

# **Manuale di Terapia Antibiotica Empirica**

**Reparti di Medicina, Chirurgia  
Generale e Urologia**

**C.I.O. – Gruppo EBM**

**Versione 3 – giugno 2017**

## GRUPPO DI LAVORO

Nome	Struttura di Appartenenza	Qualifica
R Arcari	SC Medicina Interna 3 U	Dirigente Medico
P Baron	SC Medicina Urgenza (MECAU)	Dirigente Medico
P Cassolino	SC Chirurgia Generale d'Urgenza 3 e PS	Dirigente Medico
F Cattel	SC Farmacia Ospedaliera	Dirigente Farmacista, gr EBM, CIO, CA, AS
R Cavallo	SC Microbiologia Virologia U	Dirigente Medico, gr EBM, CIO, CA, AS
A Comba	SC Geriatria e Malattie Metaboliche dell'osso U	Dirigente Medico
S Corcione	Università degli Studi di Torino	Specializzanda in Malattie Infettive
C Costa	SC Microbiologia Virologia U	Dirigente Medico
FG De Rosa	SC Medicina Interna 4U (Infettivologo)	Dirigente Medico, CIO, CA, AS
SAI Ferrero	SC Medicina Interna 5 U	Dirigente Medico
F Ficara	SC Medicina Interna 5	Dirigente Medico
F Fissore	SC Medicina Interna 5	Dirigente Medico
L Fossati	SC Microbiologia Virologia U	Dirigente Medico
SV Maule	SC Medicina Interna 4 U	Dirigente Medico
B Lillaz	SC Urologia U	Dirigente Medico
E Lupia	SC Medicina Urgenza (MECAU)	Dirigente Medico, gr EBM
S Morra di Cella	SC Medicina Interna 1 U	Dirigente Medico
G Mingrone	SC Chirurgia Generale 1U	Dirigente Medico
P Pasquero	SC Medicina Interna 1 U	Dirigente Medico
P Peasso	SC Medicina Interna 2 U Indirizzo D'Urgenza	Dirigente Medico
A Piccighello	SC Microbiologia Virologia U	Specializzando Microbiologia
I M Raciti	SC Qualità, Risk Management e Accreditamento	Dirigente Medico, gr EBM
L Scaglione*	SC Medicina Interna 5 U	Dirigente Medico, gr EBM
C Silvestre	SC Direzione Sanitaria Presidio Molinette	CIO, CA, AS, gr EBM,
A Tarozzo	SC Farmacia Ospedaliera	Dirigente Farmacista

\* coordinatore

### Revisori

- Il dr A Busca (SC Ematologia) ha collaborato alla revisione del capitolo sulla Neutropenia febbrile
- Il dr L Besso (SC Nefrologia Dialisi e Trapianto U) ha collaborato alla revisione del capitolo sulle Infezioni Urinarie
- Il dr A Marzano (SC Gastroenterologia U) ha collaborato alla revisione del capitolo sulle Infezioni Addominali
- Il dr G Cadario (SC Allergologia e Immunologia Clinica) ha collaborato alla revisione del capitolo sull'Allergia ai  $\beta$ -lattamici



---

# TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

## REPARTI DI MEDICINA E CHIRURGIA

### INDICE

- Note per gli utilizzatori
- Legenda
- Approccio al paziente che riferisce “allergia a penicillina”
- Nuovi Antibiotici
- Tabelle di terapia antibiotica empirica
  - Vie Respiratorie
  - Sistemiche (non Neutropenico, Neutropenico)
  - Strategie terapeutiche delle infezioni invasive da Candida
  - Addome
  - Vie urinarie
  - Cute e Sottocute
  - Ossa e Articolazioni
  - Sistema Nervoso Centrale
  - Cuore
  - Profilassi endocardite
  - Infezioni CVC-correlate
- Dosaggio degli antibiotici
- Costi degli antibiotici più frequentemente utilizzati

## Note per gli utilizzatori

**Note Generali:** Le indicazioni contenute in questo documento sono formulate per gruppi di pazienti; le decisioni nel singolo paziente devono essere prese dal medico, combinando le indicazioni di questo documento con il giudizio clinico e con le preferenze del paziente. In quest'ottica il medico può doversi discostare in modo significativo dalle indicazioni fornite dal documento; si raccomanda, nel dubbio, di consultare il consulente infettivologo. Deve essere sottolineato che i dati di sensibilità agli antibiotici del nostro ospedale possono aver determinato scelte di terapia antibiotica empirica differenti da quelle proposte dai documenti internazionali. Per quanto riguarda il dosaggio dei farmaci nei pazienti con pesi estremi e con insufficienza renale, soprattutto se molto grave (eGFR <10 ml/min, dialisi), si raccomanda di consultare il materiale informativo dei singoli farmaci, i consulenti nefrologo, farmacista e infettivologo.

**Note su Sepsì:** in questo documento viene utilizzata la definizione di SEPSI I-II basata sui criteri SIRS – la nuova definizione (SEPSI-3) non è stata introdotta in quanto, essendo ancora poco utilizzata, si correva il rischio di fraintendimenti. Pertanto le definizioni usate nelle tabelle sono:

- **Sepsì** = due o più criteri SIRS (T > 38°C o <36°C, GB >12000, Fc >90/m', Fresp >20/m') + sospetta causa infettiva
- **Sepsì Grave** = Sepsì + danno d'organo (Lattato >2 o PAO <90 o SatO2 <90 o ridotta diuresi o alterazione di INR/Creatinina/Bilirubina/PLTs)
- **Shock Settico** = Sepsì Grave che non ha risposto al trattamento con fluidi (cioè con necessità di amine)

**Note sul "Paziente Allergico alla Penicillina"** (vedi anche tabella a pag. xx): nelle tabelle, la colonna "Allergia alla Penicillina" è stata suddivisa in "**Allergia Lieve**" e "**Allergia Grave**"; tale distinzione è analoga a quella fatta al John Hopkins Hospital (Antibiotic Guidelines 2015-2016; Treatment Recommendations For Adult Inpatients -[http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic\\_guidelines.pdf](http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf)). I pazienti con "Allergia Lieve" hanno un basso rischio di avere una reazione allergica grave se trattati con cefalosporine di IV generazione o con i carbapenemici; i pazienti con "Allergia Grave" devono invece essere trattati con farmaci alternativi ai beta-lattamici (chinolonici, aminoglicosidi, tetracicline, vancomicina, linezolid, daptomicina); da ricordare che, al momento di pubblicazione del manuale, non è più disponibile l'aztreonam. Questa strategia ha lo scopo di non negare i beta-lattamici ai pazienti a basso rischio di reazione allergica; si deve ricordare che le alternative ai beta-lattamici possono presentare delle criticità quali le resistenze (nel nostro ospedale *E coli* isolato da emocolture è resistente ai chinolonici nel 40-50% dei casi) o la tossicità (es aminoglicosidi).

**In caso di anamnesi dubbia, utilizzare una strategia terapeutica senza beta-lattamici e quindi consultare l'allergologo e l'infettivologo per modificare il trattamento.**

### Legenda

AMG= gentamicina o amikacina o tobramicina	Fr= frequenza respiratoria
Amika= amikacina	Genta= gentamicina
Am/Inib= ampicillina/sulb o amossicillina/clav	IVU= infezione vie urinarie
Azitro= azitromicina	Levo= levofloxacina
C-III = ceftriaxone o cefotaxime	MDR= Multi Drug Resistant (bacteria)
C-IV = cefepima	Metro= metronidazolo
Chino= ciprofloxacina o levofloxacina	MRSA= <i>S aureus</i> meticillino-resistente
clAI= infezioni addominali complicate	MSSA= <i>S aureus</i> meticillino-sensibile
Cipro= ciprofloxacina	Os= <i>per os</i>
Clinda= clindamicina	PAO= pressione arteriosa
Dapto= daptomicina	Pip/taz= piperacillina/tazobactam
eGFR= estimated Glomerular Filtration Rate	TMP/SMX=trimetoprim/sulfametossazolo
ESBL = beta-lattamasi a spettro esteso	Tige = tigeciclina
Ev= endovena	Tobra= tobramicina
FdR= Fattori di Rischio	Vanco= vancomicina

## Nuovi Antibiotici

Antimicrobial Stewardship: i seguenti farmaci sono da utilizzare su indicazione del consulente infettivologo, previa compilazione di richiesta motivata

Farmaco	Spettro e Indicazioni	Dosaggio	Note
<b>Ceftarolina (ZINFORO)</b>	- Infezioni batteriche della cute e delle strutture cutanee (ABSSSI) - Polmoniti comunitarie *incluso MRSA	eGFR >50 = 600 mg ev /12h in 60' eGFR 30-50 = 400 mg ev /12 h in 60' eGFR 10-30 = 200 mg ev/12h in 60' * se emodialisi: dopo la seduta dialitica	Cautela in pazienti epilettici
<b>Ceftobiprololo (MABELIO)</b>	Polmoniti comunitarie e nosocomiali, esclusa la polmonite associata a ventilazione meccanica *incluso MRSA	eGFR >50 = 500 mg ev /8h in 2 ore eGFR 30-50 = 500 mg /12 h in 2 ore eGFR 10-30 = 250 mg /12 h in 2 ore Emodialisi = 250 mg/24 h in 2 ore	
<b>Dalbavancina (XYDALBA)</b>	Infezioni batteriche della cute e delle strutture cutanee (ABSSSI)	1.500 mg in singola infusione oppure 1.000 mg seguiti, dopo 7gg, da 500 mg eGFR 10-30 = 1125 mg in singola infusione oppure 750 mg seguiti dopo 7gg da 375 mg	Possibile incremento transaminasi. Infondere in almeno 30 minuti o possibilità di insorgenza "red man syndrome"
<b>Ceftolozane/tazobactam (ZERBAXA)</b>	- Infezioni complicate delle vie urinarie - Pielonefriti acute - Infezioni complicate addominali (cIAI)	eGFR >50= 1.5 g ev/8h in 1 ora eGFR 30-50 = 750 mg ev/8 h in 1 ora eGFR 10-30 = 375 mg ev/8h in 1 ora	Scarsa azione su anaerobi intestinali: associare metronidazolo in cIAI
<b>Ceftazidime/avibactam (ZAVICEFTA)</b>	- IVU complicate e Pielonefriti acute - Infezioni complicate addominali (cIAI) - HAP e polmonite ventilatore associata - Infezioni causate da Gram-neg aerobi se opzioni terapeutiche limitate	eGFR >50= 2.5 g ev/8h in 2 ore eGFR 30-50 = 1.25 g/8h in 2 ore eGFR 10-30 = 0,75 g/0,1875 g /12 h in 2 ore	Scarsa azione su anaerobi intestinali: associare metronidazolo in cIAI
<b>Isavuconazolo (CRESEMBA)</b>	- Aspergillosi invasiva - Mucormicosi invasiva se amfotericina B è inappropriata	200 mg ev /8h per le prime 6 dosi (48 h) e a seguire 200 mg die ev Nessun aggiustamento se eGFR 10-50	Disponibile anche in compresse da 100 mg Controindicato con induttori <b>forti</b> di CYP3A4/5 Non studiato in Child C

