diversi studi.

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha recentemente aggiornato le linee guida per il trattamento della candidiasi (**Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 503**).

Queste linee guida sono articolate in una serie di problemi riguardanti le infezioni da *Candida* spp.

I. *Trattamento della candidemia in pazienti non neutropenici.*

– Nella maggioranza dei pazienti adulti la terapia iniziale consigliata è con fluconazolo o caspofungina. Quest'ultima è consigliata in pazienti "moderatamente" gravi o gravi, in precedenza trattati con azoli; il fluconazolo è indicato nelle forme meno gravi; lo stesso trattamento può essere usato nei bambini, adeguando le dosi.

– Il passaggio da caspofungina a fluconazolo è consigliato se i ceppi isolati sono sensibili a questo farmaco e se il quadro clinico è stabile.

– Nelle infezioni da *C.glabrata* è preferibile la caspofungina; fluconazolo o variconazolo possono essere adoperati soltanto se il laboratorio ne conferma l'attività e se il paziente è clinicamente migliorato.

– Nelle infezioni da *C.parapsilosis* è consigliato fluconazolo, ma nei pazienti trattati inizialmente con caspofungina, questa può essere continuata se vi è stato un miglioramento clinico.

– Amfotericina B desossicolato (AmB-d) o amfotericina B in formulazione lipidica (LFAmB) sono consigliate in caso di intolleranza per gli altri farmaci.

– Voriconazolo è utile nella candidemia da *C.krusei* o *C.glabrata* sensibili a questo farmaco.

– In assenza di evidenti complicanze metastatiche, la durata del trattamento della candidemia è di 2 settimane dopo documentata clearance di *Candida* spp. dal sangue e risoluzione della sintomatologia.

– L'IDSA insiste nel raccomandare la rimozione dei cateteri venosi anche nei pazienti non neutropenici con candidemia.

II. *Trattamento della candidemia nei pazienti neutropenici.*

– L'IDSA consiglia di usare nella maggioranza dei casi un'echinocandina (caspofungina, micafungina, anidulafungina).

– Nei pazienti meno gravi si possono usare fluconazolo o voriconazolo.

– Nelle infezioni da *C.glabrata* si consigliano un'echinocandina o LFAmB, tenendo presenti gli effetti collaterali. Nei pazienti migliorati la terapia può essere proseguita con fluconazolo o voriconazolo.

– Nelle infezioni da *C.parapsilosis* si consiglia terapia iniziale con fluconazolo o LFAmB, continuando con un'echinocandina, se il paziente è migliorato.

– Nelle infezioni da *C.krusei* si consiglia un'echinocandina o LFAmB o voriconazolo.

– Nei pazienti con candidemia non persistente e in assenza di complicanze metastatiche l'IDSA consiglia di proseguire il trattamento per 2 settimane dopo documentata clearance di *Candida* spp. e risoluzione dei sintomi e della neutropenia.

– L'IDSA raccomanda la rimozione dei cateteri venosi.

III. *Trattamento in caso di sospetta candidemia in pazienti non neutropenici.*

– Il trattamento è simile a quello dei pazienti con candidemia accertata, e cioè fluconazolo o un'echinocandina. Le echinocandine sono preferibili nei pazienti recentemente esposti ad azoli, in quelli in condizioni da moderatamente gravi a gravi e in quelli a rischio di infezione da *C.glabrata* o *C.krusei*.

– In presenza di intolleranza a questi farmaci si consiglia AmB-d o LFAmB.

– È consigliato un trattamento empirico nei pazienti in condizioni critiche e a rischio di candidiasi invasiva, che non presentano altre note cause di febbre. La terapia, secondo l'IDSA, dovrebbe basarsi sulla valutazione clinica dei fattori di rischio e sull'identificazione di marcatori sierologici di candidiasi invasiva e/o con coltura positiva.

IV. *Trattamento in caso di sospetta candidiasi invasiva in pazienti neutropenici.*

– Come prima scelta l'IDSA consiglia LFAmB o caspofungina o voriconazolo.

