

PROTOCOLLO CLINICO: PROFILASSI E TRATTAMENTO
 DELLE **INFEZIONI FUNGINE IN TIN**

	Nome/Funzione	Data	Firma
Redazione	Dott.ssa L. Lo Valvo Dirigente medico UTIN Enna	25/10/23	<i>L. Lo Valvo</i>
Verifica	Dott.ssa S. Morreale Direttore UOC UTIN Enna	24/10/23	<i>S. Morreale</i>
	Dott. L. Guarneri Direttore UOC Malattie infettive Responsabile aziendale antimicrobial stewardship	27/10/23	<i>L. Guarneri</i>
	Dott.ssa M. Ruscica Direttore UOC Farmacia ospedaliera	25/10/23	<i>M. Ruscica</i>
	Dott.ssa V. Furia Responsabile Microbiologia UOC Patologia clinica Enna	26/10/23	<i>V. Furia</i>
Verifica formale	Dott. P. Mirabile Dirigente UOS Qualità e Rischio Clinico	17/11/23	<i>P. Mirabile</i>
Approvazione	Dott. E. Cassarà Direttore Sanitario Aziendale	24/11/23	<i>E. Cassarà</i>
Adozione	Dott. F. Iudica Commissario straordinario ASP Enna	26/11/23	<i>F. Iudica</i>

INDICE GENERALE

Premessa	3
1.	Scopo3
2.	Campo di applicazione.....3
3.	Scheda di registrazione delle modifiche.....3
4.	Definizioni ed acronimi.....4
5.	Responsabilità5
6.	Descrizione delle attività6
6.1.	Manifestazioni cliniche e diagnosi.....6
6.2.	Protocollo terapeutico.....9
6.3.	Prevenzione10
6.3.1.	Misure di prevenzione non farmacologiche10
6.3.2.	Misure di profilassi farmacologica10
7.	Documenti di riferimento12
8.	Allegati12
9.	Lista di distribuzione.....12



Premessa

Le infezioni fungine costituiscono un problema di importanza crescente nelle Terapie Intensive Neonatali e rappresentano una causa primaria di morbidità e mortalità soprattutto per i neonati Very Low Birth Weight (VLBW di peso alla nascita < 1500 grammi). Candida albicans e parapsilosis rappresentano le più frequenti cause di malattia fungina invasiva in neonati pretermine e /o di basso peso (66 e 31% rispettivamente).

L'incidenza della candidemia in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) è aumentata di quasi 20 volte in due decenni. La candida costituisce la terza causa più frequente di sepsi tardiva in TIN, responsabile di infezione fungina sistemica (SFI) nell'1,6% dei neonati e fino al 20% dei neonati Extremely Low Birth Weight (ELBW di peso alla nascita < 1000 grammi). La mortalità per SFI è molto elevata (25-60%) e ciò dipende dalla specie causale (la C. albicans è molto più aggressiva della C. parapsilosis), dalle condizioni di base del paziente ma soprattutto dalla precocità del trattamento antifungino. I neonati con SFI, nonostante l'inizio di una terapia antifungina tempestiva e appropriata, sono ad alto rischio di sequele neurologiche e neurocomportamentali gravi. La prevenzione gioca pertanto un ruolo fondamentale nel limitare la gravità a breve e a lungo termine della patologia neonatale da miceti (1,2,3).

1. Scopo

Lo scopo di questa procedura è descrivere e uniformare le modalità di profilassi e trattamento delle infezioni fungine in TIN.

2. Campo di applicazione

La presente procedura si applica presso l'Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale (II Livello) dell'ASP Enna.

3. Scheda di registrazione delle modifiche

DATA	REVISIONE (REV.)	DESCRIZIONE
06/10/2023	0.0	Prima Emissione



4. Definizioni ed acronimi

CANDIDEMIA è la diffusione ematogena di candida, comprovata da un'emocoltura positiva. Tuttavia, la maggior parte delle SFI neonatali si caratterizza per fasi candidemiche fugaci o comunque non protratte. Pertanto, un'emocoltura positiva per candida, fa porre diagnosi di candidemia (gold standard diagnostico), ma una diagnosi di infezione da candida si può porre anche in assenza di un'emocoltura positiva (infezione clinica senza conferma microbiologica). Una SFI è certa quando vi è setticemia (con presenza di candida nell'emocoltura o sui dispositivi assistenziali centrali). In questo caso l'infezione fungina è certa.

