



Decreto Dirigenziale n. 44 del 19/02/2018

Dipartimento 50 - GIUNTA REGIONALE DELLA CAMPANIA

Direzione Generale 4 - DG per la tutela della salute e il coordin. del sist. sanitario regionale

Oggetto dell'Atto:

LINEE D'INDIRIZZO PER L'ATTUAZIONE DEI PROGRAMMI DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP E PER L'IMPLEMENTAZIONE LOCALE DEI PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA - ADEMPIMENTI DEL "PIANO NAZIONALE DI CONTRASTO ALL'ANTIBIOTICO-RESISTENZA", RECEPITO CON D.C.A. N. 66 DEL 13/12/2017.

IL DIRIGENTE

PREMESSO:

- a. che la Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano in data 2 novembre 2017 ha sancito l'Intesa sul documento recante il "*Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020*", contenente indicazioni omogenee per le Regioni e le Province Autonome;
- b. che l'anzidetta Intesa è stata recepita dalla Regione Campania con Decreto del Commissario ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR, n. 66 del 13/12/2017;
- c. che con Decreto del Commissario ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR n. 36 del 01/06/2016 è stato definitivamente approvato il Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018, che, tra gli obiettivi specifici regionali, individua anche la promozione del corretto uso di antibiotici;
- d. che la Giunta Regionale della Campania, con Delibera n.767 del 28/12/2016, pubblicata sul BURC n.12 del 06/02/2017, ha approvato le "*Linee di indirizzo e coordinamento per le Aziende sanitarie ed Ospedaliere della Campania sull'uso appropriato degli antibiotici e sul controllo delle infezioni da organismi multi resistenti - per l'attuazione delle Azioni specifiche previste dal Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018*", con la quale si indicano alle Aziende del SSR una serie di obiettivi ed azioni, che risultano anche congruenti con gli ambiti di intervento e con gli Obiettivi a medio termine fissati dal PNCAR;
- e. che la predetta D.G.R.C. n.767/2016 ha già individuato, quale organismo di supporto al Governo delle attività regionali deliberate, la *Commissione tecnica di Sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza*, istituita con Decreto Dirigenziale n. 49 del 30/08/2012 della U.O.D. n.520404 Assistenza ospedaliera, confermata con D.G.R.C. n.81 del 08/03/2016, successivamente integrata e modificata con Decreto Dirigenziale n.50 del 16/03/2017;
- f. che con Decreto Dirigenziale n. 8 del 12/01/2018 la Direzione Generale 5004 Tutela della Salute e Coordinamento del SSR ha affidato all'anzidetta *Commissione tecnica di Sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza*, di cui al succitato DD n. 50 del 12/03/2017 e s.m.i., le funzioni del *Gruppo tecnico di Coordinamento e Monitoraggio del Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza*.

CONSIDERATO:

- a. che la predetta D.G.R.C. n.767/2016 prevede che le Aziende Sanitarie ed Ospedaliere del SSR, al fine di contenere i fenomeni di abuso ed inappropriata nell'utilizzo dei farmaci di classe ATC J01 osservati in Campania negli ultimi anni, attuino programmi di miglioramento delle politiche prescrittive degli antimicrobici, programmi fondati anche sul governo dei percorsi prescrittivi degli antibiotici, o *Antimicrobial stewardship*, che vengano supportati da un costante monitoraggio del consumo e delle modalità d'uso degli stessi farmaci;
- b. che la stessa D.G.R.C. 767/2016 prevede che uno degli elementi cardine dei predetti programmi aziendali sia rappresentato dalla disponibilità in tutte le strutture sanitarie di un "*repertorio di Raccomandazioni e Linee Guida, che riguardino l'ambito ospedaliero, l'ambito*

comunitario e le strutture di lungodegenza, periodicamente aggiornato e dotato di un sistema di valutazione della loro adozione”;

- c. che la Direzione Generale Tutela della salute e Coordinamento del SSR, in considerazione della particolare gravità del fenomeno dell'antibiotico resistenza attualmente osservato in Campania, ha ravvisato la necessità di fornire a tutte le Aziende del Sistema Sanitario Regionale strumenti omogenei e condivisi per il governo dei processi prescrittivi, che orientino le scelte terapeutiche tenendo anche conto della particolare epidemiologia regionale, e che pertanto vengano uniformemente applicati e monitorati nell'ambito del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018.

DATO ATTO:

- a. che *Commissione tecnica di Sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza* di cui in premessa, al fine di fornire alcune Raccomandazioni sulla realizzazione di Programmi di *Antimicrobial Stewardship*, nonché le indicazioni sull'implementazione locale di alcuni Schemi di terapia antibiotica in ambito ospedaliero e in medicina di comunità, ha elaborato, avvalendosi del supporto di un Gruppo di esperti Infettivologi, Medici di medicina generale, Pediatri, Farmacisti, Microbiologi, un Documento tecnico denominato *“Linee di indirizzo per l'attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica”*;
- b. che lo stesso Documento tecnico possa supportare le Aziende del SSR nella realizzazione di alcune attività richieste dal Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018, ed in particolare, nell'ambito dell'Azione G.7 *“Promozione del corretto uso degli antibiotici”*, dell'Attività 2.2 *“Aggiornare e divulgare Protocolli terapeutici aziendali per le infezioni a più alta prevalenza”*;
- c. che, inoltre, lo stesso Documento tecnico possa rappresentare per le stesse Aziende del SSR uno strumento propedeutico alla realizzazione delle politiche di governo dei percorsi prescrittivi degli antibiotici, o *Antimicrobial Stewardship*, richiesti dal *Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020*”, come recepito dalla Regione Campania con D.C.A. n. 66 del 13/12/2017

RITENUTO:

- a. di dover richiedere alle ASL, AO, AOU ed IRCCS del Sistema Sanitario Regionale di recepire le anzidette Linee di indirizzo, quale adempimento da attuare nell'ambito delle predette attività richieste dal Programma G, Azione G.7, del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018, così come approvato con D.C.A. n. 36 del 01/06/2016, nonché come atto propedeutico all'implementazione delle azioni di governo dei percorsi prescrittivi, definite come *Antimicrobial Stewardship*, richieste dal *“Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico resistenza”* recepito con il DCA n. 66 del 13/12/2017;
- b. di dover richiedere, altresì, alle ASL, AO, AOU ed IRCCS del Sistema Sanitario Regionale di assicurare una piena e diffusa attuazione delle stesse Linee di indirizzo, anche attraverso gli adempimenti previsti dalla D.G.R.C. n. 767 del 28/12/2016, ed in particolare:
- garantire la realizzazione di adeguati percorsi formativi per i prescrittori territoriali ed ospedalieri;
 - assicurare nei diversi ambiti assistenziali la presenza di figure specialistiche in grado di supportare i percorsi prescrittivi nel campo della terapia antibiotica;

- applicare con regolarità i sistemi di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva e dei consumi dei farmaci di classe ATC J01 previsti dalla D.G.R.C. n. 767/2016, e le conseguenti attività di *audit* richiesti dalla medesima Deliberazione;
- c. di poter affidare all'anzidetta *Commissione tecnica di Sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza*, nelle proprie funzioni di *Gruppo tecnico di Coordinamento e Monitoraggio del Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza* istituito con DD n. 8 del 12/01/2018, lo svolgimento delle attività di monitoraggio regionale sui predetti adempimenti richiesti alle Aziende del SSR.

Alla stregua dell'istruttoria compiuta dal responsabile del procedimento, nonché dell'espressa dichiarazione di regolarità resa dallo stesso

DECRETA

Per i motivi espressi in premessa, che qui si intendono integralmente riportati:

1. di **STABILIRE** che il Documento Tecnico Atto denominato "*Linee di indirizzo per l'attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica*", allegato al presente Decreto, di cui costituisce parte integrante e sostanziale, venga recepito con atto deliberativo dalle ASL, alle AO, alle AOU e agli IRCCS del Sistema Sanitario Regionale della Campania, quale adempimento da attuare nell'ambito delle attività richieste dal Programma G, Azione G.7, del "*Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018*", così come approvato con D.C.A. n. 36 del 01/06/2016, nonché come atto propedeutico all'implementazione delle azioni di governo dei percorsi prescrittivi, definite come *Antimicrobial Stewardship*, richieste dal "*Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico resistenza*" recepito con il DCA n. 66 del 13/12/2017;
2. di **RICHIEDERE** alle ASL, AO, AOU ed IRCCS del Sistema Sanitario Regionale di dare piena e diffusa attuazione alle predette Linee di indirizzo attraverso i sotto elencati adempimenti previsti dalla D.G.R.C. n. 767 del 28/12/2016:
 - a. di trasmettere, entro 15 giorni dalla pubblicazione del presente Decreto, l'atto di recepimento delle allegate Linee di indirizzo alla Direzione Generale 5004 Tutela della Salute e Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale
 - b. assicurare la realizzazione di percorsi formativi adeguati sul tema dell'uso appropriato degli antimicrobici per i prescrittori territoriali ed ospedalieri;
 - c. assicurare nei diversi ambiti assistenziali la presenza di figure specialistiche in grado di supportare i percorsi prescrittivi nel campo della terapia antibiotica;
 - d. assicurare, attraverso i Dipartimenti/Servizi Farmaceutici, le Direzioni dei D.S.B. e le Direzioni mediche ospedaliere, l'applicazione, con cadenza almeno semestrale, del *sistema di monitoraggio del consumo degli antibiotici* basato sugli indicatori descritti dalla D.G.R.C. 767/2016 al paragrafo 5.1 "*Monitoraggio del consumo e dell'uso di antibiotici in ambito umano*";