– In alternativa possono essere usati fluconazolo o itraconazolo.

– AmB-d rappresenta una efficace alternativa, tenendo peraltro presente un più alto rischio di effetti collaterali rispetto a LFAmB.

– Si sottolinea che gli azoli non debbono essere usati in queste situazioni nei pazienti che hanno ricevuto questi farmaci per profilassi.

V. *Trattamento della candidiasi urinaria.*

a) Candiduria asintomatica

– La terapia non è consigliata, a meno che il paziente non sia a rischio di disseminazione dell'infezione, per-

A cura di Giuliano Rossi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:57:06

ché spesso l'eliminazione dei fattori predisponenti risolve la candiduria.

– In queste condizioni i pazienti ad alto rischio sono: 1) pazienti neutropenici e bambini con basso peso alla nascita che vanno trattati come nelle candidiasi invasive, 2) pazienti sottoposi a manipolazioni urologiche, nei quali si consiglia fluconazolo o AmB-d per "molti" giorni e anche dopo l'esecuzione delle procedure.

– È consigliabile escludere la presenza di ascessi o anomalie urologiche avvalendosi di tecniche per immagine nei pazienti asintomatici, ma con fattori predisponenti.

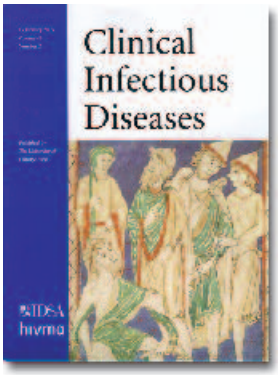
b) Candiduria sintomatica.

– In caso di sospetta candidiasi disseminata il trattamento è quello della candidemia.

– Nella cistite da ceppi sensibili al fluconazolo questo farmaco va usato per due settimane.

– Nella cistite da ceppi resistenti al fluconazolo si può usare AmB-d per 1-7 giorni, oppure flucitosina per 7-10 giorni.

– In genere non sono consigliate irrigazioni vescicali con AmB-d, che peraltro possono essere utili nei casi resistenti al fluconazolo, specialmente se causati da *C.glabrata*.



– Nella pielonefrite causata da ceppi sensibili al fluconazolo, questo può essere usato per due settimane. Nelle forme resistenti (specialmente se causate da *C.glabrata*) si consiglia AmB-d, con o senza flucitosina o soltanto flucitosina per due settimane.

– In presenza di granulomi vescicali da *Candida* spp. è consigliato l'intervento chirurgico (non nei neonati) associato a fluconazolo oppure AmB-d, con o senza flucitosina. Si può aggiungere un'irrigazione vescicale con AmB-d fino a risoluzione della sintomatologia e negativizzazione dell'urinocoltura.

VI. *Trattamento della candidiasi vulvo-vaginale*.

– Nei casi non complicati è consigliato, come trattamento locale, l'uso di farmaci antimicotici (l'IDSA elenca: butoconazolo, cotrimazolo, miconazolo, nistatina, tioconazolo e terconazolo) associati a fluconazolo.

– Nelle forme ricorrenti è consigliato un trattamento locale o per via orale per 10-14 giorni con un azolo.

VII. *Trattamento della candidiasi cronica disseminata*.

– Sono consigliati fluconazolo o LFAmB nei pazienti in condizioni cliniche stabili. Nelle forme acute o resistenti sono preferibili LFAmB o AmB-d.

– Possono essere anche usate caspofungina e anidulafungina per 1-2 settimane, seguite da fluconazolo.

– L'IDSA rimarca che in queste condizioni la terapia va proseguita per settimane e mesi fino alla risoluzione delle lesioni, perché la sua sospensione può dar luogo a ricorrenze.

– I pazienti che debbono essere avviati a chemioterapia o a trapianto di cellule staminali debbono continuare a ricevere il trattamento per tutto il periodo ad alto rischio, ad evitare ricadute.

