

METODI

Manuale di

Terapia Antibiotica

Empirica

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

C.I.O. – Gruppo EBM

Versione 3 – giugno 2017

TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

REPARTI DI MEDICINA, CHIRURGIA GENERALE E UROLOGIA

Indice

- Gruppo di lavoro
- Metodi
- Legenda
- Note per gli utilizzatori
- Discussione della letteratura
 - Allergia a penicilline: uso di cefalosporine, carbapenemici o monobattami
 - Resistenze
 - Pazienti a rischio di infezioni con batteri resistenti
 - Misure per ridurre l'insorgenza di resistenze (PS e reparti)
 - Somministrazione per infusione continua
 - Passaggio precoce alla terapia antibiotica per OS e durata della terapia antibiotica
 - Infezioni delle Vie Respiratorie
 - Approccio al paziente con sospetta infezione da Candida in Medicina Interna
 - Infezioni Sistemiche
 - Infezioni Addominali
 - Infezioni delle Vie urinarie
 - Infezioni di Cute e Tessuti molli
 - Spondilodiscite e Artrite Settica
 - Infezioni del Sistema Nervoso Centrale
 - Endocardite
 - Profilassi endocardite
 - Infezioni CVC-correlate

GRUPPO DI LAVORO

I componenti del gruppo di lavoro sono stati identificati dai Direttori delle diverse SC; sono stati inseriti nel gruppo un infettivologo proveniente dall'Ospedale Amedeo di Savoia, il Direttore della SC Microbiologia, due medici della SC Farmacia e due Caposala. Nel gruppo sono presenti membri del Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO), della Commissione Antibiotici (CA) e della Antimicrobial Stewardship (AS).

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 Piceghello	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 β -lattamici

METODI

Obiettivi

- Migliorare l'appropriatezza dell'utilizzo della terapia antibiotica empirica nei pazienti ricoverati nei reparti di medicina, di chirurgia generale e di urologia della AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Obiettivi specifici

- Promuovere una scelta razionale della terapia antibiotica empirica sulla base dei dati di antibiotico resistenza del nostro Ospedale
- Promuovere l'uso consapevole di alcuni antibiotici ad elevato rischio di determinare resistenze (es carbapenemici, chinolonici, cefalosporine di III° generazione)
- Promuovere il passaggio rapido alla terapia per via orale
- Promuovere la scelta delle molecole antibiotiche **anche** basandosi sul rapporto costo/beneficio
- Ridurre la variabilità nella scelta della terapia antibiotica empirica e coordinare la scelta antibiotica tra il PS e i reparti di medicina
- Facilitare l'identificazione dei pazienti a rischio di essere infettati con batteri resistenti.

Pazienti a cui è indirizzata la LG

Pazienti che si presentano al PS e pazienti ricoverati nei reparti di medicina, chirurgia generale e urologia che necessitano di una terapia antibiotica empirica

Personale sanitario interessato

Tutti i medici ed infermieri della Città della Salute e della Scienza di Torino – presidio Molinette - coinvolti nella gestione di pazienti che necessitano di una terapia antibiotica empirica.

Metodi

La metodologia impiegata ha seguito le indicazioni del "Manuale Metodologico per l'Elaborazione di Linee Guida Aziendali – Giugno 2003, prodotto dal Gruppo EBM di questa azienda (www.cittadellasalute.to.it/lineeguida) In particolare:

- Discussione e approvazione del progetto da parte della Direzione Sanitaria
- Costituzione di un gruppo di lavoro multidisciplinare
- Ricerca e valutazione delle linee guida
- Revisione interna (Direttori delle SC coinvolte) e valutazione da parte di un revisore esterno

Base Dati

- Valutazione dei profili di antibiotico resistenza nel PS e nei reparti di medicina (dati forniti dalla SC Microbiologia)
- Linee guida promulgate dall'Infectious Disease Society of America (IDSA) (<http://www.idsociety.org/>)
- In assenza di documenti dell'IDSA o qualora questi non fossero aggiornati sono state ricercate altre linee guida utilizzando diversi motori di ricerca (Medline, Google, National Guideline Clearinghouse)

- Prontuario Antibiotici AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Molinette
- Libri di testo: UptoDate (<http://www.uptodate.com>)
- Manuali di terapia antibiotica:
 - Sanford guide to antimicrobial therapy
 - Antibiotic Guidelines 2015-2016; Treatment Recommendations For Adult Inpatients
http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/Antibiotic_guidelines.pdf
- Per la valutazione di alcuni nuovi antibiotici sono stati consultati
 - Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco – Verona (UVEF) (<http://www.uvef.it/web/index.php>)
 - Prontuario Terapeutico della Regione Emilia-Romagna (<http://www.saluter.it/documentazione/ptr>)
 - Haute Autorité de Santé (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/home?cid=j_5)
 - Scottish Medicines Consortium (<http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>)

Revisione del documento

Il documento è stato inviato per una revisione ai Direttori dei reparti di medicina generale e specialistica (nefrologia, gastroenterologia, ematologia), al Direttore della SC Allergologia, ai Direttori dei reparti di chirurgia generale e di Urologia. Una bozza avanzata del documento è stata discussa durante un congresso al quale partecipavano numerosi infettivologi italiani. Infine il documento è stato revisionato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO), dalla Commissione Antibiotici (CA) e della Commissione Farmaceutica Interna (CFI) della nostra Azienda. La CFI ha valutato e approvato le indicazioni e/o i dosaggi off-label secondo i foglietti illustrativi dei vari farmaci.

Strutturazione del documento

Il documento è suddiviso in:

- 1) una parte in cui viene presentato il gruppo di lavoro, la metodologia seguita e gli obiettivi perseguiti; in questo documento viene anche discussa la letteratura che sta alla base delle indicazioni. Questo documento potrà essere consultato elettronicamente e fornirà la base per gli aggiornamenti futuri.
- 2) un documento formato dalle tabelle di terapia empirica specifica per le singole patologie ed una tabella con i dosaggi dei farmaci consigliati nelle tabelle di terapia antibiotica empirica (nel paziente con normale funzione renale e con funzione renale ridotta); questo secondo documento è destinato all'uso pratico.

Diffusione del documento

Il documento sarà distribuito nei reparti di medicina, chirurgia generale e urologia e verrà discusso, a discrezione dei Direttori delle diverse S.C., durante riunioni di reparto cui parteciperà il Prof. De Rosa e altri componenti del gruppo di lavoro.

Variazioni sostanziali della versione 2016-2017 rispetto alle precedenti

- è stato inserito un capitolo sulla gestione dei pazienti con sospetta infezione da candida e sul trattamento della candidemia;
- è stato modificato il trattamento dei pazienti allergici a penicilline distinguendo tra “allergie gravi” e “allergie non gravi” con le conseguenti opzioni terapeutiche in modo da semplificare la scelta del farmaco;
- sono stati rimossi alcuni antibiotici non più in commercio (es. aztreonam);
- è stato differenziato il rischio di avere un “patogeno ospedaliero” da quello di avere un “patogeno ESBL+” o di avere un “MRSA”; questa distinzione dovrebbe migliorare l'identificazione dei pazienti che necessitano di un carbapenemico o di un farmaco anti-MRSA;
- è stato inserito un capitolo sui nuovi antibiotici.

NOTE PER GLI UTILIZZATORI

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 e i documenti che sono alla base di questo documento (Linee Guida, Sanford, John Hopkins, Up to Date). 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.

Discussione della letteratura Allergia a β -lattamici

Modifiche 2017

1) *Rispetto al documento del 2012 non vi sono sostanziali modifiche; in una recente revisione sistematica della letteratura riguardo l'uso dei carbapenemici in 838 pazienti con pregresse reazioni alla penicillina (reazioni IgE mediate provate, sospette o possibili) il 4.3% dei pazienti (36) ha avuto una qualsiasi reazione da ipersensibilità ai carbapenemici e il 2,3% (20) una possibile reazione IgE mediata – un solo caso era una reazione IgE mediata provata. Dei 295 pazienti con skin test positivi alla penicillina solo 1 (0,3%) ha avuto una reazione al carbapenemico (possibile IgE mediata) (Kula et al Clinical Infectious Diseases 2014;59:1113–22)*

2) *non è più disponibile AZTREONAM – di conseguenza sono state modificate tutte le terapie proposte nei “pazienti con allergia alla penicillina”. In particolare è stata aggiunta l'opzione di utilizzo della tigeciclina nei pazienti con infezione addominale*

Modifiche 2012

Rispetto al documento precedente sono state aggiunte anche le cefalosporine alle possibilità terapeutiche nei pazienti che riferiscono una storia di “allergia alla penicillina” (J Emerg Med 2012;42:612–620; Solensky R Penicillin-allergic patients:use of cephalosporin, carbanems, and monobactam. Up to Date dec 2012). Il capitolo è stato revisionato dal dr G Cadario

Allergia a penicilline:

Una storia di “allergia alla penicillina” può determinare importanti problemi per i pazienti precludendo l'utilizzo delle β -lattamine, una delle più importanti classi di antibiotici a disposizione dei clinici. Questo aspetto è critico per alcuni tipi di infezione come ad esempio la meningite – per la quale le alternative terapeutiche non sono altrettanto efficaci - e per il diffondersi di resistenze che hanno ridotto drasticamente l'efficacia di alcune classi di antibiotici (macrolidi e chinolonici).

L'allergia alle penicilline viene riportata da circa il 10% dei pazienti, ma di questi solo il 10-15% è realmente allergico alle penicilline.

Le reazioni allergiche possono essere:

1) IgE mediate: immediate (entro un'ora, di solito pochi minuti dall'ultima somministrazione) e sono caratterizzate da prurito, flushing, orticaria, angioedema, broncospasmo, edema laringeo, vomito/diarrea e ipotensione, variamente combinati fino allo shock anafilattico.

2) reazioni non IgE-mediate: ritardate (più di un'ora da ultima somministrazione, di solito dopo multiple somministrazioni) e sono prevalentemente sostenute da un meccanismo di sensibilizzazione T-linfocitario. Nella maggior parte dei casi si tratta di reazioni cutanee morbilliformi o maculopapulari, raramente reazioni cutanee severe e con coinvolgimento sistemico come la necrolisi epidermica tossica (TEN), la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la sindrome da ipersensibilità a farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), la pustolosi acuta generalizzata (AGEP).

NB. nei pazienti con reazioni ritardate severe da antibiotici β -lattamici non si eseguono test cutanei né challenge graduati e non è indicata la desensibilizzazione.

L'**anamnesi** di una reazione allergica è molto importante al fine di decidere quali farmaci possano essere utilizzati e deve considerare:

• “quando è avvenuta la reazione”: nel tempo si tende a perdere la sensibilizzazione IgE-mediata (se è stata dimostrata in passato): dopo 5 anni il 50% e dopo 10 anni l'80% dei pazienti si negativizza ai test allergologici; la sensibilizzazione T-linfocitaria (se evidenziata dalla positività delle ID ritardate e/o dal patch test positivo) invece tende a persistere negli anni

• i sintomi

• il timing della reazione rispetto alla somministrazione in molti casi permette di

differenziare fra le reazioni IgE mediate e quelle non IgE mediate (anamnesi spesso difficile e incompleta, soprattutto quando sono passati molti anni, e il cut-off di un'ora può non essere valido in assoluto soprattutto in caso di somministrazione per via orale)

- la dose e la via di somministrazione
- il trattamento ricevuto
- il successivo uso dello stesso antibiotico e/o di farmaci correlati e le eventuali reazioni.

Uso delle cefalosporine nei pazienti con allergia a penicilline: possono determinare reazioni da cross-reattività sia mediante sensibilizzazione ad anello β -lattamico sia verso i gruppi R delle catene laterali comuni. Le cefalosporine di prima e seconda generazione possono cross-reagire con le penicilline e devono essere evitate; le cefalosporine di terza e quarta generazione (ceftriaxone, ceftazidima, cefepima) sono quelle da prendere in considerazione in soggetti selezionati poiché raramente cross-reagiscono con le penicilline.

Comportamento suggerito nei pazienti con storia di pregressa reazione avversa a "penicilline":

- pazienti con test allergologici (SPT+ID+IgEs) per penicilline negativi: si possono utilizzare le cefalosporine di terza-quarta generazione
- pazienti con test allergologici (SPT+ID+IgEs) per penicilline positivi: utilizzare se possibile antibiotici **NON** β -lattamici. Solo in caso di stretta necessità si possono utilizzare le cefalosporine di terza-quarta generazione ma eventualmente previa effettuazione di test cutaneo e challenge graduale con la cefalosporina che si intende somministrare (in questo caso il consulto specialistico allergologico è indispensabile)
- test allergologici per penicilline non effettuati:
 1. si possono considerare a "**basso rischio**" soggetti con anamnesi di reazioni a penicilline avvenute > 10 anni fa e/o non IgE mediate (cioè senza 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 è molto basso e possono essere utilizzate
 2. In tutti gli altri casi (**non** "a basso rischio") la somministrazione di cefalosporine deve essere preceduta da test allergologici ed eventuale challenge graduale (in questo caso il consulto allergologico è indispensabile)

Uso dei carbapenemici nei pazienti allergici a penicilline: condividono un anello β -lattamico con le penicilline e possono quindi determinare reazioni da cross-reattività. Numerosi studi hanno dimostrato che il 99% dei pazienti con test allergologici positivi per una penicillina avrà test allergologici positivi per carbapenemici e ne tollererà l'uso (Atanoskovic-Marcovic M et al. Allergy 2008; 63:237-40; Romano A et al. Ann Internal Med 2007; 146:266-9; Romano A et al. N Engl J Med 2006; 354:2835; Atanoskovic-Marcovic M et al. A J Allergy Clin Immunol 2009; 124:167).

Nei pazienti con storia di pregressa reazione avversa a "penicilline" e

- test allergologici per penicilline negativi: si possono utilizzare i carbapenemici
- test allergologici per penicilline positivi: si possono utilizzare i carbapenemici previa effettuazione di test cutaneo e challenge graduale (in questo caso il consulto allergologico è indispensabile)
- test allergologici per penicilline non effettuati:
 1. si possono considerare a "**basso rischio**" soggetti con anamnesi di reazioni a penicilline avvenute > 10 anni fa e/o non IgE mediate (cioè senza 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 carbapenemici è molto basso e possono essere utilizzati.

2. in tutti gli altri casi (**non** “a basso rischio”) la somministrazione di carbapenemici deve essere preceduta da test allergologici ed eventuale challenge graduale (in questo caso il consulto allergologico è indispensabile)

Uso dei monobattami nei pazienti con allergia a penicillina (al momento non sono disponibili in Ospedale): l'unico componente di questa famiglia è l'aztreonam; non vi è cross-reattività tra penicilline e l'aztreonam e non vi sono state reazioni nei pazienti con test allergologici positivi trattati con aztreonam (Adkinson NF Jr Am J Med 1990 23; 88 (3C):12S-15S; Vega JM Allergy 1991; 46:196-202; Patriarca G et al. Int J Immunopathol Pharmacol 2008; 21:375-9). E' stata segnalata una cross-reattività isolata nei pazienti allergici a ceftazidime (analoga catena laterale R). I pazienti con storia di allergia alla penicillina possono utilizzare l'aztreonam in sicurezza.

Allergia a cefalosporine

I pazienti con reazione di tipo immediato alle cefalosporine e test allergologici positivi per la cefalosporina sospettata possono essere sensibilizzati ad almeno una penicillina nel 25% dei casi (in gran parte quelle con analoga catena laterale R); Il 3% può risultare positivo anche ai test con i carbapenemici (Romano A et al. J Allergy Clin Immunol 2010;126:994-9). Nel caso sia necessario utilizzare una cefalosporina differente, una penicillina o un carbapenemico viene pertanto consigliata una valutazione allergologica.

I pazienti con reazioni allergiche ritardate (non IgE mediate) non severe (cioè senza interessamento mucoso, febbre o altri sintomi sistemici) possono essere trattati con una penicillina o un carbapenemico.

