

PROCEDURA	ASL LATINA UOC RISCHIO CLINICO DIRETTORE DOTT. M. MELLACINA	VERS. 1 03/01/2024	Pag. 1 di 39
------------------	--	-----------------------	-----------------

PROCEDURA SULLA CORRETTA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA (ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP)

DATA EMISSIONE	REDATTO	VERIFICATO	APPROVATO	REVISIONE
03/01/2024	Dirigente Medico UOC Malattie infettive <i>Dott. Cosmo Del Borgo</i> F.TO Responsabile A.r.O.p. Qualità e Sicurezza delle cure. <i>Dott. R. Masiero</i> Responsabile A.r.O.p. in- fezioni correlate all'assi- stenza <i>Dott.ssa L. De Marchis</i>	Dirigente Biologo UOC Rischio clinico <i>Dott. A. Carraturo</i> 	Direttore UOC Rischio Clinico <i>Dott. M. Mellacina</i> 	1 Anno

VALENZA DOCUMENTALE	Aziendale	Presidio/Distretto	Dipartimento	Unità Operativa
	X			
Livello di diffusione	Intranet	Lista di presa visione/distribuzione		Riunioni
	X	X		

Gruppo di lavoro:

Coordinato da

Responsabile A.r.o.P. Qualità e sicurezza delle cure

Dott. R. Masiero

Responsabile A.r.o.P. Prevenzione e controllo ICA

Dott.ssa L. De Marchis

Dirigente Medico UOC Malattie infettive

Dott. Cosmo Del Borgo

La UOC Rischio Clinico è referente della implementazione della procedura

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	4
2. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	5
3. RESPONSABILITÀ.....	5
4. TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI.....	6
5. ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP NELLA ASL DI LATINA	7
6. SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA	
6.1. Antibiotico-Terapia per la gestione di casi di Sepsi.....	12
6.2 Profilassi antibiotica nelle fratture esposte.....	22
6.3 Trattamento di Infezioni causate da batteri Gram negativi Antimicrobico- resistenti	28
6.4 Antibiotico-terapia della Polmonite.....	30
6.5 Antibiotico-terapia della Meningite.....	33
6.6 Antibiotico-terapia delle Infezioni delle vie urinarie superiori.....	35
7. MATRICE DELLE RESPONSABILITA'	37
8. BIBLIOGRAFIA.....	38

1. INTRODUZIONE

Il termine antimicrobial stewardship si riferisce ad una serie di interventi coordinati, che hanno lo scopo di promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e che indirizzano nella scelta ottimale del farmaco, della dose, della durata, della terapia e della via di somministrazione.

La letteratura internazionale ha prodotto consistenti evidenze sul favorevole impatto dei programmi di antimicrobial stewardship nel contesto del trattamento dei pazienti ricoverati.

L'uso inappropriato degli antimicrobici, e in particolare degli antibiotici ad ampio spettro, contribuisce alla pressione selettiva che determina l'emergenza e lo sviluppo di patogeni resistenti. Nel 2019 l'OMS ha incluso la resistenza agli antibiotici tra le dieci più importanti minacce globali per la salute pubblica che l'umanità deve affrontare.

L'Italia ha emanato il proprio Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico resistenza 2017-2020 (PNCAR) con i seguenti obiettivi generali:

- ridurre la frequenza di infezioni da organismi resistenti agli antibiotici;
- ridurre la frequenza delle infezioni correlate all'assistenza (ICA). Successivamente è stato approvato il PNCAR 2022-2025.

2. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Questo documento ha la finalità di fornire una guida per l'uso ottimale degli antimicrobici, inclusi la scelta del farmaco, il suo dosaggio, la sua via di somministrazione e la durata della somministrazione.

In particolare può fungere da guida per la prescrizione iniziale della terapia antibiotica empirica fino a che non siano disponibili informazioni sull'organismo causale dell'infezione e sulla sua probabile suscettibilità antimicrobica.

Vengono infatti mostrati schemi di terapia antibiotica empirica redatti tenendo conto dei recenti indirizzi istituzionali e scientifici, nonché della consolidata pratica clinica. Gli schemi sono costruiti per fornire, in termini di appropriatezza prescrittiva, una risposta operativa che tenga conto della particolare situazione epidemiologica riferita alla circolazione dei vari profili di antimicrobico-resistenza locale.

3. RESPONSABILITÀ

La responsabilità della corretta applicazione della procedura spetta a tutto il personale sanitario (strutturato e non) medico e infermieristico individuato nella matrice delle responsabilità.

4. TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI

Antimicrobico-resistenza: è un fenomeno naturale biologico di adattamento di alcuni microrganismi, che acquisiscono la capacità di sopravvivere o di crescere in presenza di una concentrazione di un agente antimicrobico (es. antivirale, antifungino, antibatterico) che è generalmente sufficiente ad inibire o uccidere microrganismi della stessa specie. Questo concetto include anche l'antibiotico-resistenza che è invece è limitata agli agenti antibatterici.

Antimicrobial Stewardship: la antimicrobial stewardship (stewardship antimicrobica) si riferisce agli interventi che mirano a promuovere e guidare l'uso ottimale degli antibiotici, inclusi la scelta del farmaco, il suo dosaggio, la sua via di somministrazione e la durata della somministrazione.

DDD: è la dose definita giornaliera (in inglese defined daily dose, DDD). È definita come la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso.

Infezione correlata all'assistenza

Sono infezioni insorte nel corso del ricovero ospedaliero o durante l'accesso all'assistenza sanitaria che non erano precedentemente manifeste clinicamente o in incubazione.

One Health: è un approccio per elaborare e implementare programmi, politiche, normative e ricerca e si basa sul riconoscimento che la salute umana, la salute animale e la salute dell'ecosistema siano legate indissolubilmente. È particolarmente importante nel contrasto all'antibiotico-resistenza, ma anche per altre aree quali controllo delle zoonosi e sicurezza alimentare.

5. ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP NELLA ASL DI LATINA

Presso l'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina è attivo fin dal 2020 un team di professionisti, coordinato dalla UOC Malattie Infettive, che si occupa di Antimicrobial stewardship. In particolare è presente un **servizio di consulenza attiva infettivologica** h24 che si eroga per tutta l'azienda a chiamata diretta, a cura degli infettivologi della UOC Malattie infettive. Questa attività è integrata dal contributo dell'epidemiologo sull'andamento delle resistenze locali con elaborazione di report di monitoraggio periodici sull'epidemiologia delle resistenze agli antimicrobici nei vari Presidi Ospedalieri dell'Azienda, del farmacista con monitoraggio del consumo di antimicrobici e consulenza farmacologica, della direzione sanitaria per le attività di Infection prevention and control (IPC), del microbiologo per la esecuzione di analisi di antimicrobico-resistenza e consulenza sulla tipologia delle procedure diagnostiche più appropriate (esempio: sistemi automatici per emocolture, uso di test rapidi, film array, ecc.).

SERVIZIO DI CONSULENZA ATTIVA INFETTIVOLOGICA

Il reparto di Malattie Infettive ha tradizionalmente erogato servizio di consulenza per i reparti, per il pronto soccorso e per altri presidi dell'azienda H24.