## Tabelle di terapia antibiotica empirica

POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITA'			
- Nei pazienti <b>ricoverati</b> : Ag urinari legionella/pneumococco, emocolture e colturale su escreato - Nei pazienti ricoverati: quando il decorso clinico è favorevole (febbre, PCR, PAO, Fp, SatO <sub>2</sub> ) e il pz si alimenta, passare alla terapia per OS - Se il decorso clinico è favorevole, nei pz con età >40aa e/o fumatori, effettuare Rx Torace di controllo dopo 15 giorni dalla sospensione della terapia			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Acquisita in Comunità</b>			
<b>Polmonite comunitaria</b>	<b>Paziente dimesso da PS</b> <u>Giovane e Sano</u> : Amox ± Azitro/Claritro <u>Gli altri</u> : (Amox/clav + Azitro) <b>Paziente ricoverato</b> (Am/inib o C-III) + Azitro os o ev <b>Valutare Vanco/Linezolid</b> se FdR per MRSA (nota 3)	Levo	<u>Switch</u> : (Amox/clav + Azitro) o (Cefixima + Azitro) o Levo <u>Durata tot</u> : 5-7 gg <sup>2</sup> Stop terapia se apiretico >48h, decorso favorevole e stabile
<b>Acquisita in Comunità con FdR (BPCO grave e/o bronchiectasie e uso frequente di steroidi e antibiotici/immunocompromesso/recente e/o frequenti ricoveri)</b>			
<b>Polmonite comunitaria</b>	(Pip/taz o Cefep) + Azitro <b>Valutare Vanco/Linezolid</b> se FdR per MRSA (nota 3)	<b>Allergia lieve</b> : C-IV + Azitro <b>Allergia grave</b> <sup>1</sup> Vanco/Linezolid + Levo/Cipro <sup>4</sup> ± AMG	<u>Switch</u> : (Amox/clav + Azitro) o Levo <u>Durata tot</u> : 5-7 gg <sup>2</sup>
<b>Antibiotici da utilizzare su indicazione del consulente infettivologo</b> : linezolid, ceftarolina, ceftobiprolo.			
<b>Note a polmonite acquisita in comunità</b> 1) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Il rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso. 2) Considerare un <b>allungamento della durata della terapia</b> nei seguenti casi: a) Legionella/Micoplasma/pseudomonas/acinetobacter: 14 gg b) risposta clinica lenta, immunocompromissione grave: 10-14 gg c) cavitazione, empiema, infezione metastatica (endocardite o meningite): ≥ 14 gg 3) considerare l'aggiunta della <b>vancomicina/Linezolid</b> se: 1) polmonite necrotizzante/cavitazione 2) shock settico o insufficienza respiratoria 3) colturale su escreato positivo 4) polmonite in corso di influenza 5) emodialisi - <b>sospendere</b> se emocolture/escreato negativi 4) In questi casi usare i seguenti <b>dosaggi</b> : Ciprofloxacina = 400 mg/8ore ev – Levofloxacina = 500 mg/12 ore ev			



POLMONITE ACQUISITA IN OSPEDALE (non associata a ventilatore)			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
< 5gg senza FdR			
	Sepsi:C-III Sepsi grave/Insuff. Resp.: Vedi sotto	Levo	<u>Durata</u> : 5-7 gg <sup>1</sup>
> 5gg o < 5gg ma con FdR (BPCO grave e/o bronchiectasie e uso frequente di steroidi e antibiotici/immunocompromesso/recente ricovero (ultimo mese)/frequenti ricoveri)			
	(Pip/taz o C-IV) Nota 2 aggiungere Vanco se rischio MRSA Nota 3 sostituire con Carba se rischio ESBL	Allergia lieve: C-IV Allergia grave <sup>5</sup> : Vanco + Chino <sup>4</sup> ± AMG	<u>Durata</u> : 7 gg <sup>1</sup>
Elevato rischio di morte (sepsi grave/shock settico, necessità ventilazione)	(Pip/taz o C-IV) + Vanco + AMG Nota 3 sostituire con Carba se rischio ESBL	Allergia lieve: (C-IV o Mero/Imip) + Vanco + AMG Allergia grave <sup>5</sup> : Vanco + AMG + Chino <sup>4</sup>	<u>Durata</u> : 7 gg <sup>1</sup>
Antibiotici da utilizzare su indicazione del consulente infettivologo: linezolid, ceftobiprole, ceftazidime/avibactam, colistina			
<b>Note a polmonite acquisita in ospedale</b> 1) Considerare un <b>allungamento della durata della terapia</b> nei seguenti casi: a) Legionella/Micoplasma/pseudomonas/acinetobacter: 14 gg b) risposta clinica lenta, immunocompromissione grave: 10-14 gg c) cavitazione, empiema, infezione metastatica (endocardite o meningite): ≥ 14 gg 2) Considerare l' <b>aggiunta di Vanco o Linezolid</b> se: a) ricovero prolungato, b) uso prolungato di antibiotici, c) pz proveniente da rianimazione, d) emodialisi, e) ferita chirurgica o lesioni da decubito, f) CVC o altro hardware impiantato, g) droghe ev h) storia di infezione/colonizzazione da MRSA - <b>sospendere</b> se emocolture/escreato negativi 3) <b>meropenem o imipenem</b> se: a) uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc e frequente uso di antibiotici 4) In questi casi usare i seguenti <b>dosaggi</b> : Ciprofloxacina = 400 mg/8 ore ev – Levofloxacina = 500 mg/12 ore ev 5) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso.			

BPCO Riaccutizzata			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Considerare antibiotico</b> se: ↑ volume escreato, ↑ purulenza e ↑ dispnea o se ventilazione meccanica <b>Uso antibiotico</b> <b>scoraggiato</b> se PCT<0,1	■ Amox/Clav os o Cefixima os ■ EV solo se via orale non tollerata  <b>Pz critico e FdR per <i>P. aeruginosa</i>:</b> ■ Pip/taz o C-IV	Levo  <b>Pz. Critico e FdR per <i>P. aerug</i>:</b> <b>Allergia lieve:</b> C-IV <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> Chino <sup>2</sup>	<u>Switch:</u> Cefixima o Amox/Clav o Levo <u>Durata:</u> 5-7 gg
- Eseguire colturale su escreato – attenzione a colonizzazione: se il pz sta migliorando non modificare terapia - FdR per Pseudomonas: BPCO grave e/o bronchiettasie e uso frequente di steroidi e antibiotici, recente intubazione, immunocompromesso grave			
ASCESSO Polmonare e EMPIEMA Pleurico			
Acquisita in Comunità o Acquisita in ospedale (ma degenza < 5gg) senza FdR			
	■ Am/inib o (C-III + Clinda)	<b>Allergia lieve:</b> C-III + Clinda <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> (Clinda + Levo)	<u>Switch:</u> Amox/clav
Acquisita in ospedale (> 5gg) o acquisita in comunità con FdR (immunocompromesso/recente o frequenti ricoveri)			
	■ Pip/Taz o (C-IV + Clindamicina) Merop/Imip se rischio ESBL ( <b>nota 3</b> )	<b>Allergia lieve:</b> C-IV + Clinda <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> Levo <sup>2</sup> + Clinda	<u>Switch:</u> Amox/clav ± Levo
<b>Ascesso:</b> considerare drenaggio percutaneo – sempre valutazione chirurgo toraco-polmonare – se non risponde considerare broncoscopia. <u>Durata terapia:</u> sino a risoluzione o stabilizzazione radiologica della lesione <b>Empiema:</b> 1) sempre toracentesi, eseguire: colorazione di Gram/Micobatteri, PCR per micobatteri, colturale aerobi/anaerobi/micobatteri, esame citologico, pH, emocromo+formula, LDH, glucosio, prot. tot 2) considerare <b>posizionamento drenaggio</b> se pus o versamento voluminoso, ispessimento pleurico, sepimentazioni, pH< 7.20 o glicemia <60 mg/dl – 3) sempre valutazione chirurgo toraco-polmonare. <u>Durata terapia:</u> 4-6 settimane - da valutare caso per caso			
<b>Note:</b> il metronidazolo ha una elevata frequenza di fallimenti 1) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso. 2) In questi casi usare i seguenti <b>dosaggi</b> : Ciprofloxacina = 400 mg/8ore ev – Levofloxacina = 500 mg/12 ore ev 3) <b>meropenem o imipenem</b> se: a) uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc e frequente uso di antibiotici			

SEPSI a partenza non definita non neutropenico			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
Acquisita in Comunità o Acquisita in ospedale (ma degenza < 5gg) senza FdR			
Sepsi	(Am/inib o C-III) ± AMG	Allergia lieve: C-III ± AMG Allergia grave <sup>2</sup> : Levo + AMG	
Sepsi Grave/Shock settico	(Pip/Taz o C-IV) + Vanco ± AMG (shock settico) <b>Nota 3</b> sostituire con Carba se rischio ESBL	Allergia lieve: C-IV + Vanco Allergia grave <sup>2</sup> : Chino <sup>1</sup> + Vanco/Dapto + AMG	
Acquisita in ospedale (> 5gg) o Acquisita in comunità con FdR (immunocompromesso/recente o frequenti ricoveri)			
Sepsi	Pip/Taz o C-IV <b>Nota 3</b> sostituire con Carba se rischio ESBL <b>Nota 4</b> aggiungere Vanco se rischio MRSA	Allergia lieve: C-IVi ± Vanco <sup>3</sup> Allergia grave <sup>2</sup> : Chino <sup>1</sup> + AMG+ Vanco/Dapto	
Sepsi Grave/Shock settico	Merop/Imip + Vanco ± AMG (shock settico)  Considerare <b>echinocandina</b> se ≥2 FdR per candidemia (vedi box seguente)	Allergia lieve: Mero/Imip <sup>2</sup> + Vanco ± AMG Allergia grave <sup>2</sup> : Chino <sup>1</sup> +AMG + Vanco/Dapto	
<b>Da utilizzare su indicazione del consulente infettivologo:</b> linezolid, daptomicina, colistina, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam <b>Uso Daptomicina:</b> nei pz con Insuff Renale considerare la Daptomicina al posto di Vancomicina per ridurre i farmaci nefrotossici (Vanco e AMG)			
<b>Note Sepsi</b> 1) In questi casi usare i seguenti <b>dosaggi</b> : Ciprofloxacina = 400 mg/8ore ev – Levofloxacina = 500 mg/12 ore ev 2) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso 3) <b>meropenem o imipenem</b> se: a) uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc e frequente uso di antibiotici 4) Considerare l' <b>aggiunta di Vancomicina</b> se: a) ricovero prolungato, b) uso prolungato di antibiotici, c) pz proveniente da rianimazione, d) emodialisi, e) ferita chirurgica o lesioni da decubito, f) CVC o altro hardware impiantato, g) droghe ev h) storia di infezione/colonizzazione da MRSA - <b>sospendere</b> se emocolture negative			