- e. assicurare, attraverso i Dipartimenti/Servizi Farmaceutici, le Direzioni dei D.S.B. e le Direzioni mediche ospedaliere, l'applicazione, con cadenza almeno semestrale, del *sistema di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici*, basato sugli indicatori descritti dalla D.G.R.C. 767/2016 al paragrafo 5.3 "*Interventi atti a favorire l'appropriatezza prescrittiva*", richiedendo, in tale ambito di attività, ai prescrittori territoriali l'inserimento del codice di diagnosi ICD9-CM nelle prescrizioni antibiotiche, così come sancito dalla medesima D.G.R.C. 767/2016;
- f. affidare alle Direzioni dei D.S.B., attraverso le articolazioni aziendali sul controllo dell'appropriatezza prescrittiva previste dall'art. 27 degli Accordi Collettivi Nazionali dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta, la conduzione, con cadenza almeno semestrale, di *audit sulla prescrizione di antibiotici, come richiesti dalla D.G.R.C. 767/2016*, che dovranno riguardare l'analisi dei dati di consumo, dei dati sull'appropriatezza prescrittiva, di cui ai precedenti punti *a.* e *b.*, e del grado di adesione alle Linee di indirizzo allegate al presente Decreto;
- g. assicurare, nell'ambito dell'assistenza ospedaliera, la conduzione degli *audit* di cui al precedente punto *e.*, affidando le predette attività di verifica alle Direzioni mediche ospedaliere, le quali, in collaborazione con i Servizi farmaceutici ospedalieri, dovranno garantirne lo svolgimento in ambito CIO;
3. di trasmettere successivamente, per le valutazioni che la stessa Direzione Generale 5004 effettuerà con il supporto del predetto *Gruppo tecnico di Coordinamento e Monitoraggio del Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza*, la documentazione ed il flusso dati riguardanti quanto indicato nei precedenti punti *d.*, *e.*, *f.* e *g.*
4. di **INVIARE** il presente Decreto a tutte le ASL, AO, AOU ed IRCCS del Sistema Sanitario Regionale, alle UU.OO.DD. 520402 "Assistenza territoriale", 520404 "Assistenza ospedaliera" e 520406 "Politica del farmaco e dispositivi", per quanto di rispettiva competenza, nonché al B.U.R.C. per la pubblicazione .

Avv. Antonio Postiglione



Linee di indirizzo per l'attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica

**rivolte alle ASL, alle AO, alle AOU e agli IRCCS
del Sistema Sanitario Regionale della Campania**

*Adempimenti ai sensi del Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018
e della DGRC 767/2016*

**ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE CAMPANIA
Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale**





LINEE DI INDIRIZZO PER L'ATTUAZIONE DEI PROGRAMMI DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP E PER L'IMPLEMENTAZIONE LOCALE DEI PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA

**RIVOLTE ALLE ASL, ALLE AO, ALLE AOU E AGLI IRCCS
DEL SISTEMA SANITARIO REGIONALE DELLA CAMPANIA**

A. Guida*, U. Trama*, P. Buono*, B. Sarnelli*, F. Fiorentino*, F. D'Agostino*,
G. Signoriello*, Nicola Boffa*, Guglielmo Borgia*, Claudia De Marino*,
Domenico Di Caprio*, Giovanbattista Gaeta*, Massimiliano Galdiero*,
Mariella Galdo*, Alfredo Guarino*, Angelo Salomone Megna*, Carlo Tascini*

(*) *Tavolo tecnico multidisciplinare sull'Antimicrobial stewardship e sul
monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva degli antimicrobici*
costituito con Decreto della Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del
Sistema Sanitario Regionale della Campania n. 249 del 15/11/2018

ISBN: 978-88-31204-08-8 (online)

I Edizione: Regione Campania, 2018

II Edizione: Regione Campania, 2019



Questo rapporto è consultabile sul sito della Regione Campania all'indirizzo:
<http://www.regione.campania.it/regione/it/tematiche/antibiotico-resistenza-ed-infezioni-correlate-all-assistenza-64in>



Il presente documento è stato prodotto nell'ambito delle attività svolte presso la *Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S. S. R.*

Direttore: **Antonio Postiglione**

Dirigente di Staff tecnico-operativo: **Antonella Guida**

Hanno fornito contributi tecnici, supporto organizzativo ed *endorsement* istituzionale

Pietro Buono - Dirigente UOD *Attività consultoriali e assistenza materno-infantile*

Ugo Trama - Dirigente UOD *Politica del farmaco e dispositivi*

La "*Commissione tecnica di sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza*", istituita con DD n. 49 del 30/08/2012 ed integrata con DD n. 50 del 12/03/2017, i cui componenti sono:

Federica D'Agostino - AORN Rummo (BN)

Francesco Fiorentino - UOD *Politica del farmaco e dispositivi*

Giuseppe Signoriello - Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

Bruno Sarnelli - ASL Napoli 1 Centro - Referente PNCAR Regione Campania

Gli schemi terapeutici sono stati elaborati dal Gruppo di esperti costituito da:

Nicola Boffa - AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona (SA)

Guglielmo Borgia - Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Claudia De Marino - ASL Napoli 1 Centro

Domenico Di Caprio - AO Sant'Anna e San Sebastiano (CE)

Giovanbattista Gaeta - Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

Massimiliano Galdiero - Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

Mariella Galdo - AO dei Colli (NA)

Alfredo Guarino - Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Angelo Salomone Megna - AO "G. Rummo" (BN)

Carlo Tascini - AO dei Colli (NA)

INDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUZIONE E CONTESTO ISTITUZIONALE | 7 |
| 2. STRUTTURA E CONTENUTI DEL DOCUMENTO | 8 |
| 3. RACCOMANDAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN PROGRAMMA DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN OSPEDALE E SUL TERRITORIO..... | 9 |
| 4. RACCOMANDAZIONI DI CARATTERE GENERALE SULL'IMPLEMENTAZIONE LOCALE DEI PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA | 10 |
| 5. SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA..... | 12 |
| 5.1 <i>INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI</i> | <i>12</i> |
| 5.2 <i>INFEZIONI DELLE VIE URINARIE.....</i> | <i>17</i> |
| 5.3 <i>SEPSI NEL PAZIENTE NON NEUTROPENICO E SHOCK SETTICO.....</i> | <i>21</i> |
| 5.4 <i>ENDOCARDITI INFETTIVE.....</i> | <i>24</i> |
| 5.5 <i>NEUTROPENIA FEBBRILE.....</i> | <i>28</i> |
| 5.6 <i>POLMONITI NOSOCOMIALI.....</i> | <i>30</i> |
| 5.7 <i>POLMONITI COMUNITARIE.....</i> | <i>33</i> |
| 5.8 <i>MENINGITE ED ASCESSI CEREBRALI.....</i> | <i>36</i> |
| 5.9 <i>MALATTIA DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE.....</i> | <i>39</i> |
| 5.10 <i>INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI</i> | <i>41</i> |
| 5.11 <i>INFEZIONI DEL TESSUTO OSSEO.....</i> | <i>46</i> |
| 6. APPENDICE: SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PER LE INFEZIONI PEDIATRICHE..... | 50 |

1. INTRODUZIONE E CONTESTO ISTITUZIONALE

Il fenomeno dell'antimicrobica resistenza (di qui innanzi AMR) è riconducibile a particolari meccanismi naturali utilizzati nei processi di competizione biologica dai microrganismi che sono in grado di proteggersi dagli antimicrobici.

L'abnorme pressione selettiva successiva all'introduzione degli antibiotici in medicina umana e veterinaria ha favorito la selezione degli microrganismi multi resistenti, e la rapida diffusione degli stessi meccanismi di resistenza grazie anche a fenomeni di scambio genico orizzontale.

Pertanto, se da un lato non è pensabile affrontare il problema dell'AMR rimuovendo totalmente quello che rappresenta un fenomeno naturale, dall'altro si rende sempre più necessario controllarne l'espansione promuovendo l'uso corretto degli antibiotici.

Per affrontare la preoccupante evoluzione del fenomeno su scala globale, nel maggio del 2015 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha emanato il *Global action plan on antimicrobial resistance*, basato su 5 ambiti strategici:

- migliorare il livello di consapevolezza e di comprensione del fenomeno AMR attraverso efficaci programmi di comunicazione, informazione e formazione;
- rafforzare le attività di sorveglianza sul fenomeno AMR;
- migliorare la prevenzione ed il controllo delle infezioni in tutti gli ambiti;
- ottimizzare il consumo degli antibiotici sia in medicina umana che veterinaria (antimicrobial stewardship);
- aumentare/sostenere la ricerca e l'innovazione.