Per consuetudine oltre le consulenze urgenti che vengono attivate a chiamata diretta le altre hanno seguito dopo invio di richiesta cartacea. Negli ultimi anni il diffondersi di germi multiresistenti, il profilo dei pazienti sempre più complessi ed affetti da più patologie e trattati con presidi sempre più tecnologici ha reso evidente la necessità di valutazioni infettivologiche sempre più mirate e tempestive. Inoltre la complessità dei pazienti e delle terapie rende necessarie numerose rivalutazioni per condurre in maniera appropriata la terapia antibiotica sfruttando tutte le componenti di un team ad

azione sinergica (antimicrobial stewardship)

A partire da settembre 2021 sono state implementate le seguenti azioni:

Consulenze per il Pronto Soccorso

- 1) Valutazione dei pazienti affetti da COVID-19 in attesa soprattutto per la necessità di terapie antivirali ed antibiotiche.
- 2) Per i pazienti in attesa di ricovero in Malattie Infettive o in altri reparti supervisionare le terapie antibiotiche più complesse valutandone l'appropriatezza ed integrandole con dati microbiologici eventualmente pervenuti nell'attesa del ricovero. Tale elemento è spesso disatteso data l'alta mole di lavoro a carico del medico di PS.
- 3) Raccordare elementi clinici salienti in termini di ulteriori consulenze e necessità di ricovero all'infettivologo di turno nel pomeriggio e poi reperibile nel corso della notte
- 4) Contribuire a suggerire misure urgenti di infection control in casi selezionati, a trovare soluzioni anche in ambito di scarse risorse di spazio in base ai casi presenti per ridurre il rischio di diffusione (misure di cohorting, precauzioni da contatto, droplet, individuare necessità urgente di isolamento airborne)

Per i reparti:

- 1) Contatto al mattino con servizio di microbiologia (telefonico o con supervisione diretta) per valutare se sono presenti nuovi risultati di emocolture positive (dal pomeriggio precedente fino a tutta la mattina in corso) provenienti da qualsiasi reparto dell'ospedale.
- 2) Valutazione urgente attiva dei pazienti interessati (anche senza richiesta di consulenza) in reparto al fine di: concordare con il clinico curante la terapia empirica antibiotica potenzialmente più efficace, suggerire misure di infection control urgenti, decidere quindi con il microbiologo la necessità di attuare

metodiche rapide (Film array, Maldi TOF) al fine di abbreviare il turnaround time dell'emocoltura comprensiva di antibiogramma che può raggiungere le 72 ore ed anche oltre se intervallo con giorni festivi. Ciò determina grave rischio di evoluzione negativa per il paziente.

- 3) Evadere il numero maggiore di consulenze richieste nel pomeriggio precedente non urgenti e quelle del mattino
- 4) Supervisionare le terapie antibiotiche più complesse applicando i principi base dell'antibiotic stewardship e cioè:
 - a) Verificare l'aderenza alle principali linee guida di terapia antibiotica nazionali ed internazionali
 - b) Adattamento delle stesse ai dati epidemiologici locali disponibili
 - c) Valutare l'andamento delle resistenze sul campo
 - d) Ottimizzare la terapia con la richiesta di esami microbiologici appropriati
 - e) Integrare con tempestività l'acquisizione degli stessi contribuendo a definire una terapia il più possibile mirata
 - f) Supervisionare la durata delle terapie antibiotiche (ridurre il numero delle terapie antibiotiche "abbandonate a sé stesse" e della "squadra che vince non si cambia")
 - g) Avviare processi di de- escalation della terapia antibiotica
 - h) Supervisionare la corretta somministrazione della terapia antibiotica a campione (tempi di infusione in particolare)
 - i) Sugerire sempre la semplificazione della terapia endovenosa e qualora possibile attuare switch a terapia orale
 - j) Abbreviare le degenze finalizzate alla sola cura dell'infezione suggerendo soluzioni alternative da attuare al di fuori dell'ospedale

Da sottolineare come accennato in precedenza che nel pomeriggio prosegue da parte del medico di guardia infettivologo un servizio attivo per le consulenze urgenti in PS, nei reparti e per altri nosocomi (previo invio di modulo apposito). Da circa un anno

l'infettivologo è presente anche nel corso della notte e si rende disponibile per le consulenze urgenti.

Creazione di un database per il monitoraggio dell'attività e valutazione degli effetti del progetto su indicatori di processo e di outcome

E' stato attivato un database aggiornare quotidianamente al termine dell'attività clinica (da eseguire dopo la pausa pranzo fino alle 16.00 almeno) al fine di registrare tutto il flusso delle consulenze inserendo come variabili relative ad ogni singolo paziente osservato oltre a quelle demografiche, gli isolamenti microbiologici, dati sintetici sulle resistenze, la terapia antibiotica effettuata e tutte le azioni di antibiotic stewardship (sopra riportate) in termini di variabili dicotomiche e cioè se è stato possibile o meno attuarle.

Ciò al fine di calcolare in quanti casi ad esempio è stato possibile attuare una terapia mirata, una de-escalation, uno switch a terapia orale (indicatori di processo) o di definire se possibile (in collaborazione con la farmacia) un impatto sui **costi** , un impatto sulle **resistenze** (in collaborazione con l'epidemiologo), **un impatto sulla sopravvivenza** (con studi ad hoc). Questi ultimi tre elementi citati costituiscono indicatori di outcome.

Se funzionale tale programma potrà essere attuato tenendo conto delle rispettive peculiarità e risorse anche negli altri presidi della AUSL.

Standardizzazione delle richieste di consulenza e dei referti

E' in fase di implementazione la diffusione di moduli per la richiesta e per la stesura dei referti al fine di velocizzare le richieste stesse, ottimizzare le risposte e rendere più agevole la raccolta dati al fine di migliorare soprattutto la supervisione dei casi più complessi che richiedono lunghe e complesse terapie antibiotiche che hanno alto

impatto sulla diffusione di resistenze

Disponibilità immediata di farmaci attivi verso germi MDR

In collaborazione con la UOC Farmacia è stato creato un armadietto in cui rimangono a disposizione dell'infettivologo una serie di farmaci la cui combinazione è indicata nel trattamento delle infezioni da germi multiresistenti (vedi referenze 4 e 7). Avere a disposizione h-24 il completo armamentario di farmaci che di solito si ottengono con richiesta personalizzata con variabili tempi di attesa consente di approntare sotto guida esclusiva dell'infettivologo una terapia empirica la più possibile "tailored" su paziente o mirata se disponibile isolamento microbiologico.

Integrazione degli algoritmi di terapia empirica con i dati della sorveglianza microbiologica

I report epidemiologici sugli isolamenti microbici e sull'antimicrobico-resistenza nei diversi reparti degli Ospedali della ASL di Latina consentono di fornire indicazioni sugli schemi di terapia empirica. In sintesi, l'Ospedale Goretti è caratterizzato da una elevata resistenza ai carbapenemi di *Klebsiella pneumoniae*, medio-bassa prevalenza di ceppi MRSA, elevata resistenza ai chinoloni di germi Gram negativi.

Una prima applicazione dei "dati locali" è rappresentata dall'esperienza in Ematologia, in cui questi dati hanno costituito la base iniziale per attuare un programma di antibiotic stewardship mirato e di infection control.

Interventi mirati per i reparti con elevati valori di DDD

L'attività di antibiotic stewardship è stata indirizzata maggiormente nei reparti in cui le DDD, in particolare dei carbapenemi, sono risultate molto elevate. In particolare nel reparto di Rianimazione è stata incrementata la supervisione diretta sull'utilizzo in particolare di meropenem. La disponibilità dei report dei DDD, a cura della UOC Farmacia, è un ulteriore strumento utile per l'efficacia dell'azione di antimicrobial

stewardship

6. SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA

Presso l’Ospedale S.M. Goretti di Latina è già attivo un team guidato dagli infettivologi della UOC Malattie infettive che effettua un servizio di consulenza infettivologica per i reparti, per il pronto soccorso e per altri presidi dell’azienda. Vengono inseriti in questo documento, a titolo esemplificativo, alcuni schemi di terapia antimicrobica in uso nella Asl di Latina. Per ulteriori schemi e per patologie qui non trattate è possibile utilizzare i riferimenti bibliografici e in particolare “Manuale antibiotici AWARe” elaborato dalla World Health Organization (WHO), Edizione italiana a cura dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - gennaio 2023 (**Allegato 1**).