<b>Neutropenia Febbrile (Conta neutrofili &lt;500 cell/mm<sup>3</sup>)</b> Consultare sempre oncologo curante - Eseguire tampone rettale (ricerca KPC) nei pazienti neutropenici ricoverati			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Basso rischio</b>	▪ Chino os + Amox/clav os	▪ Levo o (Cipro + Clinda)	Durata: vedi sotto
<b>Sepsi</b>	Pip/Taz o C-IV <b>Nota 2</b> aggiungere Vanco se rischio MRSA <b>Nota 3</b> sostituire con carba se rischio ESBL	<b>Allergia lieve:</b> C-IV o Merop/Imip <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> Levo + AMG + Vanco/Dapto	<b>Infez. non documentata:</b> apiretico >24h e N>500 <b>Infez. documentata:</b> - Polmonite, tessuti molli, vie urinarie, batteriemia: 2 settimane - Candida, <i>S aureus</i> : 2 settimane da negativizzazione emocolture - Aspergillo: 12 settimane
<b>- Sepsi grave/Shock set</b> <b>- Febbre persistente con terapia appropriata e antifungino</b>	Merop/Imip + Vanco  Se Shock settico o polmonite: agg. AMG Se Shock settico: agg. Echinocandina	<b>Allergia lieve:</b> Merop/Imip + Vanco ± AMG <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> Levo + AMG + Vanco/Dapto	
<b>Da utilizzare su indicazione del consulente infettivologo:</b> linezolid, daptomicina, colistina, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam <b>Uso Daptomicina:</b> nei pz con Insuff Renale considerare la Daptomicina al posto di Vancomicina per ridurre i farmaci nefrotossici (Vanco e AMG)			
<b>Basso rischio = MASCC score ≥21</b> ( <a href="http://www.MASSC.org">www.MASSC.org</a> ); escludere pz che non possono assumere farmaci per os (mucosite, vomito) o hanno diarrea o che non possono assicurare una gestione domiciliare sicura o che non possono accedere ai controlli o che hanno eseguito profilassi con chinolonici <b>Dosaggi:</b> Ciprofloxacina 500 mg/8h os o 400 mg/8h (ev), Levofloxacina 500 mg/12h (ev e os), Pip/taz: 4,5 g/6h, Cefepima: 2 g/8 ore. <b>Note neutropenia febbrile</b> 1) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso. <b>Variazione Farmaci</b> 2) <b>Vancomicina se:</b> Ovvio infezione del CVC – Storia di colonizzazione o infezione da MRSA - Emocoltura positiva per batteri Gram positivi - Instabilità Emodinamica – Infezione cute/sottocute – Polmonite. 3) <b>Meropenem o imipenem se:</b> a) uso recente/frequente di antibiotici b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di pielostomie, ecc d) recente trattamento con cefepima/ceftazidima/pip/tazo 4) <b>Metronidazolo se:</b> in corso cefepima o chinolonico e dolore addominale o TC addome suggestiva. Non se pip/taz o carbapenemico. 5) <b>Antifungino– sempre consulenza infettivologica:</b> persistenza ipertermia >4-7gg gg, TC seni paranasali o torace suggestiva, emocolture positive, esofagite, papule, galattomannano positivo. <b>Rischio elevato se:</b> neutropenia prolungata, trapianto midollo, alte dosi steroidi. 6) <b>Fattori di crescita (G-CSF):</b> considerare se polmonite, infezione fungina documentata, mancato miglioramento/instabilità clinica a 3-5 gg.			

## STRATEGIE TERAPEUTICHE DELLE INFEZIONI INVASIVE DA CANDIDA NEI REPARTI DI MEDICINA INTERNA

### TERAPIA EMPIRICA (Esami colturali in corso)

- La candida è il 4° isolato da emocoltura nei reparti medici – nei reparti di medicina il numero di pazienti a rischio ( $\geq 1$  FdR) è molto elevato, tuttavia il numero di candidemie è di 2-4 per reparto per anno. Il rischio è quello di trattare inutilmente con antifungini un numero elevato di pazienti.
- Gli RCT pubblicati sulla terapia empirica non dimostrano un miglioramento della sopravvivenza.
- L'uso empirico (in assenza di dati colturali) non è generalmente indicato – considerarlo se:
  - Sepsi grave/shock settico in pz con  $\geq 2$  FdR per candidemia, senza altre cause di febbre.
- Se terapia empirica: **prima di iniziare terapia richiedere  $\beta$ -D-glucano ed emocolture.**
- Sospendere antifungino se  $\beta$ -D-glucano negativo (elevato potere predittivo negativo).
- Consultare sempre un infettivologo.

#### **Fattori di Rischio per Candidemia:**

- NPT e/o uso prolungato di antibiotici,
- CVC e PICC,
- Steroidi, chemiotx., tx immunosoppress.,
- Storia di candidemia,
- Colonizzazione con candida >1 sito,
- Dialisi,
- Recente chirurgia addominale – soprattutto se perforazione o deiscenza di suture

	Trattamento	Note	Durata
<b>Sepsi grave e <math>\geq 2</math> FdR per candidemia</b>	Fluconazolo o Echinocandina	Echinocandina preferita se il paziente è già stato trattato con azoli (anche in profilassi)	Rivalutare terapia con esiti $\beta$ -D-glucano ed emocolture

### TERAPIA MIRATA (Esami colturali positivi)

- La **positività delle emocolture** per candida non è **MAI** da considerarsi un contaminante: trattare sempre.
  - La presenza di candida su **escreato/BAL** generalmente indica una colonizzazione e non richiede trattamento specifico.
- Sempre:** **a)** rimuovere – se possibile – CVC **b)** ecocardiogramma (TEE) **c)** visita oculistica **d)** ripetere emocolture ogni 48 ore: la durata della terapia si conta dalla prima emocoltura negativa **d)** consulenza infettivologica

	Trattamento	Note	Durata
<b>Sepsi e candidemia</b>	Fluconazolo o Echinocandina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se pz stabile, isolato sensibile e emocolture di follow-up negative, dopo 7 gg si può passare a fluconazolo</li> <li>Echinocandina se già utilizzati azoli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infezione non metastatica: 2 settimane dalla prima emocoltura negativa</li> <li>Se infezione metastatica consultare infettivologo</li> </ul>
<b>Sepsi grave e candidemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anidulafungina o Caspofungina o Micafungina</li> </ul>		
<b>Infezione delle vie urinarie da candida</b>	<u>Trattare se:</u> neutropenici, trapiantati, in programma procedure urologiche <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluconazolo</li> </ul>	Se resistente a fluconazolo: amfotericina B	7-14 giorni

## COLECISTITE E COLANGITE

Se ostruzione delle vie biliari eseguire drenaggio biliare (ERCP, percutaneo, chir) altrimenti gli antibiotici non penetrano nella bile

Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
Non precedenti interventi su vie biliari e Acquisita in Comunità senza FdR			
	▪C-III o Am/inib <b>Sepsi grave/Shock settico</b> ▪Pip/Taz o (C-IV + Metro) ± AMG (shock settico) <b>Nota 2</b> sostituire con Carba se rischio ESBL <sup>2</sup>	<b>Allergia lieve:</b> (C-III o C-IV) + Metro oppure Ertapenem <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> • (Cipro + Metro) o Tige <sup>3</sup>	<u>Switch:</u> Cipro <sup>3</sup> o Cefixima <u>Durata:</u> 1 settimana – durata variabile se non si risolve ostruzione o ascessi epatici
Precedenti interventi su vie biliari o Acquisita in ospedale (>5 gg) o Acquisita in comunità con FdR (immunocompromesso/recente o frequenti ricoveri)			
	<b>Qualsiasi gravità</b> ▪Pip/Taz ± AMG (shock settico) <b>Nota 2</b> sostituire con Carba se rischio ESBL <sup>2</sup>	<b>Allergia lieve:</b> (C-IV + Metro) o Carba o Tige <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> • Tige <sup>3</sup> ± AMG/Cipro • Cipro + Metro ± Vanco	<u>In base a suscettibilità</u> <u>Durata:</u> 1 settimana – durata variabile se non si risolve ostruzione o ascessi epatici
DIVERTICOLITE			
Valutazione chirurgica e TC addome (ascesso, aria libera)	<b>Sepsi</b> ▪(C-III + Metro) o Am/inib <b>Sepsi grave o Acquisita Osp o FdR</b> ▪Pip/Taz o (C-IV + Metro)	<b>Allergia lieve:</b> (C-III o C-IV) + Metro <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> (Cipro + Metro) ± AMG Tige <sup>3</sup> ± AMG/Cipro	<u>Switch:</u> Amox/Clav o (Cipro <sup>3</sup> o Cefixima) + Metro <u>Durata:</u> 1 settimana

### Note

- 1) **Allergia grave** se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare **non gravi** le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso
- 2) **Meropenem o imipenem** se: a) uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc e frequente uso di antibiotici
- 3) **Tigeciclina:** nelle infezioni gravi associare un secondo farmaco (AMG o Cipro) – utile se rischio ESBL, non copre Pseudomonas



## PANCREATITE ACUTA

I pazienti con pancreatite acuta hanno una SIRS (febbre, aumento indici di flogosi, compresa PCT) ma raramente sono infetti. L'indicazione alla terapia antibiotica è data dalla necrosi infetta (gas nel pancreas alla TC) o da altre cause di infezione (es colecistite) – Considerare: Pip/taz o Carbapenemico

## PERITONITE

**Peritonite primaria:** infezione spontanea della cavità peritoneale, di solito associata a cirrosi e ascite (Peritonite batterica spontanea)

**Peritonite secondaria:** secondaria a passaggio di batteri nella cavità peritoneale secondaria a 1) perforazione di organo cavo, 2) infarto intestinale 3) ascesso o infezioni intra-addominale (colecistite, appendicite) 4) post-chirurgica (deiscenza o contaminazione intraoperatoria)

Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Peritonite Batterica Spontanea</b> (pz con cirrosi)	▪C-III <b>Nota 2:</b> sostituire con Carba se rischio ESBL e infezione grave o fallimento terapeutico	<b>Allergia lieve:</b> C-III <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> Cipro	Cipro o Cefixima x 7-10 gg

**Diagnosi:** Neutrofili  $\geq 250$  cells/mm<sup>3</sup> in ascite – ripetere conta neutrofili a 48-72 ore - associare l'albumina (1,5 g/kg alla diagnosi, poi 1 g/kg al giorno 3)