Al fine di rendere attuabile anche in Europa il Piano globale del WHO, il Consiglio europeo ha stabilito, nel giugno del 2016, che tutti gli Stati membri dovessero dotarsi, entro il 2017, di Piani nazionali di contrasto al fenomeno dell'AMR, basati su un approccio intersettoriale, o *one health*, e che fossero in linea con le strategie definite dal *Global action plan on antimicrobial resistance*.

L'Italia, con l'Accordo Stato Regioni sancito il 2/11/2017, ha emanato il proprio Piano Nazionale di contrasto all'antibiotico resistenza 2017-2020 (di qui innanzi PNCAR) con i seguenti obiettivi generali:

- ridurre la frequenza di infezioni da organismi resistenti agli antibiotici;
- ridurre la frequenza delle infezioni associate all'assistenza sanitaria ospedaliera e territoriale (di qui innanzi ICA).

Anche la Regione Campania, da anni impegnata in quest'attività, ha emanato recentemente diversi provvedimenti che affrontano in maniera intersettoriale il tema dell'antibiotico resistenza, nella consapevolezza che il fenomeno AMR nella nostra Regione ha assunto negli anni caratteristiche particolarmente allarmanti:

- Il D.C.A. n. 36 del 01/06/2016 con cui viene definitivamente adottato il Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 (PRP) che prevede, per le azioni G.6 e G.7, rispettivamente attività di sorveglianza e controllo delle ICA e attività di promozione del corretto uso degli antibiotici;
- la DGRC n. 767 del 28/12/2016 con la quale vengono emanate, nell'ambito del PRP, specifiche linee di indirizzo per l'uso appropriato degli antibiotici e sul controllo delle infezioni da organismi multi resistenti;
- il DCA n. 66 del 13/12/2017 con cui viene recepito il PNCAR;
- il DCA n. 8 del 12/01/2018 con cui viene istituito un Gruppo di lavoro regionale per coordinare l'attuazione del PNCAR nel Sistema Sanitario della Campania.

In tale quadro di provvedimenti emanati dall'Ente Regionale, è stato recentemente attivato un tavolo tecnico, partecipato da esperti nell'ambito di diverse discipline, tra cui infettivologi, pediatri, farmacisti, microbiologi, i quali hanno fornito il proprio supporto nelle attività della "Commissione tecnica di sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza"

costituita con DD n. 50 del 30/08/2012 ed integrata con DD n. 50 del 12/03/2017 (di qui innanzi solo Commissione), con l'obiettivo di redigere specifici Schemi di terapia antibiotica empirica, a cui fare ricorso nei casi in cui non sia possibile attuare la terapia mirata.

Questi ultimi sono stati redatti tenendo conto dei recenti indirizzi istituzionali e scientifici, nonché della consolidata pratica clinica. D'altro canto, pur tenendo in debito conto la letteratura di riferimento, gli Schemi sono costruiti per fornire, in termini di appropriatezza prescrittiva, una risposta operativa che tenga conto della particolare situazione epidemiologica di circolazione dei vari profili di antibiotico resistenza in Campania, così come si propongono di favorire una inversione di tendenza rispetto agli abnormi consumi regionali di tutti gli antibiotici, ed in particolare di alcuni principi attivi come i Fluorochinoloni e le Cefalosporine di III generazione, costantemente al di sopra della media nazionale.

Inoltre, in assenza di una normativa regionale specifica di riferimento, gli Schemi non prevedono l'utilizzo off-label degli antimicrobici. Pertanto, per eventuali utilizzi *off-label* dei farmaci della classe ATC J01, si rimanda alla normativa nazionale vigente (Legge n° 648 del 23/012/1996) nonché ai percorsi aziendali di deroga eventualmente presenti.

Dato il particolare contesto epidemiologico in cui gli Schemi verranno utilizzati e la sua possibile rapida evoluzione, se ne prevede una revisione al massimo biennale.

2. STRUTTURA E CONTENUTI DEL DOCUMENTO

Con il presente documento si intende fornire a tutte le figure professionali e dirigenziali che, nei diversi ambiti e livelli assistenziali del Sistema sanitario regionale, sono coinvolte nei percorsi prescrittivi, raccomandazioni generali ed indicazioni specifiche, rispettivamente per la realizzazione dei programmi di *antimicrobial stewardship* e per l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica empirica in caso di:

- Infezioni intra-addominali;
- Infezioni delle vie urinarie;
- Sepsi nel paziente non neutropenico e shock settico;
- Endocarditi infettive;
- Neutropenia febbrile;
- Polmoniti nosocomiali;
- Polmoniti comunitarie;
- Meningiti ed ascessi cerebrali;
- Malattia da *Clostridium difficile*;
- Infezioni di cute e tessuti molli;
- Infezioni del tessuto osseo.

Per le Infezioni Pediatriche, considerato il particolare *setting* assistenziale, si rimanda all'appendice specifica che riporta, oltre agli schemi terapeutici consigliati, le informazioni utili per la scelta degli stessi.

Per ciascuna delle predette infezioni, il documento, in uno formato volutamente schematico e facilmente leggibile, restituisce al lettore un breve inquadramento e gli schemi terapeutici consigliati.

Gli Schemi riportano alcuni farmaci asteriscati, per i quali si consiglia l'utilizzo sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente la somministrazione su indicazione di specialisti infettivologi o, nelle realtà assistenziali nelle quali non siano presenti tali figure specialistiche, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

3. RACCOMANDAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN PROGRAMMA DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN OSPEDALE E SUL TERRITORIO

Il PNCAR, in accordo con l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) e l'ECDC (*European Center for Disease Prevention and Control*), prevede che gli elementi essenziali dei programmi di *antimicrobial stewardship* siano:

- a. l'istituzione di un gruppo multidisciplinare con la responsabilità di definire le politiche di governo dell'uso responsabile di antibiotici, in armonia con le politiche di controllo delle infezioni;
- b. l'implementazione di raccomandazioni e linee guida per la profilassi, la diagnosi e la terapia delle infezioni, periodicamente aggiornate con un sistema di valutazione della loro adozione;
- c. la registrazione nella documentazione sanitaria della indicazione, del farmaco, della dose e durata del trattamento antibiotico;
- d. il monitoraggio del consumo dei farmaci sulla base dei dati amministrativi;
- e. i programmi di *audit* e *feed-back* dell'appropriatezza delle prescrizioni;
- f. il coinvolgimento di tutte le competenze e dei servizi essenziali al programma, ed in particolare:
 - gli specialisti infettivologi, o altri clinici esperti di terapia antimicrobica, esercitano un ruolo di indirizzo clinico terapeutico sulla migliore gestione degli antibiotici, sia a livello delle proprie Unità Operative che presso tutti i reparti clinici; partecipano attivamente alle riunioni dei Comitati per il controllo delle Infezioni Ospedaliere e svolgono un fondamentale ruolo nella informazione, formazione e aggiornamento dei clinici sul buon uso degli antibiotici;
 - la microbiologia clinica ha un ruolo rilevante nella definizione delle procedure diagnostiche, inclusi i test rapidi, nella comunicazione con le Unità Operative cliniche per consulenza su scelta, tipologia, modalità di raccolta e gestione dei campioni, nella restituzione dei dati sulla sensibilità/resistenza agli antibiotici e assistenza per la loro corretta interpretazione;
 - le farmacie sia ospedaliere sia in comunità devono collaborare attivamente al programma con l'informazione ai pazienti sull'uso degli antibiotici, la notifica degli eventi avversi, la partecipazione alle campagne informative, la consulenza a pazienti e operatori sanitari su controindicazioni e interazioni, la collaborazione agli *audit* sulla appropriatezza delle prescrizioni (sia in ambito territoriale, nelle UCAD, che in ambito ospedaliero), la consulenza su dosaggio, preparazione e somministrazione, il monitoraggio dell'uso degli antibiotici;
- g. il potenziamento dei servizi diagnostici microbiologici e di una diagnostica rapida per l'identificazione dei patogeni e delle resistenze;
- h. la formazione di medici ospedalieri e di famiglia, infermieri, farmacisti e personale di laboratorio sull'uso appropriato dei farmaci antimicrobici, quale aspetto fondamentale di tutti i programmi di *antimicrobial stewardship*; essa deve essere attuata con l'attivo coinvolgimento dei professionisti, con metodi efficaci nel produrre cambiamenti del comportamento prescrittivo;
- i. la valutazione del programma sulla base di indicatori relativi al consumo di antibiotici ed alle resistenze.

4. RACCOMANDAZIONI DI CARATTERE GENERALE SULL'IMPLEMENTAZIONE LOCALE DEI PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA

Nell'ambito delle azioni previste dai programmi di *antimicrobial stewardship* rientra l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica.

Occorre in primo luogo creare le condizioni per interrompere la spirale della terapia empirica, poiché essa di per sé può essere causa di incremento delle resistenze, specie se non tiene conto delle evidenze scientifiche ed epidemiologiche.