6.1 ANTIBIOTICO-TERAPIA PER LA GESTIONE DI CASI DI SEPSI

(vedi bibliografia referenza 5)

ANTIBIOTICO-TERAPIA

La tempestiva somministrazione di un'appropriata terapia antibiotica entro 60 minuti è fondamentale soprattutto nello shock settico.

Nel quadro di sepsi senza shock può esserci spazio per una analisi più accurata dei fattori di rischio, dell’ analisi epidemiologica e della possibilità di acquisire in tempi rapidi una consulenza infettivologica qualora possibile. E’ cruciale avere in PS come nei reparti la possibilità di accedere

ad una gamma di farmaci antibiotici che potenzialmente possono essere impiegati in un quadro di sepsi o shock settico.

Nel recente passato si proponeva in un qualsiasi paziente con sepsi un approccio estremamente aggressivo che non distingueva fra sepsi e shock settico consigliando l'uso di molteplici antibiotici in associazione. La diffusione di concetti di antibiotic-stewardship ha consigliato di attuare soprattutto nei quadri di sepsi con parziale stabilità di effettuare una terapia più rapida e possibilmente più mirata anche mediante l'ausilio di test microbiologici rapidi il cui uso si va sempre più diffondendo.

Terapia Antibiotica Empirica

E' indispensabile acquisire prima di iniziare una terapia empirica completare almeno preliminarmente un'anamnesi allergologica e dei fattori di rischio. Non potendo nella maggior parte dei casi avere dati conclusivi sull'origine della sepsi o addirittura di germi responsabili si può considerare associazione di antibiotico ad ampio spettro in grado di avere buona penetrazione nei principali distretti.

Nel processo del trattamento della sospetta sepsi devono essere sempre considerate in attesa della diagnosi definitiva delle ipotesi alternative rimanendo attivo il processo della diagnosi differenziale

In caso di possibile shock settico la terapia va somministrata possibilmente **entro un'ora** dalla formulazione del sospetto.

In caso di sepsi senza quadro di shock possono essere avviate ricerche con test rapidi (es film array), completare anamnesi epidemiologiche più accurate. **La terapia antibiotica non va comunque posticipata oltre le tre ore dall'entrata del paziente in PS.**

I normali valori di procalcitonina non escludono la possibilità di una infezione batterica alla base del quadro settico.

SCHEMI DI TERAPIA

Nei pazienti in cui non si evidenziano particolari fattori di rischio si consigliano schemi di terapia antibiotica in monoterapia ad ampio spettro:

cefepime 2 g x 3 die ev

o

piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3 die ev

o

meropenem 1-2 g x 3 die ev (da preferire nel paziente già ospedalizzato)

In caso di rischio aumentato per infezione da MRSA* associare terapia con

Vancomicina (dose carico 2 g poi a seguire 2 g die in infusione continua)

Oppure

Daptomicina (6-8/mg /kg/die)

*Fattori di rischio per infezione da MRSA (stafilococchi meticillino resistenti)

Recente ospedalizzazione
Provenienza da lungodegenza/riabilitazione
Recente intervento chirurgico
Recente documentata colonizzazione/infezione da MRSA
Pazienti in Emodialisi
Pazienti diabetici
Colonizzazione da MRSA documentata
Infezione da HIV
Uso di droghe per via endovenosa
Recente (entro 30 gg) somministrazione di fluorochinoloni e/o cefalosporine di III generazione

In caso di rischio aumentato per infezione da Gram negativi potenzialmente multiresistenti** si consiglia utilizzare associazione di due antibiotici potenzialmente efficaci verso germi gram negativi.

Oltre alla terapia di base con piperacillina tazobactam (o cefepime oppure meropenem) si può considerare associazione con un aminoglicoside o chinolonico, se nota colonizzazione con KPC o Acinetobacter. Chiamare **consulenza infettivologica per terapia con farmaci di secondo livello** (ceftazidim avibactam, meropenem vaborbactam, cefalozane avibactam).

****Fattori di rischio per infezione da Gram negativi**

Precedente infezione da Gram negativi
Anamnesi di colonizzazione (considerare antibiogramma). Importante SEGNALAZIONE in lettera dimissione
Dati di resistenza locali
Uso di antibiotici nei 90 giorni precedenti evento
Ospedalizzazione nei precedenti 90 giorni

In caso di rischio aumentato per infezioni micotiche*** andrà iniziata anche una terapia antifungina

Fluconazolo 600-800 mg ev/die o Caspofungina (70 mg/die primo gg e poi 50 mg/die)

*****Fattori di rischio per infezione fungina**

Multiple colonizzazioni da Candida
Neutropenia
Immunosoppressione
Lunga permanenza in terapia intensiva
Presenza di cateteri venosi centrali
Tossicodipendenza per via endovenosa
Uso prolungato di antibiotici ad ampio spettro (es. piperacillina/tazobactam, meropenem)
Recente chirurgia epatobiliare o gastrointestinale
Insufficienza renale acuta, emodialisi
Ustioni
Diabete
Infezione da HIV
Anamnesi di trapianto di midollo
Anamnesi di uso di corticosteroidi ad alto dosaggio

E' cruciale impostare la terapia antibiotica relativamente alle peculiarità del singolo caso adeguandola in base ai parametri di laboratorio, dei dati epidemiologici e soprattutto degli esami microbiologici cruciali da richiedere prima dell'inizio della terapia antibiotica.

Importante avere a disposizione nei differenti setting di potenziale gestione della sepsi la disponibilità dei principali antibiotici impiegati in terapia empirica. Importante inoltre avviare con la farmacia un efficace flusso di richieste per adeguare la terapia nella fase di passaggio da empirica a mirata.

Di seguito la modalità di somministrazioni di alcuni antibiotici di frequente impiego

Molecola	Dose	Modalità somministrazione
AZITROMICINA	500 mg ogni 24 h	(NaCl 0,9% 250-500 ml in 60'-120')
CEFTRIAXONE	2 g ogni 24 h (ogni 12 h se meningiti)	(NaCl 0,9% 100 ml in 30')
DAPTOMICINA	6-8 mg/Kg ogni 24 h	(NaCl 0,9% 100 ml in 10'- 30')
ECHINOCANDINA	Secondo consulenza Infettivologo	
LEVOFLOXACINA	750 mg (=150 ml) ogni 24 ore	150 ml in 90'
MEROPENEM	Carico 2 gr quindi 1 g ogni 6-8 h in infusione di 3 h	(NaCl 0,9% 100 ml in 15-30') (NaCl 0,9% 100 ml, 33 ml/h)
PIPERACILLINA- TAZOBACTAM	4.5 g ogni 6-8 h	(NaCl 0,9% 100 ml in 60' - 240')
CLINDAMICINA	600 mg ogni 6 h	(NaCl 0,9% 50 ml in 20')
VANCOMICINA	Carico 2 g quindi 500 mg ogni 6 h oppure 30 mg/Kg (max 2.5 g) in 24 h IC	(NaCl 0,9% 500 ml in 200': 150ml/h) (NaCl 0,9% 100 ml in 90': 66 ml/h) (NaCl 0,9% 500 ml in 24h: 21ml/h)
METRONIDAZOLO	500 mg ogni 6 h	Flacone 100 ml in 20'
AMIKACINA	15-20 mg/kg/die IV ogni 24 ore. La dose totale giornaliera non dovrebbe eccedere 1.5g/die	(NaCl 0,9% 100 ml o 200 ml in 30-60')

e lo schema consigliato per un primo trattamento antibiotico in caso di quadro di sepsi