### Acquisita in Comunità senza FdR - Non recenti interventi chirurgici

<b>Peritonite secondaria</b>	▪Am/inib ev o (C-III + Metro) <b>Sepsi Grave/Shock Settico:</b> vedi sotto	<b>Allergia lieve:</b> C-III + Metro <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> (Cipro+metro) o Tige <sup>3</sup>	
------------------------------	---	--	--

### Recente Chirurgia Addominale o Acquisita in ospedale (>5 gg) o Acquisita in comunità con FdR (immunocompromesso/recente o frequenti ricoveri)

<b>Peritonite secondaria</b>	▪Pip/Taz ± AMG (shock settico) <b>Nota 2:</b> sostituire con Carba se rischio ESBL  <b>Valutazione infettivologica per l'uso empirico di Fluconazolo o Echinocandina</b>	<b>Allergia lieve:</b> (C-IV + Metro) o Carba <b>Allergia grave<sup>1</sup>:</b> ▪ Tige <sup>3</sup> + Cipro/AMG ▪ Cipro+Metro+Vanco	
------------------------------	---	--	--

**Antibiotici da utilizzare su indicazione dell'infettivologo:** tigeciclina, ceftolozano/tazobactam, ceftazidime/avibactam, echinocandine

### Note

1) **Allergia grave** se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare **non gravi** le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso

2) **meropenem o imipenem** se: a) uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc e frequente uso di antibiotici

3)**Tigeciclina:** nelle infezioni più gravi associare un secondo farmaco (AMG o Cipro) – utile se rischio ESBL, non copre pseudomonas

ADDOME Varie			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
Profilassi pre-EGDS se Emorragia da varici esof.	C-III (inizio 30' prima di EGDS)	Cipro o TMP/SMX	TMP/SMX o Cipro x 7-10 gg
Profilassi PBS: pz con pregressa PBS	Norfloxacina 400 mg 1 co/die oppure Ciprofloxacina 750 mg 1 co/ gg oppure TMP/SMX 1 co/die 5 gg alla settimana		Consultare gastroenterologo
Esofagite (candida)	Fluconazolo 200-400 mg ev poi os/ev		2 settimane
Gastroenterite comunit. <sup>1</sup>	Terapia antibiotica se grave <sup>2</sup> : Cipro o TMP/SMX – Isolamento da contatto		5 gg
Colite da <i>C. difficile</i>	<b>Sospendere gli antibiotici non essenziali – isolamento contatto</b> Metronidazolo os (500 mg x3). Se grave <sup>3</sup> : Vancomicina os (125 mg x4)		10-14 gg
	<b>Forme complicate (shock,ileo, megacolon):</b> vanco os/sng (500 mg x4) + vanco clistere + Metro ev		
	<b>I° rec.:</b> trattamento standard <b>II° rec.:</b> Vanco 125 x4 (14gg) – 125 x2 (7gg) – 125 x1 (7 gg) – 125/48 h per 30 gg		
Farmaci da utilizzare nelle recidive da <i>C. difficile</i> su indicazione dell'infettivologo: fidaxomicina			
<b>Note</b> 1) Coproculture per: <i>C. difficile</i> /Shigella/Salmonella/Camplobacter/E coli 0157:H7 – loperamide: no se diarrea ematica e solo dopo esclusione di <i>E. coli</i> e <i>C. difficile</i> . Parassitologico se diarrea > 7 gg 2) Grave se: >6 scariche, febbre, tenesmo, sangue, paziente immunocompromesso o “fragile” - nei pazienti con sangue e senza febbre è possibile l'eziologia da E coli O157:H7 e da alcuni non è consigliata terapia antibiotica (potrebbe aumentare il rischio di sd. emolitico-uremica) 3) GB>15000, aumento creatinina rispetto a basale, condizioni cliniche scadute			



BATTERIURIA ASINTOMATICA e CISTITE			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Batteriuria asintomatica con/senza CV<sup>1</sup></b>	Trattare solo se: gravidanza, trapianto rene, in programma intervento su vie urinarie, neutropenico Nota: il trattamento non previene le batteriurie asintomatiche o le infezioni sintomatiche		
<b>Cistite</b>	▪Nitrofurantoina o Cefixima o TMP/SMX	TMP/SMX o Nitrofurantoina	▪Nitrofurantoina 3-5 gg ▪TMP/SMX o Cipro 3 gg ▪Cefixima 5-7 gg
<b>IVU in pazienti con CV<sup>1</sup></b>	<b>Paziente stabile, infezione non grave</b> ▪C-III <b>Sepsi grave o sospetta pielonefrite</b> ▪Pip/Taz o C-IV <b>Nota 3:</b> sostituire con Carba se rischio ESBL	<b>Allergia lieve:</b> C-III o C-IV o Carba <b>Allergia grave<sup>2</sup>:</b> AMG o Cipro <sup>4</sup>	Se suscettibile: ▪TMP/SMX o Cipro o Cefixima <u>Durata:</u> 7 gg se risposta veloce 10-14 gg se risposta lenta
IVU e PIELONEFRITE			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Acquisita in Comunità o degenza &lt; 5gg senza FdR</b>			
Si consiglia rivalutazione a 3-5 gg per i pz con pielonefrite dimessi dal PS	<b>Dimesso<sup>5</sup>:</b> <u>non grave, età &lt;50aa</u> ▪(AMG x1 o C-III x1) poi Cipro <sup>4</sup> os <b>Ricoverato</b> ▪Sepsi = C-III ▪Sepsi Grave = (Pip/Taz o C-IV) ± AMG (shock settico)	<b>Allergia lieve:</b> C-III o C-IV <b>Allergia grave<sup>2</sup></b> Cipro <sup>4</sup> ± (AMG x 3-5gg) o AMG	Se suscettibile: <u>Switch:</u> Cipro <sup>3</sup> o Cefixima <u>Durata:</u> 2 settimane – almeno 3 settimane se lesioni ascessuali o pielonefrite bilat.
<b>Acquisita in ospedale (&gt;5 gg) o Acquisita in comunità con FdR (immunocompromesso/recente o frequenti ricoveri) o presenza di CV, Pielostomia, Neovescica, Recente strumentazione o recente intervento chirurgico vie urinarie</b>			
	▪Pip/Taz o C-IV ± AMG (shock settico)  <b>Nota 3:</b> sostituire con Carba se rischio ESBL	<b>Allergia lieve:</b> C-IV o Carbapenemico <b>Allergia grave<sup>2</sup></b> Cipro <sup>4</sup> ± (AMG x 3-5 gg) o AMG	<u>In base a suscettibilità</u>  <u>Durata:</u> 7-10 gg, può essere più lunga se ascesso, stent, ecc
<b>Antibiotici da utilizzare su indicazione del consulente infettivologo:</b> ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam			

PROSTATITE <sup>6</sup>			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
Virtualmente la causa di quasi tutte le IVU con febbre nel maschio	<b>Non complicata, no FdR</b> <u>Ambulatoriale:</u> Cipro <sup>4</sup> os o TMP/SMX os <u>Ricoverato:</u> C-III ± (AMG x 3-5 gg) <b>Sepsi grave:</b> ▪ Pip/Taz o C-IV ± AMG (shock settico)  <b>Nota 3:</b> sostituire con Carba se rischio ESBL	<b>Allergia lieve:</b> C-III o C-IV o Carbapen <b>Allergia grave<sup>2</sup>:</b> ▪ Cipro <sup>4</sup> o TMP/SMX ▪ Cipro <sup>4</sup> ± AMG	Se suscettibile <u>Switch:</u> TMP/SMX o Cipro  <u>Durata:</u> 4-6 sett
<b>Note</b> 1) Prima di trattare: urocoltura dal “port”, mai da sacca. Se catetere in situ >15 gg, sostituire CV <b>prima</b> di urocoltura. Se disponibili urocolture recenti utilizzarle per scegliere terapia. Modificare terapia sulla base dell’urocoltura. 2) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso. 3) <b>Ertapenem o meropenem o imipenem</b> se: a) uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc e frequente uso di antibiotici. 4) <b>Attenzione</b> se recente (ultimo mese) o frequente uso di chinolonici o età >59 aa. 5) Si consiglia il <b>ricovero</b> se: età >50aa, maschi, gravidanza, vomito, disidratazione, febbre elevata, sepsi. Sempre EcoRV, considerare TC/RM. 6) Nei giovani considerare test per HIV e <i>C. trachomatis</i> , <i>Ureaplasma spp</i> e <i>N. gonorrhoeae</i> se pos: Ceftriaxone 250 mg x1, poi Doxi x 14gg.			

CELLULITE <sup>1</sup>			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Sepsi</b>	<b>Sempre: sollevare arto</b> <b>Ambulatoriale</b> (Amox/clav o Cefalex)±TMP/SMX <b>Ricoverato</b> Cefazolina o Am/inib <b>Vedi Nota 2</b> per rischio MRSA	<b>Allergia lieve:</b> Cefalosporina ± TMP/SMX <b>Allergia grave<sup>3</sup></b> Clinda o Vanco o Linezolid	<u>Switch:</u> ▪ Amox/clav ± TMP/SMX o Doxi ▪ Levo ± TMP/SMX o Doxi ▪ Linezolid <u>Durata:</u> 7-14 gg
<b>Sepsi grave o immunocompromessi (es. neutropenici, trapiantati)</b>	(Pip/Taz o C-IV) + Vanco	<b>Allergia lieve:</b> (C-IV o Carba) + Vanco <b>Allergia grave<sup>3</sup>:</b> Cipro + Vanco	
<b>Antibiotici da utilizzare su indicazione dell'infettivologo:</b> linezolid, daptomicina, tigeciclina, ceftarolina, dalbavancina			
FASCITE NECROTIZZANTE <sup>4</sup>			
Inizia come cellulite, decorso rapidissimo, tossicità sistemica, dolore intenso, ecchimosi, bolle, consistenza lignea, crepitii, crepitii	<b>Valutaz. Chirurgica per Fasciotomia più</b> Clind + (Piper/taz o Mero) + Vanco	<b>Allergia lieve:</b> Meropenem + Clinda + Dapto <b>Allergia grave<sup>3</sup></b> Clinda + Vanco + Cipro	<u>Switch:</u> Amox/clav + Cipro + Linezolid <u>Durata:</u> variabile
<b>Note</b> 1) L'arrossamento può impiegare giorni a risolversi perché i batteri morti mantengono l'infiammazione e, all'inizio della terapia, si può avere un peggioramento per il rilascio di enzimi - <b>sollevare arto:</b> accelera guarigione - Cercare e trattare intertrigo (applicazione topica di: Terbinafina 1%, Ketokonazolo 2% Clotrimazolo 1% per 2-4 settimane). - Se recidive frequenti considerare profilassi (benzatil penicillina o Amossicillina). - Nei <b>pz ricoverati:</b> emocolture, Colturali di bolle e pus – considerare eco se dubbio <b>ascessi</b> (drenare) 2) Considerare aggiunta di TMP/SMX o Vanco se ---- cellulite purulenta (essudato purulento) o cellulite seguente a ferita/trauma penetrante/iniezioni ----- a) ricovero prolungato, b) uso prolungato di antibiotici, c) pz proveniente da rianimazione, d) emodialisi, e) ferita chirurgica o lesioni da decubito, f) CVC o altro hardware impiantato, g) droghe ev h) storia di infezione/colonizzazione da MRSA - <b>sospendere</b> se emocolture negative 3) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilloforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso 4) TC senza m.d.c. può essere utile per fare la diagnosi ma non deve ritardare l'intervento chirurgico; la terapia antibiotica da sola è insufficiente			