VIII. *Trattamento della candidiasi osteoarticolare*.

– Osteomielite. Si consiglia fluconazolo per 6-12 mesi oppure LFAmB per almeno 2 settimane seguìta da fluconazolo per 6-12 mesi. In alternativa si possono usare un'echinocandina o AmB-d per almeno 2 settimane, seguite da fluconazolo per 6-12 mesi. In casi selezionati sono consigliati interventi di sbrigliamento.

– Artrite settica. Si consiglia fluconazolo per almeno 6 settimane o LFAmB per almeno 2 settimane, seguíta da fluconazolo. In alternativa si possono usare un'echinocandina o AmB-d. In tutti i casi sono indicati interventi di sbrigliamento.

– Nelle forme che interessano protesi è consigliata in molti casi la loro rimozione; per il trattamento si consigliano fluconazolo o un'echinocandina o AmB-d. Se la protesi non può essere rimossa è consigliato un trattamento soppressivo prolungato con fluconazolo.

IX. *Trattamento della candidiasi del sistema nervoso centrale.*

– I farmaci consigliati sono: LFAmB con o senza flucitosina, come terapia iniziale per "parecchie" settimane; fluconazolo, consigliato come terapia graduale dopo soddisfacente risposta a LFAmB; questa terapia deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia.

– È consigliata la rimozione di applicazioni ventricolari infette.

X. *Trattamento dell'oftalmite da Candida spp.*

– Nelle lesioni in fase avanzata o che compromettono la macula si consiglia fluconazolo o un'echinocadina.

– La durata del trattamento è di almeno 4-6 settimane ed è determinata dai risultati dei ripetuti controlli oftalmologici.

– In tutti i pazienti con candidemia dovrebbe essere esaminato il fondo oculare fin dall'inizio del trattamento.

– È consigliato un aspirato del vitreo nei pazienti con oftalmite di origine non conosciuta.

– L'IDSA ricorda che i pazienti neutropenici possono non manifestare un'oftalmite visibile fino a che persiste la neutropenia; pertanto è necessario eseguire frequenti controlli oftalmologici, anche dopo la normalizzazione del numero dei neutrofili.

XI. *Trattamento della candidiasi cardiovascolare.*

– Endocardite su valvole native. Si consiglia LFAmB, con o senza flucitosina, e in alternativa AmB-d, con o senza flucitosina o un'echinocandina. Sono consigliati interventi di sostituzione valvolare; in questi casi il trattamento va proseguito per almeno 6 settimane, specialmente in presenza di ascessi perivalvolari o altre complicanze. Nei pazienti che non possono essere operati è consigliato un prolungato trattamento con fluconazolo.

– Endocardite su protesi valvolare. In questi casi il trattamento deve essere prolungato "per tutta la vita", qualora non sia possibile un intervento di sostituzione valvolare.

– Pericardite. Si consigliano LFAmB o AmB-d o un'echinocandina o fluconazolo per parecchi mesi, in associazione con pericardiectomia o con allestimento di una finestra nel pericardio.

– Miocardite. Il trattamento è quello consigliato per la pericardite.

– Tromboflebite suppurativa. Se possibile, sono consigliati la rimozione di cateteri, l'incisione, il drenaggio o la resezione della vena. Si consigliano inoltre LFAmB, AmB-d, fluconazolo o un'echinocandina. La sospensione del trattamento va decisa in base ai risultati degli esami colturali e alle condizioni cliniche.

– Nelle infezioni di pacemaker o di defibrillatori questi debbono essere rimossi e deve essere attuato un trattamento con LFAmB o AmB-d, con o senza flucitosina, oppure un'echinocandina (preferibilmente caspofungina). Il fluconazolo può essere usato nei pazienti con *Can-*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 12 Jul 2025, 04:57:06

dida spp. sensibile al farmaco e che hanno dimostrato stabilità clinica e clearance ematica. In questi pazienti l'IDSA consiglia almeno 6 settimane di terapia dopo la rimozione.

– Se la rimozione non può essere eseguita si consigliano LFAmB o Amb-d o un'echinocandina. Una volta ottenuta la clearance e se il paziente ha risposto alla terapia, si può ricorrere al fluconazolo.