ANTIBIOTICI EMPIRICI SEPSI (da iniziare anche senza consulenza infettivologica):

- **CEFEPIME** 2 gr X3 ev
- oppure **PIPERACILLINA/TAZOBACTAM** 4.5 gr X 3
- oppure **MEROPENEM** 2 gr e poi 1-2 gr X 3 (da preferire negli ospedalizzati)

+ (se pz a rischio per MRSA*)

- **VANCOMICINA** 2 gr in 500 cc sf e poi 2 gr infusione continua

Oppure **Daptomicina** 6-8 mg/kg

*** rischio per MRSA:**

- Ospedalizzazione di ogni tipo
- Colonizzazione MRSA
- Emodialisi
- Diabete
- Infezione HIV
- Uso di sostanze stupefacenti
- Recente uso antibiotici (entro 30 gg)

Eradicazione del focolaio

La precoce identificazione di un focolaio di infezione potenzialmente eradicabile e il successivo trattamento di eradicazione (asportazione, drenaggio, rimozione ecc.), subito dopo la iniziale stabilizzazione, sono **essenziali per il controllo del quadro clinico**. In questo modo è anche possibile l'identificazione precoce dei microrganismi responsabili. Le tecniche a minor invasività sono meglio tollerate dai pazienti in queste condizioni.

Raccomandazioni

Tutti i pazienti con sepsi e shock settico nei quali è dimostrata la presenza di un focolaio potenzialmente eradicabile e responsabile del quadro clinico devono essere sottoposti a procedure volte all'eradicazione del focolaio (drenaggio, asportazione, rimozione dei presidi-dispositivi). Sono raccomandate le manovre a minor invasività e a minor impatto sistemico, rimandando il trattamento definitivo alla fase di raggiunta stabilizzazione delle funzioni vitali.

Una volta definita la necessità di associare procedura di eradicazione si deve avviare a seconda del caso l'iter specialistico

Nelle tabelle di seguito alcuni principali quadri clinici in cui è importante considerare tentativo di eradicazione del focolaio:

ORIGINE	AZIONI	ATTORI	TERAPIA EMPIRICA (entro 1h Shock settico-3h sepsi)
SEPSI A PARTENZA VIE URINARIE	Urinocoltura NECESSITA' DRENAGGI	Urologo/Chirurgo generale/Radiol Interventista	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3 die ev in 100 cc di sol fis
Infezioni POLMONARI	Antigenuria legionella e pneumococco TNF per SARS-COV2 TNF per influenza (periodo influenzale) TNF per VRS- film-array respiratorio alte vie (polmoniti interstiziali gravi) Test HIV (polmonite interstiziale grave, sospetto pneumocistosi) Lesioni cavitare o forte sospetto TB (GenEXPERT per BK)	Pneumologo Rianimatore/Med d'urgenza	Claritromicina 500 mg x 2 die ev (o azitromicina 500 mg ev) + ceftriaxone 2 g /die ev in 100 cc di sol fis
PERITONITI/ascessi addominali	Se diarrea (Clostridium) INTERVENTI CHIRURGICI/DRENAGGI	Chirurgia generale/ Radiol Interventista	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3 die e v in 100 cc di sol fis o meropenem 1 g x 3 die e v in 100 cc di sol fis

ORIGINE	AZIONI	ATTORI	TERAPIA EMPIRICA (entro 1h Shock settico- 3h sepsi)
INFEZIONI TESSUTI MOLLI	INTERVENTI DI DEBRIDMENT/DRENAGGI Tampone nasale MRSA	Chirurgia gene- rale/Ortope- dico Wound care specialist	Ampicillina/sulbactam 3 g x 4 die ev in 100 cc di sol fis +/- daptomicina 6 mg/kg/die in 100 cc di sol fis
ARTRITE SETTICA	INTERVENTI DI DEBRIDEMENT/DRENAGGI Coltura liquido articolare	Chirurgia gene- rale/Ortope- dico	Ceftriaxone 2 g die ev in 100 cc di sol fis +/- dap- tomicina 6 mg/kg/die
ENDOCAR- DITE	SOSTITUZIONE VALVOLARE Emocolture (almeno 3)	Cardiochi- rurgo	Ceftriaxone 2 g die ev in 100 cc di sol fis + vanco- micina 2 g in 500 cc di sol fis. Poi a seguire dopo 6 ore 500 mg x 4 die e v in 250 cc di sol fis
EMPIEMA	DRENAGGIO/DECORTICAZIONE Coltura del liquido di drenaggio PCR per M.tuberculosis (se sospetto)	Pneumo- logo/Radiol interventi- sta/Chir To- racica	Ceftriaxone 2 g die ev in 100 cc di sol fis + vanco- micina 2 g in 500 cc di sol fis. Poi a seguire dopo 6 ore 500 mg x 4 die e v in 250 cc di sol fis

ORIGINE	AZIONI	ATTORI	TERAPIA EMPIRICA (entro 1h Shock settico-3h sepsi)
ASCESSO EPA-TICO/COLANGITI	DRENAGGIO Coltura del liquido di drenaggio	Chirurgia generale/ Radiol Interventista	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3 die e v in 100 cc di sol fis o meropenem 1 g x 3 die e v in 100 cc di sol fis
ASCESSO CEREBRALE/Sottodurale/ IDROCEFALO	DRENAGGIO Coltura del liquido di drenaggio	Neurochirurgia	Ceftriaxone 2 g die ev in 100 cc di sol fis + vancomicina 2 g in 500 cc di sol fis. Poi a seguire dopo 6 ore 500 mg x 4 die e v in 250 cc di sol fis + metronidazolo 500 mg x 4 die ev
MENINGITE	PUNTURA LOMBARE Film array, esame diretto, esame colturale	Infettivologo/neurologo/Rianimatore	Ceftriaxone 2 g die ev in 100 cc di sol fis + vancomicina 2 g in 500 cc di sol fis. Poi a seguire dopo 6 ore 500 mg x 4 die e v in 250 cc di sol fis
GENITO URINARIA	INTERVENTI/DRENAGGI/PARTO pretermine Coltura del liquido di drenaggio	Ginecologo/Urologo/Radiologia interventistica	Piperacillina/tazobactam 4,5 g x 3 die ev in 100 cc di sol fis+ metronidazolo 500 mg x 3 die ev in 100 cc di sol fis (se aborto settico)

6.2 PROFILASSI ANTIBIOTICA NELLE FRATTURE ESPOSTE

Le fratture esposte includono tutte quelle fratture che comportano la protrusione dell'osso attraverso la cute, con una perdita di integrità della cute e dei tessuti molli. Le osteomieliti si verificano nel 25% circa delle fratture esposte. Il rischio di infezione dipende da

- 1) Gravità del trauma (concomitante danno neurologico e vascolare)
- 2) Grado di contaminazione batterica
- 3) Tempestività nell'attuare una appropriata terapia antibiotica e del "debridement chirurgico"
- 4)

AGENTI PATOGENI COINVOLTI IN BASE AL GRADO E NATURA DELL'ESPOSIZIONE

Nel caso di fratture esposte si verifica:

- 1) Introduzione diretta di germi
- 2) Passaggio sulla ferita di lesioni contigue

I germi sono rappresentati da : flora cutanea, organismi ambientali e patogeni nosocomiali

Tra i più frequentemente riscontrati sono:

STAPHYLOCOCCUS AUREUS, STAFILOCOCCI COAGULASI NEGATIVI, BACILLI AEROBI GRAM-NEGATIVI

Meno frequentemente : ENTEROCOCCHI, ANAEROBI, FUNGHI, MICOBATTERI

In caso di contaminazione da acqua : *PSEUDOMONAS*, *AEROMONAS*, *VIBRIO*

APPARE POCO UTILE IL CAMPIONAMENTO PER ESAME MICROBIOLOGICO AL MOMENTO DEL DEBRIDMENT INIZIALE,

RISCHIO DI INFEZIONE IN BASE AL TIPO DI TRAUMA

CLASSIFICAZIONE DI GUSTILO-ANDERSON

La classificazione di Gustilo-Anderson rappresenta il sistema ad oggi più utilizzato per la valutazione della gravità della frattura esposta e per la stratificazione del rischio di infezione. Il tasso di infezione varia infatti dall'1.8% nelle fratture Gustilo-Anderson tipo I, fino ad arrivare al 43% nelle fratture Gustilo-Anderson tipo III (tabella 1, figura 1)

TIPO	DESCRIZIONE
I	Ferita < 1 cm; pulita; pattern di frattura semplice con minimo danno tissutale
II	Ferita 1-10 cm; pattern di frattura semplice con danno tissutale moderato
IIIA	Esteso danneggiamento dei tessuti molli, ma con adeguata copertura degli stessi sull'osso; traumi ad alta energia, fratture scomposte
IIIB	Esteso danneggiamento dei tessuti molli con perdita degli stessi ed inadeguata copertura sull'osso con stripping periostale
IIIC	Fratture esposte con associato danno vascolare

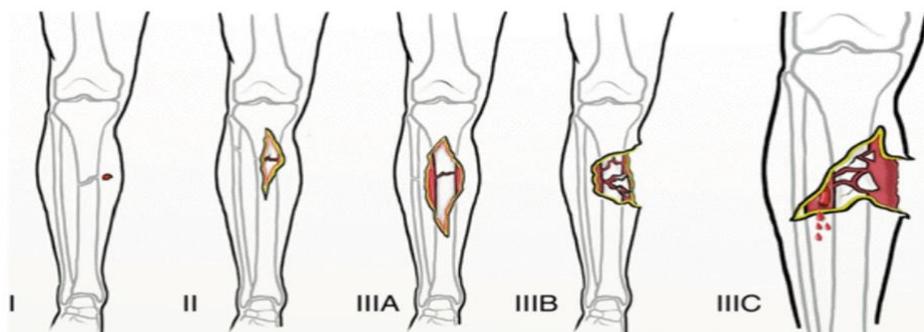


Figura 1

LA TERAPIA ANTIBIOTICA DEVE ESSERE SOMMINISTRATA IL PRIMA POSSIBILE (MAX ENTRO SEI ORE)

Deve essere eseguita prima della somministrazione una indagine anamnestica specifica che approfondisca i seguenti punti (vedi SCHEDA da inserire in cartella)

- 1) Tipo di esposizione legata alla modalità dell'incidente (esposizione a suolo, acqua stagnante, acqua marina)
- 2) Allergia ad antibiotici (in particolare ai beta lattamici come cefazolina, ceftriaxone e penicilline)
- 3) Anamnesi vaccinale per TETANO **
- 4) Peso del paziente
- 5) Funzionalità renale
- 6) Colonizzazione o pregressa infezione da germi multiresistenti in particolare ai carbapenemi (es. MRSA, Klebsiella KPC)

**Indicazioni per profilassi antitetanica

Precedenti dosi di vaccino effettuate	Ferita di minime dimensioni o pulita		Tutte le altre ferite	
	Vaccino	Immunoglobuline	Vaccino	Immunoglobuline
< tre dosi o dato sconosciuto	si	no	si	si
≥ tre dosi	Solo se ultima dose somministrata oltre dieci anni prima	no	Solo se ultima dose somministrata oltre cinque anni prima	no

SCHEMI DI PROFILASSI ANTIBIOTICA

Tipo di Frattura		Contaminazione da suolo senza contaminazione da acqua	Contaminazione da acqua
I e II	<p>cefazolina 2 g/ev x 3 die ev 3g x 3 die ev se peso > 120 Kg)</p> <p><i>In caso di allergia ai beta lattamici o presenza di fattori di rischio per infezione da MRSA (tabella 3):</i></p> <p>teicoplanina 6 mg/kg x 2 die ev</p>	<p>cefazolina 2 g/ev x 3 die ev 3g x 3 die ev se peso > 120 Kg)</p>	<p>cefazolina 2 g/ev x 3 die ev 3g x 3 die ev se peso > 120 Kg)</p>
III (a,b,c)	<p>ceftriaxone 2 g die ev + gentamicina 5 mg/kg /die/ev</p> <p><i>In caso di allergia ai beta lattamici o presenza di fattori di rischio per infezione da MRSA:</i></p> <p>teicoplanina 6 mg/kg x 2 die ev (prime 48 ore poi ridurre a 6 mg/kg/die ev) + gentamicina 5 mg/kg/die/ev</p>	<p>ceftriaxone 2 g die e v + gentamicina 5 mg/kg ev + metronidazolo 500 mg x3 ev</p> <p><i>In caso di allergia ai beta lattamici o presenza di fattori di rischio* per infezione da MRSA sostituire ceftriaxone con teicoplanina</i></p>	<p>piperacillina/tazobactam 4,5 x 3 die ev in 100 cc di sol. fis.+ gentamicina 5 mg/kg/ev</p> <p>se contaminazione con acqua marina aggiungere levofloxacina 500 mg die ev (o doxiciclina 100 mg x 2 die os)</p> <p>In caso di allergia ai beta lattamici o presenza di fattori di rischio per infezione da MRSA sostituire ceftriaxone con teicoplanina ed aggiungere metronidazolo)</p>

TABELLA 2. PROFILASSI ANTIBIOTICA PER LE FRATTURE ESPOSTE

TABELLA 3

*FATTORI DI RISCHIO PER MRSA (Stafilococchi meticillino resistenti)

DURATA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Recente ospedalizzazione
Provenienza da lungodegenza/riabilitazione
Recente intervento chirurgico
Recente documentata colonizzazione da MRSA
Pazienti in Emodialisi
Pazienti diabetici
Colonizzazione da MRSA documentata
Infezione da HIV
Uso di droghe per via endovenosa
Recente (entro 30 gg) somministrazione di fluorochinoloni e/o cefalosporine di III generazione
Recente documentazione d'infezione/colonizzazione da MRSA

La prosecuzione della terapia antibiotica oltre le 24 ore **non si è dimostrata efficace** nel ridurre significativamente il rischio di infezione nelle fratture esposte, incluse quelle di tipo III. Le attuali linee guida raccomandano la sospensione degli antibiotici **24 ore dopo la chiusura della ferita nelle fratture esposte tipo II e II**. Per quanto concerne le fratture tipo III, gli antibiotici devono essere continuati per 72 ore dopo il trauma o, in alternativa, **per 24 ore dopo la copertura dei tessuti molli**. Tutto però dipende dal timing CHIRURGICO, se la riduzione della frattura è rimandata la profilassi viene proseguita e questo espone il pz a rischio di outcome negativi.