CUTE E SOTTOCUTE			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Piede Diabetico<sup>1</sup></b>  <b>Infezione grave:</b> presenza di sintomi sistemici e/o instabilità emodinamica	• Amox/Clav os ± TMP/SMX <sup>2</sup> • Am/inib o (C-III + Metro) ± TMP/SMX o Vanco <sup>2</sup> • Clinda + C-III <b><u>Infezione grave o non risposta</u></b> • [Pip/Taz o (C-IV+Metro)] più Vanco	• Levo + Metro ± TMP/SMX <sup>2</sup> • Clinda + Cipro os/ev <b><u>Infezione grave/non risposta</u></b> <b>Allergia lieve<sup>3</sup>:</b> Vanco più [(C-IV + Metro) o Carba] <b>Allergia grave</b> Chino +Metro+ Vanco	Switch: Amox/Clav ± TMP/SMX <sup>2</sup> Durata: 7-14 gg <b><u>Infezione Grave</u></b> Switch: Levo + Metro ± (TMP/SMX o Linez) <sup>2</sup> Durata: 2-3 sett <b><u>Se osteomielite:</u></b> infettivologo
INFEZIONE FERITA CHIRURGICA			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>IMPORTANTE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>La maggior parte delle ferite superficiali necessitano solo dello sbrigliamento</li> <li>Le ferite più profonde necessitano anche dell'antibiotico</li> <li>Sempre colturali profondi prima di iniziare antibiotico</li> </ul>	<b>Chirurgia “pulita”</b> (mammella, ortop., ernia, cranio) <ul style="list-style-type: none"> <li>Cefazolina o Ossacillina</li> <li>Vanco (se protesi, hardware)</li> </ul> <b>Chirurgia “contaminata”</b> (addome, gineco, urol., orofaringe) <ul style="list-style-type: none"> <li>Am/inib o (C-III + Metro)</li> </ul> <b>Pz più grave o uso di antibiotici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pip/taz o (C-IV + metro) ± vanco</li> </ul>	<b>Chirurgia “pulita”</b> <b>Allergia lieve:</b> Cefazolina <b>Allergia Grave<sup>3</sup>:</b> Clinda o Vanco  <b>Chirurgia “contaminata”</b> <b>Allergia lieve:</b> (C-III o C-IV) + Metro ± Vanco <b>Allergia Grave<sup>3</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cipro + Metro + Vanco</li> <li>Tigeciclina</li> </ul>	
<b>Note</b> 1) <b>Sempre colturali:</b> le colture profonde sono le migliori (biopsia/curettage base ulcera/aspirazione ascessi), evitare i tamponi superficiali 2) Se assenza di risposta o positività dei colturali aggiungere anti-MRSA (TMP/SMX os o, nei casi più gravi, Vanco ev) 3) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso			

## SPONDILODISCITE<sup>1</sup> E ARTRITE SETTICA<sup>2</sup>

Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
<b>Acquisita in Comunità o degenza &lt; 5gg senza FdR</b>			
<b>Sepsi</b>	C-III <b>Nota 4</b> agg Vanco se FdR per MRSA	<b>Allergia lieve:</b> C-III ± Vancomicina <b>Allergia grave<sup>3</sup></b> Vanco o Linez ± Cipro <sup>3</sup>	<b>Concordare con infettivologo</b> <b>Durata:</b> 6 settimane per Spondilodiscite 4 settimane per Artrite settica
<b>Sepsi Grave/Shock settico</b>	(Pip/Taz o C-IV) + Vancomicina <b>Nota 5:</b> sostituire con Carba se rischio ESBL		
<b>Acquisita in ospedale (&gt;5 gg) o Acquisita in comunità con FdR (immunocompromesso/recente ricovero (ultimo mese)/frequenti antibiotici e/o ricoveri)</b>			
	(Pip/Taz o C-IV) + Vancomicina <b>Nota 5:</b> sostituire con Carba se rischio ESBL	<b>Allergia lieve:</b> Carba ± Vancomicina <b>Allergia grave<sup>3</sup></b> Cipro + Vancomicina	
<b>Note</b> 1) Emocolture e biopsia TC guidata prima di iniziare terapia; se non risposta ripetere biopsia – considerare ecocardiogramma se si isola un batterio gram positivo, in caso di batteriemia e in caso di cardiopatia. 2) Sempre artrocentesi: LDH, GB, glucosio, colturale, ricerca cristalli (reumatologia). 3) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso Se si considera l'uso di un β-lattamico (es. resistenze ad altri farmaci), vedere la nota a pag 3. 4) Considerare l' <b>aggiunta di Vancomicina</b> se: a) ricovero prolungato, b) uso prolungato di antibiotici, c) pz proveniente da rianimazione, d) emodialisi, e) ferita chirurgica o lesioni da decubito, f) CVC o altro hardware impiantato, g) droghe ev h) storia di infezione/colonizzazione da MRSA. 5) <b>Ertapenem o meropenem o imipenem</b> se: a) uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc e frequente uso di antibiotici.			

MENINGITE <sup>1</sup>			
<div>✓ Gli ANTIBIOTICI devono essere iniziati non appena il sospetto di meningite diventa evidente, se possibile entro 30 minuti</div> <div>✓ Non attendere l'esecuzione della TC o il risultato della puntura lombare se è prevedibile un significativo ritardo terapeutico</div> <div>✓ Se la puntura lombare deve essere ritardata, eseguire le emocolture ed iniziare la terapia</div>			
Patologia	I scelta	Allergia a penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
Adulto precedentemente sano			
	Desametasone <sup>2</sup> 10 mg/6h x 4 gg + Ceftriaxone 2g/12h Desametasone: subito prima dell'antibiotico	Meropenem <sup>4</sup> 2g/8h + Desametasone <sup>2</sup> 10 mg/6h x 4 gg Desametasone: subito prima dell'antibiotico  Se si ritiene impossibile l'uso di un β-lattamico consultare l'infettivologo	N. meningitidis = 7 gg H. influenzae = 7 gg Streptococcus spp =10–14 gg Gram-negativi = 21 gg L. monocytogenes ≥21 gg
Immunocompromesso/Defedato/Etilista/>60 aa			
	Ceftriaxone 2g/12h + Ampicillina 2g/4h + Desametasone <sup>2</sup> 10 mg/6h x 4 gg Desametasone: subito prima dell'antibiotico	Meropenem <sup>4</sup> 2g/8h + Desametasone <sup>2</sup> 10 mg/6h x 4 gg Desametasone: subito prima dell'antibiotico  Se si ritiene impossibile l'uso di un β-lattamico consultare l'infettivologo	
Post-chirurgica (neuroCH, ORL), Trauma, Infezione di shunt ventricolo-peritoneale <sup>4</sup>			
	(Cefepima 2g/8h o Mero 2g/8h) + Vancomicina <sup>3</sup>	Vancomicina <sup>3</sup> + Meropenem <sup>4</sup>  Se si ritiene impossibile l'uso di un β-lattamico consultare l'infettivologo	
<b>Note</b> 1) Aumentano la probabilità di meningite batterica: procalcitonina >0,5 (siero) - aumento proteinorachia - glicorrachia<40 mg/dl o glucosio LCR/Siero <0,4 – lattato nel liquor ≥3,5 – leucociti >1000 con N 80-90%. Interpretazione più difficile se PL eseguita dopo terapia antibiotica. 2) Sospendere se meningite non batterica o ad eziologia diversa da H. influenzae o S. pneumoniae. 3) Dosaggio Vancomicina = 7,5 mg/kg x4 (max 3 g/die), preceduta da dose di carico di 15 mg/kg. Concentrazioni basali =15-20 mcg/ml. 4) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilloforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso.			

ENDOCARDITE		Sempre valutazione di infettivologo e cardiocirurgo	
<b>Pazienti stabili e non complicati</b> (No emboli, assenza di grave disfunzione valvolare, assenza di disturbi di conduzione)			
▪ Se possibile attendere i risultati delle emocolture (fino a 48-72 ore) ▪ Se il paziente è già in terapia si consiglia, se possibile, la sospensione della terapia antibiotica per 3-7 gg e quindi ripetere le emocolture e poi iniziare la terapia antibiotica empirica			
Terapia Empirica			
Patologia	I scelta	Allergia penicillina (nota pag 2)	Terapia os/Durata ev+os
Valvola native o artificiale (se impianto >12 mesi)	Am/inib 3 g/6h + Genta 3 mg/kg/24h <b>Note 1 e 2:</b> aggiungere Vanco se FdR per MRSA	Vanco <sup>1</sup> 15 mg/kg/12h + Genta 3 mg/kg/24h	In base a isolato <sup>4</sup>
Uso di sostanze stupefacenti per uso ev	Am/inib 3 g/6h + Vanco <sup>1</sup> 15 mg/kg/12h + Genta 3 mg/kg/24h	Vanco <sup>1</sup> 15 mg/kg/12h + Genta 3 mg/kg/24h	In base a isolato <sup>4</sup>
Valvola artificiale (impianto <12 mesi) di qualsiasi tipo, anelli per valvuloplastica, patches intracardiaci e shunts	Vanco <sup>1</sup> 15 mg/kg/12h + Genta 3 mg/kg/24h + Rifampicina <sup>3</sup> 300 mg/8h os/ev (iniziare dopo 3-5 gg)	Vanco <sup>1</sup> 15 mg/kg/12h + Genta 3 mg/kg/24h + Rifampicina <sup>3</sup> 300 mg/8h os/ev (iniziare dopo 3-5 gg)	In base a isolato <sup>4</sup>
Uso Daptomicina: nei pz con Insuff Renale considerare la Daptomicina al posto di Vancomicina per ridurre i farmaci nefrotossici (Vanco e AMG)			
Emocolture: <b>a)</b> nei pazienti non critici eseguire 3 set a distanza di 6 ore <b>b)</b> nel pz critico prelevare 2 set un'ora prima di iniziare la terapia antibiotica <b>c)</b> ripetere le emocolture se il pz ha ancora febbre a 7 gg <b>d)</b> modificare la terapia sulla base dei risultati delle emocolture <b>e)</b> la durata della terapia si calcola a partire dal primo set di emocolture negativo <b>f)</b> in caso di negatività delle emocolture eseguire sierologia per Coxiella, Bartonella e Brucella			
<b>Note</b> 1) Dosaggio: 15 mg/kg/12h; Livelli basali di 15-20 mcg/mL – una volta pervenuto l'esito degli esami culturali, se possibile, sostituire con un β-lattamico 2) Considerare l' <b>aggiunta di Vancomicina</b> se: a) ricovero prolungato, b) uso prolungato di antibiotici, c) pz proveniente da rianimazione, d) emodialisi e) ferita chirurgica o lesioni da decubito, f) CVC o altro hardware impiantato, g) droghe ev h) storia di infezione/colonizzazione da MRSA 3) Rifampicina: molti autori preferiscono utilizzarla in monosomministrazione (10 mg/kg/24 ore) e iniziare dopo 3-5 gg dall'inizio degli altri antibiotici 4) Quando è noto l'isolato vedi linee guida ESC 2015 ( <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/08/28/eurheartj.ehv319.full.pdf">http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2015/08/28/eurheartj.ehv319.full.pdf</a> )			