Una SFI è fortemente sospetta se vi è il riscontro simultaneo di segni clinici di sepsi con grave scadimento clinico, alterazioni degli esami di laboratorio (PCR elevata e/o leucocitosi neutrofila e/o leucopenia e/o piastrinopenia), presenza di colonizzazione da funghi (es. isolamento di funghi da colture di sedi di colonizzazione non profonda e/o da fluidi corporei normalmente sterili e/o presenza di funghi in colture di dispositivi assistenziali non da sedi profonde) e assenza di isolamento recente di agenti batterici che siano resistenti alle eventuali terapia antibiotiche in corso. In questo caso possiamo parlare di infezione fungina presunta.

ACRONIMI

- VLBW: Very Low Birth Weith
- TIN= Terapia Intensiva Neonatale
- SFI= Sistemical Fungal Infection
- ELBW= Extremely Low Birth Weith
- TPN= Total Parenteral Nutrition
- CVC= Catetere Venoso Centrale
- TET= Tubo EndoTracheale
- SNC= Sistema Nervoso Centrale
- Ev= endovena
- Os= orale
- LAmB= amfotericina B liposomiale



5. Responsabilità

Legenda R: responsabile, C: coinvolto, I: informato

Inserire soggetti competenti →	TLSB UO Patologia clinica	Dirigente Medico	Dirigenti UO Patologia Clinica
Inserire attività ↓			
Richiesta profilo diagnostico/ esame di laboratorio		R	
Accettazione campioni	R		C
Verifica applicazione profili diagnostici		R	R
Verifica appropriatezza della richiesta	C	R	R
Rilevazione non conformità	R		C
Risoluzione non conformità		R	I



6. Descrizione delle attività

6.1. Manifestazioni cliniche e diagnosi


6.1.1. Fattori di rischio

I neonati pretermine ricoverati in TIN sono ad alto rischio di infezione fungina sistemica per la presenza di molteplici fattori di rischio, tra cui i più importanti sono le basse difese immunitarie e le procedure assistenziali invasive e/o prolungate a cui tali pazienti sono sottoposti. L'incidenza delle SFI è inversamente correlata all'età gestazionale e al peso del neonato. La colonizzazione di *Candida* spp., i cicli ripetuti di terapie antibiotiche (specie cefalosporine di III generazione e carbapenemi), l'utilizzo prolungato di nutrizione parenterale totale (TPN), la presenza di accessi venosi profondi e cateteri vascolari centrali (CVC) e l'uso di H2-antagonisti sono le variabili associate con maggiore significatività statistica alla SFI (1,2,3,4). La tabella 1 riassume i principali fattori di rischio associati a sepsi da *Candida*.

6.1.2. Manifestazioni cliniche

La SFI neonatale solo raramente si presenta come una sepsi ad esordio e decorso "tipico", perché la sintomatologia clinica solitamente esordisce e progredisce in maniera subdola, con sintomi e segni aspecifici quali letargia, apnea o insufficienza cardiorespiratoria, rendendo difficile il sospetto e la diagnosi (1,2).


I principali sintomi delle infezioni da *Candida* spp sono elencati in tabella 2. Inoltre la SFI comprende diverse manifestazioni da localizzazione d'organo, quali: meningiti e ascessi cerebrali, infezioni urinarie e pielonefriti, infezioni dei tessuti molli e cutanee profonde, polmoniti, epatiti e colecistiti, endoftalmiti e retiniti (vi è un'associazione significativa con la retinopatia del prematuro), endocarditi e dermatite invasiva (1, 2,4).



6.1.3. Anamnesi

Per una diagnosi tempestiva è innanzitutto necessaria un'anamnesi puntuale. La raccolta dei dati anamnestici deve comprendere:

- a- Dati materni (in caso di SFI ad esordio precoce di verosimile natura perinatale a trasmissione verticale, 10 - 15 % dei casi):
- Infezioni genito-urinarie materne con particolare attenzione al tampone vaginale
 - Sintomatologia compatibile con vulvovaginiti da candida (leucorrea, prurito...)
 - Diabete materno o diabete gestazionale
 - Trattamento con steroidi specie se topici in sede genito-urinaria
- b- Dati del neonato:
- Status ecologico del neonato al momento del ricovero e successivamente durante la degenza. A questo scopo sarebbe utile avere periodici esami colturali di sorveglianza, da siti periferici e/o superficiali al fine di diagnosticare lo stato di colonizzazione fungina del paziente e quantificarne l'intensità (in termini di siti diversi contemporaneamente colonizzati), tenendo ben presente l'associazione tra colonizzazione e infezione sistemica.
 - Tipo e durata del trattamento antibiotico (specie cefalosporine di III generazione), steroideo e con H2antagonisti.
 - TPN e tempo di inizio dell'alimentazione enterale dalla nascita
 - Patologie gastrointestinali di interesse chirurgico (es. gastroschisi, enterocolite necrotizzante...)
 - Riscontro di: neutropenia, iperglicemia, mughetto o eritema del podice.