Quindi è **FONDAMENTALE** che l'intervento sia effettuato il prima possibile (**ENTRO 24 h**) e che

la terapia antibiotica venga iniziata SUBITO dopo il trauma.

RICHIESTA CONSULENZA INFETTIVOLOGICA

Può essere indicata la richiesta di consulenza infettivologica urgente nel caso in cui il paziente presenti:

- 1) Documentata colonizzazione o pregressa infezione da germi multiresistenti
- 2) Poliallergie ad antibiotici
- 3) Presenza di insufficienza renale moderata/grave (clearance 10/50 o emodialisi)

BIBLIOGRAFIA

1. Yaping Chang, MSc et al. Antibiotic Prophylaxis in the Management of Open Fractures A Systematic Survey of Current Practice and Recommendations. JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY 2019;7(2):e
<http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00197>;
2. Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analysis. J Bone Joint Surg Am 1976; 58A: 453-8;
3. Luchette FA, Bone LB, Born CT, DeLong WG Jr, Mullins D: East practice management guidelines work group: Practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. 2000. www.east.org/content/documents/openfrac.pdf. Accessed March 22, 2018.
4. Vanvelk N.; Chen B.; VanLieshout E.M.M.; Zalavras C.; Moriarty T.F.; Obremskey,W.T.;Verhofstad, M.H.J.; Metsemakers,W.-J. Duration of Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Open Fractures: A Systematic Review and Critical Appraisal. Antibiotics 2022,11, 293
5. Linea Guida SIOT: Prevenzione delle infezioni in chirurgia ortopedica, Roma, 21 maggio 2021
6. Carol A. Lin, MD, MA, Nathan N. O'Hara, MHA, Sheila Sprague, PhD, Robert V. O'Toole, MD, Manjari Joshi, MBBS,Anthony D. Harris, MD, MPH, Stephen J. Warner, MD, PhD, Herman Johal, MD, MPH, Roman M. Natoli, MD, PhD, Jennifer E. Hagen, MD, Kyle J. Jeray, MD, Justin T. Fowler, MD, Kevin D. Phelps, MD, Holly T. Pilson, MD, I. Leah Gitajn, MD,Mohit Bhandari, MD, PhD, Gerard P. Slobogean, MD, MPH, Low Adherence to Recommended Guidelines for Open Fracture Antibiotic Prophylaxis, J Bone Joint Surg Am. 2021;103:609-17

6.3 TRATTAMENTO DI INFEZIONI CAUSATE DA BATTERI GRAM NEGATIVI ANTIMICROBICO-RESISTENTI

Si riporta in basso lo schema pubblicato di recente da Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A., Mathers A. J., van Duin D., Clancy C. J. nella rivista *Clinical Infectious Diseases* (Linee guida prodotte dalla Società Americana di Malattie infettive) che viene preso come riferimento per il trattamento di infezioni causate da batteri Gram negativi antimicrobico-resistenti.

Dosaggio suggerito di Antibiotici per il trattamento di Infezioni da germi Antimicrobico-resistente in pazienti adulti (con funzionalità renale ed epatica normale)

(tratta da Tamma PD et al. 2023, vedi referenza 3)

Amikacin	Uncomplicated cystitis: 15 mg/kg IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 15 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Ampicillin-sulbactam	Total daily dose of 6–9 g of sulbactam Potential infusion strategies include the following: 9 g of ampicillin-sulbactam (6 g ampicillin, 3 g sulbactam) IV every 8 h, infused over 4 h 27 g of ampicillin-sulbactam (18 g ampicillin, 9 g sulbactam) IV as a continuous infusion 3 g of ampicillin-sulbactam (2 g ampicillin, 1 g sulbactam) IV every 4 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material .
Cefepime	Uncomplicated cystitis: 1 g IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h (if possible)
Cefiderocol	2 g IV every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam	2.5 IV every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam PLUS aztreonam	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV every 8 h, infused over 3 h PLUS Aztreonam: 2 g IV every 6–8 h (every 6 h dosing preferred if possible), infused over 3 h Additional information in Supplementary Material .
Ceftolozane-tazobactam	Uncomplicated cystitis: 1.5 g IV every 8 h, infused over 1 h All other infections: 3 g IV every 8 h, infused over 3 h
Ciprofloxacin	Uncomplicated cystitis: 400 mg IV every 12 h or 500 mg PO every 12 h All other infections: 400 mg IV every 8 h OR 750 mg PO every 12 h
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuiji BT, et al. <i>Pharmacotherapy</i> . 2019; 39:10–39).
Eravacycline	1 mg/kg per dose IV every 12 h
Ertapenem	1 g IV every 24 h, infused over 30 min
Fosfomicin	Uncomplicated cystitis: 3 g PO as a single dose
Gentamicin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg/dose IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 7 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin	Uncomplicated cystitis: 500 mg IV every 6 h, infused over 30 min All other infections: 500 mg IV every 6 h, infused over 3 h (if possible) Additional information in Supplementary Material .
Imipenem-cilastatin-relebactam	1.25 g IV every 6 h, infused over 30 min Additional information in Supplementary Material . Uncomplicated cystitis: 500 mg IV/PO every 24 h
Levofloxacin	750 mg IV/PO every 24 h
Meropenem	Uncomplicated cystitis: 1 g IV every 8 h, infused over 30 min All other infections: 2 g IV every 8 h, infused over 3 h (if possible) Additional information in Supplementary Material .
Meropenem-vaborbactam	4 g IV every 8 h, infused over 3 h
Minocycline	200 mg IV/PO every 12 h
Nitrofurantoin	Macrocrystal/monohydrate (Macrobid): 100 mg PO every 12 h Oral suspension: 50 mg PO every 6 h
Polymyxin B	Refer to international consensus guidelines on polymyxins (Tsuiji BT, et al. <i>Pharmacotherapy</i> 2019; 39:10–39).
Tigecycline	200 mg IV as a single dose, then 100 mg IV every 12 h
Tobramycin	Uncomplicated cystitis: 5 mg/kg/dose IV as a single dose Pyelonephritis or complicated urinary tract infections: 7 mg/kg IV once; subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation Additional information in Supplementary Material .
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Uncomplicated cystitis: 160 mg (trimethoprim component) IV/PO every 12 h Other infections: 8–12 mg/kg/d (trimethoprim component) IV/PO divided every 8 to 12 h (consider maximum dose of 960 mg trimethoprim component per day) Additional information in Supplementary Material .

Abbreviations: IV, intravenous; PO, enterally.

^aDosing suggestions limited to organisms and infectious syndromes discussed in the Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistance Treatment Guidance document.

^bDosing suggested for several agents in table may differ from dosing recommended by the US Food and Drug Administration.

6.4 ANTIBIOTICO-TERAPIA DELLA POLMONITE

Vengono qui presentate le tabelle sul trattamento antibiotico empirico per casi gravi di polmonite acquisita in comunità negli adulti e nei bambini e per polmonite nosocomiale tratte da: AIFA Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve), Edizione italiana del “The WHO AWaRe Antibiotic Book” (vedi referenza 2 in bibliografia)

Tabella 27.5 - Trattamento antibiotico empirico per casi gravi di polmonite acquisita in comunità negli adulti

Importante		
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.		
	Adulti	Durata totale del trattamento (130,131)
Prima scelta	Cefotaxima (EV/IM): 2 g ogni 8 ore OPPURE Ceftriaxone (EV/IM): 2 g una volta al giorno (EV), 1 g una volta al giorno (IM) ^a Se CURB-65 ≥ 2, CONSIDERARE DI AGGIUNGERE Claritromicina ^b (orale o EV): 500 mg ogni 12 ore	5 giorni Prendere in considerazione un trattamento più lungo e/o studiare le complicanze se il paziente non è clinicamente stabile al giorno 5
Seconda scelta	Amoxicillina+acido clavulanico (EV): 1 g + 200 mg ogni 8 ore (potrebbe essere considerata una dose maggiore: 1 g + 200 mg ogni 6 ore) Se CURB-65 ≥ 2, CONSIDERARE DI AGGIUNGERE Claritromicina ^b (orale o EV): 500 mg ogni 12 ore	5 giorni

IM: per via intramuscolare; UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa.