## PROFILASSI DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

Condizioni ad Alto Rischio	Condizioni a Rischio Moderato
Pazienti con protesi valvolari biologiche o meccaniche o portatori di altro materiale protesico cardiaco	Prolasso mitralico con insufficienza valvolare o importante ispessimento dei foglietti
Pazienti con pregressa endocardite infettiva	Patologia valvolare reumatica o degenerativa
Patologie congenite cianogene complesse (es tetralogia di Fallot)	Cardiopatía congenita non cianogena (escluso difetto del setto atriale tipo 2)
	Cardiopatía ipertrofica ostruttiva

### Procedure diagnostiche e terapeutiche per le quali i pazienti a rischio devono ricevere la profilassi:

- Odontoiatriche:** **indicata** se estrazioni, chirurgia periodontale, impianti, cure endocanalari, rimozione tartaro e in generale se vi è la manipolazione del tessuto gengivale, della regione periapicale o la perforazione della mucosa orale.
- Tratto respiratorio:** **non indicata** per broncoscopia; **indicata** per broncoscopia con broncoscopio rigido e qualora vi sia incisione della mucosa (tonsillectomia o adenoidectomia o drenaggi di ascessi).
- Gastroenterologiche:** **non indicata** per gastroscopia o colonscopia (anche se polipectomia), TEE, intubazione oro-tracheale. **indicata** per dilatazione esofago, sclerosi varici esofagee, sfinterotomia e altri interventi su vie biliari.
- Tratto genitourinario:** **indicata** per cistoscopia, dilatazione uretrale, TURP, interventi su ureteri, biopsia prostatica.
- Cute, strutture cutanee o tessuto muscolo scheletrico:** **indicata** se presenza di tessuto infetto (es. incisione di ascesso).

Procedura	Antibiotico	Allergia a penicillina
	<b>Singola dose 30-60 minuti prima della procedura</b>	
<b>Odontoiatriche, Tratto respiratorio, Esofago</b>	Amoxicillina 2 g po o Ampicillina 2 g ev	Clindamicina 600 mg po/ev Azitromicina o Claritromicina 500 mg po
<b>Gastroenterologiche e Genitourinario</b>		
Pazienti ad alto rischio	Ampicillina 2 g ev + Genta 1,5 mg/kg Amoxicillina 1g po 6 ore dopo	Vancomicina 1 g ev + Genta 1,5 mg/kg
Pazienti a rischio moderato	Amoxicillina 2 g po o Ampicillina 2 g ev	Vancomicina 1 g ev
<b>Cute, strutture cutanee, tessuto muscolo scheletrico</b>	Cefazolina 1 g ev	Clindamicina 600 mg po/ev Vancomicina 1 g ev

Se il paziente è già in terapia antibiotica l'antibiotico deve comunque essere somministrato 30-60 min prima della procedura.



## INFEZIONI CVC-CORRELATE

### Diagnosi

- Eseguire sempre le emocolture **sia** dal CVC **che** da vena periferica (le emocolture da CVC hanno un'elevata frequenza di falsi positivi).
- **Identificare** la sede del prelievo (CVC o vena periferica) sul flacone da emocultura.
- Se le emocolture sono positive, ripetere le emocolture dopo 72 ore di trattamento.
- Quando si rimuove un CVC, se c'è il sospetto di infezione o se l'infezione è definita, eseguire le colture della punta.
- Se vi è materiale purulento sul sito di inserzione, eseguire un tampone.
- Contattare il laboratorio per sapere il **time to positivity**: se l'emocultura da CVC si positivizza almeno 120 min prima di quelle da vena periferica è probabile che il CVC sia infetto **alternativamente** può essere utilizzato un colturale quantitativo (Isolator®) che, però, prevede l'uso di provette particolari e non è utilizzabile H24. Un Isolator® CVC/periferico  $\geq 5$  indica una probabile infezione del CVC.
- Non tutti gli episodi febbrili in un pz portatore di CVC indicano un'infezione del CVC.
- Se coltura da CVC positiva ed emocolture da vena periferica negativa è possibile una contaminazione del CVC – ripetere emocolture.
- **Batteriemia CVC-correlata**:
  - Isolamento dello stesso germe da CVC e vena periferica con positivizzazione delle emocolture da CVC almeno 120 min prima di quelle da vena periferica **oppure** Isolator® CVC/periferico  $\geq 5$ .
  - se CVC rimosso: isolamento del medesimo germe da colturale della punta e da emocultura da vena periferica.
- Aumentano la **probabilità di batteriemia CVC-correlata**: infezione clinicamente evidente del CVC, assenza di altre cause, batteriemia da *S aureus*, *S epidermidis* o *Candida*.

### Rimozione CVC

- **Nella maggior parte dei pazienti portatori di CVC con febbre, il CVC può essere inizialmente mantenuto**
- **Considerare la rimozione del CVC se**: (nel dubbio consultare specialista infettivologo, soprattutto per i CVC tunnellizzati o con Port)
  - Sepsi grave/Shock settico e infezione sospetta o documentata e assenza di altre cause di sepsi.
  - Febbre e arrossamento/purulenza sulla sede di inserzione – Infezione del tunnel o del “port”.
  - Endocardite o infezione metastatica (es. osteomielite, artrite).
  - Persistenza di positività delle emocolture dopo 48-72 ore di terapia antibiotica appropriata.
  - Infezione del **CVC non tunnellizzato** (es Hohn, Arrow) da *S aureus*, *Candida*, Gram neg, *Enterococcus*, micobatteri – se *S epidermidis*, si può tentare di “salvare” CVC.
  - Infezione del **CVC tunnellizzato** (es. Groshong) da *S. aureus*, *Candida ssp.*, *P. aeruginosa*, micobatteri - se *S. epidermidis* o *Enterococcus spp.*, si può tentare di “salvare” il CVC.
  - Considerare la rimozione del CVC se presenza di materiale protesico endovascolare (graft vascolari, valvole artificiali, ecc).
- **Nell'impossibilità di rimuovere CVC**:
  - Infondere antibiotico attraverso CVC e utilizzare *antibiotic lock therapy*.

INFEZIONI CVC-CORRELATE	
Terapia Empirica	Allergia a penicillina (nota pag 2)
Vancomicina ± (Pip/Taz o C-IV) <sup>1,2</sup> - <b>se recente uso Pip/Taz o C-IV o shock settico</b> : Merop/Imip	<b>Allergia lieve</b> : vanco ± (C-IV o Merop) <sup>1,2</sup> <b>Allergia grave</b> <sup>2</sup> : vancomicina ± Cipro <sup>1</sup> ± Amikacina <sup>1</sup>
<b>Note</b> 1) copertura empirica per batteri gram neg se: neutropenia, sepsi con ipotensione/compromissione d'organo, pregresse infezioni da gram neg. 2) <b>ertapenem o meropenem o imipenem</b> se: a) uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con EBSL+, c) portatori di CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc e frequente uso di antibiotici. 3) <b>Allergia grave</b> se reazione precoce (<1 ora), con orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione. Si possono considerare <b>non gravi</b> le forme ritardate (>1 ora), senza le caratteristiche di quelle gravi e con interessamento solo cutaneo (rash maculopapulare/morbilliforme), soprattutto se >5-10 aa. Rischio di cross-reattività con cefalosporine III-IV e con carbapenemici è basso.	
Lock-Therapy	
Efficacia dubbia – per salvataggio di CVC che non possono essere rimossi (cateteri per dialisi, CVC impiantati chirurgicamente, CVC per chemioterapia). <ul style="list-style-type: none"> <li>Non utilizzare se: <i>S. aureus</i>, funghi, <i>P. aeruginosa</i>, infezioni complicate, paziente instabile, emocolture positive a 72 ore, infezione del tunnel, CVC impiantato da meno di 14 gg (di solito sono infezioni extra-lume).</li> <li>Da utilizzare <b>solo</b> insieme alla terapia antibiotica sistemica (da effettuarsi attraverso CVC) e fino al termine della stessa.</li> <li>Iniziare con copertura empirica (es vancomicina) e modificare quando siano noti i risultati dei colturali.</li> <li>Lasciare la soluzione in sede sino all'utilizzo seguente del CVC, min 8 ore max 48 ore.</li> <li>Rimuovere la soluzione prima dell'uso del CVC.</li> </ul> <b>Concentrazioni per lock therapy</b> Antibiotici utilizzati e loro concentrazioni (le concentrazioni utilizzate differiscono a seconda dei testi – riportate quelle di UptoDate): Vancomicina 5 mg/ml - Ceftazidime 0,5 mg/ml - Gentamicina 1 mg/ml - Ampicillina 10 mg/ml – Cefazolina 5 mg/ml. <b>Preparazione</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ricostituire una fiala di vancomicina (500 mg) in 10 ml (50 mg/ml) – aspirare 1 ml e portarlo a 10 ml con SF (5 mg/ml) – usare 2-5 ml.</li> <li>aspirare 2 ml di una fiala di gentamicina (80 mg/2 ml) e portarla a 10 ml (8 mg/ml) con SF – aspirare 1 ml di SF e portarlo a 8 ml (1 mg/ml) – usare 2-5 ml.</li> </ul>	