6.1.4. Colture di sorveglianza

Un'attenta analisi dei fattori di rischio e delle colture di sorveglianza può contribuire a dirimere i dubbi diagnostici. Laddove sussista un sospetto diagnostico di infezione fungina, è opportuno ricercare la candida negli esami colturali da sedi periferiche che possono essere "porta d'ingresso" verso il torrente circolatorio (cavo orale, mucose rettali, mucose nasali, urine), da fluidi corporei (liquor, ristagno gastrico, escreato), da dispositivi invasivi utilizzati per l'assistenza del neonato (TET, CVC, cannule venose e drenaggi).

È altrettanto importante ricercare eventuali localizzazioni d'organo, mediante ripetuti esami dell'apparato nefrourologico (pielonefriti, fungus ball), epatobiliare (colangiti ostruttive, candidosi epatica disseminata), SNC (meningiti, ascessi cerebrali), retina (corioretiniti, endoftalmiti), polmoni, cuore (endocarditi candidosiche, fungus ball atriale). Colture ripetute dai siti di infezione forniscono elementi predittivi dell'outcome, anche in corso di terapia (1,2,3).



6.2. Protocollo terapeutico

Seppur l'attuale capacità diagnostica dell'ASP di Enna, in caso di emocoltura positiva consenta, grazie al filmarray, l'identificazione sul campione ematico di miceti (compresa candida spp) entro 24h dall'accettazione del campione in laboratorio, in attesa dei risultati è necessario l'avvio di una terapia empirica. Qualora vi sia il sospetto di una candidemia in corso, le raccomandazioni attuali prevedono la pronta rimozione del CVC finchè la negatività della candidemia non sia dimostrata da almeno due emocolture consecutive. I farmaci per il trattamento delle infezioni fungine previsti in letteratura sono i seguenti:

Fluconazolo, da escludere in caso di SFI in neonati **già sottoposti a profilassi con lo stesso farmaco**. Inoltre, pur essendo ben tollerato e somministrabile anche per via orale, è gravato di alcuni limiti di efficacia (nel caso di *C. krusei* e *C. glabrata* e sul biofilm).

La dose di attacco è di 25 mg/kg, seguita dalla dose di mantenimento (dopo 24 h) di 12 mg/kg/die. Le successive dosi ed intervalli dipendono dall'età gestazionale e dall'età post natale. Il fluconazolo è particolarmente indicato nel trattamento delle candidiasi con localizzazione nel SNC e nel tratto urinario grazie all'efficace penetrazione in questi siti, al contrario dell'amfotericina B liposomiale (LamB) (3,4, APP SIN).

Amfotericina B liposomiale La posologia è 3-7 mg/kg ogni 24 ore ev (3).

Micafungina Il dosaggio raccomandato nella candidosi invasiva del neonato è 7-10 mg/kg ev ogni 24 ore in 1 h, aumentabile nel pretermine fino a 12-15 mg/kg/die La sua efficacia verso *C. glabrata* è superiore agli altri farmaci antifungini, presenta una buona attività nei confronti del biofilm e un buon profilo di sicurezza.

Flucitosina è impiegata in associazione a LamB nelle gravi localizzazioni d'organo (ascessi cerebrali, meningiti, polmoniti, endocarditi, fungus ball renale) per la sua buona penetrazione e permanenza a livello tissutale. Il dosaggio raccomandato è 50-100 mg/kg ogni 12-24 h per os o ev (1,3).

Preme rilevare che la micafungina è l'unico farmaco autorizzato, in Italia, per uso neonatale con la possibilità di utilizzo *on label* (1, APP SIN,4).



6.3. Prevenzione

La prevenzione e la profilassi sono il cardine delle strategie contro le infezioni fungine in TIN.

6.3.1. Misure di prevenzione non farmacologiche

Poiché la trasmissione è prevalentemente nosocomiale (85%) fondamentali sono le pratiche igieniche, la limitazione del sovraffollamento dei pazienti e l'ottimale rapporto pazienti/infermieri.