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.

^a La somministrazione di una dose inferiore di ceftriaxone per via IM (piuttosto che EV) è dovuta al fatto che un volume maggiore sarebbe doloroso da somministrare come iniezione intramuscolare.

^b L'aggiunta di claritromicina al beta-lattamico serve a coprire possibili batteri atipici. L'azitromicina potrebbe essere utilizzata come alternativa quando la claritromicina non è disponibile, ma vi sono crescenti preoccupazioni circa la sua capacità di generare e diffondere antibiotico-resistenza a causa della sua lunga emivita. Si potrebbe considerare anche l'eritromicina, ma questa è associata a una maggiore tossicità (il suo uso è spesso associato a diarrea). I macrolidi hanno una buona biodisponibilità e non è necessario utilizzare la via endovenosa se il paziente ha un tratto gastrointestinale funzionante.

Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Tabella 27.6 - Trattamento antibiotico empirico per casi gravi di polmonite acquisita in comunità nei bambini (tratto dal documento OMS “Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities”) (118)

Importante		
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un’infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.		
	Bambini	Durata totale del trattamento
Polmonite grave (polmonite con qualsiasi segno di pericolo ^a , che richiede rinvio in struttura/ospedale, ricovero e terapia iniettabile)	<p>Amoxicillina OPPURE Ampicillina (EV/IM): 50 mg/kg/dose ogni 12 ore (prima settimana di vita) 50 mg/kg/dose ogni 8 ore (> prima settimana di vita)</p> <p>E</p> <p>Gentamicina (EV/IM):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonati: 5 mg/kg/dose una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg/dose una volta al giorno <p>Amoxicillina/ampicillina può essere sostituita da Benzilpenicillina (EV): 50 000 UI/kg/dose (30 mg/kg/dose) ogni 8 ore</p> <p>In assenza di risposta clinica ad ampicillina E gentamicina dopo 48-72 ore, passare a:</p> <p>Cefotaxima (EV/IM): 50mg/kg/dose ogni 8 ore</p> <p>OPPURE</p> <p>Ceftriaxone (EV/IM): 80 mg/kg/dose una volta al giorno</p> <p>Nota</p> <ul style="list-style-type: none"> • se HIV-positivo e di età superiore a 1 mese, la polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> è un rischio, pertanto aggiungere empiricamente sulfametossazolo+trimetoprim: 8 mg/kg di trimetoprim e 40 mg/kg di sulfametossazolo, ogni 8 ore per 3 settimane • la polmonite grave, in particolare nei bambini in età scolare, può essere raramente causata da <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, che non risponde ai beta-lattamici e di solito sarebbe trattato con macrolidi (ad esempio, claritromicina) 	5 giorni (considerare un trattamento più lungo se il paziente non è clinicamente stabile al giorno 5)

HIV: virus dell’immunodeficienza umana; IM: per via intramuscolare; UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa.

Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.

^a Non in grado di bere, vomito persistente, convulsioni, letargico o privo di sensi, stridore in un bambino calmo o grave malnutrizione.

Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Tabella 28.4 - Trattamento antibiotico empirico per polmonite nosocomiale (esclusa polmonite associata a ventilazione)

Importante		
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.		
Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina+acido clavulanico^a (EV/orale) EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 875 mg + 125 mg ogni 8 ore OPPURE Cefotaxima (EV/IM): 2 g ogni 8 ore OPPURE Ceftriaxone^b (EV/IM): EV: 2 g una volta al giorno IM: 1 g una volta al giorno OPPURE Piperacillina+tazobactam^c (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore	Amoxicillina+acido clavulanico^{a,d} EV: prima settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore dopo la prima settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Oral: 80–90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore OPPURE Cefotaxima (EV/IM): 50mg/kg/dose ogni 8 ore OPPURE Ceftriaxone (EV/IM): 80 mg/kg/dose una volta al giorno OPPURE Piperacillina+tazobactam^c (EV): 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina ogni 8 ore	7 giorni Rivalutare la diagnosi e considerare un trattamento più lungo se il paziente non è clinicamente stabile al giorno 7

IM: per via intramuscolare; EV: per via endovenosa.

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.

^a L'associazione amoxicillina+acido clavulanico può essere utilizzata in determinate circostanze a basso rischio di infezioni multiresistenti (ad es. breve ricovero prima dell'insorgenza dei sintomi e in assenza di precedente esposizione agli antibiotici).

^b La somministrazione di una dose inferiore di ceftriaxone per via IM (piuttosto che EV) è dovuta al fatto che un volume maggiore sarebbe doloroso da somministrare per via intramuscolare.

^c L'associazione piperacillina+tazobactam offre una copertura anti-*Pseudomonas*, al contrario di altre opzioni. Il rischio di *Pseudomonas aeruginosa* è maggiore nei pazienti con recente esposizione agli antibiotici e specialmente nei pazienti con pregressa colonizzazione respiratoria da *Pseudomonas aeruginosa* e con patologie polmonari sottostanti.

^d Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.

Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

6.5 ANTIBIOTICO-TERAPIA DELLA MENINGITE

Viene qui presentata la tabella sul trattamento antibiotico empirico per la meningite batterica tratta da: AIFA Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve), Edizione italiana del “The WHO AWaRe Antibiotic Book” (vedi referenza 2 in bibliografia)

Tabella 26.4 - Trattamento antibiotico empirico per la meningite batterica

Importante				
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.				
	Adulti	Bambini (non neonati)	Neonati (< 1 mese)	Durata totale del trattamento
Prima scelta	Cefotaxima (EV): 2 g ogni 6 ore OPPURE Ceftriaxone (EV): 2 g ogni 12 ore	Cefotaxima (EV): 50 mg/kg/dose ogni 8 ore OPPURE Ceftriaxone (EV): 100 mg/kg una volta al giorno	Ampicillina (EV): 50 mg/kg/dose ogni 12 ore (prima settimana di vita) 50 mg/kg/dose ogni 8 ore (> prima settimana di vita) E Gentamicina (EV): 5 mg/kg una volta al giorno (prima settimana di vita) 7,5 mg/kg una volta al giorno (> prima settimana di vita) OPPURE	Agente patogeno sconosciuto 10 giorni (adulti e bambini) 3 settimane (neonati) Meningite pneumococcica confermata 10-14 giorni

			Cefotaxima (EV): 50 mg/kg/dose ogni 12 ore (prima settimana di vita) 50 mg/kg/dose ogni 6 ore (> prima settimana di vita) E Gentamicina (EV): 5 mg/kg una volta al giorno (prima settimana di vita) 7,5 mg/kg una volta al giorno (> prima settimana di vita) OPPURE Ceftriaxone (EV): 100 mg/kg una volta al giorno E Gentamicina (EV): 5 mg/kg una volta al giorno (prima settimana di vita) 7,5 mg/kg una volta al giorno (> prima settimana di vita)	Meningite meningococcica confermata 5-7 giorni Nelle epidemie, si applicano le raccomandazioni specifiche dell'OMS sulla durata (257) Meningite da <i>Listeria</i> confermata 21 giorni
Seconda scelta^a	Amoxicillina^b O Ampicillina (EV): 2 g ogni 4 ore OPPURE Benzilpenicillina (EV): 4 milioni UI (2,4 g) ogni 4 ore OPPURE Cloramfenicolo^c (EV): 1 g ogni 6 ore	Amoxicillina (EV): 50 mg/kg/dose ogni 8 ore OPPURE Ampicillina (EV): 50 mg/kg/dose ogni 8 ore OPPURE Benzilpenicillina (EV): 100 000 UI/kg/dose (60 mg/kg/dose) ogni 6 ore OPPURE Cloramfenicolo^c (EV): 25 mg/kg/dose ogni 6 ore	Meropenem (EV): 40 mg/kg/dose ogni 8 ore	Come sopra

UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa.