INFEZIONI CVC-CORRELATE	
Durata della Terapia	
<b>Emocoltura da CVC positiva e emocoltura da vena periferica negativa:</b> possibile contaminazione del CVC; ripetere emocolture. Se isolamento di <i>Candida</i> o <i>S aureus</i> considerare rimozione CVC e 7 gg di terapia antibiotica - consultare infettivologo	
<b>Infezione CVC-correlata da <i>S epidermidis</i>:</b> <u>Non tunnellizzati</u> rimuovere CVC e terapia x 7gg oppure mantenere CVC e terapia antibiotica sistemica + lock therapy per 10-14 gg – <u>Tunnellizzati</u> : terapia antibiotica sistemica + “lock therapy” per 10-14 giorni – rimozione seguita da terapia per 10-14 gg se deterioramento o persistenza/recidiva di batteriemia	
<b>Infezione CVC-correlata da <i>S aureus</i>:</b> rimuovere CVC e trattare per almeno 4 sett (considerare 2 sett se: a) non immunocompr. o diabetico b) no protesi endovasc. c) risoluzione febbre in 72h) – TEE dopo 5-7 gg se persistenza ipertermia o positività emocolture	
<b>Infezione CVC-correlata da <i>Enterococcus</i>:</b> <u>Non tunnellizzati</u> rimuovere CVC e trattare per 7-14gg – <u>Tunnellizzati</u> terapia antibiotica sistemica + “lock therapy” per 7-14 giorni - rimozione e terapia per 7-14gg se deterioramento o persistenza/recidiva di batteriemia	
<b>Infezione CVC-correlata da Gram neg:</b> <u>Non tunnellizzati</u> rimuovere CVC e trattare per 7-14gg – <u>Tunnellizzati</u> Rimuovere CVC e terapia antibiotica sistemica per 7-14 gg; se impossibile rimuovere CVC: terapia antibiotica sistemica + “lock therapy” per 10-14 giorni	
<b>Infezione CVC-correlata da <i>Candida</i>:</b> rimuovere CVC e trattare per 14gg	
<b>Presenza di complicanze</b> (osteomielite, flebite settica, endocardite): rimuovere CVC, trattare per 4-6 settimane, infettivologo	

## DOSE NORMALE E AGGIUSTAMENTO IN INSUFFICIENZA RENALE

I dosaggi dei farmaci sono tratti dai foglietti informativi dei farmaci e dalla valutazione di altre fonti (John Hopkins ABX Guide, LexiComp consultato da Up to Date, Sanford guide to antimicrobial therapy, RCP banca dati CODIFA, The renal drug handbook - third ed – UK Renal Pharmacy Group). In caso di dubbio (pazienti con pesi estremi, insufficienza renale severa, uso di combinazioni nefrotossiche, ecc) si consiglia di consultare uno specialista (farmacista, nefrologo, infettivologo)

	NOTE	Dose Normale (eGFR > 50)	eGFR 30 - 50	eGFR 10 – 30
<b>BETALATTAMICI</b>				
Amoxicillina (PO)		500 mg/8h	500 mg /8h	500 mg /12h
Amox/clav (PO)	Controllare AST-ALT	1 g /12-8h	1 g /12-8h	250-500 mg /12h
Amox/clav (EV)		1.1-2.2/8-12h	No variazioni	1000 mg/200 mg - 500 mg/100 mg/12h
Amp/sulb (EV)		1.5 - 3 g /8-6h	1.5 - 3 g /8	1.5 - 3g /12h
Ampicillina (EV)	Endocardite e meningite: 2 g/4h	1 - 2 g /4-6h	1-2 g /6-8h	1 - 2 g /8-12h
Oxacillina (EV)	<b>I° scelta per MSSA</b> Monitorare GB e AST-ALT-Creat	2 g /4-6h	No variazioni	No variazioni
Penicillina G (EV)	Endocardite: 4 MU/4h	2 - 4 MU /4h	2-3 MU/4h	2-3 MU/4h
Piperacillina/taz (EV)	Considerare infusione estesa (4 infusioni da 4 ore) se MIC 16-32 mg/L	2,25-4.5 g /8-6h	eGFR 20-40 Dose max 4.5 g /8h Altern. 2,25 g/6h	eGFR <20 Dose max 4,5 g/12 h Altern.2,25/8h
Cefazolina (EV)	<b>II° scelta per MSSA</b>	1-2 g /8 h	1 g /8h	0,5-1 g /12h
Cefuroxima (EV)		1 – 2 g/8 h	1 – 2 g/8 h	0,75 g/12 h
Ceftriaxone (EV)	Dose 2 g /12h per meningite	1-2 g /24h	1-2 g /24h	1-2 g /24h
Ceftazidima (EV)		1 - 2 g /8h	1 - 2 g /12h	1 - 2 g /24h
Cefotaxima (EV)		1-3 g /8-12 h	1-2g/8-12h	1-2g/8-12h
Cefepima (EV)	Dose empirica e MIC ≤ 4 mg/L	1 - 2 g /12h	1 - 2 g /24h	0,5-1 g /24h
	Dose 2 g /8h se: neutropenia, meningite <b>Nota:</b> nei pz con insuff renale aumenta il rischio di epilessia	2 g /8h	2 g /12h	2 g /24h
Aztreonam (EV)	Dose 2 g /6h se: neutropenia e meningite	1 - 2 g /8-6h	1 - 2 g /8-6h	2 g x1, poi dimezzare la dose
<div>NOTE</div> <div>Dose Normale<sup>1</sup></div> <div>Ridotta funzione renale</div>				

AMINOGLICOSIDI			
Gentamicina (EV) Tobramicina (EV)	<b>Monodose<sup>2</sup></b> Monitorizzare livelli basali/4 gg	5-7 mg/kg/24 h Livelli basali <sup>3</sup> <0,5	Sconsigliata
	<b>Tre somministrazioni</b> Se "sinergia" o IVU: 1 mg/kg/8h Se infez. grave dose di carico: 2 mg/kg	GFR>60: 1-1,5 mg/kg/8h	- eGFR 40-60= /12h – eGFR 20-30= /24h – eGFR 10-20= /48h - <u>Livelli basali<sup>3</sup></u> <2 mcg/ml
Amicacina (EV)	<b>Monodose<sup>2</sup></b> Monitorizzare livelli basali/4 gg	15 mg/kg/24h Livelli basali <sup>3</sup> <2,5	Sconsigliata
	<b>Tre somministrazioni</b>	GFR>60: 5 mg/kg/8h	eGFR 40-60= /12h – e GFR 20-40= /24h - eGFR <20= dose carico poi monitorizzare livelli - <u>Livelli basali<sup>3</sup></u> 5-10 mcg/ml

1) Per il dosaggio degli aminoglicosidi utilizzare il Peso Ideale o il Peso Corretto

2) **Non usare Monodose** se: funzione renale instabile, GFR<60, endocardite, meningite, edema

3) Dosare prima della somministrazione

Pazienti Non Obesi	Pazienti Obesi (Peso >30% rispetto al Peso Ideale)
Utilizzare il Peso Ideale a meno che il Peso Attuale sia inferiore	Utilizzare il Peso Corretto: <b>Peso Corretto = Peso Ideale + 0.4 x (Peso Attuale – Peso Ideale)</b>

Altezza in cm	Maschi Peso Ideale in kg	Femmine Peso Ideale in kg	Altezza in cm	Maschi Peso Ideale in kg	Femmine Peso Ideale in kg
150	50	50	175	69	62
155	54	53	180	72	65
160	58	55	185	76	67
165	61	57	190	80	70
170	65	60	195	84	72

	NOTE	Dose Normale (eGFR > 50)	eGFR 30 - 50	eGFR 10 - 30
<b>CARBAPENEMICI</b>				
Meropenem (EV)	Monitorare Crea; MIC ≤ 2 mg/L	1 g/8h	1 g /12h	0,5 g /12h
	- Dose 2 g /8h: meningite, obesi, grave - Ridotto rischio epilettogeno rispetto a imipenem	2 g /8h	2 g /12h	1 g /12h
Imipenem/Cilast	- Infez gravi 50 mg/kg/die (max 4 g/die) - Non usare se meningite - Rischio di crisi epilettiche (anziani, insuff renal) → considerare meropenem	<u>eGFR&gt;70</u> 0,5 g/8-6h Inf grave: 1 g/8-6h	<u>eGFR 30-70</u> 0,5 g/8-6h	<u>eGFR 20-30</u> 0,5 g/8-12 h <u>eGFR &lt;20</u> 0,25-0,5 g/12h
Ertapenem	Non agisce su <i>Pseudomonas</i>	1 g/24h	1 g/24h	0,5 g/24h
<b>CHINOLONICI</b>				
Levofloxacin (PO/EV)	- Ottimo assorbimento PO ma antacidi, latte, ferro, e sucralfato ↓ assorbimento - Rapido switch ev-os - Attenzione a tendinite (anziani, steroidi, trapiantati) - Rischio crisi epilettiche - se infezione grave = 500 mg/12 ore	250-1000 mg /24h Se infezione grave: 500 mg/12h	<u>Se 500 mg:</u> 250 mg/24h  <u>Se 1000 mg:</u> 250mg/12h	<u>Se 500 mg:</u> 125 mg/24h  <u>Se 1000 mg:</u> 125 mg/12 h
Ciprofloxacin (OS)	Vedi levofloxacin	500-750 mg/12h	250-500	250-500 mg/24h
Ciprofloxacin (EV)	Se infezione grave = 400 mg/8 ore ev	400 mg/8-12h	200-400 mg/12h	200-400 mg/24h

NOTE		Dose Normale (eGFR > 50)	eGFR 30 - 50	eGFR 10 - 30
<b>Anti-MRSA</b>				
Vancomicina (EV)	<b>- Farmaco di I° scelta per MRSA</b> - Monitorare Crea, Emocromo - Monitorare livelli basali: 10-20 µ/mL. - Massimo 2g/die, Infondere in 60 min	15 mg/kg/12h Utilizzare Peso Ideale e Peso Corretto (vedi Aminoglicosidi)	15 mg/kg/24h	15 mg/kg/48-96h (in base a livelli basali)
Vancomicina (OS) (Maxivanil, ecc)	<b>II° scelta</b> per colite da <i>C difficile</i> (I° scelta se infezione grave)	125 mg/6h PO (vedi tabella <i>C difficile</i> )	No variazioni	No variazioni
Teicoplanina (EV,IM)	- Sempre dose di carico: 6-12mg/kg x 3 dosi (separate di 12 h) - Monitorare Crea, Emocr e livelli basali: <10-20 µ/mL dopo 3 gg - Utile per monosomministrazione (terapia domiciliare)	6-12 mg/kg /24h	6-12 mg/kg/48h	6 mg/kg/48h
Linezolid (EV)	Monitorare Hb, PLTs, ac lattico	600 mg/12h	No variazioni	No variazioni
Linezolid (OS)		400-600 mg/12h	No variazioni	No variazioni
Daptomicina	Monitorare CPK/7gg Non usare per polmonite Dose Infezioni cutanee: 4 mg/kg Dose Batteriemia/Endocard. dx: 6 mg/kg Durante terapia può aumentare MIC	6-8 mg/kg/24h	No variazioni	6-8 mg/kg/48h
Tigeciclina	-Attiva contro gram negativi (esclusi <i>pseudomonas e proteus</i> ) e anaerobi <b>- Non usare se batteriemia</b>	100 mg x1 poi 50 mg/12 ore	No variazioni	No variazioni
<b>MACROLIDI</b>				
Azitromicina (OS/EV)		500 mg /24h	500 mg /24h	500 mg /24h
Claritromicina (OS,EV)	- Attenzione alle interazioni con altri farmaci (inibisce CYP3A) - Diluire in 250 cc	500 mg/12h	500 mg/12h	500 mg/24h
NOTE		Dose Normale	eGFR 30 - 50	eGFR 10 - 30