Per realizzare tale obiettivo è prioritario promuovere i percorsi che facilitino la tempestività della diagnosi eziologica e, di conseguenza, la terapia mirata.

È opportuno, pertanto, favorire i percorsi di diagnosi rapida, utilizzando anche gli esami *point of care* per la diagnosi rapida di:

- Faringite streptococcica (test su tampone faringeo);
- Polmonite ed infezioni invasive da Pneumococco (test rapido su urine);
- Polmonite da Legionella (test rapido su urine);
- Influenza (test su tampone nasale).

In ambito ospedaliero occorre potenziare i servizi di diagnostica microbiologica, migliorando i percorsi per effettuare:

- emocolture;
- antibiogramma ed identificazione rapida;
- test di sinergismo;
- utilizzo dei bio-marcatore;
- utilizzo di test rapidi per i pazienti più gravi secondo opportuni algoritmi di applicazione ai pazienti critici delle nuove metodiche.

Infatti, occorre prendere atto che la terapia mirata rappresenta al momento solo una parte delle terapie antibiotiche effettivamente praticate, per una serie di circostanze sfavorevoli: ricorso agli esami microbiologici assente o tardivo, raccolta di campioni inadeguati, chemioterapia antibiotica già instaurata precedentemente, mancanza di materiale adatto all'esame microbiologico, ecc..

Inoltre, in pazienti ospedalizzati con patologie acute ed instabili, possono presentarsi condizioni che non consentono di posticipare l'inizio della terapia fino al momento in cui siano disponibili gli esiti microbiologici.

In questi casi il clinico si trova nella necessità di impostare da subito una terapia empirica, da trasformare in mirata appena possibile.

In tale ottica, anche i protocolli di terapia antibiotica empirica, sia in ambito ospedaliero che territoriale, possono essere utili nel limitare l'uso improprio degli antibiotici poiché essi, avvalendosi di schemi terapeutici congrui per scelta del principio attivo, dosaggio, durata e contenimento degli eventi avversi, uniformano i comportamenti prescrittivi prima dell'inizio di una terapia mirata, per gruppi di pazienti omogenei.

Specifici fattori di rischio, valutazioni cliniche, funzionalità renale e/o epatica ridotte o ancora possibili interazioni con altri farmaci, possono rendere necessario modificare le indicazioni contenute nel presente documento.

In considerazione, poi, del preoccupante quadro epidemiologico dell'AMR presente in Campania, è generalmente raccomandato nell'applicazione dei protocolli:

- limitare il più possibile l'utilizzo dei Carbapenemi in ambito ospedaliero, allo scopo di ridurre la pressione selettiva che ha favorito l'abnorme progressione dei fenomeni di resistenza a tale classe di antibiotici da parte degli Enterobatteri, ricorrendo a regimi terapeutici

- alternativi che consentano di preservare l'utilizzo mirato degli stessi Carbapenemi, con il supporto del referto microbiologico;
- contenere il più possibile l'uso inappropriato dei Fluorochinoloni e delle Cefalosporine, sia in ambito ospedaliero che territoriale, dal momento che il PNCAR prevede come indicatore di processo una riduzione entro il 2020 del consumo di Fluorochinoloni almeno pari al 10%, e che i consumi delle due Classi registrati negli ultimi anni in Campania sono tra i più alti d'Europa.

Le presenti raccomandazioni devono essere applicate in ciascuna ASL, AO, AOU ed IRCCS, all'interno di un programma di *antimicrobial stewardship*, che nella DGRC n° 767 del 28/12/2016 è definito come "Programma Aziendale per l'uso appropriato degli antibiotici ed il controllo delle infezioni da organismi resistenti agli antibiotici"; nell'ambito del programma deve essere previsto un percorso formativo per tutti i prescrittori, un puntuale sistema di monitoraggio ed un costante *feedback* sui risultati del monitoraggio.

Il programma deve prevedere la massima diffusione delle raccomandazioni e delle regole prescrittive per gli antibiotici (molecola, dose, durata), che rappresentano il riferimento per l'appropriatezza prescrittiva, sia nell'ambito della profilassi che nella terapia antibiotica applicabile alle principali patologie infettive.

L'attuazione del programma deve essere affidata in ciascun ambito organizzativo (Ospedale, Azienda) ad un team multidisciplinare nel quale sia rappresentata ciascun'area clinico-assistenziale e diagnostica. Il *team* multidisciplinare dovrebbe essere composto, in linea di massima, da infettivologi o altri clinici esperti di terapia antimicrobica, microbiologi, farmacisti, medici ed infermieri con esperienza e competenze nell'ambito della sorveglianza e controllo delle infezioni correlate all'assistenza, e deve essere partecipato da componenti delle Unità Organizzative e/o Funzionali del *management* coinvolto nelle azioni del piano aziendale.

Il *team* multidisciplinare coincide con il gruppo operativo aziendale per l'uso appropriato degli antibiotici ed il controllo delle infezioni da organismi resistenti agli antibiotici, previsto dalla predetta DGRC 767/2016.

5. SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

5.1 INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI

INQUADRAMENTO

Per infezioni addominali si intendono le seguenti condizioni patologiche:

- infezioni dei singoli organi (esempi: appendicite, colecistite) che possono essere complicate o meno da peritonite anche in assenza di perforazione;
- peritonite (a sua volta suddivisa in primaria, secondaria e terziaria);
- ascessi addominali, che possono essere classificati sulla base della loro localizzazione e configurazione anatomica (intraperitoneali, retroperitoneali, parenchimali).

L'espressione "infezione addominale complicata" è utilizzata per indicare i processi infettivi che, originatisi da un organo addominale, si estendono nel peritoneo esitando in peritonite franca e/o ascesso.

Le forme nosocomiali sono usualmente conseguenza di un intervento chirurgico e si distinguono dalle forme comunitarie, insorte spontaneamente in comunità. Esistono forme comunitarie *health-care* associate; per tali forme si pone un rischio, da valutare attentamente al momento di impostare la terapia empirica, di infezioni da germi multifarmaco-resistenti (multidrug-resistant, MDR) simile a quello associato alle forme nosocomiali classiche.

Particolare attenzione deve essere posta a:

- la profilassi con cefalosporine di III dei pazienti da sottoporre a esofagogastroduodenoscopia generazione da eseguirsi in presenza di varici sanguinanti;
- la profilassi della peritonite spontanea con ciprofloxacina 750 mg/die oppure cotrimossazolo 1 cp die per 5 gg/settimana.

In caso di gastroenterite, è necessario eseguire sempre la copro coltura, l'emocoltura e la sierologia Widal; la terapia empirica prevede l'uso di ciprofloxacina 400 mg tid, oppure di Sulfametossazolo/Trimetoprin 2 fiale tid oppure Azitromicina 500 mg uid (viaggiatore) per 5 giorni.

Gli schemi seguenti volutamente limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni. Questa impostazione è in linea con le precedenti raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Campania.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|---|--|
| <p>APPENDICITE</p> <p>→</p> <p>Se allergia ai Betalattamici →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2g uid ○ Amoxicillina/Clavulanato 2,2g tid</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg tid + Metronidazolo 500 mg tid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Raccomandata <i>source control</i> chirurgica; - in caso di <i>source control</i>, 7 giorni di terapia, altrimenti durata variabile; - fare <i>de-escalation</i> appena possibile (Amoxicillina/Clavulanato 1 g tid). |
| <p>COLANGITE E COLECISTITE</p> <p>Paziente senza fattori di rischio → e forme comunitarie</p> <p>Sepsi grave o shock settico →</p> <p>Paziente con recente intervento sulle vie biliari, paziente immunocompromesso (trapianto di fegato, etc.) →</p> <p>Se allergia ai Betalattamici →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2g uid ± Metronidazolo 500 mg tid</p> <p style="text-align: center;">Cefepime 2 g tid ○ Piperacillina/Tazobactam 4,5 g qid + Metronidazolo 500 mg qid + Gentamicina 3 mg/kg uid ○ Amikacina 15 mg/kg uid</p> <p style="text-align: center;">Cefepime 2 g tid ○ Piperacillina/Tazobactam 4,5 g ev qid + Metronidazolo 500 mg qid + Gentamicina 3 mg/kg uid ○ Amikacina 15 mg/kg uid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i> Carbapenemico + Gentamicina 3 mg/kg uid ○ Amikacina 15 mg/kg uid</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg tid + Metronidazolo 500 mg qid + Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg ○ Tigeciclina* 100 mg dose carico, 50 mg bid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Raccomandata <i>source control</i> chirurgica; - in caso di <i>source control</i>, 7 giorni di terapia, altrimenti durata variabile; - fare <i>de-escalation</i> appena possibile (Amoxicillina/Clavulanato 1 g tid); - la Tigeciclina non va utilizzata in caso di sepsi grave o shock settico e se la Procalcitonina è molto elevata. |

| INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|--|--|
| <p>DIVERTICOLITE →</p> <p><i>Se allergia ai Betalattamici</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2g uid ± Metronidazolo 500 mg tid O Ampicillina/Sulbactam 3 g qid</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg tid + Metronidazolo 500 mg qid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Se non operata, 10 giorni di terapia con <i>de-escalation</i> appena possibile (Amoxicillina/Clavulanato 1 g tid); - se operata, 7 gg di terapia con <i>de-escalation</i> appena possibile (Amoxicillina/Clavulanato 1 g tid). |
| <p>PANCREATITE →</p> <p><i>Se allergia ai Betalattamici</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Imipenem 1 g tid O Meropenem 1 g tid O Cefepime 2 g tid <i>In alternativa:</i> Piperacillina/Tazobactam 4,5 g qid + Metronidazolo 500 mg qid</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg tid + Metronidazolo 500 mg qid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Sono infette le forme con gas nel pancreas o con drenaggio colturale positivo (terapia mirata); - valutare eventuale terapia antifungina, tenendo presente che alcune specie di Candida, come C. glabrata risultano S-DD al Fluconazolo; - durata della terapia: 10-15 giorni; - utile antigene mannano e beta-D-glucano |
| <p>PERITONITE PRIMARIA →</p> <p><i>Se allergia ai Betalattamici</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2g uid <i>In considerazione dell'alta prevalenza di ESBL negli Enterobatteri in Campania, preferibile:</i> Meropenem 1 g tid O Piperacillina/Tazobactam 4,5 g ogni 8 ore ± Vancomicina 500 mg qid ± Antifungino (Fluconazolo/Echinocandina)</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg tid <i>In alternativa:</i> Ceftolozano/Tazobactam* 1,5 g tid (in considerazione dell'alta prevalenza di ESBL negli Enterobatteri in Campania) + Tigeciclina* dose carico poi 50mg bid (se resistenza ai Chinoloni negli Enterobatteri superiore a 50%)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Peritonite batterica spontanea del paziente cirrotico (conta neutrofili nel liquido ascitico > 250/ml, richiedere sempre l'esame colturale); - fare de-escalation appena possibile (Amoxicillina/Clavulanato g tid); - durata della terapia: 7-10 giorni; - valutare eventuale terapia antifungina, tenendo presente che alcune specie di Candida, come C. glabrata risultano S-DD al Fluconazolo. |

| INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|---|---|
| <p>PERITONITE SECONDARIA COMUNITARIA → (senza fattori di rischio per MDR)</p> <p>Se allergia ai Betalattamici →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ampicillina/Sulbactam 3 g qid ○ Amoxicillina/Clavulanato 2,2 g tid ○ Ceftriaxone 2g uid + Metronidazolo 500 mg qid</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg tid + Metronidazolo 500 mg qid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Se effettuato <i>source control</i>, 7 giorni di terapia; - fare <i>de-escalation</i> appena possibile (amoxicillina/clavulanato 1 g tid); - senza <i>source control</i>, terapia antibiotica di supporto. |
| <p>PERITONITE SECONDARIA NOSOCOMIALE →</p> <p>Se allergia ai betalattamici →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Piperacillina/Tazobactam 4,5 qid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i></p> <p style="text-align: center;">Ceftolozano/Tazobactam 1,5* tid + Metronidazolo 500 mg qid + Gentamicina 3 mg/kg uid ○ Amikacina 15 mg/kg uid)</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i></p> <p style="text-align: center;">Meropenem 1g tid + Gentamicina 3 mg/kg uid ○ Amikacina 15 mg/kg uid</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg tid + Metronidazolo 500 mg qid</p> <p style="text-align: center;"><i>In considerazione dell'alta prevalenza di ESBL negli Enterobatteri e resistenza ai Chinolonici in Campania, preferibile:</i></p> <p style="text-align: center;">Tigeciclina * dose carico poi 50 mg bid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - In caso di <i>source control</i>, terapia mirata e <i>de-escalation</i> prima possibile; - durata della terapia guidata dalla Procalcitonina: 7 giorni; - in caso di Candida score elevato, iniziare comunque antifungino dopo parere di esperti e richiesta di antigene mannanico e beta-D-glucano; - valutare l'opportunità di associare la terapia antifungina. |



| INFEZIONI INTRAADDOMINALI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|---|---|
| PERITONITE TERZIARIA | Terapia endovenosa | |
| <i>Non risolta dalla chirurgia</i> → | <p style="text-align: center;">Piperacillina/tazobactam 4,5 qid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i></p> <p style="text-align: center;">Ceftolozano/Tazobactam* 1,5 g tid + Metronidazolo 500 mg qid +</p> <p style="text-align: center;">Gentamicina 3 mg/kg uid O amikacina 15 mg/kg uid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i></p> <p style="text-align: center;">Meropenem 1g tid +</p> <p style="text-align: center;">Gentamicina 3 mg/kg uid O Amikacina 15 mg/kg uid</p> | |
| <i>Colonizzazione da KPC</i> → | <p style="text-align: center;">Colistina* 9 MU dose carico poi 4,5 MU bid + Tigeciclina 100 mg bid + Meropenem 2 g tid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i></p> <p style="text-align: center;">Ceftazidime avibactam 2,5 g tid + Meropenem 2 g tid + Gentamicina 240 mg die</p> | <p>- <i>Screening</i> sulla colonizzazione da Candida: in letteratura non confermata l'utilità dell'uso empirico dell'antifungino, tuttavia, in caso di Candida score elevato, iniziare comunque antifungino dopo parere di esperti e richiesta di antigene mannano e beta-D-glucano.</p> |
| <i>Colonizzazione da A. baumannii</i> → | <p style="text-align: center;">Colistina* 9 MU dose carico poi 4,5 MU bid + Tigeciclina* 100 mg bid + Ampicillina/Sulbactam 3g tid</p> | |
| <i>Colonizzazione da P. aeruginosa MDR</i> → | <p style="text-align: center;">Ceftolozano/Tazobactam 1,5* g tid + Amikacina 15 mg/kg uid</p> | |
| <i>Se allergia ai Betalattamici</i> → | <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg tid + Metronidazolo 500 mg qid</p> <p style="text-align: center;"><i>In considerazione dell'alta prevalenza di ESBL negli Enterobatteri e resistenza ai Chinolonici in Campania, preferibile:</i></p> <p style="text-align: center;">Tigeciclina * dose carico poi 50 mg bid</p> | |

5.2 INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

INQUADRAMENTO

I regimi terapeutici delle infezioni delle vie urinarie (IVU) si differenziano in base ai seguenti criteri: sede anatomica di infezione, grado di severità dell'infezione, presenza di fattori di rischio, evidenze microbiologiche.

Dal punto di vista anatomico, l'infezione si distingue in uretrite, cistite, pielonefrite, urosepsi (se il processo infettivo, qualunque sia la partenza, diventa sistemico con batteriemia e segni/sintomi consequenziali).

Più in generale, nel loro trattamento si tende attualmente a classificare ulteriormente le IVU in forme complicate e non. Le forme complicate sono associate al sesso maschile, alla gravidanza e ad anomalie strutturali o funzionali del tratto genito-urinario, o alla presenza di comorbilità sottostanti come l'immunosoppressione, che nell'insieme aumentano il rischio di un processo infettivo con *outcome* meno favorevole.

In caso di batteriuria asintomatica (urinocoltura positiva in totale assenza di sintomi), la terapia antibiotica non è indicata salvo nei casi di manovre invasive urologiche, gravidanza oppure nei primi due mesi post-trapianto di rene.

Nell'ambito delle IVU, è importante valutare il rischio di patogeni MDR, che in tale *setting* sono principalmente batteri Gram-negativi (Enterobacteriaceae produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso o resistenti a carbapenemi, Gram-negativi non fermentanti quali *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) e, fra i Gram-positivi, gli Enterococchi..

Gli schemi seguenti volutamente limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni. Questa impostazione è in linea con le precedenti raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Campania.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| INFEZIONI DELLE VIE URINARIE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|--|--|
| <p>CISTITE SEMPLICE →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia orale</p> <p>Nitrofurantoina 100 mg bid per 3-5 gg ○ Fosfomicina trometolato 3 g os in unica dose (alte percentuale di recidive) ○ Trimetoprim/sulfametossazolo 160mg/800 mg bid per 3-5 gg oppure</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia: 3-5 giorni; - la cistite semplice per definizione è caratterizzata da meno di 2 episodi in 6 mesi, meno di 3 in un anno (altrimenti è complicata). |
| <p>IVU in PAZIENTE PORTATORE DI CATETERE</p> <p><i>Assenza di segni di sepsi grave</i> →</p> <p><i>Paziente con segni di sepsi grave</i> →</p> <p><i>Se allergia ai Betalattamici</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2g uid + Gentamicina 3 mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die per 3-5 gg al massimo</p> <p style="text-align: center;">Piperacillina/Tazobactam 4,5 g tid ○ Cefepime 2 g ev tid + Gentamicina 3 mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i> Meropenem 1g tid + Gentamicina 3 mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 400 mg ev tid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia: 7-10 giorni; - richiedere urino-coltura da catetere e, se il catetere è posizionato da molti giorni, sostituirlo. |
| <p>PIELONEFRITE</p> <p><i>Forme lievi/moderate senza fattori di rischio per MDR</i> →</p> <p><i>Se allergia ai Betalattamici</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Levofloxacina 750 mg/die os ○ Ciprofloxacina 500 mg os bid ○ Amoxicillina/acido clavulanico 1 g os tid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i> Gentamicina 3 mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 500 mg os tid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i> Gentamicina 3 mg/kg uid ○ Amikacina 15 mg/kg uid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia: 10 giorni; - nell'uso dei Chinolonici tenere conto delle percentuali di resistenza nell' epidemiologia locale; - nel paziente ambulatoriale la terapia orale può non essere efficace in regioni con elevata resistenza ai chinolonici. |