Resistenze

Modifiche 2017:

I dati forniti dalla microbiologia del nostro ospedale permettono di evidenziare le resistenze dei batteri isolati da emocolture in PS e nei reparti; per avere un numero sufficiente di isolati i reparti vengono considerati in aggregato.

E' stato inserito un documento aggiuntivo con le resistenze nei reparti di medicina e chirurgia

Pazienti a rischio di infezioni con batteri resistenti

Modifiche 2017

Revisione dei criteri per meglio differenziare tra pazienti a rischio di infezione da batteri “ospedalieri” o da batteri MDR (ESBL+, ecc.) o da MRSA; tale differenza può avere delle implicazioni nella scelta della terapia antibiotica.

Revisione FdR per “MRSA”

Sono state utilizzate le indicazioni fornite da UptoDate, dalle linee guida dell'IDSA e dal documento del John Hopkins; i seguenti fattori di rischio sono stati inclusi per considerare l'aggiunta empirica di un farmaco anti-MRSA nei pazienti con sepsi grave/shock settico: 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

Revisione dei FdR per “batteri ospedalieri”:

La definizione del 2012 viene lievemente modificata per renderla più corretta:

Definizione 2017: “Acquisita in ospedale (> 5gg) o acquisita in comunità ma con Fattori di Rischio per patogeni ospedalieri: immunocompromissione, paziente con recente ricovero (ultimo mese), paziente con ricoveri frequenti”. In questi pazienti viene consigliato l'utilizzo empirico di piperacillina/tazobactam o cefepima invece di ampicillina/sulbactam o ceftriaxone.

Revisione dei FdR per batteri ESBL+:

Proposta 2017

La letteratura riguardo i fattori di rischio per ESBL è estremamente eterogenea e di qualità difforme (es. pochi studi prospettici) rendendo difficoltosa la valutazione dei fattori di rischio (Tricarichi et al Future Microbiol. 2012; 7: 1173–1189). I criteri 2012 erano, verosimilmente, troppo sensibili (es. generico ricovero >5 gg) con il rischio di determinare un sovrautilizzo di carbapenemici e, al contrario, non identificavano altre categorie a rischio (es portatori CV/pielostomie o pazienti provenienti da rianimazione). A seguito di queste considerazioni, e dell'epidemiologia locale della Città della Scienza e della Salute si propongono i seguenti criteri, da utilizzarsi da soli o in associazione, per consigliare l'uso empirico di un carbapenemico:

- *Paziente proveniente da reparto con elevata incidenza di infezione da ESBL+ (es. rianimazione)*
- *Pazienti con colonizzazione nota o pregressa infezione da ESBL+*
- *Uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro*
- *Pazienti portatori di devices (es. CV, pielostomie, drenaggi biliari, ecc) e frequenti infezioni/terapie antibiotiche*

Modifiche 2012

Rispetto al documento precedente è stata fatta una revisione della letteratura sulle “infezioni associate a cure sanitarie” (HCAI) dalla quale emerge la necessità di rivedere i criteri utilizzati per identificare questi pazienti per ridurre l'esposizione superflua a antibiotici a spettro molto allargato. Viene proposta l'abolizione della categoria “infezione associata a cure sanitarie” sostituita da una lista di fattori rischio che permetta di identificare i pazienti con un rischio aumentato di infezioni da batteri “ospedalieri” o multi resistenti.

Il mancato riconoscimento dei pazienti a rischio di avere un'infezione sostenuta da batteri resistenti o multiresistenti può determinare un trattamento iniziale non adeguato con un incremento di mortalità.

Il concetto di “infezioni associate a cure sanitarie” (HCAI) è emerso negli ultimi anni; la definizione di HCAI identifica una categoria di pazienti che contrae un'infezione in comunità ma che, a causa dei frequenti contatti con il sistema sanitario, ha un rischio aumentato di infezioni sostenute da batteri più simili a quelle acquisite in ospedale (Friedman ND, et al. Ann Intern Med 2002; 137:791–797). Una delle definizioni più utilizzate identifica questi pazienti se: **I**) provengono da una lungodegenza **II**) ricevono cure mediche domiciliari (medicazioni, terapia infusione, ecc) **III**) frequentano un ambulatorio di emodialisi **IV**) hanno avuto un ricovero in ospedale (>2 gg) negli ultimi 90 giorni (ATS/IDSA Am J Respir Crit Care Med 15-2-2005;171:388–416). Numerosi studi (perlopiù retrospettivi) hanno confermato la diversa microbiologia di queste infezioni, hanno dimostrato una mortalità intermedia tra quella in pazienti con infezioni comunitarie e con infezioni ospedaliere, con un trattamento empirico inappropriato più frequente in questi pazienti (Lopez et al Eur J Intern Med 2012). Nel 2005 le linee guida ATS/IDSA sul trattamento della polmonite (ATS/IDSA Am J Respir Crit Care Med 15-2-2005;171:388–416) hanno differenziato il trattamento dei pazienti con “polmonite associata a cure sanitarie” (HCAP) rispetto ai pazienti con CAP,

proponendo un trattamento analogo a quello dei pazienti con polmonite acquisita in ospedale.

Di fatto la definizione proposta ha ampliato enormemente il numero di pazienti da trattare con antibiotici ad ampio spettro (β -lattamici anti-pseudomonas + farmaci anti MRSA) e molti autori hanno iniziato ad esprimere preoccupazione sia per la qualità della letteratura alla base di questa classificazione sia per l'ampiezza della definizione di HCAI – non tutti i pazienti così identificati hanno il medesimo rischio di batteri multi-resistenti – che aumenta sia la pressione selettiva per lo sviluppo di resistenze, sia i costi (Brito V et al. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:316–25; Ewig S et al. *Lancet Infect Dis* 2010;10:279–87; Shorr AF et al. *Arch Intern Med* 2008;168:2205–10; Lopez et al *Eur J Intern Med* 2012; Yu VL *Lancet Infect Dis* 2011;11: 248–52).

I principali motivi di critica sono:

- 1) La qualità degli studi alla base di questa definizione non è elevata (quasi tutti sono retrospettivi, le analisi microbiologiche non sono standardizzate) e le definizioni di HCAI utilizzate variano da lavoro a lavoro (anche con l'inclusione dei pazienti immunocompromessi) rendendo gli stessi difficili da paragonare (Ewig S et al. *Lancet Infect Dis* 2010;10:279–87)
- 2) Non tutti gli studi confermano l'elevata frequenza di batteri resistenti nei pazienti con HCAP rispetto ai pazienti con CAP (Garcia-Vidal C et al. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1659–65; Chalmers JD et al. *Clin Infect Dis* 15-7-2011;53:107–13).
- 3) I pazienti con HCAP sono un gruppo estremamente eterogeneo ed i fattori di rischio che li definiscono non hanno tutti lo stesso peso (Ewig S et al. *Lancet Infect Dis* 2010;10:279–87): non tutti i pazienti residenti in casa di riposo sono a rischio di infezioni con batteri multiresistenti, così come non tutti i trattamenti domiciliari pongono i pazienti a rischio; al contrario l'infezione contratta dopo un recente ricovero aumenta la probabilità di infezione con batteri "ospedalieri". Una revisione degli studi finora pubblicati sulla HCAP (Brito V et al. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:316–25) ha evidenziato i seguenti fattori di rischio: 1) ricovero nei precedenti 3 mesi 2) utilizzo di antibiotici negli ultimi 3 mesi 3) immunosoppressione (farmaci – es. steroidi, trapianto di midollo o di organo solido, HIV, neutropenia, recente chemio o radioterapia?) 4) stato funzionale scaduto ($ADL \geq 14$) 5) polmonite severa
- 4) L'accuratezza diagnostica dei criteri per HCAP è bassa (sens 91%, spec 34%) (Shorr AF et al. *Clin Infect Dis* 2011; 54:193–8) e questo significa che un'elevata percentuale di pazienti è trattata inutilmente con antibiotici ad ampio spettro
- 5) Nessuno studio ha identificato una chiara correlazione tra un trattamento empirico inadeguato e l'aumento di mortalità nei pazienti con HCAI (Lopez et al *Eur J Intern Med* 2012). A questo proposito un recente studio ha evidenziato che il trattamento della HCAP secondo le linee guida ATS (β -lattamici anti pseudomonas + farmaci anti MRSA) non determina una riduzione di mortalità (Attridge RT et al. *Eur Respir J* 2011;38:878–87); anche i pazienti con batteriemia e fattori di rischio per HCAI, pur ricevendo un trattamento empirico congruo hanno, una mortalità più elevata (Kollef et al. *J Infect* 2011;62:130-5)
- 6) Lo stato funzionale, le comorbilità e l'età avanzata sembra siano i fattori più rilevanti che condizionano l'incremento di mortalità in questi pazienti. Inoltre, nei pazienti con HCAP, le condizioni su citate determinano un minor accesso a procedure diagnostiche o trattamenti più avanzati (broncoscopia, ICU) (Carratalà J et al. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1393–99)
- 7) I pazienti con HCAP hanno frequentemente una polmonite da aspirazione (Carratalà J et al. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1393–99)

Verosimilmente, come proposto da alcuni autori (Brito V et al. *Curr Opin Infect Dis* 2009), sarebbe più utile utilizzare dei fattori di rischio noti per incrementare il rischio di infezioni da batteri "ospedalieri" e/o multi resistenti piuttosto che creare nuove

categorie di pazienti.

Il documento di UptoDate identifica i seguenti fattori di rischio per batteri multiresistenti: 1) trattamento antibiotico negli ultimi 3 mesi 2) attuale ospedalizzazione >5 gg 3) elevata frequenza di antibiotico resistenza nella comunità o corsia 4) immunosoppressione 5) HCAI, facendo alcune osservazioni riguardo la definizione di HCAP e citando il lavoro di Brito. Un recente studio italiano ha confermato la capacità di alcuni fattori di rischio di identificare i pazienti con infezione da ESBL-KPC (Tumbarello M et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011;55:3485-90). Numerosi lavori hanno evidenziato come la lunghezza della degenza (>5-7 gg) e l'uso recente di antibiotici aumenti il rischio di infezioni con batteri resistenti (Seguin P et al. Clin Microbiol Infect 2006;12: 980-5; Patel N et al. J Antimicrob Chemoter 2011;66:1600-1608; Sereghanoglu K et al. Brazilian J Infect Dis 2009;13:403; Mac Adam H et al. International Journal of Antimicrobial Agents 2006;28:325–332)

Il gruppo di lavoro propone di utilizzare i seguenti fattori di rischio per identificare i pazienti a rischio di infezione sostenuta da batteri ospedalieri o multi resistenti:

- Frequenti ricoveri nell'ultimo anno
- Frequente utilizzo di antibiotici
- Immunosoppressione (farmaci – es. steroidi, trapianto di midollo o di organo solido, HIV, neutropenia, recente chemioterapia)
- Ricovero nell'ultimo mese
- Attuale ospedalizzazione superiore a 5-7 gg

Misure per ridurre l'insorgenza di resistenze (PS e reparti)

Modifiche 2017

*Per quanto riguarda l'uso dei chinolonici si deve segnalare il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente permanenti (muscoli, tendini, SNC, nervi e articolazioni) che di solito supera i benefici nelle infezioni meno gravi (IVU non complicate, bronchite acuta, sinusite); in questi casi l'uso dei chinolonici dovrebbe essere ristretto ai casi in cui non vi siano alternative (FDA Drug Safety Communication 12/5/2016 www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm) Nella versione 2017 l'uso dei chinolonici è ristretto ai soli pazienti con allergia alla penicillina. Sono state lievemente modificate le indicazioni all'uso empirico dei carbapenemici. E' stato inoltre preparato un **poster** basato sul "Start Smart then Focus" che riassume le più importanti attività di antimicrobial stewardship da tenere nei reparti*

Modifiche 2012. Capitolo non presente nella versione 2010; si è deciso di inserire un capitolo in cui fossero elencate una serie di misure utili per ridurre l'insorgenza di resistenze. Alcune misure erano presenti nel documento precedente.

- **misure di controllo delle infezioni:** l'implementazione delle misure di isolamento dei pazienti con infezione da MDR, il lavaggio mani, la corretta gestione dei CVC e dei CV, la rimozione dei cateteri inutili potrebbero prevenire il 30% delle infezioni nosocomiali
- **segnalare terapie antibiotiche ed esiti colturali sulla lettera di dimissione:** la conoscenza delle molecole antibiotiche utilizzate in un recente ricovero e la sensibilità degli isolati (in particolare in caso di batteri multi resistenti) permette una successiva scelta antibiotica razionale ed evita sia l'utilizzo di molecole a spettro troppo ampio che l'inizio di terapie antibiotiche inefficaci
- **limitare l'utilizzo empirico dei carbapenemici.** Il costante incremento della prevalenza di enterobatteriacee ESBL ha determinato un incremento di utilizzo dei carbapenemici. L'incremento del consumo di carbapenemici si è associato all'incremento di produzione di carbapenemasi tra le enterobatteriacee con la conseguente necessità di ottimizzare il loro utilizzo. L'utilizzo empirico (in assenza di dati microbiologici) dovrebbe essere

limitato a: a) casi di infezione grave (sepsi severa, shock settico, insufficienza respiratoria) acquisita in ospedale in pazienti con FdR per batteri MDR o che siano stati recentemente trattati con cefepima, ceftazidima o piperacillina/tazobactam b) provenienti da reparti con elevata incidenza di MDR – es rianimazione, c) colonizzati o recente infezione con MDR, d) portatori di pielostomie, ecc.

▪ **limitare l'utilizzo dei chinolonici.** L'uso dei chinolonici è associato a: 1) aumento del rischio da batteri gram negativi produttori di ESBL 2) aumento del rischio di infezioni da batteri gram negativi resistenti ai chinolonici (compreso *P aeruginosas*) 3) colonizzazione o infezione da MRSA 4) aumento rischio di infezione da *C. difficile*. Le resistenze ai chinolonici aumentano con l'età e nelle pazienti che hanno utilizzato chinolonici negli ultimi 90 giorni (soprattutto nell'ultimo mese) (Gagliotti et al. 2007 Clinical Microbiology and Infection;13:328-31). Nel nostro ospedale, le resistenze di *E. coli* alla ciprofloxacina e levofloxacina sono elevate (33% in PS medicina, 40% circa nei reparti di medicina e chirurgia). Al contrario, sempre nel nostro ospedale, le urocolture dei pazienti ambulatoriali evidenziano nei pazienti con età <60 anni resistenze <20%. L'uso empirico dovrebbe essere limitato a: a) pazienti con infezione delle vie urinarie, escluse le cistiti, senza fattori di rischio per resistenze ai chinolonici (pazienti con età inferiore a 60 anni, senza recente ospedalizzazione o uso di chinolonici) b) in terapia combinata con un β -lattamico quando non può essere utilizzato un aminoglicoside c) nei pazienti allergici ai β -lattamici d) evitarne l'utilizzo nei casi di cistite. Il gruppo ha deciso di utilizzare una scheda motivata per la richiesta dei chinolonici.

▪ **limitare uso delle cefalosporine a largo spettro (ceftriaxone, cefotaxima, cefepima, ceftazidima).** L'uso delle cefalosporine è associato a: 1) isolamento di enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE) 2) comparsa di ceppi di enterobatteriacee produttrici di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e *Acinetobacter* resistente ai β -lattamici 3) infezione da *C difficile*. Tra le cefalosporine di III e IV generazione, la cefepima è quella che sembra indurre meno resistenze (Owens RC Clinical Infectious Diseases 2006; 42:S173–81).