(eGFR > 50)				
CLINDAMICINA E METRONIDAZOLO				
Clindamicina (EV)	Ridurre dosaggio in caso di insufficienza epatica	600-900 mg/8h	No variazioni	No variazioni
Metronidazolo (EV, PO)	Rischio crisi epilettiche	500 mg /8-12h	No variazioni	No variazioni
Metronidazolo (OS)	<b>Farmaco di 1° scelta</b> per infezione intestinale da <i>clostridium difficile</i>	250 mg/6h 500 mg/8h	No variazioni	No variazioni
Trimetoprim/sulfa				
Trimetoprim (TMP)/ sulfametossazolo (SMX) (EV, PO)	Monitorare Crea, GB, PLTs, K <sup>+</sup> ,AST/ALT	5 mg/kg /6h (basata su TMP)	No variazioni	eGFR 15-30 50% della dose
	Compresse 160 mg TMP/800 mg SMX Fiale 80 mg TMP/400 mg SMX	1 cpr/12 h	1 cpr/12 h	1 cpr/24 ore
Nitrofurantoina e Fosfomicina				
Nitrofurantoina	Solo per cistite <b>Controindicata</b> se deficit di G6PD	50-100 mg/6 ore	Controindicata	
Fosfomicina	Solo per cistite	3 g (1 bustina) ripetibile dopo 24h	Assenza di dati	



NOTE		Dose Normale (eGFR > 50)	eGFR 30 - 50	eGFR 10 - 30
ANTIFUNGINI				
Azoli				
Fluconazolo	▪Attivo su Candida, Istoplasma e Coccidioidomicosi, Criptococco ▪Non attivo su Aspergillo e Zigomiceti ▪Monitorare transaminasi	Infezioni gravi ev: 800 mg/24h ev poi 400 mg Esofagite ev/os: 200 mg poi 100 mg/24h	Dose di carico invariata, poi dimezzare la dose	
Voriconazolo ev (Vfend)	▪Attivo su Candida, Istoplasma e Coccidioidomicosi, Aspergillo ▪Poco attivo su Zigomiceti ▪ <b>Attenzione</b> alle numerose interazioni, verificare la terapia in corso, può essere necessario monitorare livelli di alcuni farmaci (es. tacrolimus, ciclosporina) ▪Infondere in 1-2 ore	6 mg/kg/12h x2 poi 4 mg/kh/12 ore Epatopatia: <b>Child A-B</b> carico normale, poi ½ dose <b>Child C:</b> evitare	Se possibile non somministrare ev – valutare rischio/beneficio, monitorare creatinina e passare a somministrazione per os appena possibile  Può essere somministrato per os (ottima biodisponibilità)	
Voriconazolo os	Biodisponibilità per os >95% Nelle infezioni gravi preferire ev	<b>&gt;40kg</b> 400 mg/12h x2 poi 200 mg/12h <b>&lt;40kg</b> 200 mg/12h x2 poi 100 mg/12h <b>Epatopatia:</b> vedi su		
Amfotericina				
Complesso Lipidico (Abelcept)	▪Utile dose test ▪Utile premedicazione (idrocortisone, FANS/paracetamolo, antistaminici) per reazioni infusionali (febbre, brividi) ▪Monitor creat, K+,Mg+, Ca++ ▪Attivo su Candida spp, Aspergillus spp, Cryptococcus e Blastomyces	5 mg/kg/24h		
Liposomiale (AmBisome)		3 mg/kg/24h ( empirico in neutropenico) 5 mg/kg/24h (neutropenia >10gg, infezione fungina, instabile)		

NOTE		Dose Normale (eGFR > 50)	eGFR 30 - 50	eGFR 10 - 30
ANTIFUNGINI				
Echinocandine				
Caspofungina flaconi da 50 e 70 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Attivo contro <i>Candida spp</i> e <i>Aspegillus spp</i></li> <li>▪ Monitor AST,ALT (sptto se ciclosporina)</li> <li>▪ Riduce livelli di tacrolimus</li> </ul>	Carico: 70 mg/24h Mantenim: 50 mg/24h (70 mg se peso>80 kg)	No variazione se insufficienza renale Se danno epatico: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No variazioni dose di carico</li> <li>▪ Ridurre dose di mantenimento se Child-Pugh &gt;7 (35 mg/24h)</li> </ul>	
Anidulafungina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Attivo contro <i>Candida spp</i> e <i>Aspegillus spp</i></li> <li>▪ Monitor AST,ALT</li> </ul>	Carico: 200 mg/24h Mantenim: 100 mg/24h	No variazione se insufficienza renale No variazione se danno epatico	

**Costo degli antibiotici per terapia giornaliera**  
**Prontuario Antibiotici e Chemioterapici – AOU CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA DI TORINO**  
**(Aggiornato 2017)**

<b>Ampicillina</b>	<b>eliminare</b>	<b>Meropenem</b>	11-22 €/die	<b>Teicoplanina</b>	63-144 €/die
<b>Amox/clav (EV)</b>	3,8-6 €/die	<b>Imipenem/Cilast</b>	11,9-17,8 €/die	<b>Linezolid</b>	41,4 €/die
<b>Amp/sulb</b>	1-7 €/die	<b>Ertapenem</b>	39,7 €/die	<b>Daptomicina</b>	83-166 €/die
<b>Oxacillina</b>	1,5-9 €/die	<b>Azitromicina (EV)</b>	9,8 €/die	<b>Tigeciclina</b>	107,5 (dose iniziale) - 53 €/die
<b>Penicillina G</b>	7,3-9,7 €/die	<b>Claritromicina (EV)</b>	15,3 €/die	<b>Vancomicina (EV)</b>	5,6 €/die
<b>Piperacillina/taz</b>	6,7-9,8 €/die	<b>Clindamicina</b>	0,9-1,9 €/die		
<b>Cefazolina</b>	2-4 €/die	<b>Amikacina</b>	0,9-1,3 €/die		
<b>Cefuroxima</b>	4,7-9,5 €/die	<b>Tobramicina</b>	7,6-10,1 €/die		
<b>Ceftriaxone</b>	0,58-2,2 €/die	<b>Gentamicina</b>	0,9-1,2 €/die		
<b>Ceftazidima</b>	0,8-5,6 €/die	<b>Ciprofloxacina (EV)</b>	1-3 €/die		
<b>Cefepime</b>	3,5-14 €/die	<b>Levofloxacina (EV)</b>	10,2-20,4 €/die		
		<b>Metronidazolo (EV)</b>	0,9-1,8 €/die		
<b>Antifungini</b>					
<b>Fluconazolo ev</b>	1,5 – 2,9 €/die		<b>Caspofungina</b>	440-561 €/die	
<b>Voriconazolo ev</b>	496-620 €/die		<b>Anidulafungina</b>	354-708 €/die	
<b>Amfoter. B Lip</b>	146-730 €/die				
<b>Amfoter. B non Lip</b>	276 – 368 €/die				

<b>Ceftolozano + tazobactam</b>	248,19 €/die		<b>isavuconazolo</b>	1083(dose iniziale) - 361 €/die
<b>Ceftarolina</b>	98,06 €/die			
<b>Ceftobiprolo</b>	145 €/die			
<b>Dalbavancina</b>	2.320,44 €/die			

## Approccio al paziente che riferisce “allergia a penicillina”

**Approccio ai pazienti con storia di allergia ad antibiotici:** la maggior parte dei pazienti che riferiscono di essere allergici alla penicillina non è in realtà a rischio di una reazione allergica. E' importante che il clinico bilanci attentamente il rischio di una reazione allergica con il rischio di non somministrare un farmaco efficace, soprattutto quando l'alternativa sia meno efficace o vi sia il rischio di resistenze (es chinolonici). E' importante raccogliere un'anamnesi accurata:

1. Quando si è verificata la reazione allergica? Si è ripetuta altre volte? Quando si è verificata, assumeva altri farmaci?
2. Dopo quanto tempo dall'inizio del farmaco si è verificata la reazione allergica?
3. Si erano verificati broncospasmo, gonfiore di bocca o gola, orticaria, shock?
4. Se si era verificata una eruzione cutanea, che caratteristiche aveva? Dove era localizzata?
5. Dopo di allora ha assunto un'altra penicillina o cefalosporina? Se sì, cosa è successo?
6. E' allergico ad altri farmaci? Che tipo di allergia?

**Allergia a penicillina:** Nei pazienti con storia di “allergia alla penicillina” si consiglia **1)** se possibile di non utilizzare  $\beta$ -lattamici **2)** l'aztreonam, considerato sicuro, al momento non è più disponibile **3)** se si rende necessario l'uso di un  $\beta$ -lattamico valutare:

- se i test allergologici per penicilline sono negativi: si possono utilizzare carbapenemici o le cefalosporine di terza-quarta generazione
- se i test allergologici per penicilline sono positivi: si possono utilizzare carbapenemici o le cefalosporine di terza-quarta generazione previa effettuazione di test cutaneo e challenge graduale con la cefalosporina che si intende somministrare
- se i test allergologici per penicilline non sono stati effettuati in precedenza:
  - si possono considerare a “**basso rischio**” soggetti con anamnesi di reazioni a penicilline avvenute > 10 anni fa e/o non di tipo IgE mediato (cioè in assenza di orticaria, angioedema, flushing, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea, ipotensione) e ritardate (>1 ora dall'assunzione/somministrazione) e che hanno interessato esclusivamente la cute e di entità lieve (rash maculopapulare o morbilliforme). In questi soggetti il rischio di cross-reattività con cefalosporine di terza-quarta generazione e con carbapenemici è molto basso.
  - In tutti gli altri casi (**non “a basso rischio”**) la somministrazione di carbapenemici o di cefalosporine di terza-quarta generazione deve essere preceduta da test allergologici ed eventuale challenge graduale (in questo caso il consulto allergologico è indispensabile)

**Allergia alle cefalosporine:** viene consigliato questo approccio:

- nei pazienti con pregressa reazione IgE mediata si consiglia: **1)** se possibile di non utilizzare  $\beta$ -lattamici **2)** l'aztreonam, considerato sicuro, al momento non è più disponibile **3)** se si rende necessario l'uso di un  $\beta$ -lattamico la somministrazione deve essere preceduta da test cutaneo e challenge graduale.
- nei pazienti con anamnesi di reazione ritardata la decisione va individualizzata in base alla tipologia della reazione (se reazione esclusivamente cutanea lieve di solito è sufficiente cambiare la tipologia di  $\beta$ -lattamico (ad es. un carbapenemico)