| INFEZIONI DELLE VIE URINARIE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|---|---|
| <p>PIELONEFRITE (<i>Forme gravi o acquisite in ospedale, presenza di ascessi</i>)</p> <p><i>Paziente senza fattori di rischio MDR</i> →</p> <p><i>Paziente con fattori di rischio per MDR</i> →</p> <p><i>Paziente con nefrostomia, neo-vescica, cateteri ureterali, rischio per germi pan-drug resistant o colonizzati (KPC, Pseudomonas PDR, A. baumannii PDR)</i> →</p> <p><i>Se allergia ai Betalattamici</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Amoxicillina/Acido clavulanico 2,2 g tid ○ Gentamicina 5-7 mg/kg uid</p> <p style="text-align: center;">Piperacillina/Tazobactam 4,5 g tid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i></p> <p style="text-align: center;">Ertapenem 1g/die se paziente stabile ○ Meropenem 1g tid ○ Imipenem 1 g tid + Gentamicina 3-5 mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die</p> <p style="text-align: center;">Colistina* 9 MU dose carico seguita da 4,5 MU bid + Ertapenem 1g/die se paziente stabile ○ Meropenem 1g tid ○ Imipenem 1g tid ± Gentamicina 3-5 mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i></p> <p style="text-align: center;">Ceftolozano/Tazobactam* 1,5 g tid</p> <p style="text-align: center;">Ciprofloxacina 500 mg bid + Gentamicina 3mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die + Colistina* 9 MU dose carico seguita da 4,5 MU bid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Richiedere urinocoltura, emocoltura, Procalcitonina; - durata della terapia: 15 giorni (in caso di ascessi non drenati: 21 giorni); - effettuare <i>de-escalation</i> prima possibile e se possibile. |



| INFEZIONI DELLE VIE URINARIE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|---|--|
| <p>PROSTATITE</p> <p><i>Paziente domiciliare</i> →</p> <p><i>Paziente grave o paziente che ha effettuato biopsia trans-rettale (profilassi è sempre un chinolonico)</i> →</p> <p><i>Paziente con germi pan-resistenti (KPC, Pseudomonas PDR, A. baumannii PDR)</i> →</p> | <p>Ciprofloxacina 500 mg os bid ○ Prulifloxacina 600mg/die os ○ Levofloxacina 750mg/die os ○ Moxifloxacina 400mg/die os ○ Trimetoprin/Sulfametossazolo 160/800 mg os bid</p> <p>Piperacillina/Tazobactam 4,5g ev tid</p> <p><i>In alternativa:</i></p> <p>Ertapenem 1g/die ev se paziente stabile ○ Meropenem 1g ev tid ○ Imipenem 1g ev tid</p> <p>+</p> <p>Gentamicina 3-5 mg/kg/die ev ○ Amikacina 15mg/kg/die ev</p> <p>Vedere schemi precedenti di trattamento</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia: 4-6 settimane; - se possibile <i>de-escalation</i> e terapia orale; - la prostatite è causa frequente di infezioni delle vie urinarie e febbre nel maschio; - effettuare urinocoltura prima e dopo massaggio prostatico (test di Meares - Stamey); - raccomandata la ricerca degli intracellulari, Mycoplasma e Clamidia, su tampone uretrale. |

5.3 SEPSI NEL PAZIENTE NON NEUTROPENICO E SHOCK SETTICO

INQUADRAMENTO

La sepsi è una disfunzione d'organo grave e potenzialmente letale causata da un'alterata risposta dell'ospite ad un'infezione. Essa rappresenta la prima causa di morte per infezione. Su base clinica, la diagnosi richiede la presenza di un'infezione documentata o sospetta associata a disfunzione d'organo testimoniata da un aumento acuto del SOFA score ≥ 2 punti. Nei pazienti non ricoverati con sospetto di infezione, andrebbe valutato il quick SOFA (atti respiratori ≥ 22 minuto, alterazioni del sensorio, pressione sistolica ≤ 100 mmHg). Uno score ≥ 2 è predittivo di prognosi sfavorevole o di prolungata degenza in Terapia Intensiva.

Lo shock settico è una sepsi associata ad alterazioni circolatorie, cellulari e metaboliche di entità tale da aumentare la mortalità. Su base clinica, lo shock settico è definito dalla persistenza dell'ipotensione nonostante adeguata infusione di fluidi, con necessità di farmaci vasopressori per mantenere una MAP ≥ 65 mmHg, o dall'aumento dei lattati sierici >18 mg/dl. Lo shock settico è un'emergenza medica ed il suo trattamento deve iniziare immediatamente.

Dal punto di vista terapeutico, è anche raccomandata la valutazione da parte dei clinici di area critica riguarda l'eventuale correzione dell'ipo-perfusione e la somministrazione di farmaci vasoattivi quali la noradrenalina.

Per quanto riguarda la diagnostica microbiologica, è raccomandata l'esecuzione di almeno due set di emocolture e delle colture di sedi potenzialmente infette (urinocoltura, coltura di secrezioni respiratorie, di liquor, di secrezioni di ferite chirurgiche o di altre secrezioni). In pazienti con catetere venoso centrale, almeno una emocoltura andrebbe prelevata dal catetere insieme ad una prelevata dal sangue periferico. Le colture dovrebbero essere eseguite prima di iniziare la terapia antibiotica, ma senza ritardare il suo inizio.

In tutti i pazienti con shock settico la terapia con antibiotici per via endovenosa dovrebbe iniziare appena possibile, subito dopo aver effettuato le colture, e comunque entro un'ora dalla diagnosi. Il trattamento antibiotico empirico iniziale dovrebbe essere ad ampio spettro, con uno o più antibiotici, e dovrebbe essere potenzialmente attivo su tutti i probabili patogeni, inclusi i funghi.

Gli schemi seguenti volutamente limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni. Questa impostazione è in linea con le precedenti raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Campania.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| SEPSI E SCHOCK SETTICO | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|---|--|
| <p>Sepsi acquisita in comunità o acquisita in ospedale <2 giorni: →</p> <p><i>Se allergia ai Betalattamici</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ampicillina/Sulbactam 3 g tid ○ Amoxicillina/Clavulanato 2,2 gr tid ○ Ceftriaxone 2g uid ± Gentamicina 3 mg/Kg die ○ Amikacina 15mg/Kg die</p> <p style="text-align: center;">Levofloxacin 750g uid + Gentamicina 3 mg/Kg die ○ Amikacina 15mg/Kg die</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Un trattamento della durata di 7-10 giorni è adeguato per la maggior parte delle sepsi. |
| <p>Sepsi Grave/Shock settico →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Piperacillina/Tazobactam 4,5 g tid infusione prolungata + Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg ○ Daptomicina* 6 mg/kg die in bolo ± Gentamicina 3-5 mg/Kg die ○ Amikacina 15mg/Kg die (da sostituire con Meropenem 1 g tid <i>in presenza di rischio di ESBL</i>)</p> | |
| <p>Sepsi Acquisita in ospedale > 2 giorni o paziente immunocompromesso o con frequenti ricoveri →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Piperacillina/Tazobactam 4,5 g tid ○ Meropenem 1 g tid (aggiungere Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg ○ Daptomicina* 6 mg/kg die in bolo in presenza di rischio di MRSA)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Aggiungere Echinocandina* nel paziente critico con fattori di rischio per candidiasi invasiva; - i fattori di rischio per candidemia possono essere differenti per un paziente medico, chirurgico e/o in terapia intensiva; |
| <p>Sepsi Grave/Shock settico →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Meropenem 1 g tid ○ Imipenem 1 g tid + Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg ± Gentamicina 3 mg/Kg die ○ Amikacina 15mg/Kg die</p> | <ul style="list-style-type: none"> - nel paziente settico instabile non è consigliato partire con un azolico; - un' alternativa fungicida alle Echinocandine è l'Amfotericina B liposomiale* (nei casi di candidemia non responsive alle Echinocandine). |



| SEPSI E SCHOCK SETTICO | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|---|--|
| <p>Per il rischio di infezioni da MDR</p> <p><i>In caso di KPC</i> →</p> <p><i>In caso di A. baumannii</i> →</p> <p><i>In caso di P. aeruginosa produttore di metallo-enzimi</i> →</p> <p><i>In caso di P. aeruginosa non produttore di metallo-enzimi con (MIC a Piperacillina/tazobactam ≤ 8 mg/L)</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Meropenem 2 g tid + Fosfomicina 4 g tid + Colistina* 9 MU dose carico poi 4,5 MU bid</p> <p style="text-align: center;">Colistina* 9 MU dose carico poi 4,5 MU bid + Meropenem 2 g tid + Ampicillina/Sulbactam 3 g ogni 6 ore + Rifampicina 600-900 mg uid oppure in 2 dosi refratte</p> <p style="text-align: center;">Colistina* 9 MU dose carico poi 4,5 MU bid + Meropenem 2 g tid + Rifampicina 600-900 mg uid oppure in 2 dosi refratte</p> <p style="text-align: center;">Piperacillina/tazobactam 4,5 g tid infusione prolungata + Amikacina 15 mg/kg uid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Utilizzare se possibile test di sinergismo; - in caso di P. aeruginosa non produttore di metallo-enzimi con MIC a Piperacillina/Tazobactam >8 mg/L, utile la consulenza di infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. |