▪ **ridurre la durata delle terapie antibiotiche.** Prolungare le terapie non modifica la risposta clinica e aumenta il rischio di insorgenza di resistenze. Nella maggior parte dei pazienti una terapia antibiotica di 8 giorni è sufficiente. Vi sono una serie di eccezioni in cui è necessaria una terapia antimicrobica prolungata, es. endocardite batterica, osteomielite, alcune infezioni dei tessuti molli, l'ascesso polmonare, l'ascesso renale, la meningite batterica e la pielonefrite ascessualizzata. La decisione di sospendere la terapia antibiotica è basata sul tipo di infezione e sui dati clinici (temperatura, frequenza, PAO, condizioni generali); un ulteriore supporto decisionale è fornito dal dosaggio della **procalcitonina** all'inizio della terapia antibiotica e dopo 5 e 7 giorni di trattamento: si può considerare la sospensione della terapia antibiotica sulla base dei dati clinici e se la procalcitonina dopo 5 e 7 giorni è inferiore a 0,25 – 0,50 o si è ridotta dell'80-90% (Nobre et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:498–505; Bouadma L et al. PRORATA trial. Lancet. 2010;375:463-474; Brunkhorst FM et al. JAMA. 2012;307:doi:10.1001/jama.2012.5833; Schuetz P et al Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD007498).

▪ **semplificazione terapeutica (de-escalation):** la semplificazione della terapia empirica quando pervengono i risultati microbiologici (emocolture, urocolture, colturali intraoperatori, pus/essudati) permette di eliminare antibiotici ridondanti (es. terapia empirica con vancomicina e meropenem, emocolture positive per MRSA -> sospensione del meropenem), o di utilizzare alternative con uno spettro più ristretto (es terapia empirica con piperacillina/tazobactam: emocolture positive per *E coli* sensibile a ampicillina/sulbactam -> modificare terapia antibiotica). In questo modo è possibile ridurre l'esposizione agli antibiotici e quindi le resistenze (e i costi) (IDSA Antimicrobial Stewardship Guidelines. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:159–77)

▪ **In PS limitare l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro.** Le terapie iniziate in PS vengono poi continuate nei reparti e diventa difficile, dopo 2-3 dosi di antibiotico, modificare la terapia. La decisione di iniziare una terapia antibiotica ad ampio spettro

deve considerare sia il rischio di batteri resistenti sia le condizioni del paziente. Dovrebbe pertanto essere limitata 1) ai pazienti con fattori di rischio per batteri resistenti 2) ai pazienti con infezioni molto gravi (es polmonite con insufficienza respiratoria, shock settico).

Somministrazione per infusione continua

Gli antibiotici possono essere classificati in antibiotici concentrazione dipendenti, la cui attività è massimizzata da picchi elevati (es. fluorochinoloni, aminoglicosidi) e in antibiotici con attività tempo-dipendente, la cui attività è massimizzata da prolungati periodi in cui la concentrazione dell'antibiotico è superiore alla MIC. Quest'ultimo gruppo di antibiotici (beta-lattamici, vancomicina) teoricamente può avvantaggiarsi dall'infusione continua dell'antibiotico che permette di mantenere una concentrazione adeguata sopra la MIC. Pur essendoci un razionale forte alla base di questo metodo di somministrazione, la sua efficacia è ancora dibattuta: due RS basate su RCT non ne hanno dimostrata l'efficacia (BMC Infect Dis 2011;11:181; Crit Care Med 2009; 37:2071–2078) mentre una recente RS di studi prevalentemente osservazionali, con pazienti più gravi (Clin Infect Dis 2012;56:272-82) ha evidenziato una riduzione di mortalità più spiccata nei pazienti con polmonite. Alternativamente all'infusione continua è stata proposta l'infusione prolungata (ogni singola dose viene infusa per 3-4 ore) (File TM, Bartlett GJ. Uptodate dicembre 2012), con lo stesso razionale. Quest'ultima opzione ha il vantaggio di "aggirare" i problemi di stabilità di alcuni antibiotici.

Nei pazienti con infezioni gravi o sostenute da batteri con ridotta sensibilità può essere considerata l'infusione prolungata limitatamente ai seguenti antibiotici:

piperacillina/tazobactam 4,5 g infusi in 3 ore/ 6 ore – cefepime 2 g infusi in 3 ore/ 8 ore – meropenem 1-2 g infusi in 3 ore/ 8 ore.

Passaggio precoce alla terapia antibiotica per OS

Una delle possibilità per ottimizzare l'uso degli antibiotici nei pazienti ricoverati è il passaggio rapido dalla terapia endovenosa a quella orale (IDSA Antimicrobial Stewardship Guidelines. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:159–77). Questo comportamento determina numerosi vantaggi tra cui la riduzione delle infezioni catetere-correlate, riduzione della degenza media, riduzione dei costi (i farmaci per os costano meno di quelli endovenosi), ed una riduzione del carico di lavoro infermieristico. Il momento ideale per lo switch è tra il 2° ed il 4° giorno quando, pervenuti i risultati dei colturali ed essendo passato un periodo di tempo adeguato, è possibile rivalutare il caso; i vantaggi e la sicurezza sono stati valutati in alcuni studi condotti su pazienti ricoverati (Sevinç F et al. J Antimicrobial Chemot 1999, 43:601-6; Mertz D et al. J Antimicrobial Chemot 2009, 64:188-199; McLaughlin C et al. Q J Med 2005; 98:745:752; Athanassa Z et al. Drugs. 2008;68:2469-81). Vi è un generale accordo su come eseguire il passaggio in modo sicuro (Thorax 2009;64(Suppl III):iii1–iii55):

- 1) esiste un farmaco con uno spettro analogo (anche di classe diversa, es da ceftriaxone a levofloxacina),
- 2) il paziente sta migliorando clinicamente e migliorano i segni di infezione (febbre, PCR, conta bianchi),
- 3) il paziente è stabile emodinamicamente,
- 4) il paziente può assumere i farmaci per os,
- 5) il paziente ha un tratto gastrointestinale funzionante.

Alcune note: **I)** Il passaggio alla terapia per os **non deve** essere preso in considerazione nei seguenti casi: endocardite, meningite, infezioni necrotizzanti dei tessuti molli **II)** si consiglia la valutazione infettivologica nei seguenti casi: artrite settica, osteomielite, infezione di protesi, ascesso/empiema **III)** prestare attenzione ai pazienti che eseguono terapie EV a spettro molto ampio (carbapenemici, ecc) in cui può essere difficile scegliere un trattamento per os adeguato

Vie Respiratorie

Modifiche 2017: rispetto alla versione 2012 ci sono alcune modifiche:

- 1) è stata modificata la struttura del capitolo dividendo chiaramente tra CAP e HAP; sono state aggiunte delle note riguardo l'uso di certi antibiotici (es ceftobiprololo, linezolid)
- 2) la frequenza di polmonite da MRSA acquisita in comunità è estremamente rara; in un recente studio (Self et al. CID may 2016) era inferiore a 1% e non vi erano caratteristiche cliniche/radiologiche in grado di differenziare la CAP da MRSA dalle altre eziologie ad eccezione della gravità (ricovero in ICU) – si aggiunge una nota sull'aggiunta della terapia anti-MRSA
- 3) modificata la HAP come da indicazioni delle LG IDSA 2016 (Kalil et al. CID 2016);
- 4) nel passaggio dalla terapia ev a quella per os nella polmonite comunitaria, oltre ad amoxicillina/ac clavulanico e levofloxacina, è stata aggiunta anche la possibilità di utilizzare una cefalosporina orale (cefixima) (Ramirez et al. Arch Intern Med. 1995;155(12):1273-1276).

Modifiche 2012: rispetto alla versione 2010 sono state apportate le seguenti modifiche: 1) aggiunte le indicazioni terapeutiche per i pazienti con CAP dimessi da PS, 2) suddivisa la CAP nelle forme non gravi ed in quelle gravi 2) nelle forme gravi si è inserita la classe di pazienti con fattori di rischio per batteri multi resistenti (nel paziente più grave la terapia deve essere appropriata da subito) 3) è stata eliminata la categoria HCAP (vedi capitolo "Identificazione dei pazienti a rischio di infezioni con batteri resistenti") 4) seguendo le più recenti indicazioni della letteratura viene proposta una riduzione della durata (anche per la polmonite nosocomiale) che permette di ridurre l'insorgenza di batteri resistenti 5) per quanto riguarda la polmonite acquisita in ospedale, rispetto al documento del 2010, si è a) introdotta una categoria a basso rischio (vedi linee guida ATS/IDSA e linee guida della British Society Antimicrobial Therapy) b) introdotta una categoria a rischio più elevato (clinica + fattori di rischio per MDR) in cui utilizzare i carbapenemici in prima scelta c) sulla base di studi recenti che hanno evidenziato un esito sovrapponibile e un aumento di effetti collaterali, l'uso della doppia terapia (β -lattamico + aminoglicoside o chinolonico) non è più obbligatorio

Polmonite comunitaria

L'agente eziologico più frequente rimane lo *S. pneumoniae* seguito da *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* e i virus (i più frequenti sono i virus influenzali A e B); meno frequenti sono *H. influenzae* e *L. pneumophila* – quest'ultima e *S. aureus* diventano più frequenti nei pazienti ricoverati in terapia intensiva. Si sono seguite le linee guida prodotte dalla IDSA/ATS (Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72) e dalla British Thorax Society (Thorax 2009; 64: iii1-iii55) con alcune minime differenze. Nel nostro ospedale lo *S pneumoniae* è resistente ai macrolidi nel 40% dei casi (dati paragonabili a quelli di ECDC e Micronet); sulla base di questi dati si è deciso di non utilizzare i macrolidi come unico trattamento. Per quanto riguarda la durata del trattamento si sono seguite le indicazioni del documento BTS. Rispetto ai due documenti citati, viene proposta l'aggiunta di uno schema terapeutico per i pazienti con condizioni cliniche più gravi e con fattori di rischio per batteri resistenti o nosocomiali (vedi capitolo "Identificazione dei pazienti a rischio di infezioni con batteri resistenti"). Il rationale di questa scelta è quello di assicurare un trattamento antibiotico corretto nei pazienti critici, cioè quelli in cui un errore terapeutico iniziale potrebbe essere fatale. Sono state aggiunte due note per modificare il trattamento in base al rischio di infezione da *P. aeruginosas* e da *S. aureus*; la copertura per i ceppi MRSA e CA-MRSA è anche consigliata, per i pazienti più gravi, dal documento dell'IDSA (Liu C et al Clinical Infectious Diseases 2011;52:1–38).

Polmonite in pazienti ambulatoriali con contatti con il sistema sanitario

("Health Care Associated Pneumonia" - HCAP)

Vedi capitolo "Identificazione dei pazienti a rischio di infezioni con batteri resistenti"

Polmonite Ospedaliera (HAP)

Le linee guida della British Society for Antimicrobial Therapy (Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008; 62:5-34) e le linee guida dell'American Thorax Society e dell'IDSA (Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416) sono state utilizzate come base per le raccomandazioni. Nella versione 2010, per semplificare la scelta terapeutica, si era deciso di adottare un unico schema terapeutico attivo anche nei confronti dei batteri MDR. Nella versione 2012 si è deciso di differenziare i pazienti con polmonite acquisita in ospedale secondo il rischio di infezione da batteri nosocomiali come proposto dalle due linee guida. La **durata della degenza** determina un allargamento dello spettro dei batteri e del rischio di MDR; i pazienti che contraggono la polmonite precocemente (<5-7 giorni dal ricovero) hanno di solito un'eziologia analoga alla polmonite comunitaria e ambedue i documenti raccomandano, in assenza di recente terapia antibiotica o fattori di rischio per batteri nosocomiali o MDR, un trattamento con una cefalosporina, ampicillina/sulbactam o levofloxacina. Nel nostro documento si è deciso di riservare il chinolonico per i pazienti allergici ai β -lattamici. I pazienti che sviluppano la polmonite tardivamente (> 5 gg) o hanno altri fattori di rischio per batteri nosocomiali o MDR hanno uno spettro di patogeni allargato che comprende enterobatteriacee, pseudomonas, stafilococchi, streptococchi, haemophilus. Per questi pazienti le linee guida ATS/IDSA raccomandano l'uso di antimicrobici con spettro allargato (β -lattamico anti-pseudomonas + aminoglicoside o chinolonico + anti-MRSA). Le linee guida inglesi raccomandano di scegliere la terapia empirica basandosi sugli isolati più frequentemente responsabili tenendo conto dei pattern di sensibilità, sulle condizioni del paziente e sulle recenti terapie antibiotiche. Non abbiamo dati sull'eziologia della HAP nei reparti di medicina e chirurgia del nostro ospedale pertanto ci siamo basati sulle eziologie riportate nelle due linee guida. I dati di sensibilità indicano che sia le cefalosporine (ceftazidima e cefepima) che la piperacillina/tazobactam possono costituire una scelta appropriata; tra cefepima e ceftazidima si è scelto la prima per la sua azione contro gli streptococchi e per la minor capacità di indurre ESBL. Per i pazienti più gravi (insufficienza respiratoria/shock) soprattutto se recentemente trattati con antibiotici si propone l'uso di un trattamento che garantisca la copertura nei confronti di ceppi produttori di ESBL (più il paziente è grave minori sono le possibilità di modificare la terapia).

Alcuni recenti dati di letteratura (discussi in: File TM et al. Treatment of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults Uptodate, april 2012) hanno messo in discussione la **terapia di associazione** (β -lattamico + aminoglicoside) nella HAP, in quanto non si modifica l'esito e si aumenta il rischio di tossicità; anche il Sanford consiglia l'uso di un singolo antibiotico e riserva l'uso della doppia terapia solo in caso di sospetta infezione da *P. aeruginosa*. Nella versione 2012 del nostro documento abbiamo deciso di lasciare la scelta al medico curante (il secondo farmaco è indicato con \pm).

Nei pazienti con polmonite acquisita in ospedale, l'**infezione con stafilococchi** si verifica con una percentuale variabile compresa tra il 2-20% nei pazienti non ventilati (Weber DJ et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:825-31; Carratala J et al. Arch Intern Med. 2007;167:1393-9). La vancomicina, a causa della scarsa penetrazione nel tessuto polmonare, non è il farmaco ottimale; tuttavia due revisioni sistematiche (Kalil AC et al. Crit Care Med 2010; 38:1802-8; Walkey AJ et al. Chest 2011; 139:1148-55) non hanno evidenziato differenze cliniche o microbiologiche rispetto al linezolid (che rispetto alla vancomicina ha un'ottima penetrazione nel tessuto polmonare). Un recente RCT (448 pz con HAP/VAP da MRSA randomizzati a vancomicina 15 mg/kg/12h o linezolid 600 mg/12h) ha dimostrato un miglior esito clinico e microbiologico nei pazienti trattati con linezolid rispetto ai pazienti trattati con vancomicina senza, tuttavia, differenze di mortalità a 28 e 60 giorni (Wunderink RG et al. Chest 2003;124:1789-97; studio di non inferiorità). In attesa di ulteriori dati si è deciso di seguire le LG ATS/IDSA (Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416) che lasciano la

possibilità di scegliere tra i due antibiotici, preferendo il linezolid in caso di insufficienza renale o di fallimento terapeutico. Anche le LG IDSA sul trattamento dell'infezione da MRSA (Liu et al Clinical Infectious Diseases 2011;52:1–38) hanno una posizione analoga.

Per quanto riguarda la **durata della terapia**, una recente revisione sistematica della letteratura (8 RCT, 1700 pz con VAP) (Cochrane Database Syst Rev. 2011;10:CD007577) ha evidenziato che un trattamento antibiotico di 7-8 gg rispetto ad un trattamento di 10-15 gg riduce significativamente le recidive di polmonite da batteri multi resistenti senza conseguenze per il paziente. Una durata più lunga (10-15 giorni) deve essere utilizzata nei pazienti con infezione da batteri Gram negativi non fermentanti (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*) in quanto il rischio di recidive è più elevato (Cochrane Database Syst Rev. 2011;10:CD007577).

Bronchite Cronica con Riacutizzazione

Modifiche 2017: nessuna differenza

Modifiche 2012: *nessuna modifica*

Si sono seguite le LG Gold che dividono i pazienti in 3 classi di gravità cui corrisponde una crescente probabilità di avere come agente eziologico lo *Pseudomonas*.