XII. *Trattamento della candidiasi neonatale.*

– Nei neonati con candidiasi disseminata l'IDSA consiglia un trattamento per 3 settimane con AmB-d. Se si può escludere un interessamento delle vie urinarie si può usare LFAmB. Un'alternativa possibile è costituita dal fluconazolo.

– Nei neonati con coltura di liquidi organici positiva e/o urinocoltura positiva l'IDSA raccomanda l'esecuzione di puntura lombare ed esame del fondo oculare. Sono inoltre consigliati esami con tecniche per immagine delle vie genito-urinarie, del fegato e della milza qualora risultino persistentemente positivi gli esami colturali dei liquidi organici.

– Le echinocandine vanno adoperate con cautela e in genere limitate a situazioni nelle quali resistenza o effetti collaterali precludano l'uso del fluconazolo.

– L'IDSA rimarca la necessità di rimuovere cateteri intravascolari.

– Nei reparti con alte percentuali di casi di candidiasi disseminata è consigliabile una profilassi con fluconazolo nei neonati con peso alla nascita inferiore a 1000 g. In questi casi debbono essere controllati effetti collaterali, farmacoresistenza ed evoluzione neurologica del neonato.

XIII. *Il significato dell'isolamento di Candida spp. nelle secrezioni respiratorie.*

– L'IDSA ricorda che lo sviluppo di *Candida* spp. nelle secrezioni respiratorie raramente indica una candidiasi invasiva e pertanto non necessita di terapia.

XIV. *Trattamento della candidiasi muco-cutanea non genitale*.

– Nelle forme lievi sono utili clotrimazolo o nistatina per os.

– Nelle forme da moderate a gravi è consigliato fluconazolo per 7-14 giorni.

– In caso di resistenza al fluconazolo possono essere usati intraconazolo o posaconazolo; qualora questi farmaci non diano risultati positivi, si possono usare voriconazolo o AmB-d. Nei pazienti con forme resistenti sono consigliate un'echinocandina o AmB-d.

– In genere non è necessaria una terapia immunodepressiva nei pazienti con infezione da HIV. Se questa è richiesta si può usare fluconazolo.

– Nella candidiasi dell'apparato dentario, alla terapia specifica va aggiunta la disinfezione della cavità orale.

– Nella candidiasi esofagea è sempre richiesto un trattamento antimicotico sistemico con fluconazolo (anche per via venosa) o AmB-d o un'echinocandina. È consigliabile fare precedere una terapia antimicotica a un esame endoscopico. Nei pazienti con resistenza al fluconazolo si possono usare posaconazolo per os o voriconazolo endovena o per os. In alternativa si possono usare micafungina o anidulafungina o AmB-d. Nelle infezioni ricorrenti è consigliato fluconazolo ad alte dosi. Nei pazienti con AIDS è consigliata la terapia altamente attiva (HAART) che può ridurre lo stato di portatore di *Candida* spp.

XV. *Trattamento della candidiasi nei riceventi trapianti d'organo, nei ricoverati in unità di terapia intensiva, nei pazienti neutropenici riceventi chemioterapia e nei riceventi trapianti di cellule staminali a rischio di candidiasi.*

– Fluconazolo o AmB-d sono consigliati nella profilassi postoperatoria di lesioni epatiche, pancreatiche o ileali nei pazienti riceventi trapianti di organi solidi.

– Nei ricoverati in unità di terapia intensiva è consigliato fluconazolo.

– Nei pazienti con neutropenia indotta da chemioterapia si consigliano fluconazolo o posaconazolo o caspofungina per tutta la durata delle neutropenia. L'itraconazolo non offre migliore risultati e, a volte, è meno tollerato.

– Nei pazienti neutropenici riceventi trapianto di cellule staminali si consigliano fluconazolo o posaconazolo o micafungina.

Finito di stampare nel settembre 2009 dalle Arti Grafiche Tris, in Roma, per conto de Il Pensiero Scientifico Editore