5.4 ENDOCARDITI INFETTIVE

INQUADRAMENTO

L'endocardite infettiva (EI) è una patologia fatale che colpisce l'endocardio o le superfici valvolari delle valvole native (NVE) o delle protesi (PVE). Il rischio di sviluppare una EI aumenta se il soggetto soffre di particolari patologie cardiache (acquisite o congenite) o a seguito di interventi di sostituzione valvolare.

I principi cardine del trattamento di tale infezione sono:

- l'uso preferibile di terapia antibiotica mirata;
- la scelta di battericidi;
- la somministrazione venosa per alcune settimane.

Nel paziente stabile e non complicato (assenza di emboli, grave disfunzione valvolare e disturbi di conduzione) si consiglia di evitare la terapia empirica e, se il trattamento è già in corso, di sospenderlo per 3-7 giorni al fine di ripetere le emocolture.

Nel paziente instabile, invece, è opportuno effettuare almeno 3 emocolture (ogni 30 minuti) prima di avviare la terapia empirica e controllare le emocolture ogni 48-72 ore.

La scelta iniziale del trattamento empirico dipende dalle seguenti condizioni:

- se il paziente abbia già ricevuto cicli di terapia antibiotica;
- se l'infezione coinvolga una NVE o una PVE e, in quest'ultimo caso, quando è stato eseguito l'intervento chirurgico (PVE precoce vs tardiva);
- il luogo d'insorgenza dell'infezione (EI acquisita in comunità, nosocomiale o associata alle cure sanitarie) e la conoscenza dell'epidemiologia locale;
- per la terapia empirica della batteriemia e dell'endocardite da MRSA la somministrazione di Cloxacillina/Cefazolina è associata ad una minore mortalità rispetto ad altri antibiotici betalattamici, comprese le combinazioni di Amoxicillina-Acido clavulanico e Ampicillina-Sulbactam, ed alla Vancomicina.

Sono da preferire le associazioni di farmaci battericidi alla monoterapia.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

Terapia empirica iniziale dell'endocardite infettiva nel paziente acuto (prima dell'identificazione dell'agente patogeno)

| ENDOCARDITE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|--|---|
| <p>NVE o PVE tardiva (≥12 mesi post-intervento) acquisita in comunità →</p> <p><i>Se allergia ai Betalattamici</i> →</p> | <p>Ampicillina 12 g/die ev in 4-6 dosi + (Flu)cloxacillina ± (PVE stafilococcica, se sensibile) Rifampicina 600-900 mg ev uid oppure 2 dosi refratte</p> <p><i>In alternativa:</i></p> <p>Oxacillina 12 g/die ev in 4-6 dosi + Gentamicina 3 mg/kg/die ev oppure i.m. in monodose ± (PVE stafilococcica, se sensibile) Rifampicina 600-900 mg ev uid oppure 2 dosi refratte</p> <p>Vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Gentamicina 3 mg/kg/die ev oppure i.m. in monodose</p> | <ul style="list-style-type: none"> - La durata della terapia per le PVE deve essere superiore (almeno 6 settimane) rispetto a quella prevista per le NVE (2-6 settimane), ma è sostanzialmente simile, ad esclusione della PVE stafilococcica il cui regime deve prevedere la Rifampicina ogni qualvolta il ceppo sia sensibile all'azione di questo farmaco; - per la NVE e la PVE tardiva, la terapia antibiotica deve essere adeguata a coprire gli Stafilococchi, gli Streptococchi e gli Enterococchi; per la PVE precoce o l'EI correlata alle cure sanitarie, la terapia deve essere attiva contro gli Stafilococchi meticillino-resistenti, gli Enterococchi e, possibilmente, i patogeni Gram-negativi non HACEK; - il trattamento dei pazienti con EI ad emocoltura negativa va concordato con gli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, con altri clinici esperti di terapia antimicrobica. |
| <p>PVE precoce (<12 mesi post-intervento) e EI nosocomiale o associata alle cure sanitarie non nosocomiale →</p> | <p>Vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Gentamicina 3 mg/kg/die ev oppure i.m. in monodose + Rifampicina 600-900 mg ev uid oppure 2 dosi refratte</p> | <ul style="list-style-type: none"> - La Rifampicina è raccomandata unicamente per la PVE e deve essere somministrata 3-5 giorni più tardi rispetto alla vancomicina; - per la NVE associata alle cure sanitarie, nei contesti con una prevalenza di infezioni da MRSA >5%, alcuni esperti raccomandano la combinazione di Cloxacillina e Vancomicina fino all'identificazione definitiva dello S. aureus. |



| ENDOCARDITE (trattamento) | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|---|---|
| VALVOLA NATIVA o se Valvola artificiale impiantata >12 mesi | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ampicillina/Sulbactam 3gr qid ev + Gentamicina 3mg/kg/die ev</p> | |
| <i>In caso di sospetto di MRSA</i> | <p style="text-align: center;">Vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Gentamicina 3mg/kg/die ev (terapia per 4-6 settimane, Gentamicina solo per 2 settimane)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Controllare fattore reumatoidale; - controllare Procalcitonina: se alta, rischio di embolizzazione; |
| VALVOLA PROTESICA O DEVICE O IMPIANTO >12 MESI | <p style="text-align: center;">Vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Rifampicina 600 mg/die + Gentamicina 3mg/kg/die (terapia per 4-6 settimane, Gentamicina solo per 2 settimane)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - chiedere consulenza cardiocirurgica specie in caso di emocolture persistentemente positive o embolizzazioni, nonostante terapia antibiotica; - valida alternativa non nefrotossica alla Vancomicina e, nel caso di valvola protesica/device/impianto, attiva sul biofilm è la Daptomicina* 6mg/Kg/die in bolo più o meno associata a Betalattamici, Rifampicina o Aminoglicosidi. |
| PAZIENTE TOSSICODIPENDENTE | <p style="text-align: center;">Ampicillina/Sulbactam 3g qid + Vancomicina 15mg/Kg bid + Gentamicina 3mg/kg/die</p> | |
| <i>Se allergia ai Betalattamici in tutti i casi</i> | <p style="text-align: center;">Vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Gentamicina 3mg/kg/die ev (terapia per 4-6 settimane, Gentamicina solo per 2 settimane)</p> | |

NOTE SULLA PROFILASSI DELLE ENCARDITI INFETTIVE

La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio ed a rischio moderato di EI.

Sono da considerarsi ad alto rischio di EI:

- i pazienti con protesi valvolari biologiche o meccaniche, o portatori di altro materiale protesico cardiaco, o di protesi valvolari impiantate per via transcatetere e di homograft;
- i pazienti con pregressa endocardite infettiva;
- i pazienti con cardiopatie congenite (CHD) cianogene non trattate e quelli con CHD con shunt palliativi postoperatori, condotti o altri tipi di protesi. Dopo correzione chirurgica senza difetti residui, è raccomandata la profilassi per i primi 6 mesi post-intervento fino alla completa endotelizzazione del materiale protesico.

Condizioni di rischio moderato per EI sono:

- il prolasso mitralico con insufficienza valvolare o importante ispessimento dei foglietti;
- la patologia valvolare reumatica o degenerativa;
- la cardiopatia congenita non cianogena;
- la cardiopatia ipertrofica ostruttiva.

Di seguito si riportano le misure preventive generali da seguire nei pazienti ad alto rischio e a rischio intermedio di EI:

- eseguire un'accurata igiene del cavo orale e della cute, prevedendo visite di controllo dentale (2/anno nei pazienti ad alto rischio e 1/anno negli altri);
- disinfettare le ferite;
- eradicare o ridurre le condizioni microbiche croniche: cute, vie urinarie e curare con antibiotici i focolai di infezione batterica senza praticare l'automedicazione;
- adottare rigide misure di controllo dell'infezione nel caso di procedure ad alto rischio;
- scoraggiare piercing o tatuaggi;
- evitare per quanto possibile l'utilizzo di cateteri venosi e le procedure invasive;
- prediligere i cvp ai cvc, prevedendone la sostituzione sistematica ogni 3-4 giorni;
- ottemperare alle raccomandazioni cliniche per le cannule centrali e periferiche.