Ascesso Polmonare

Modifiche 2017

Sono state apportate alcune modifiche tra cui l'eliminazione dell'uso della vancomicina e l'eliminazione del metronidazolo. A differenza dell'addome, il metronidazolo ha un elevato numero di fallimenti terapeutici nelle infezioni polmonari sostenute dagli anaerobi; verosimilmente ciò è dovuto alla mancanza di attività nei confronti degli streptococchi microaerofilici e aerobi (Bartlett Anaerobe 2012;18:235-239)

Modifiche 2012: *nessuna modifica*

La maggior parte degli ascessi polmonari sono una complicanza di una polmonite da aspirazione e sono causati da batteri normalmente presenti a livello del cavo orale ed in particolare delle sacche gengivali; i pazienti predisposti all'aspirazione sono quelli con disfagia o compromissione del livello di coscienza (alcolismo, tossicodipendenza, anestesia, ecc). I batteri che più frequentemente determinano ascessi polmonari sono quelli che risiedono a livello delle sacche gengivali (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides spp* (escluso *B. fragilis*), e *Fusobacterium spp*). Più raramente è provocato da altri batteri quali *K pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*. La frequenza di batteri gram negativi è più elevata nei lavori più recenti (Allewelt et al. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 163–170; Ott et al. Infection 2008; 36: 23–30). L'ascesso polmonare non viene trattato dalle LG IDSA; UptoDate raccomanda l'uso della clindamicina; il Sanford, sulla base di uno studio fatto a Taiwan che ha riscontrato un'elevata prevalenza di *Klebsiella pneumoniae*, raccomanda l'uso della piperacillina/tazobactam (da notare che a Taiwan è stata riscontrata un'elevata prevalenza di infezioni da *K pneumoniae* anche in altre sedi); un'altra possibilità terapeutica è costituita da ampicillina/sulbactam che si è dimostrata efficace quanto la clindamicina +/- cefalosporina (Allewelt M et al. Clin Microbiol Infect. Feb 2004;10(2):163-70). Il J Hopkins consiglia clindamicina o ampicillina/sulbactam. Il gruppo di lavoro ha deciso di consigliare l'uso empirico dell'ampicillina/sulbactam, riservando l'uso della piperacillina/tazobactam quei pazienti con una più elevata probabilità di essere colonizzati con gram negativi.

Empiema

Modifiche 2012: *è stata aggiornata la bibliografia; sono state pubblicate le LG BTS nel 2010 (Davies et al. Thorax 2010;65:ii41-53) che peraltro non danno indicazioni differenti dal nostro documento. Viene inoltre discusso l'uso dei fibrinolitici.*

Nel 40% delle polmoniti si sviluppa un versamento pleurico; di solito sono di modesta entità e si risolvono con la terapia antibiotica; tuttavia, se i batteri invadono lo spazio

pleurico, si può verificare un versamento complicato o un empiema. I batteri implicati solitamente sono i medesimi delle polmoniti; in considerazione dell'indolenza delle polmoniti *ab ingestis*, spesso i batteri passano nel cavo pleurico prima che venga istituita una terapia antibiotica – questo spiegherebbe la frequenza di empiemi da batteri anaerobi. Nei pazienti con empiema acquisito in comunità, nel 50% sono implicati streptococchi e nel 20% dei casi anaerobi; nelle infezioni acquisite in ospedale il 35% dei casi sono *S aureus* (2/3 MRSA), enterobatteriacee nel 20% e anaerobi nel 8% (Davies et al. Thorax 2010;65:ii41-53). Per questo motivo le LG BTS raccomandano l'uso empirico di farmaci anti-MRSA nei pazienti con infezione acquisita in ospedale. Vengono pertanto consigliati antibiotici che coprano sia gli anaerobi che i batteri responsabili delle polmoniti; UptoDate consiglia l'uso di clindamicina, penicilline a spettro esteso (amp/sulb, pip/taz) o carbapenemici; il sito del J Hopkins consiglia, in prima scelta, la piperacillina/tazobactam o l'imipenem; il Sanford consiglia, in prima scelta, l'associazione Clindamicina+Ceftriaxone. Le linee guida della BTS raccomandano l'uso di cefuroxime e metronidazolo (comunità acquired) o piperacillina/tazobactam (hospital acquired). Il gruppo di lavoro ha deciso di consigliare l'uso dell'ampicillina/sulbactam e, nei pazienti con fattori di rischio per batteri nosocomiali o resistenti, la piperacillina/tazobactam; in questi ultimi viene anche consigliato l'uso di farmaci anti-MRSA.

La **toracentesi** dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti (tranne che in quelli con versamento libero < 1cm in decubito laterale); la decisione di posizionare il drenaggio pleurico, secondo il documento dell'ACCP, dovrebbe essere considerato nei pazienti con versamenti voluminosi, pus, ispessimento pleurico, sepiementazioni, pH< 7.20 o glicemia <60 (CHEST 2000, 18:1158–1171); analoga posizione hanno le linee guida della BTS (Davies et al. Thorax 2010;65:ii41-53).

L'uso dei **fibrinolitici intrapleurici** per facilitare il drenaggio dell'empiema è sempre stato controverso e i risultati di due recenti revisioni sistematiche (Janda S et al. Chest 2012; Cameron et al Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD002312) confermano questa incertezza. Un recente RCT (Rahman NM et al. N Engl J Med 2011; 365:518-26) – MIST2 - non inserito nelle due revisioni sistemiche ha evidenziato che un fibrinolitico (rTPA) associato alla DNAsi determina un miglioramento clinico significativo. Il documento di Uptodate consiglia l'uso di 10 mg dir TPA e 5 mg di desossiribonucleasi (DNasi) due volte al giorno per 3 giorni sulla base dello studio citato (Strange C. Parapneumonic effusion and empyema in adults. Uptodate 12.0, aprile 2012)

Approccio al paziente con sospetta infezione da Candida in Medicina Interna

Capitolo inserito nella versione 2017

Il capitolo è basato sulle linee guida dell'IDSA (Pappas PG et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62:e1-50) e sul documento di consenso italiano (Scudeller L et al. MEDical wards Invasive Candidiasis ALgorithms (MEDICAL): Consensus proposal for management. Eur J Intern Med. 2016;34:45-53). Le infezioni invasive da *Candida spp* stanno diventando una causa frequente anche nei pazienti non neutropenici, nei reparti di terapia intensiva, nei reparti di chirurgia e nei reparti di medicina. Nei reparti di medicina generale, le candidi possono anche rappresentare la IV° causa di batteriemia. Nonostante i fattori di rischio per candidemia siano molto frequenti nei pazienti ricoverati nei reparti di medicina (presenza di CVC o PICC, NPT, immunocompromissione, uso prolungato di terapie antibiotiche, dialisi, terapie antibiotiche precedenti), nel nostro ospedale il numero di candidemie nei singoli reparti di medicina si aggira intorno ai 2-4 isolati per anno. Nel nostro ospedale, nell'area medica, le candidi non albicans rappresentano il 40% dei ceppi isolati; nell'area chirurgica rappresentano il 50%.

La candidemia è associata ad una mortalità attribuibile del 40-50% che aumenta fino al

90% in caso di shock settico, peraltro rara evenienza nei reparti di medicina. Numerosi dati hanno dimostrato che la mortalità è strettamente legata sia al *timing* di inizio della terapia che al controllo della fonte di infezione; una precoce ed appropriata terapia antifungina e un appropriato “*source control*” (es. drenaggio raccolta, rimozione CVC) sono richiesti per un significativo abbassamento della mortalità.

Le echinocandine sono diventate il farmaco di scelta per la maggior parte di episodi di candidemia e candidiasi invasiva con l’eccezione delle infezioni interessanti il SNC, l’occhio e le vie urinarie; questa preferenza è dovuta al profilo di sicurezza di questi farmaci, all’attività fungicida precoce, ad un trend indicante un miglior esito con questi farmaci ed all’aumento di ceppi resistenti agli azoli. Tuttavia, la scelta delle echinocandine in medicina interna va attentamente ragionata sulla base di una complessità di fattori di rischio, probabilità diagnostiche, timing terapeutico, efficacia, costo e semplificazione

Nei pazienti con **candidemia** le LG dell’IDSA raccomandano come trattamento di prima linea una echinocandina (caspofungina, anidalfungina o micafungina); in casi selezionati (pazienti non critici e a basso rischio di essere infetti con un ceppo resistente a fluconazolo – es. pazienti non in profilassi con azoli) può essere utilizzato il fluconazolo. Il documento raccomanda anche la transizione a fluconazolo (nei primi 5-7 giorni) nei pazienti stabili che hanno isolati sensibili. Il documento di consenso italiano ha una posizione analoga

L’elevata mortalità della candidemia e l’importanza di un inizio precoce della terapia hanno determinato, soprattutto nei reparti di terapia intensiva, un progressivo incremento dell’utilizzo empirico della terapia antimicotica nelle sepsi intra-ospedaliere. Il rischio di questo approccio, considerando che le candidemie si verificano raramente (2 episodi ogni 1000 ricoveri, circa), è quello di trattare inutilmente la maggior parte dei pazienti. Pochi RCT hanno valutato l’efficacia di questo approccio; solo recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio EMPIRICUS, svoltosi in 19 terapie intensive francesi. Lo studio si proponeva di determinare se, in 260 pazienti con sepsi grave non neutropenici e non trapiantati con almeno un sito di colonizzazione positivo per *Candida spp*, 14 giorni di trattamento empirico (senza dimostrazione di infezione fungina) con micafungina determinasse un incremento della sopravvivenza a 28 giorni (Timsit J-F, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure: the EMPIRICUS randomized clinical trial. JAMA. doi:10.1001/jama.2016.14655). Lo studio, pur evidenziando una riduzione delle infezioni fungine nel gruppo micafungina, non ha dimostrato una riduzione della mortalità a 28 giorni. I dati di questo studio, e di quelli precedentemente pubblicati, dimostrano che l’uso empirico della terapia antimicotica non riduce la mortalità e un editoriale definisce la terapia empirica come un altro esempio di “*less is more*” (Siddharthan T et al. Empirical Antifungal Therapy in Critically Ill Patients With Sepsis Another Case of Less Is More in the ICU. JAMA 316;15:1549-1550).

Le linee guida IDSA raccomandano di considerare la **terapia antifungina empirica** nei pazienti critici con fattori di rischio per candidiasi invasiva e senza altre cause note di febbre basandosi sulla valutazione dei fattori di rischio, markers surrogati di infezione e o dati colturali. La terapia empirica, nei pazienti con fattori di rischio di cui sopra, dovrebbe essere iniziata prontamente nei pazienti con shock settico. Il documento di Consensus italiano MEDICAL, nei pazienti con fattori di rischio e sepsi, secondo le definizioni basate sulla SIRS, considerano come “appropriata” “nessuna terapia empirica” o l’uso empirico del fluconazolo, anche rimandando in questa categoria di pazienti l’utilizzo dell’antifungino sulla base dei risultati degli esami microbiologici. Al contrario, nei pazienti con sepsi grave e ≥ 2 fattori di rischio per candidemia viene considerata come “appropriata” la terapia empirica con echinocandine.

Il gruppo di lavoro ha quindi deciso di consigliare l’uso del fluconazolo o di una echinocandina nei pazienti con candidemia; per quanto riguarda la terapia empirica, solo nei pazienti con sepsi grave e ≥ 2 fattori di rischio viene consigliata la terapia con fluconazolo o echinocandina, specialmente se portatori di CVC o protesi vascolari o in

altra sede. Tuttavia, nei pazienti internistici con “sepsi” (SIRS + focolaio di infezione sospetto) il documento Medi-cal, tenendo in doverosa considerazione gli elementi epidemiologici, l’incertezza diagnostica e riguardo gli eventuali benefici, riporta anche lo stand-by terapeutico mentre si aspettano i risultati degli esami microbiologici, rimandando a 24-72 ore una rivalutazione sull’opportunità di inserire una terapia antifungina.

Infezioni Sistemiche

Modifiche 2017: rispetto al 2012 è stata data una nuova definizione di sepsi (Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis3) *JAMA*. 2016;315(8):801-810); il gruppo di lavoro, per il momento, ha deciso di mantenere quella standard. E’ stato pubblicato l’update delle linee guida della Survival Sepsis Campaign (Rodhes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 *Crit Care Med*. 2017;45:486-552); per quanto riguarda la terapia antibiotica empirica viene fatta una raccomandazione riguardo la terapia di combinazione, cioè l'utilizzo di 2 diverse classi di antibiotici per coprire un singolo patogeno sensibile a entrambi gli agenti. La terapia di combinazione non è raccomandata per il trattamento di routine della sepsi e della sepsi grave (anche nei pazienti neutropenici), ma esclusivamente nei pazienti con shock settico. Il rationale per questa raccomandazione è basato sulla frequenza crescente di patogeni resistenti agli agenti antimicrobici e che combinazioni di farmaci differenti riducano la probabilità di una copertura inadeguata. Diversi studi osservazionali hanno suggerito un beneficio con la terapia di combinazione empirica nei pazienti ad alto rischio ma non in quelli a basso rischio. La terapia di combinazione deve essere sospesa rapidamente qualora si osservi un miglioramento clinico, sia quando sia basata su un antibiogramma che nei casi con colture negative.

Modifiche 2012: *rispetto al lavoro del 2010 è stata rivista la terapia delle infezioni nei pazienti neutropenici. Sono state valutate le linee guida del IDSA (Freifeld AG et al. 2010 update by the IDSA. CID 2011;52:e56-93, del NCCN (versione 1-2012), del NICE (Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients – NICE sept 2012), il documento australiano (Tam CS et al. Australian Consensus Guidelines Intern Medicine J 2011;41:90-111), dell’ESMO (de Naurois J et al. Ann Oncol 2010;21:v252-6), e l’update del 2009 (ECIL 3) delle linee guida sulla terapia antifungina.*

Sepsi nel paziente neutropenico

I pazienti neoplastici trattati con farmaci antineoplastici citotossici tali da indurre una riduzione della mielopoiesi e alterazioni della mucosa gastrointestinale sono a rischio di infezioni invasive. In questi pazienti, che presentano un’alterazione della reazione infiammatoria, la febbre può essere l’unico segno di un’infezione in corso. Circa il 25% dei pazienti neutropenici con febbre ha una batteriemia, nel 57% di questi si isola un gram positivo, nel 34% un gram negativo e nel 9% dei casi la batteriemia è polimicrobica; la mortalità è nettamente superiore nei pazienti con batteriemia da gram negativi (18% vs 5%) (Klastersky J et al. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30(Suppl 1):S51–9). Nonostante i batteri gram positivi siano gli isolati più frequenti è necessario assicurare una copertura ampia verso i gram negativi per la loro virulenza; i batteri gram negativi causano la maggior parte delle infezioni in siti differenti dal torrente circolatorio (vie biliari, vie urinarie, polmone, ecc). I batteri più frequentemente isolati sono: stafilococchi coag neg, stafilococchi aureus, enterococco e streptococchi tra i gram positivi e enterobatteriacee (e coli, k pneumoniae, enterobacter), pseudomonas aeruginosas, citrobacter, acinetobacter tra i gram negativi.

La **valutazione del rischio di complicanze gravi** è un passo importante nella gestione di questi pazienti in quanto determina il tipo di trattamento (ev o per os) e le modalità di

gestione (ricovero ospedaliero vs gestione ambulatoriale). I 5 documenti valutati concordano sull'utilità della valutazione del rischio e sull'utilizzo del Multinational Association for Supportive Care (MASCC) index; questo score è stato sottoposto a validazione prospettica (vedi valutazione letteratura su documento NICE) ed è in grado di identificare i pazienti ad elevato rischio di complicanze (MASCC <21) con una discreta sensibilità (40-80%). I documenti IDSA e NCCN propongono, in alternativa, una valutazione clinica: alto rischio se qualsiasi dei seguenti (secondo NCCN): a) comparsa della febbre durante ricovero b) emodinamicamente instabile o comorbidità significative c) insuff. renale (eGFR<30) o epatica (transaminasi> x5) d) neoplasia in progressione o non controllata e) neutropenia prevista prolungata e grave (ANC ≤100 cell/mcL e durata ≥7 gg) f) polmonite o altra infezione complessa g) alemtuzumab h) mucosite grado 3-4.