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.

^a Negli adulti e nei bambini oltre l'età neonatale, prendere in considerazione le opzioni di seconda scelta solo quando le opzioni di prima scelta non sono disponibili. Nei neonati, considerare meropenem (seconda scelta) solo laddove si sospetti che gli organismi Gram-negativi resistenti siano gli agenti patogeni responsabili.

^b Ampicillina (o amoxicillina EV) negli adulti deve essere aggiunta a ceftriaxone/cefotaxima se sono presenti fattori di rischio per *Listeria monocytogenes* (ad esempio, pazienti ≥ 50 anni, donne in gravidanza).

^c Cloramfenicolo deve essere usato solo quando non è disponibile un'altra opzione a causa della tossicità (l'evento avverso più grave è la depressione midollare).

Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

6.6 ANTIBIOTICO-TERAPIA DELLE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE SUPERIORI

Viene qui presentata la tabella sul trattamento antibiotico empirico per la terapia delle infezioni urinarie tratta da: AIFA Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve), Edizione italiana del “The WHO AWaRe Antibiotic Book” (vedi referenza 2 in bibliografia)

Tabella 34.5 - Trattamento antibiotico empirico per infezioni delle vie urinarie superiori

Importante			
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.			
Gravità	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Casi da lievi a moderati	Ciprofloxacina ^{a,b} (orale): 500 mg ogni 12 ore (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa.)	Ciprofloxacina ^a (EV/orale): 15 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore 10–<15 kg: 150 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa.)	7 giorni ^c
Casi gravi	Cefotaxima ^d (EV/IM): 1 g ogni 8 ore OPPURE Ceftriaxone ^d (EV/IM): una volta al giorno E/O Amikacina ^e (EV): 15 mg/kg una volta al giorno E/O Gentamicina ^e (EV): 5 mg/kg una volta al giorno	Cefotaxima ^d (EV/IM): 50mg/kg/dose ogni 8 ore OPPURE Ceftriaxone ^d (EV/IM): 80 mg/kg/dose una volta al giorno E/O Amikacina ^e (EV): 15 mg/kg/dose una volta al giorno E/O Gentamicina ^e (EV) • Neonati: 5 mg/kg/dose una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg/dose una volta al giorno	7 giorni

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IM: per via intramuscolare; EV: per via endovenosa.

Nota: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.

I tassi di resistenza di *Escherichia coli* ad amoxicillina+acido clavulanico sono inferiori rispetto alla sola amoxicillina. Questa associazione è ancora attiva contro alcuni isolati produttori di ESBL e può essere considerata un'opzione accettabile, in particolare nei bambini piccoli.

^a La resistenza ai fluorochinoloni è in aumento, anche nei paesi a basso e medio reddito e nei bambini (343–345).

^b L'uso di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali tra cui: (i) disturbi della salute mentale come disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).

^c Negli uomini con infezioni delle vie urinarie superiori può essere presente anche una prostatite e può quindi essere giustificato un trattamento più lungo, ma non universalmente, poiché non tutti gli episodi di infezione delle vie urinarie in un uomo sono associati a prostatite.

^d La resistenza alle cefalosporine di terza generazione è in aumento, anche nei paesi a basso e medio reddito e nei bambini (343–345). Nei pazienti molto malati, la gentamicina (o amikacina) può essere somministrata in combinazione con ceftriaxone (o cefotaxima).

^e L'amikacina e la gentamicina sono ancora efficaci contro gli isolati che producono ESBL e sono considerate opzioni appropriate per razionalizzare l'uso di carbapenemi in contesti in cui gli isolati che producono ESBL sono molto diffusi. L'uso di aminoglicosidi può essere associato a nefrotossicità e/o ototossicità, specialmente se usati per più di 7 giorni.

Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

7. MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

SOGGETTI / ATTIVITA'	UOC Malattie infettive	CC- ICA	Dire- zione Medica Ospede- dale	RESP. U.O. / Medici reparto	LABO- RATORI MICRO- BIOLO- GIA Servizi di Patologia clinica aziendali	UOC Far- macia	Sorveglianza epidemiologica Infezioni Osp. (UOC Rischio clinico)	Arop Preven- zione controllo ICA
Ruolo di indirizzo clinico terapeutico e consulenza attiva in- fettivologica su ge- stione Antimicrobici	R	C	I	C	I	C	I	I
Formazione/Informa- zione/Aggiornamento dei clinici sul buon uso degli antimicro- bici (inclusi MMG e PLS)	C	R	C	C	C	C	I/C	I/C
Esecuzione analisi antimicrobico-resi- stenza e consulenza tipologia procedure diagnostiche	I	I	I	I	R	I	I	I
Monitoraggio con- sumo antimicrobici e consulenza farmaco- logica	I	I	I	I	I	R	I	I
Elaborazione di Re- port di Monitoraggio periodici sull'epide- miologia delle resi- stenze agli antimicro- bici nei P.O. azien- dali in base alle infor- mazioni disponibili	I	I	I	I	I/C	I	R	I
Diffusione e sorve- glianza applicazione procedura	C	R	C	C	I/C	I/C	I/C	I/C

8. BIBLIOGRAFIA

1. Ministero della Salute “Piano Nazionale di Contrasto all’Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025”, disponibile all’URL https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3294_allegato.pdf
2. AIFA Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve), Edizione italiana del “The WHO AWaRe Antibiotic Book”, disponibile all’URL https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1811463/Manuale_antibiotici_AWaRe.pdf
3. Tamma P.D. et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Disease* 2023, Disponibile all’URL <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad428/7226183?login=false>
4. Tiseo G., Brigante G., Giacobbe D.R., *et al.* Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *International Journal of Antimicrobial Agents* 2022, 60 (2) disponibile all’URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857922001236?via%3Dihub>
5. ASL Latina “Linee di indirizzo clinico organizzative aziendali per la gestione della Sepsis” disponibile all’URL <https://www.ausl.latina.it/attachments/article/2092/Linee%20di%20indirizz o%20clinico%20organizzative%20aziendali%20gestione%20sepsi.pdf>
6. Regione Campania “Linee di indirizzo per l’attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per l’implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica”, disponibile all’URL <http://www.regione.campania.it/regione/it/tematiche/antibiotico-resistenza-ed-infezioni-correlate-all-assistenza-64in>

7. Tiseo G., Brigante G., Giacobbe D.R., *et al.* Diagnosi e management delle infezioni causate da batteri multiresistenti: linee guida della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA), Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica (GISA), Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), Società Italiana di Microbiologia (SIM).
Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma, 6 novembre 2023, disponibile all'URL https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG+557+Intersocietarie_MD_R.pdf/8b89a49e-6f57-ff09-6e73-c9eb4773aefc?t=1699024001755