- Lavarsi le mani, usare guanti ed evitare unghie artificiali per ridurre il tasso di trasmissione orizzontale dall'operatore sanitario al neonato].
- Isolamento in camera singola o coorte di neonati noti per essere colonizzati o infetti da Candida
- Ridurre al minimo l'uso di antibiotici ad ampio spettro (in particolare cefalosporine e carbapenemici) e di H2 inibitori può essere utile a prevenire la candidiasi disseminata.
- Le soluzioni di nutrizione parenterale e le miscele lipidiche dovrebbero essere cambiate ogni 24 ore.
- La corretta gestione dei CVC e il mantenimento di procedure invasive in asepsi sono fondamentali per ridurre il rischio di gravi infezioni (2,3).

Il serbatoio enterico è il principale reservoir dei funghi, pertanto il primo step preventivo è **assicurare al neonato una nutrizione con latte materno fresco**, viste le proprietà antiinfettive di tale pratica.

Per quanto riguarda l'uso dei **probiotici e della lattoferrina** sono necessari ulteriori studi per avvalorarne un utilizzo sistematico.

6.3.2. Misure di profilassi farmacologica

In ambito di prevenzione delle infezioni fungine neonatali, il presidio di gran lunga più raccomandabile è il fluconazolo. La sua somministrazione dovrebbe cominciare in seconda giornata di vita e continuare per un totale di 6 settimane (2). A 3mg/kg ogni 48-72 h ev o per os non è associato a nessun significativo effetto collaterale né sembra favorire la comparsa di resistenze al farmaco, dimostrandosi sicuro ed efficace nel prevenire le infezioni da candida invasive in TIN (1). Il suo utilizzo in profilassi è pertanto raccomandato in **tutti i neonati ELBW** e, lì dove l'incidenza locale di candidiasi invasiva è > al 2%, anche nei neonati VLBW (2,3,6).

Per quanto riguarda l'utilizzo di antimicotici topici quali nistatina o miconazolo, la loro reale efficacia nella profilassi delle SFI resta da dimostrare (7).



Tabella 1. Fattori di rischio associati a sepsi da *Candida spp.* nel neonato (4).

Fattore di rischio	Rischio relativo
Peso molto basso alla nascita	+++
Trattamento antimicrobico ad ampio spettro	+++
Uso prolungato di cateteri vascolari	++
Alimentazione parenterale	++
Intervento chirurgico intestinale	++
Malnutrizione	++
Prolungata intubazione endotracheale	+
Uso di corticosteroidi	+
Uso specifico di cefalosporine di III generazione	+
Uso di H2 bloccanti	+

+++ = alto rischio, ++ = rischio moderato, + = basso rischio

Tabella 2. Segni e sintomi più frequenti di sepsi da *Candida spp.* nel neonato

Manifestazioni cliniche	Frequenza
Deterioramento respiratorio	+++
Apnea e/o bradicardia	+++
Acidosi	+++
Instabilità termica	++
Distensione addominale	++
Intolleranza al cibo	++
Aspetto settico	++
Ipotensione e instabilità vasomotoria	+
Candidosi perianale	+
Epatomegalia e splenomegalia	+
Rash maculopapulare	+

+++ = alta frequenza, ++ = media frequenza, + = bassa frequenza



7. Documenti di riferimento

- 1.P. Manzoni, I. Stolfi, R. Pedicino et al. Infezioni fungine. Manuale di Infettivologia neonatale-sec edizione 2016; cap 22: 225-236.
2. Ferrando, G.; Castagnola, E. Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonates: A Narrative Review for Practical Purposes. J. Fungi 2023, 9, 164. [https://doi.org/ 10.3390/jof9020164](https://doi.org/10.3390/jof9020164).
- 3.P. Manzoni, I. Stolfi, R. Pedicino et al. Candida. Manuale di infettivologia neonatale 3a ediz; cap 46: 525-536.
4. V. Fanos, A. Dessì, R. Fresa. Aspetti clinici e giuridici della gestione del neonato con infezioni fungine invasive. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine 2012;1(1):IT1-12 doi: 10.7363/010101
5. H.-J. Hu, G.-Q. Zhang, Q. Zhang et al. Probiotics Prevent Candida Colonization and Invasive Fungal Sepsis in Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pediatrics and Neonatology (2017) 58, 103e110
6. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterminfants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD007137. DOI: 10.1002/14651858.CD007137.pub5.
7. Austin_N, Cleminson_J, Darlow_BA, McGuire_W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD003478. DOI: 10.1002/14651858.CD003478.pub5.

I dosaggi dei farmaci sono conformi a quanto riportato dall'App NeofarmSIN, elaborata, rilasciata ed aggiornata dalla Società italiana di Neonatologia.

8. Allegati

Non presenti

9. Lista di distribuzione

- UTIN di Enna