Timing della terapia antibiotica: due documenti (NICE e LG Australiane) raccomandano l'inizio immediato della terapia

Trattamento empirico consigliato nei pazienti ricoverati (alto rischio): tutti e 5 i documenti raccomandano l'utilizzo della monoterapia con un β-lattamico (piperacillina-tazobactam, cefepima, imipenem-cilastatina, meropenem). Le linee guida NICE raccomandano specificatamente l'uso di piperacillina-tazobactam (ridotta mortalità rispetto a terapia di combinazione o con carbapenemici) e il documento australiano consiglia di non utilizzare i carbapenemici in prima battuta per prevenire la comparsa di resistenze. Tre linee guida consigliano l'associazione di un aminoglicoside nei pazienti con compromissione sistemica (Australia, NCCN) o con prolungata neutropenia o batteriemia (ESMO). Nel paziente instabile, NCCN consiglia un trattamento empirico con β-lattamico associato a aminoglicoside, vancomicina e antifungino anti-candida (se non eseguita profilassi)

Trattamento empirico consigliato nei pazienti a basso rischio: secondo tutti i documenti i pazienti a basso rischio (clinico o MASCC ≥21) sono candidati alla terapia ambulatoriale per os; il documento del NCCN e quello del NICE prevedono una serie di criteri aggiuntivi (assenza di nausea/vomito, condizioni socio-assistenziali favorevoli, non profilassi con chinolonico). La terapia antibiotica consigliata è composta dalla combinazione di un chinolonico e di amox/clav

Uso empirico della vancomicina:

NCCN non consigliano l'uso empirico della vancomicina; il loro uso viene consigliato solo nelle infezioni più gravi associate a a) infezione clinicamente presente e grave di CVC b) emocolture positive per batteri gram positivi in attesa di identificazione e suscettibilità c) infezione dei tessuti molli d) shock settico e) colonizzazione con MRSA nota. Se la vancomicina è iniziata empiricamente ne viene inoltre raccomandata la sua sospensione dopo 2-3 gg se colturali negativi. Le **linee guida australiane** hanno una posizione analoga sia per le indicazioni che per l'uso empirico. Le **linee guida ESMO** non danno indicazioni specifiche. Le **linee guida NICE** non raccomandano l'uso empirico dei glicopeptidi nei pazienti con CVC; non viene consigliata la rimozione empirica del CVC come parte del trattamento della sepsi nel paziente neutropenico. Le **linee guida IDSA** non raccomandano l'utilizzo empirico della vancomicina ad eccezione dei pazienti con a) sospetta infezione del CVC b) infezioni di cute e sottocute c) polmonite d) instabilità emodinamica. Se la vancomicina è iniziata empiricamente ne viene inoltre raccomandata la sua sospensione dopo 2-3 gg se colturali negativi.

Valutazione risposta e variazioni terapeutiche

Tutti i documenti propongono una rivalutazione dopo qualche giorno. **ESMO** consiglia la rivalutazione a 48 ore (se persiste ipertermia ma stabile prosegue terapia, se instabile consiglia la rivalutazione clinica e valutazione infettivologica). **IDSA** consiglia di non modificare la terapia nei pazienti con febbre persistente e clinicamente stabili ma consiglia

l'aggiunta di una terapia antifungina se persiste ipertermia dopo 4-7 giorni. Viene consigliato l'ampliamento della terapia se il paziente rimane/diventa instabile dopo l'inizio della terapia empirica. **NCCN** consiglia rivalutazione a 3-5 gg: **a)** risposta e clinicamente stabile (febbre in riduzione, segni di infezione in miglioramento, clinicamente stabile): non modificare terapia **b)** non risposta (persiste ipertermia, segni di infezione non migliorano, persiste batteriemia, può essere instabile): allargare spettro a resistenti, aggiungere copertura per candida, valutare se fattori di crescita, valutazione dell'infettivologo. Considerare terapia antifungina con copertura per aspergillo se persiste febbre >4 gg. Le **linee guida australiane** consigliano di non modificare il trattamento nei primi 3-5 gg a meno che non vi sia instabilità o si isoli un batterio non coperto dal trattamento in corso; non viene consigliata la terapia antifungina o antivirale a meno che non vi siano evidenze di un'infezione. Le linee guida **NICE** consigliano di non modificare il trattamento empirico se non nei casi in cui vi sia un deterioramento clinico o dati microbiologici (non vengono consigliate strategie empiriche)

Fattori di crescita (G-CSF, GM-CSF)

Il documento **ESMO** non discute il loro utilizzo. Le linee guida dell'**IDSA** e quelle del **NICE** non ne raccomandano l'uso nei pazienti con febbre e neutropenia. Le linee guida del **NCCN** ne raccomandano l'uso in caso di infezioni particolarmente gravi (2B) quali polmonite e infezioni fungine invasive e nei pazienti che non migliorano e/o sono clinicamente instabili a 3-5 giorni

Terapia antifungina empirica nei pazienti con febbre persistente

Il rationale della somministrazione empirica di antifungini nei pazienti con persistenza di ipertermia è di iniziare il trattamento prima che sia troppo tardi in quanto è difficile diagnosticare un'infezione fungina invasiva con certezza. Una revisione sistematica (Goldberg E et al. Eur J Cancer 2008;44:2192-2203) ha evidenziato una riduzione delle infezioni fungine invasive senza dimostrare una significativa riduzione di mortalità; una seconda revisione sistematica (Gøtzsche PC, Johansen HK. The COchrane Library 2011, issue 11) ha evidenziato una riduzione di mortalità con l'utilizzo di amfotericina B. Le linee guida **ESMO** raccomandano la terapia antifungina empirica qualora l'ipertermia duri più di 4-6 giorni (non vengono specificati i farmaci). Le **linee guida australiane** non consigliano la terapia antifungina o antivirale a meno che non vi siano evidenze di un'infezione. Le linee guida **NICE** consigliano di non modificare il trattamento empirico se non nei casi in cui vi sia un deterioramento clinico o dati microbiologici (non vengono consigliate strategie empiriche). **NCCN** consigliano, nei pazienti che dopo 3-5 gg non rispondono alla terapia e/o sono clinicamente instabili, l'aggiunta di un antifungino attivo contro la candida. Viene altresì consigliata l'aggiunta di una terapia antifungina attiva contro aspergillo qualora l'ipertermia duri più di 4-7 giorni; viene specificato di valutare i fattori di rischio per infezioni da aspergillo (neutropenia prolungata, trapianto allogenico di midollo, terapie con steroidi ad alte dosi) e l'uso di profilassi anti aspergillo; sono raccomandati i seguenti antifungini: un'echinocandina, una formulazione di amfotericina B o voriconazolo. Le linee guida **IDSA** consigliano l'aggiunta di fluconazolo (o di un altro farmaco anti-candida se il fluconazolo era stato utilizzato in profilassi) nei pazienti che dopo 3-5 giorni hanno persistenza di ipertermia e instabilità clinica. Viene raccomandata l'aggiunta di un farmaco anti-aspergillo se l'ipertermia dura più di 4 giorni e se è prevista una neutropenia prolungata; vengono consigliati i seguenti antifungini: un'echinocandina, una formulazione di amfotericina B o voriconazolo. L'**ECIL3** indica l'utilizzo della terapia antifungina empirica nel paziente neutropenico con ipertermia persistente come BII (generalmente raccomandata, evidenza moderata) e raccomanda l'uso dei seguenti antifungini: amfotericina B liposomiale – AmBisome - (A), caspofungina (A), AmfB dispers coll (ABCD) (B), AmfB compl lipidico - Abelcet - (B), voriconazolo (B), micafungina (B). **UptoDate** segue le linee guida IDSA e consiglia, nei pazienti non sottoposti a profilassi antifungina, il trattamento anti-candida con echinocandine (senza reperti suggestivi di aspergillo) o con voriconazolo o

amfotericina B in caso di sospetto di aspergilloso (lesioni polmonari, galattomannano positivo). Nei pazienti sottoposti a profilassi (fluconazolo, voriconazolo o posaconazolo) viene consigliata la scelta di amfotericina B o di un'echinocandina

Durata

Le linee guida **NCCN** raccomandano, nei pazienti con infezione documentata (microbiologia o clinica), una durata della terapia antibiotica definita dal tipo di infezione e dal raggiungimento di una conta di neutrofili >500 cells/mm³; pertanto molti pazienti proseguono la terapia anche quando è risolta la neutropenia e il paziente è apiretico. alternativamente può essere ripresa la profilassi con chinolonico (fino a conta di neutrofili >500 cells/mm³). Nei pazienti con infezione non documentata che diventano apiretici il trattamento può essere sospeso quando il paziente è apiretico da 24 ore e la conta neutrofila è >500 cells/mm³ ed è in crescita. Nei pazienti a basso rischio (MASCC ≥ 21) che diventano apiretici, in attesa della risoluzione della neutropenia, si può proseguire la terapia per os (ciprofloxacina + amoxicillina/clav). Le linee guida **IDSA** raccomandano, nei pazienti con infezione documentata (microbiologia o clinica), una durata della terapia antibiotica definita dal tipo di infezione e dal raggiungimento di una conta di neutrofili >500 cells/mm³; il trattamento può anche essere proseguito per os. Qualora l'infezione sia stata trattata ma persistesse la neutropenia può essere sospesa la terapia e iniziata la profilassi con chinolonico. Nei pazienti con infezione non documentata la terapia può essere sospesa quando il paziente è apiretico e la conta neutrofila è >500 cells/mm³. Nei pazienti a basso rischio (MASCC ≥ 21) che diventano apiretici, in attesa della risoluzione della neutropenia, si può proseguire la terapia per os (ciprofloxacina + amoxicillina/clav).

Addome

Modifiche 2017:

- sono state preparate delle tabelle differenti basate sulle singole infezioni (vie biliari/colecisti, diverticolite, peritonite) e sono state proposte al gruppo di lavoro in alternativa a quella preparata nel 2012 (basata sul lavoro di Blott e coll.). Il gruppo di lavoro ha scelto la nuova proposta – sono state pertanto preparate delle tabelle su colecistite/colangite, diverticolite e peritonite
- è stato modificato il trattamento dell'infezione da *C. difficile* con l'aggiunta della fidaxomicina
- si è deciso di rimuovere il capitolo sulla terapia dell'infezione da *H. pylori*

Modifiche 2012: rispetto al gruppo di lavoro del 2010 vi sono ora i rappresentanti di due chirurghi. 1) Per quanto riguarda le infezioni addominali, le raccomandazioni sono state modificate differenziando il trattamento in base alla presenza di fattori di rischio per microrganismo nosocomiali e multiresistenti, sulla gravità dell'infezione (infezione non trans murale, peritonite localizzata, peritonite diffusa) e sulla gravità clinica del paziente (sepsi, sepsi grave, shock settico). 2) E' stato aggiunto il capitolo sul trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*. 3) E' stato modificato il paragrafo sul trattamento della peritonite spontanea nei pazienti cirrotici, con l'aggiunta del trattamento dei pazienti a rischio di batteri ospedalieri o MDR. 4) E' stato modificato il capitolo sul trattamento dell'infezione da *C. difficile* (aggiunta di trattamento delle recidive)

Infezioni addominali (peritonite, diverticolite, colecistite, colangite)

Un principio fondamentale nel trattamento delle infezioni addominali (IA) è il controllo della sorgente infettiva (intervento chirurgico, drenaggio percutaneo, ecc); in attesa di queste procedure va comunque iniziato un trattamento antibiotico empirico. In alcuni casi, in accordo con lo specialista chirurgo, può essere indicato un iniziale trattamento conservativo (terapia antibiotica).

Rispetto al documento del 2010, basato sul documento dell'IDSA del 2010 (Solomkin et al.

Clinical Infectious Diseases 2010; 50:133–64), il documento del 2012 è stato basato sulla classificazione proposta da Blot e coll (Blot S et al. Drugs 2012; 72: e17-e32). Sono stati comunque valutati sia le linee guida IDSA che la consensus conference della WSES del 2011 (Sartelli et al. WSES consensus conference: Guidelines for firstline management of intra-abdominal infections. World Journal of Emergency Surgery 2011, 6:2). Il trattamento antibiotico empirico è basato sui seguenti parametri:

- 1) la gravità della patologia: a) non trans-murale b) peritonite localizzata c) peritonite diffusa
- 2) la gravità del paziente: a) sepsi b) sepsi grave c) shock settico
- 3) la presenza di fattori di rischio che aumentano la probabilità di infezioni causate da batteri non coperti dagli antibiotici utilizzati in prima linea (microrganismi nosocomiali quali *P aeruginosas*, *Enterococcus spp*, *Candida spp*, e batteri resistenti)

La griglia basata su questi parametri permette di identificare con più facilità il trattamento per il singolo paziente.

Essendo le differenze di trattamento antibiotico minime tra infezione delle vie biliari e infezioni extra biliari si è deciso di accorparle per rendere il documento più snello.

I batteri più frequentemente responsabili delle IA acquisite in comunità sono *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp* e anaerobi (in particolare *B. fragilis*); le IA acquisite in ospedale hanno uno spettro di batteri più ampi includendo anche gli *Enterococcus spp* e *Candida spp*. Inoltre la frequenza di *E coli* si riduce nelle IA ospedaliere (70% in IA comunitarie, 50% in IA ospedaliere) e la frequenza di *Pseudomonas* (19% in IA comunitarie, 33% in IA ospedaliere) (Montravers et al EBIA Study. J Antimicrob Chemother 2009;63:785-94).

Poiché numerosi studi non hanno riscontrato differenze di esito qualora l'antibiotico utilizzato fosse o meno attivo contro gli enterococchi, il trattamento antibiotico verso gli enterococchi non è consigliato nei pazienti con IA acquisita in comunità (Solomkin et al. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:133–64).

Il ruolo epidemiologico della peritonite da candida non è tuttora chiaro, le linee guida IDSA e la consensus WSES consigliano il trattamento antimicotico nei pazienti con infezione addominale severa acquisita in ospedale soprattutto se immunocompromessi e sottoposti a re-intervento.

I dati microbiologici dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in PS sono troppo pochi per poter essere utilizzati; migliore è la situazione dei dati (pus/essudati) ottenuti dai pazienti ricoverati (tabella al termine del paragrafo). Dai dati disponibili si evince che *P aeruginosa* è il batterio più frequentemente isolato e che l'aztreonam deve essere utilizzato con cautela nei pazienti allergici a β -lattamici (solo il 17% dei ceppi di *P aeruginosas* è sensibile); il documento WSES propone l'associazione tigeciclina più β -lattamico anti-pseudomonas (piperacillina, ma anche ceftazidime o cefepima) come strategia carbapenem-sparing. Il gruppo di lavoro ha deciso di non introdurre l'uso della tigeciclina in terapia empirica nei pazienti più gravi (shock settico). Nei pazienti critici considerare l'uso della daptomicina invece della vancomicina in quanto il 40% dei ceppi di *E. faecium* è resistente a quest'ultima.

Anno 2011 – sensibilità agli antibiotici dei batteri isolati da pus/essudato

Nota: sono segnalati solo gli antibiotici consigliati nel manuale

	Enterob	E coli	Klebsiella*	Proteus	P aerugin	E faecalis	E faecium	S aureus
No. Isolati	7	20	13	6	31	8	17	20
Gentamicina	100	91	77	50	74	37	12	/
Amikacina	100	98	31	100	90	/	/	87
Tobramicina	100	84	33	33	87	/	/	50
Ceftriaxone	71	84	31	67	0	/	/	/
Ceftazidime	71	84	31	67	65	/	/	/

Cefepima	85	89	31	67	48	/	/	/
Aztreonam	71	84	31	67	17	/	/	/
Amox/Clav	0	30	31	20	/	87	0	50
Pip/Taz	75	66	23	83	61	/	/	/
Piperacillina	75	28	10	0	50	/	/	/
Ertapenem	86	100	31	83	/	/	/	/
Mero/Imipenem	100	100	31	100/75	68/64	37	0	/
Cipro/Levo	100	66	23	33	68	0	0	30/54
Tigeciclina	/	100	Interm 100	/	/	/	100	Non test
Vancomicina	/	/	/	/	/	100	59	100
Daptomcina	/	/	/	/	/	100	100	100
Linezolid	/	/	/	/	/	100	93	100

* il 70% erano ceppi KPC

Peritonite spontanea nei pazienti cirrotici

L'uso delle cefalosporine di III° generazione è raccomandato da tutti i documenti esaminati; tuttavia, negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi che evidenziano un incremento delle infezioni da batteri MDR con un associato incremento di mortalità (Merli M Journal of Hepatology 2012;56:756–757). L'uso dell'albumina (1,5 g/kg/die il primo giorno, poi 1 g/kg/die al giorno 3) si è dimostrato ridurre la mortalità e l'incidenza di sd epatorenale (Salerno F et al. Albumin infusion improve outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:123). Alla dimissione considerare una terapia profilattica con norfloxacina (400 mg/die) o trimethoprim-sulfametossazolo (160/800 1 co/die)

Gastroenterite comunitaria (< 3 giorni di ricovero)

Si seguono le LG IDSA (Clinical Infectious Diseases 2001; 32:331–50) che consigliano di eseguire le coproculture per *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *E. coli* O157:H7 (STEC) e *C difficile*. La terapia consiste principalmente nell'idratazione dei pazienti; la terapia antibiotica dovrebbe essere considerata per i pazienti con fattori di rischio (età>65 aa, immunocompromessi), in presenza di sangue nelle feci e ipertermia. L'uso empirico di un fluorochinolone è la scelta migliore. Considerare il dosaggio della calprotectina nelle feci (un marcatore della presenza di leucociti nelle feci, aumenta nelle forme infiammatorie) che identificherebbe i pazienti con infiammazione (forme gravi di diarrea, IBD). Le LG IDSA non consigliano la terapia antibiotica nei pazienti a rischio di E coli O157:H7 (diarrea con sangue e **assenza** di febbre) in quanto alcuni reports segnalano un aumento di rischio di sd. emolitico-uremica nei pazienti trattati con terapia antibiotica. Eseguire il parassitologico nei pazienti con diarrea di durata superiore a 7 giorni

Gastroenterite acquisita in ospedale (>3 giorni di ricovero)

La probabilità di isolare dei batteri nei pazienti con diarrea acquisita in ospedale è molto bassa; le cause più probabili di diarrea sono farmaci (antidiabetici, inibitori di pompa protonica, lassativi), virus (*Noravirus* e *Rotavirus*) e *C difficile*. Le LG IDSA (Clinical Infectious Diseases 2001; 32:331–50) consigliano pertanto di escludere cause iatrogene e di testare per il solo *C difficile*.

Trattamento dell'infezione da *C difficile*: le indicazioni fornite sono basate sul documento congiunto di SHEA e IDSA (Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):000-000). E' stato aggiunto il trattamento dei pazienti con recidive.

Trattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori*

L'elevata prevalenza di ceppi di *H. pylori* resistenti alla claritromicina (in Italia >20%) ha determinato la necessità di sostituire la classica triplice terapia

(PPI+amoxicillina+claritromicina). Il trattamento con quadruplica terapia (PPI+sale di bismuto+tetraciclina+metronidazolo) determina un incremento significativo della percentuale di eradicazione rispetto alla classica triplice terapia (93% vs 80%) (Lancet 2011;377:905). La consensus Maastricht IV raccomanda come trattamento di prima linea una quadruplica terapia contenente sali di bismuto e in seconda linea il trattamento sequenziale (Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report. Gut 2012; 61: 646-664). Analogo trattamento viene consigliato dal Sanford. I revisori interni (dr.ssa A Morgando e dr. R Pellicano) hanno proposto una terapia di prima linea più semplice e, in caso di mancata risoluzione, un trattamento di seconda linea più impegnativo, che tenga conto delle resistenze nella nostra area:

Terapia di 1 linea: Triplice standard con PPI + Amoxi 1 g x 2/die + Claritromicina 500 x 2/die oppure Metronidazolo 500 mg x 2/die per 10 giorni

Terapia di 2 linea: Triplice con PPI + Amoxi 1 g x 2/die + Levofloxacina 250 mg x 2/die per 10 giorni oppure Quadruplica con PPI + DeNol 120 mg x 4/die (ogni 6 ore) + Tetraciclina (minociclina 100 mg x 2 o ambramicina 500 x 2)+ Amoxicillina 1 g x 2 (oppure levofloxacina 250 mg x 2 se non già usata prima)

Vie Urinarie

Modifiche 2017:

- aggiunto capitolo su infezione in paziente con catetere vescicale; il capitolo è basato sulle linee guida IDSA (Hooton TM et al. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:625–663), sulle Antibiotic Guidelines 2015-16 del John Hopkins (http://www.hopkinsmedicine.org/amp/guidelines/antibiotic_guidelines.pdf) e sul Sanford 2016

Modifiche 2012: minime modifiche; ridotta la durata della terapia nella pielonefrite non complicata nella donna giovane basandosi su recenti RCT ed indicazioni delle linee guida IDSA 2011. Il gruppo comprende ora un rappresentante delle urologie.

Sono stati consultati i seguenti documenti:

- Guidelines on Urological Infection. EUA 2010 (<http://www.uroweb.org>)
- Management of suspected urinary tract infection in adults. SIGN; Guideline No. 88 July 2006 (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html>)
- Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults:2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Hooton TM et al. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:625–663
- Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. ASSR Regione Emilia Romagna Dossier 190 2010 (http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss190.htm)
- International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Infectious Diseases 2011;52: e103–e120

Cistite non complicata (tratto urinario strutturalmente e neurologicamente normale)

I batteri più frequentemente responsabili sono le enterobatteriacee ed in particolare l'*E coli*; tutti i documenti sottolineano la necessità di evitare l'uso dei chinolonici per questo tipo di patologia per evitare l'insorgere di resistenze.

Le linee guida della Regione Emilia Romagna concordano con il documento IDSA. I pazienti che sviluppano una cistite, senza interessamento delle alte vie e senza sintomi sistemici, possono essere trattati con un antibiotico ad azione locale quali la nitrofurantoina o la fosfomicina che mantengono un'efficacia > 90% verso l'*E coli* o con trimetoprim/sulfametossazolo (resistenze intorno al 20% per donne con età <50 aa - vedi tabella seguente). I β-lattamici (amox/clav o cefalosporine per os) sono meno efficaci (maggior rischio di recidive) verosimilmente perché non sono in grado di eliminare la colonizzazione vaginale (Hooton TM et al JAMA 2012;307:583-589; Hooton TM et al JAMA

Sensibilità % dei ceppi di *E coli* isolati da urocolture ambulatoriali (1/1/11-10/10/12) – Microbiologia Molinette

	Classi d'età (anni)								
	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99
Antibiotici	Sensibilità (%)								
Amox/Clav	100	100	75	75	73	75	78	68	50
Cotrimossazolo	100	65	80	81	59	53	63	61	80
Fosfomicina	100	100	100	100	98	100	100	98	100
Nitrofurantoina	100	100	100	95	100	100	98	100	100

Pielonefrite in donna giovane sana

I batteri più frequentemente responsabili sono le enterobatteriacee ed in particolare l'*E coli*; gli antibiogrammi disponibili nel nostro ospedale per le pazienti ambulatoriali (vedi tabella seguente) indicano che le cefalosporine di III generazione sono efficaci nel 100% di *E coli*, la ciprofloxacina ha una percentuale di resistenze variabile tra il 6 e 16% nella fascia d'età 20-59 e l'amoxicillina /clavulanato presenta resistenze nel 25% dei casi; peraltro questi dati, essendo derivati da un pool non selezionato se non per essere ambulatoriale (verosimilmente ci sono anche pazienti con comorbilità o alterazione del tratto urinario), potrebbero sovrastimare la percentuale di resistenze nelle infezioni non complicate. Nelle pazienti ambulatoriali, i documenti esaminati (linee guida EUA, UpToDate, John Hopkins, Sanford, IDSA) consigliano l'uso del chinolonico di prima scelta e l'uso delle cefalosporine o amox/clav come seconda scelta. Per le pazienti che devono essere ricoverate viene consigliato l'uso dei chinolonici, delle cefalosporine di III generazione o degli amino glicosidi.

Il gruppo consiglia come prima scelta l'uso dei chinolonici, delle cefalosporine di III generazione o della gentamicina. Il rischio di resistenze ai chinolonici aumenta nelle pazienti che hanno utilizzato questa classe di farmaci negli ultimi 90 giorni (soprattutto nell'ultimo mese) (Gagliotti et al. 2007 *Clinical Microbiology and Infection*;13:328-31) e per le pazienti con età >50 anni (dati microbiologia Molinette); pertanto in queste pazienti il gruppo consiglia di utilizzare antibiotici alternativi (ceftriaxone, gentamicina).

Tutti i documenti esaminati raccomandano la terapia domiciliare per os nelle pazienti meno gravi e il rapido switch alla terapia per os con chinolonici nelle altre pazienti. Se lo switch non è praticabile il trattamento antibiotico può essere proseguito ev in regime di Day Hospital.

Per quanto riguarda la durata del trattamento un RCT recentemente condotto in Svezia (Sandberg et al. *Lancet* 2012; 380: 484–90) ha confermato che, nelle donne (età media 45 anni) con pielonefrite non complicata, 7 giorni di ciprofloxacina orale (500 mg/12 ore) sono equivalenti a 14 giorni di trattamento – il 22-30% delle pazienti avevano emocolture positive e il 20% ha ricevuto la 1° dose ev. Una revisione della letteratura del 2008 (Kyriakidou KG et al. *Clin Ther.* 2008 Oct;30(10):1859-68) fa propendere per durate di terapia inferiori a quelle consigliate finora (15 gg); anche Uptodate consiglia una durata più breve (Hooton TM *Acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women.* Uptodate february 2012). Le linee guida IDSA nella versione 2011 consigliano una durata di 7 giorni se si utilizzano i chinolonici; una dose ev di ciprofloxacina o ceftriaxone o una dose di aminoglicoside (es gentamicina 5 mg/kg) può essere utilizzata prima della prima dose di ciprofloxacina per os. Se si utilizzano i β -lattamici vengono raccomandati 14 gg di trattamento. Per quanto riguarda la durata del trattamento nei pazienti con pielonefrite, il dr Besso (revisore – SC Nefrologia) ha fatto notare che i documenti che consigliano una durata di soli 7 giorni,

spesso non differenziano tra cistopieliti e pielonefriti (assenza di imaging). Si è pertanto deciso di mantenere una durata di 2 settimane (come nella versione 2010).

Sensibilità % dei ceppi di *E coli* isolati da uro colture ambulatoriali (1/1/11-10/10/12) – Microbiologia Molinette

	Classi d'età (anni) e numero isolati testati								
	10-19 1	20-29 17	30-39 30	40-49 42	50-59 49	60-69 67	70-79 94	80-89 49	90-99 5
Antibiotici	Sensibilità (%)								
Amox/Clav	100	100	75	75	73	75	78	68	50
Aztreonam	100	100	93	95	92	94	96	81	100
Cefuroxime	100	100	90	88	88	89	92	79	100
Ceftriaxone	100	100	93	93	92	94	96	82	100
Ciprofloxacina	100	94	87	84	84	55	66	41	40
Gentamicina	100	94	93	90	94	87	91	88	100
Pip/taz	100	100	90	90	90	84	93	80	80

Infezioni delle vie urinarie complicate (tratto urinario strutturalmente e neurologicamente alterato: catetere, stent, idronefrosi, vescica neurologica, ipertrofia prostatica, infezioni acquisite in ospedale o in pazienti con frequenti contatti con sistema sanitario)

Lo spettro dei batteri è molto più ampio rispetto alle infezioni non complicate e, nei pazienti con cateteri o stent sono frequenti le infezioni polimicrobiche: enterobatteriacee (*E coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*), *P aeruginosa*, *Enterobacter*, enterococchi, stafilococchi. La terapia dovrebbe essere basata sui risultati degli **esami colturali**; se si ritiene di iniziare la terapia prima del risultato dei colturali la scelta dovrebbe essere basata su precedenti colturali (se disponibili), sulla gravità dell'infezione e sulla possibilità di MDR (frequenti strumentazioni, frequente uso di antibiotici). Tutti i documenti esaminati consigliano la sostituzione del CV prima di iniziare l'antibiotico nei portatori di CV che necessitano di terapia. Alcuni documenti distinguono tra pazienti meno gravi e quelli più gravi proponendo una terapia empirica iniziale differenziata (J Hopkins, Uptodate, linee guida aziendali, linee guida EUA) altri non fanno questa distinzione e propongono sempre la terapia a spettro più ampio. Nei pazienti meno gravi e con una bassa probabilità di MDR si possono utilizzare una cefalosporina di III° generazione (ceftriaxone), un chinolonico (ciprofloxacina), l'associazione di ampicillina con un aminoglicoside. Nei pazienti clinicamente più gravi o con alta probabilità di MDR si deve utilizzare una terapia che copra lo *P. aeruginosa*: piperacillina/tazobactam, meropenem, cefepime, ceftazidime con o senza l'aggiunta di un aminoglicoside. Nei pazienti più gravi che non rispondono, in attesa dei colturali, può essere aggiunta la vancomicina che è attiva verso enterococchi e stafilococchi.

Prostatite

Lo spettro dei batteri è costituito fondamentalmente da enterobatteriacee (*E coli*, *Proteus spp*, ecc) ed enterococchi; *E coli* costituisce la maggior parte delle infezioni. Il problema principale del trattamento della prostatite è legato alla penetrazione dell'antibiotico nella ghiandola. Il Sanford consiglia la terapia con chinolonici o trimetoprin-cotrimossazolo, il J Hopkins consiglia un trattamento differenziato per i pazienti meno gravi (chinolonico o cotrimossazolo) o più gravi (ceftriaxone più aminoglicoside), anche Uptodate consiglia l'associazione di un aminoglicoside. La terapia deve essere prolungata per 4-6 settimane.

Cute e Tessuti molli

Modifiche 2017: rispetto alla versione precedente è stata modificata la terapia con l'aggiunta di una nota riguardanti i pazienti più gravi e gli immunocompromessi o quelli con infezione in progressione (Raff AB et al. Cellulitis. A review. JAMA 2016;316:325-37). E' stato aggiunto il capitolo sulle infezioni della ferita chirurgica. E' stato semplificato il capitolo sul trattamento antibiotico del piede diabetico

Modifiche 2012: *variato capitolo sulla base delle recenti linee guida dell'IDSA sull'infezione da MRSA (Liu et al CID 2011;52:1-38) che differenziano tra infezioni purulente e non purulente; questa distinzione comporta un diverso rischio di infezione da S aureus (MSSA e MRSA) ed una differenza di terapia empirica.*

I termini cellulite ed erisipela indicano un'infezione del tessuto sottocutaneo; sono caratterizzate dall'edema e arrossamento della cute, quest'ultima è calda al termotatto. Le due entità differiscono per la profondità dell'infezione: l'erisipela interessa il derma superficiale e i linfatici superficiali, invece la cellulite interessa il derma profondo e il grasso sottocutaneo; le lesioni da erisipela sono sollevate rispetto alla cute circostante e vi è una chiara linea di demarcazione tra il tessuto infetto e quello sano. Di solito interessano gli arti inferiori ma possono interessare qualsiasi area del corpo. I fattori predisponenti all'infezione includono l'alterazione della barriera cutanea (trauma, eczema, radioterapia, intertrigo, ecc) e l'edema (insufficienza venosa, dissezioni dei linfonodi ascellari o pelvici, safenectomia, ecc). Le alterazioni della cute tra le dita dei piedi (intertrigo) sono probabilmente la causa più frequente di alterazione della barriera cutanea (di solito inapparenti) e di cellulite degli arti inferiori. Nell'80% dei casi sono coinvolti batteri gram positivi e i patogeni più frequenti sono gli streptococchi beta-emolitici e lo *S aureus* (MSSA e MRSA); altri patogeni includono i batteri gram negativi. Altre eziologie sono di solito legate a situazioni particolari quali lesioni della cute che avvengono in acqua dolce o salata (*Aeromonas spp*, *Vibrio vulnificus*) e i morsi di animali (*Pasteurella multocida*, *Capnocytophaga canimorsus*). Gli esami colturali sono di solito negativi (anche la biopsia cutanea è positiva solo nel 20-30% dei casi) pertanto la terapia è di solito empirica; nei casi più gravi sono utili le emocolture ed i colturali di bolle o pus. Le linee guida dell'IDSA (Liu et al CID 2011;52:1-38) distinguono tra infezioni purulente (essudato o drenaggio purulento) e non purulente (assenza di drenaggio). Nei pazienti con cellulite purulenta l'infezione da MRSA e MSSA è predominante, invece nelle infezioni non purulente gli streptococchi β -emolitici predominano. Sulla base di questa distinzione, nei pazienti ambulatoriali con cellulite purulenta viene consigliato un trattamento antibiotico empirico attivo anche contro gli MRSA acquisiti in comunità (β -lattamico + trimetoprin/sulfametossazolo o doxiciclina); nei pazienti ambulatoriali con cellulite non purulenta viene consigliata una terapia attiva contro gli streptococchi β -emolitici e MSSA (amox/clav o cefalexina). Il documento di Uptodate segue le indicazioni delle linee guida IDSA; il Sanford non fa la distinzione e consiglia l'uso di penicillina V o cefazolina. Nei pazienti allergici ai β -lattamici viene consigliato l'uso di clindamicina (difficilmente reperibile nella sua formulazione per os) o levofloxacina con o senza anti-MRSA (TMP/SMX o doxiciclina). I macrolidi vanno utilizzati con prudenza per l'elevata frequenza di antibiotico resistenze. Nei pazienti ricoverati viene raccomandato l'uso della cefazolina o ampicillina/sulbactam, ambedue attivi verso gli streptococchi e gli MSSA; in caso di situazione clinica più grave o se non vi è risposta si consiglia l'aggiunta di vancomicina. Nei pazienti allergici ai beta-lattamici viene consigliato l'uso della clindamicina o della vancomicina. E' importante trattare le cause favorevoli (micosi, intertrigo, lesioni da stasi venosa) e ridurre l'edema (sollevare l'arto). L'uso di una terapia profilattica delle recidive è

ancora dibattuto (PATCH trial. British Association of Dermatologists 2012;166:169–178; Chosidow O et al. British Association of Dermatologists 2012;166:6). Nei casi recidivanti o con condizioni favorevoli non correggibili (es linfedema) può essere considerata una profilassi antibiotica (benzatil penicillina G 1,2 milioni i.m./21-30 gg, amoxicillina 500 x2, eritromicina 250 x2). Nei pazienti immunocompromessi lo spettro dei batteri può essere più ampio e includere anche i batteri gram negativi. Nei pazienti immunocompromessi o molto gravi si consiglia la copertura per MRSA (es Vancomicina) e batteri gram negativi (es piperacillina/taz).

Fascite Necrotizzante

Modifiche 2012: *no modifiche; utile lettura della review di Anaya e coll. (Anaya DA et al Clinical Infectious Diseases 2007; 44:705–10)*

Sono infezioni rare che si estendono oltre la fascia superficiale (che separa la pelle dai tessuti muscolari, nella maggior parte dei casi è necessario l'intervento chirurgico di sbrigliamento; di solito sono secondarie a lesioni della cute da traumi o chirurgia. La lesione cutanea può essere anche minima (puntura d'insetto, d'ago, ecc) e nel 20% dei casi non si trova una lesione. Possono essere monomicrobiche (di solito streptococchi) o polimicrobiche (aerobi e anaerobi). La distinzione tra la fascite necrotizzante e le forme più superficiali (cellulite ed erisipela) nelle fasi iniziali non è facile; alcune caratteristiche che suggeriscono la presenza di un'infezione necrotizzante sono: 1) il dolore importante e costante, 2) la consistenza lignea dei tessuti sottocutanei, 3) la presenza di bolle e di ecchimosi (che precedono la necrosi cutanea) e gangrena, 4) la presenza di gas nei tessuti sottocutanei evidente alla palpazione o con l'imaging, 5) l'edema con estensione oltre i margini dell'eritema 6) l'anestesia cutanea, 7) lo stato tossico (delirio, insufficienza renale, ecc), 8) la diffusione rapida anche in corso di terapia antibiotica. La presenza di bolle da sole non è diagnostica essendo presenti anche nelle infezioni più superficiali. La diagnosi deve essere sospettata clinicamente, l'esecuzione della TC o della RM possono aiutare per evidenziare l'interessamento dei tessuti profondi; tuttavia, l'unico metodo che permette una diagnosi di certezza consiste nell'esecuzione di un'esplorazione chirurgica.

Il trattamento della fascite necrotizzante consiste nell'esplorazione chirurgica precoce con lo sbrigliamento dei tessuti necrotici, la terapia antibiotica e il supporto emodinamico; la miglior indicazione all'intervento chirurgico è la presenza di dolore importante, stato tossico e l'aumento del CPK. L'esecuzione degli accertamenti radiologici non deve ritardare l'intervento chirurgico.

Il trattamento antibiotico empirico deve coprire streptococchi, anaerobi obbligati, i batteri Gram negativi e stafilococchi (IDSA, John Hopkins, Sanford, UptoDate); di solito viene raccomandata l'aggiunta di clindamicina in quanto potrebbe essere superiore alla penicillina nell'infezione da streptococchi di gruppo A, bloccando la formazione delle tossine streptococciche (IDSA, John Hopkins, UptoDate). Nei casi di fascite necrotizzante da streptococco viene consigliata la terapia con penicillina e clindamicina; in questi casi alcuni dati farebbero pensare ad un effetto benefico delle immunoglobuline ev (0,4 g/kg/6 ore per 3 gg).

Piede diabetico

Modifiche 2012: *presa visione del documento IDSA 2012, minime variazioni*

La sola terapia antibiotica delle lesioni infette è indispensabile, ma non sufficiente: la terapia di queste lesioni richiede la valutazione chirurgica e quella del chirurgo vascolare. Si seguono le linee guida IDSA (Clinical Infectious Diseases 2012;54:132 – 173) che suddividono l'infezione secondo la gravità: **lieve**) essudato e segni di flogosi – la cellulite (se presente) ha estensione <2cm intorno alla lesione ed è superficiale - assenti segni sistemici **moderata**) come *lieve* **più:** cellulite >2cm, linfangite, diffusione profonda, ascesso, gangrena, interessamento di muscoli, tendini, osso - assenti segni sistemici

grave) come *moderata più*: sintomi sistemici e/o instabilità emodinamica. La flora batterica varia con l'estensione dell'infezione e sul precedente utilizzo di terapia antibiotica: nelle forme più superficiali i batteri interessati sono streptococchi e stafilococchi, nelle forme profonde e nei pazienti precedentemente trattati con antibiotici si aggiungono le enterobatteriacee (*E coli*, *Proteus spp*, *P aeruginosa*, ecc) e anaerobi. La terapia deve sempre includere farmaci attivi verso streptococchi e stafilococchi; la terapia delle lesioni più profonde deve includere anche le enterobatteriacee e gli anaerobi. Lo *P aeruginosa* non è un germe isolato frequentemente e anche quando isolato non è chiara la sua importanza clinica (Weintrob AC et al. Clinical manifestations, diagnosis, and management of diabetic infections of the lower extremities. Uptodate 2012, version 13.0); la frequenza degli MRSA e CA-MRSA varia tra il 10 e 30% dei casi e non è chiara la sua importanza clinica; le linee guida IDSA consigliano la terapia empirica per MRSA nelle forme più gravi (quelle in cui non ci si può permettere di variare la terapia aspettando l'esito dei colturali). Nelle forme superficiali viene consigliata una terapia con farmaci per os (amoxicillina/clav, cotrimossazolo, levofloxacina), nelle forme più gravi ma senza interessamento sistemico una terapia ev (ampicillina/sulb, cefalosporina+metronidazolo, ertapenem); nelle forme con sintomi sistemici e/o rischio di amputazione viene consigliata una terapia attiva anche contro *P aeruginosa* (piperacillina/tazobactam, meropenem, levofloxacina + clindamicina/metronidazolo). Il documento di UpToDate consiglia sempre una copertura per lo stafilococco sia nella terapia per os (utilizzando il TMP/SMX) che in quella ev (aggiungendo la vancomicina ai vari regimi). Il Sanford segue una posizione analoga consigliando la copertura per lo Stafilococco aureo (cotrimossazolo nei casi più lievi, vancomicina o daptomicina nei casi più gravi). Analoga posizione hanno le linee guida dell'IDSA (Clinical Infectious Diseases 2012;54:132 – 173). E' importante la diagnosi batteriologica su materiale idoneo: evitare tamponi superficiali ma ottenere campioni da curettage della base ulcera o da aspirazione ascessi. Una parte importante della terapia è costituita dall'evitare il carico, dalla valutazione del diabetologo, dalla valutazione chirurgica (sbrigliamento, evacuazione di raccolte o amputazione) e dal chirurgo vascolare. La presenza di un'osteomielite varia sostanzialmente il programma terapeutico (eventuale amputazione, terapia antibiotica prolungata); la RM è la modalità diagnostica più utile in quanto permette di definire la presenza di infezione dell'osso e permette di definire l'interessamento dei tessuti molli profondi.

Ossa e Articolazioni

Modifiche 2017: no variazioni

Spondilodiscite

I batteri più frequentemente interessati sono gli *stafilococchi*, seguiti dalle enterobatteriacee (*E coli*, *Proteus spp*, ecc). La diagnosi richiede l'esecuzione di una RM, se non possibile di una scintigrafia ossea TB. Le emocolture sono positive nel 50-70% dei casi, se negative considerare la biopsia TC guidata – se possibile si dovrebbe attendere l'esecuzione della biopsia TC-guidata prima di iniziare la terapia antibiotica. La terapia antibiotica empirica deve coprire sia i gram positivi (stafilococchi e streptococchi) che i gram negativi (*E coli*, ecc). Il Sanford consiglia l'uso empirico di vancomicina (se probabile MRSA) o cefazolina/ossacillina se MRSA poco probabile. Il John Hopkins non fornisce indicazioni di terapia empirica così come una recente review del NEJM (NEJM 2010;362:1022). Uptodate raccomanda, nei casi di negatività dei colturali, una terapia con vancomicina e una cefalosporina o un chinolonico. Il gruppo di lavoro ha deciso di attenersi alle indicazioni di UpToDate consigliando l'uso del ceftriaxone con/senza vancomicina. La terapia deve durare tra le 6 e 12 settimane secondo l'estensione della malattia e la distruzione dell'osso. Lo switch alla terapia per os deve essere eseguito dopo almeno 2 settimane di terapia ev se vi è stata una buona risposta clinica.

Artrite settica

La probabilità di artrite settica aumenta con la presenza di alcuni fattori di rischio quali: età avanzata (>80 aa), diabete, artrite reumatoide, protesi articolare, recente intervento di protesi, infezioni della cute. L'artrite settica deve essere distinta da altre cause di artrite: gotta e pseudogotta, artrite reattiva, artrite reumatoide (tutte determinano aumento dei leucociti e LDH nel liquido sinoviale). Nei casi di infezione di solito i globuli bianchi sono compresi tra 50000 e 150000, LDH è molto elevato e glucosio ridotto. Questi dati hanno tuttavia una scarsa specificità e sensibilità è pertanto indispensabile, prima di iniziare la terapia, eseguire: **1)** ricerca cristalli **2)** colorazione di Gram **3)** colturale. Di solito l'artrite segue una batteriemia, quindi qualsiasi batterio può determinare una artrite settica, tuttavia i più frequentemente implicati sono: stafilococchi e streptococchi, ed enterobatteriacee (*E coli*, *Proteus spp*, ecc). Le linee guida della società inglese di reumatologia (Rheumatology 2006;45:1039–1041) raccomandano nei pazienti senza fattori di rischio un antibiotico anti-stafilococco (flucloxacillina, clindamicina se allergia a beta-lattamici), in presenza di fattori di rischio per gram negativi (anziani, frequenti IVU, fragili) una cefalosporina di II o III generazione (cefuroxime, ceftriaxone), nei pazienti a rischio di MRSA e con contatti con cure sanitarie la vancomicina più una cefalosporina di III° generazione. Il John Hopkins raccomanda, qualora la colorazione di gram sia negativa, di utilizzare la cefazolina (paziente senza fattori di rischio) o l'associazione di vancomicina con un beta-lattamico anti-pseudomonas (fattori di rischio per MRSA o healthcare associated). UpToDate raccomanda l'uso empirico, qualora la colorazione di gram sia negativa, di vancomicina e ceftriaxone. Il Sanford raccomanda nei pazienti sessualmente attivi il ceftriaxone negli altri la vancomicina più il ceftriaxone. Il gruppo di lavoro ha deciso di attenersi alle indicazioni di UpToDate consigliando l'uso del ceftriaxone con/senza vancomicina. Le linee guida della società inglese di reumatologia e UpToDate raccomandano 2 settimane di terapia endovenosa e altre 2 per os; se i colturali evidenziano un batterio sensibile ai chinolonici, dopo 7 giorni di terapia ev si può passare alla terapia per os (14-21 giorni).

SNC

Meningite

Modifiche 2017: sono state trovate due nuove linee guida (van de Beek et al. Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. CMI 2016;22:S37–S62 – Mc Gill et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. Journal of Infection 2016;72:405-438) che non modificano il documento precedente. E' stata modificata la dose di desametasone: 10 mg/6 ore, su cui le due LG concordano

Modifiche 2012: è stata rivista l'impostazione del capitolo e sono state valutate altre 2 linee guida; le tabelle terapeutiche sono state variate secondo le indicazioni dell'infettivologo: nei pazienti allergici alla penicillina sono state tolte le opzioni differenti dai carbapenemici. Le due nuove linee guida considerate sono il documento irlandese del HPSC (Guidelines for the early clinical and public management of bacterial meningitis – HPSC – January 2012), e linee guida della società francese di infettivologia (Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires – SPILF, 2008). Si sono inoltre cercati RCT e revisioni sistematiche pubblicate recentemente.

Linee guida utilizzate:

- **NICE** (clinical guideline 102 – Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia) (<16 anni)
- **European Federation on Neurological Societies - EFNS** - (Chaudhuri A et al European Journal of Neurology 2008, 15: 649–659)
- **IDSA** (Clinical Infectious Diseases 2004; 39:1267–84)
- **HPSC** (Guidelines for the early clinical and public management of bacterial meningitis –

HPSC – January 2012)

▪ **SPILF** (Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires – SPILF, 2008)

Gestione Tutti i documenti raccomandano l'esecuzione della **puntura lombare** (PL) ma raccomandano altresì di non posticipare l'inizio della terapia antibiotica in caso di ritardo dell'esecuzione della PL. Le emocolture dovrebbero, comunque, precedere l'inizio della terapia antibiotica. L'inizio della terapia antibiotica, in caso di sospetta meningite, deve avvenire il più precocemente possibile e non deve essere ritardato dall'esecuzione di accertamenti strumentali (es TC, trasferimenti, ecc). Le linee guida francesi e le linee guida IDSA raccomandano l'esecuzione dei seguenti accertamenti:

▪ Sangue:

- emocolture
- il dosaggio della **procalcitonina** ha una buona performance per distinguere la meningite batterica dalla virale (soglia di 0,5 ng/ml ha una sensibilità del 99% ed una specificità dell'83%. La PCR ha un'utilità analoga (IDSA)

▪ Liquor:

- Pressione di apertura intorno a 350 mmHg
- Leucociti: di solito la conta dei bianchi è attorno a 1000-5000 cell/mm³ con 80-90% di neutrofili
- Glicorrachia: $glu_{LCR}/glu_{ser} < 0,40$ ha una sensibilità 80% ed una specificità del 98% per la meningite batterica (SPILF), $< 0,3$ secondo EFNS. Un valore di glicorrachia < 40 mg/dl si trova nel 50-60% dei pazienti con meningite batterica
- Proteinorrachia: un livello elevato di proteine nel liquor è associato alla meningite batterica
- Lattato liquorale: un $lattato_{LCR} \geq 3,5 - 4$ mmol/L ha un VPP 81-100% e un VPN 97-98% - secondo IDSA non aggiunge nulla rispetto agli altri test. Due RS (J Infect 2011;62:255-262, Critical Care 2010, 14:R240) confermano la sua utilità per distinguere tra meningite batterica e virale
- Colturale, colorazione di Gram
- La ricerca degli antigeni batterici (*H influenzae*, *S pneumoniae*, *N meningitidis*) ha un ruolo non chiaro in quanto raramente porta a variazioni terapeutiche e sono stati riportati dei falsi positivi (IDSA). Le linee guida francesi raccomandano l'uso del test in immunocromatografia ma non il test di agglutinazione con latex.

Terapia I batteri implicati sono prevalentemente lo *S pneumoniae* e la *N meningitidis* che in Italia rappresentano il 55-78% degli isolati (J Chemother. 2008;20:478-87; Infez Med. 2006;14:77-84, BMC Infectious Diseases 2009;9:13) con una netta prevalenza dello *S pneumoniae*. Il **Sanford**, le linee guida **IDSA**, **UptoDate** e lo schema del **John Hopkins** consigliano, come terapia empirica, l'associazione di ceftriaxone o cefotaxime e vancomicina. L'uso della vancomicina è raccomandato per la possibilità di avere ceppi di *S pneumoniae* resistenti alla penicillina. Le linee guida della **EFNS** consigliano l'utilizzo empirico di ceftriaxone o cefotassima consigliando l'aggiunta della vancomicina nelle aree con elevata prevalenza di ceppi di streptococco resistente alla penicillina. Analoga posizione ha il documento del **HPSC** che ne raccomanda l'uso in caso di riscontro di diplococchi nel liquor sino alla esclusione della resistenza. Le linee guida francesi dello **SPILF** raccomandano l'utilizzo delle cefalosporine di III° generazione in quanto raggiungono livelli liquorali sufficienti anche per i ceppi a sensibilità intermedia – i ceppi resistenti sono, in Francia, estremamente rari. La situazione epidemiologica italiana è molto più favorevole di quella francese (vedi dati ECDC, Micronet, dati locali del nostro ospedale); i dati di uno studio svolto in centro Italia tra il 1993 e il 2004, indicano una sensibilità al ceftriaxone del 99,9% (J Chemother. 2006;18:389-93). Si è quindi deciso di

raccomandare l'uso esclusivo delle cefalosporine di III° generazione. Tutti i documenti consultati raccomandano inoltre l'aggiunta di **ampicillina** nei pazienti anziani, immunocompromessi ed etilisti/defedati per trattare una possibile infezione da listeria.

Tutte le linee guida consigliano l'utilizzo dello **steroidi**; una recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato una riduzione della perdita d'udito e delle conseguenze neurologiche a breve termine ed una riduzione non significativa della mortalità (significativa nel sottogruppo ad eziologia da *S pneumoniae*) (Brouwer MC et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9). Tutti i documenti consigliano l'uso dello steroidi nella meningite comunitaria da somministrarsi subito prima o insieme all'antibiotico (desametasone 0,15 mg/Kg/6 ore per 4 giorni) (N Engl J Med 2002;347:1549-56).

Nei **pazienti allergici alla penicillina** i diversi documenti suggeriscono diversi protocolli. Il Sanford raccomanda l'uso del meropenem (*S pneumoniae*, *N meningitidis*, *L monocytogenes*) dei chinolonici (*S pneumoniae*, *N meningitidis*, enterobatteriacee) del cotrimossazolo (*L monocytogenes*). Le Linee Guida EFNS consigliano l'uso del Meropenem (*S pneumoniae*, *N meningitidis*, *L monocytogenes*), del Cloramfenicolo (*N meningitidis*) e del cotrimossazolo (*L monocytogenes*), moxifloxacina (*S pneumoniae*, *N meningitidis*). Le linee guida del HPSC consigliano l'uso del meropenem in caso di grave allergia alla penicillina. Le linee guida francesi consigliano l'uso di levofloxacina, (*N meningitidis* e enterobatteriacee), cotrimossazolo (*L monocytogenes*), vancomicina (*S pneumoniae*). Le linee guida IDSA consigliano come alternative alle terapie standard i seguenti regimi: meropenem o chinolonico (*S pneumoniae*), meropenem, aztreonam o chinolonico (*N meningitidis*), meropenem o cotrimossazolo (*L monocytogenes*), meropenem o chinolonico (*H influenzae* e enterobatteriacee). Il consulente infettivologo ha consigliato l'utilizzo del meropenem. Per quanto riguarda l'uso della **vancomicina**, che ha una penetrazione meningea difficoltosa, le linee guida IDSA raccomandano di mantenere delle concentrazioni basali intorno a 15-20 mcg/mL e raccomandano una dose di 30-45 mg/kg/die in 2 o 3 somministrazioni; le linee guida EFNS raccomandano l'infusione continua di 60 mg/kg/die preceduta da una dose carico di 15 mg/kg; il Sanford raccomanda una dose di 7,5 mg/kg/6 ore.

Endocardite

Endocardite

Modifiche 2017: rispetto al documento precedente sono state pubblicate le LG ESC (2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. 2015 Eur J Cardiol) e le LG AHA (Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications *Circulation*. 2015;132:00-00). Il documento AHA raccomanda, nei pazienti con presentazione acuta (giorni), un trattamento con cefepima associato a vancomicina (*S aureus*, streptococchi β -emolitici, bacilli aerobici Gram-negativi); nei pazienti con esordio sub-acuto (settimane) raccomandano l'associazione di vancomicina e amp/sulb (*S aureus*, VGS, HACEK, enterococchi). Il documento ESC raccomanda, nella endocardite su valvola nativa acquisita in comunità e nelle valvole protesiche posizionate >12 mesi prima, l'uso di ampicillina associato a ossacillina e gentamicina; nei pazienti con sospetta endocardite su valvola protesica posizionata <12 mesi prima o endocardite acquisita in comunità viene consigliata l'associazione di vancomicina e gentamicina e rifampicina (solo se valvola protesica). Il gruppo ha deciso di non modificare sostanzialmente le precedenti raccomandazioni – l'unica modifica è costituito dall'uso di vancomicina nei pazienti con valvola nativa che viene consigliato solo in caso di presenza di fattori di rischio per MRSA.

Modifiche 2012: rispetto al documento precedente sono state pubblicate le linee guida della British Society for Antimicrobial Chemotherapy (Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 269–289)

Uno degli aspetti più critici nella terapia delle endocarditi è avere dei dati microbiologici

sicuri; le emocolture devono sempre essere fatte prima di iniziare la terapia antibiotica; nei pazienti stabili che hanno una terapia antibiotica in corso si raccomanda la sospensione della terapia antibiotica per almeno 3 giorni per eseguire le emocolture (linee guida della British Society for Antimicrobial Chemotherapy: Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 269–289 e linee guida ESC). Le cause più frequenti di endocardite su valvola nativa sono costituite da *S. aureus* (28%), stafilococchi coagulasi negativi (9%), streptococchi (35%) e enterococco (11%); 9% dei casi hanno colturali negativi. La terapia empirica (in attesa dell'esito delle emocolture) non viene esplicitata in modo chiaro dalle **linee guida AHA** (Baddour LM et al. Circulation 2005;111:e394-e434): nel capitolo dell'endocardite con colturali negativi viene consigliato di trattare i pazienti con valvola nativa con presentazione acuta come se avessero un'infezione da *S aureus* mentre i pazienti con presentazione subacuta dovrebbero ricevere una copertura per *S aureus*, *S viridans* ed enterococchi. I pazienti con valvole artificiali posizionate da > 1 anno dovrebbero essere trattati come quelli con valvole native mentre quelli con infezione comparsa da < 1 anno dovrebbero essere trattati con vancomicina. Anche le **linee guida ESC** (European Heart Journal 2009;30:2369–2413) consigliano il seguente trattamento empirico (tab 2, pag 14 e tab 8 pag 20): pazienti con valvole native, vancomicina associata alla gentamicina; pazienti con valvola protesica vancomicina associata a gentamicina e rifampicina per os. A questo proposito il consulente infettivologo consiglia, a differenza delle linee guida, l'utilizzo in monosomministrazione per via endovenosa. Nel portatore di valvola nativa, il **Sanford** raccomanda l'uso della vancomicina con l'aggiunta del ceftriaxone o della gentamicina e nei pazienti con valvola protesica l'uso della vancomicina associata alla gentamicina e alla rifampicina. Il **J Hopkins**, nei pazienti con valvola nativa consiglia l'uso dell'ampicillina/sulbactam con o senza la gentamicina o la vancomicina associata al ceftriaxone o alla gentamicina; nei pazienti con valvola protesica non viene consigliato un trattamento empirico. In considerazione della maggiore efficacia dei beta-lattamici rispetto alla vancomicina sugli streptococchi e sui MSSA e dell'elevata presenza di MRSA nei pazienti che si presentano al nostro PS (>50%), il gruppo ha deciso di associare l'ampicillina/sulbactam alla vancomicina in attesa dei risultati degli esami colturali, o, in alternativa, la daptomicina, pur essendo indicata solo nelle endocarditi del cuore destro e nelle sepsi stafilococciche. Le linee guida ESC supportano la scelta del gruppo consigliando l'ossacillina o la vancomicina secondo la prevalenza locale di MRSA. Le **linee guida della British Society for Antimicrobial Chemotherapy** (Gould FK et al. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 269–289) sono le uniche linee guida che danno una raccomandazione specifica per il trattamento empirico; nei pazienti con sospetta endocardite su valvola nativa e decorso indolente viene raccomandato l'uso di ampicillina con/senza l'aggiunta di gentamicina; nei pazienti con sospetta endocardite su valvola nativa e sepsi severa viene consigliato l'uso di vancomicina (o daptomicina) associata a gentamicina – in presenza di fattori di rischio per MDR quest'ultima deve essere sostituita da meropenem. Nei pazienti con valvola artificiale viene consigliato l'utilizzo di vancomicina (o daptomicina) associato a gentamicina e rifampicina.

Profilassi Endocardite

L'AHA nel 2007 e l'ESC nel 2009 hanno eseguito una revisione della letteratura sulla profilassi dell'endocardite (Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. Circulation. 2007;116:1736-54; European Heart Journal 2009; 30: 2369–2413) che rivoluziona profondamente le indicazioni alla profilassi. I due documenti, pur con delle piccole differenze sono sostanzialmente sovrapponibili; questa revisione comporta che solo i pazienti a più elevato rischio di endocardite devono ricevere la profilassi e solo per le procedure più rischiose. Il NICE ha proposto l'abolizione della profilassi (NICE Clinical guideline 64, march 2008). Si è deciso di seguire le linee guida dell'ESC; questo documento, rispetto agli altri ha delle indicazioni più allargate sia nell'identificazione dei pazienti a

rischio che nelle procedure per cui è consigliata la profilassi (ad esempio il documento AHA non raccomanda la profilassi nelle procedure gastroenterologiche o genitourinarie). Questo documento propone la profilassi nei seguenti pazienti ad alto rischio:

- Pazienti con una valvola protesica o portatori di materiale protesico utilizzato per una riparazione valvolare (alto rischio)
- Pazienti con pregressa endocardite infettiva (alto rischio)
- Patologie congenite cianogene complesse (alto rischio)
- Condotti sistemici o polmonari chirurgici (alto rischio)
- Cardiopatía valvolare acquisita (rischio moderato)
- Prolasso mitralico con insufficienza valvolare o importante ispessimento dei foglietti (rischio moderato)
- Cardiopatía congenita non cianogena (escluso difetto del setto atriale tipo 2) (rischio moderato)
- Cardiopatía ipertrofica (rischio moderato)

Le procedure per cui viene raccomandata la profilassi sono le seguenti: **a)** procedure odontoiatriche che richiedono la manipolazione delle gengive, della regione periapicale o perforazione della mucosa orale **b)** procedure sul tratto respiratorio (broncoscopia, laringoscopia, intubazione orotracheale, ecc): non è raccomandata la profilassi a meno che la procedura serva a trattare un'infezione (es drenaggio di un ascesso, tonsillectomia) in questo caso è raccomandata la profilassi nei confronti di streptococchi (ampicillina, amoxicillina) **c)** procedure gastrointestinali (EGDS, colonscopia, TEE): non è raccomandata la profilassi con l'esclusione delle dilatazioni esofagee, della sclerosi delle varici e degli interventi sulle vie biliari (sfinterotomia, ecc); in questo caso è raccomandato un antibiotico attivo verso gli enterococchi (es amoxicillina, ampicillina con o senza la gentamicina) **d)** procedure urologiche: è raccomandata la profilassi in una serie di procedure quali la cistoscopia, TURB, TURP, ecc; in questo caso è raccomandato un antibiotico attivo verso gli enterococchi (es amoxicillina, ampicillina con o senza gentamicina) **e)** procedura su pelle e tessuti molli (biopsie cutanee, rimozioni di lesioni cutanee): non è raccomandata la profilassi se non nei casi in cui vi è un'infezione stabilita della pelle, strutture cutanee o del tessuto muscoloscheletrico (es drenaggio di ascesso cutaneo o del cavo orale); in questo caso è raccomandato un antibiotico attivo verso gli stafilococchi (es cefazolina)

Infezioni CVC-correlate

Modifiche 2017: è stato lievemente modificato il paragrafo su lock-therapy per renderlo più chiaro. E' stato anche modificato il paragrafo sulla diagnosi delle infezioni CVC – correlate; nel nostro ospedale è ora possibile avere i tempi di positivizzazione delle emocolture centrali vs quelle periferiche (**time to positivity**) – tale metodo è più comodo (rispetto a Isolator può essere utilizzato in qualsiasi ora del giorno e non necessita di provette apposite) e ha un'ottima sensibilità e specificità (85% e 95%, rispettivamente) (Safdar N et al. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. Ann Intern Med. 2005;142(6):451).

Modifiche 2012: sono state modificate le tabelle, semplificandole.

Le infezioni delle cannule venose centrali sono frequenti e determinano importanti costi ed una elevata morbilità; l'approccio diagnostico alle infezioni CVC-correlate consiste in una attenta valutazione clinica ed alla conferma microbiologica mediante esami colturali del catetere e del sangue periferico. Le infezioni CVC correlate dovrebbero essere sospettate in caso di batteriemia in un paziente con un CVC, senza altre apparenti fonti di infezione. Anche nel nostro ospedale la causa più frequente di infezioni CVC-correlate è dovuta a

stafilococchi coagulasi negativi (es *S epidermidis*) spesso meticillino-resistenti; meno frequenti sono le infezioni da *S aureus*, batteri Gram negativi e *Candida spp.* Il gruppo di lavoro ha deciso di seguire la revisione delle linee guida della IDSA pubblicata nel 2009 (Clinical Infectious Diseases 2009; 49:1–45); per informazioni più approfondite si consiglia di fare riferimento a quel documento. Oltre alla terapia empirica, uno dei cardini nella gestione di queste infezioni è costituito dall'identificazione del CVC come fonte di infezione; è pertanto importante seguire scrupolosamente le indicazioni riguardo l'esecuzione degli esami colturali. Da segnalare che per la diagnostica di queste infezioni, nel nostro ospedale, attualmente vengono eseguite le emocolture semi-quantitative con il sistema Isolator.