La profilassi antibiotica è inoltre prevista nei pazienti ad alto rischio che si sottopongono a procedure diagnostiche e terapeutiche.

| PROCEDURE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|--|--|
| Odontoiatriche, Tratto respiratorio, Esofago | Amoxicillina 2gr os o ev o Cefazolina 1g im o ev o Ceftriaxone 1g im o ev | La profilassi antibiotica deve essere somministrato 30-60 minuti prima della procedura anche se il paziente è già in terapia antibiotica |
| Se allergia a beta-lattamici | Clindamicina 600 mg os o ev | |
| Cute, strutture cutanee, tessuto muscolo scheletrico | Cefazolina 1 gr ev o Clindamicina 600mg os o Vancomycin 1 g ev | |
| Gastroenterologiche e Genitourinarie | | |
| - Se paziente ad alto rischio | - Ampicillina/sulbactam 3gr ev + Gentamicina 1,5 mg/kg | |
| - in caso di allergia a beta lattamici | - Vancomicina 1 g ev + Gentamicina 1,5 mg/kg | |
| - Se paziente a rischio moderato | - Ampicillina/sulbactam 3gr ev o Amoxicillina 2g | |

5.5 NEUTROPENIA FEBBRILE

INQUADRAMENTO

Le neutropenie febbrili sono infezioni sistemiche ad elevata mortalità. L'approccio varia a seconda del rischio di morte associato.

La stratificazione del rischio di morte viene stimata con lo score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer); in particolare:

- i pazienti con alto rischio di mortalità (MASCC <21 o alto rischio a giudizio clinico) richiedono sempre ricovero e terapia antibiotica endovenosa;
- i pazienti con basso rischio di mortalità (MASCC >21) generalmente richiedono terapia antibiotica endovenosa e ricovero, ma in alcuni casi è possibile valutare terapia per os e trattamento domiciliare.

Di seguito sono elencati i principali momenti diagnostici nell'approccio al paziente con neutropenia febbrile:

- ricercare catetere vescicale;
- eseguire l'esame obiettivo (polmonare, gastrointestinale, di cute e tessuti molli, della regione perineale e dell'apparato genitourinario, dell'orofaringe, neurologico);
- verificare la presenza di precedenti riscontri microbiologici;
- richiedere esami di laboratorio (esami ematochimici atti a individuare eventuali disfunzioni d'organo; coagulazione, PCR, PCT, B-D-glucano su sangue, galattomannano su sangue e su BAL, emocolture da vena periferica e da catetere, esame urine e urino cultura, escreato, copro cultura, tampone/biopsia lesione cutanee);
- RX Torace.

E' necessario prescrivere ulteriori approfondimenti in presenza di alto rischio:

- HR TC (se febbrile a 72h);
- BAL;
- TC addome con/senza mezzo di contrasto in caso di candidiasi invasiva, ileo paralitico, spiccata sintomatologia addominale, sospetta pielonefrite;
- Ecografia addome ed eventualmente TC addome che potrebbero fornire informazioni importanti in caso di febbre persistente.

Gli schemi seguenti volutamente limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni, soprattutto in caso di CAP non complicata. Questa impostazione è in linea con le precedenti raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Campania.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| NEUTROPENIA FEBBRILE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|---|---|
| <p>Pochi casi selezionati a basso rischio (che non hanno segni di sepsi, emodinamicamente stabili, non hanno leucemia acuta o disfunzione d'organo, non hanno polmonite, catetere vescicale, SSTI severe, non colonizzati da MDR)</p> <p>Se allergia ai Betalattamici</p> <p>Basso rischio</p> <p>Se allergia ai Betalattamici</p> <p>Alto rischio Infezione nosocomiale Colonizzazione nota da MDR Pregressa infezione da MDR Recente o ripetuti ricoveri/interventi Recente terapia antibiotica ad ampio spettro</p> | <p>Terapia endovenosa</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata 7-10 giorni, utile il monitoraggio della Procalcitonina; - non attendere risoluzione della neutropenia per sospendere gli antibiotici; - il Fluconazolo non andrebbe somministrato se: già usato in profilassi, elevata resistenza, colonizzazione nota da C. glabrata o C. krusei, sospetta aspergillosi o altra infezione invasiva da muffa; - in assenza dell'identificazione dell'agente causale o della localizzazione, la terapia dovrà proseguire per almeno 48 h senza segni, sintomi d'organo né febbre anche se i neutrofili sono < 500. |
| | Amoxicillina/clavulanato 2,2 g tid | |
| | Trimetoprim/Sulfometossazolo 240/1260 mg tid-qid ev | |
| | Piperacillina/tazobactam 4,5 gr qid ○ Cefepime 2 gr bid (Infusa lentamente) | |
| | Trimetoprim/Sulfometossazolo 240/1260 mg tid-qid ev | |
| <p>Meropenem 1-2 gr tid</p> <p>(○ Ceftolozane/tazobactam 1,5 gr tid per Intraddominali o vie urinarie ma mancano ancora evidenze nel neutropenico)</p> <p style="text-align: center;">±</p> <p>Amikacina 15 mg/Kg uid</p> | | |

5.6 POLMONITI NOSOCOMIALI

INQUADRAMENTO

Le polmoniti nosocomiali (HAP– Hospital Acquired Pneumonia) sono un' infezione del parenchima polmonare che insorgono dopo 48 ore dal ricovero, in pazienti non intubati.

La polmonite associata a ventilatore (VAP–Ventilator Associated Pneumonia) insorge dopo più di 48 ore dall'intubazione endotracheale.

I pazienti che vengono intubati a causa di una HAP, ai fini terapeutici, devono ricevere un trattamento sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da VAP.

I patogeni maggiormente coinvolti sono:

- tra i Gram negativi, E. coli, H. influenzae, P. aeruginosa, K. pneumoniae, Acinetobacter spp., Enterobacter spp;
- tra i Gram positivi, S. aureus (frequenti sono i ceppi meticillino-resistenti – MRSA).

L'eziologia polimicrobica è frequente nelle VAP.

Gli schemi seguenti volutamente limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni, soprattutto in caso di CAP non complicata. Questa impostazione è in linea con le precedenti raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Campania.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| HAP | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|---|---|
| | Terapia endovenosa | |
| Paziente con HAP da meno di 4 giorni e paziente stabile → | Ceftriaxone 2 g ev uid ± Azitromicina 500 mg uid | |
| Paziente instabile o paziente con fattori di rischio per MDR gram negativi → | Piperacillina/Tazobactam 4,5 g tid ○ Cefepime 2 g tid ± Azitromicina 500 mg uid | |
| Paziente con rischio per MRSA → <i>(terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, precedente conosciuta infezione o colonizzazione; frequenti dimissioni-riammissioni in Strutture Sanitarie, in particolare negli ultimi 3-6 mesi, provenienza da Lungodegenza/RSA/altro ospedale, dialisi, diabete)</i> | Linezolid 600 mg bid* ○ Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg ○ ceftobiprole 500* mg tid. | <ul style="list-style-type: none"> - Richiedere Procalcitonina all'inizio dei sintomi e se positiva richiederla ogni 48 ore: durata terapia PCT guidata; - richiedere: emocoltura, aspirato naso-tracheale, se necessario BAL e, se disponibili, test molecolari per germi respiratori; |
| Paziente con rischio di P. aeruginosa → <i>(terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, ospedalizzazione recente, bronchiectasie e fibrosi cistica)</i> | Piperacillina/Tazobactam 4,5 g qid ○ Meropenem 1 g tid ○ Imipenem/Cilastatina ± Gentamicina 5mg/kg uid ± Levofloxacin 750 mg uid ○ Ciprofloxacina 400 mg tid | <ul style="list-style-type: none"> - se viene isolato un microorganismo non MDR, <i>de-escalation</i> a terapia con spettro d'azione ridotto. |
| Se allergia ai Betalattamici → | Levofloxacin 750 mg uid ○ Ciprofloxacina 400 mg tid ± Linezolid 600* mg bid, ○ Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg, ± Gentamicina 5 mg/kg uid | |



| VAP | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|---|---|
| | Terapia endovenosa | |
| Paziente instabile o paziente con fattori di rischio per MDR gram negativi → | Piperacillina/tazobactam 4,5 g tid O Cefepime 2 g tid ± Azitromicina 500 mg uid | |
| Paziente con rischio per MRSA → <i>(terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, precedente conosciuta infezione o colonizzazione; frequenti dimissioni-riammissioni in Strutture Sanitarie, in particolare negli ultimi 3-6 mesi, provenienza da Lungodegenza/RSA/altro ospedale, dialisi, diabete)</i> | Linezolid 600 mg bid* O Vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg O ceftobiprole 500* mg tid. | - Richiedere Procalcitonina all'inizio dei sintomi e se positiva richiederla ogni 48 ore: durata terapia PCT guidata; - richiedere: emocoltura, aspirato naso-tracheale, se necessario BAL e, se disponibili, test molecolari per germi respiratori; |
| Paziente con rischio di P. aeruginosa → <i>(terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, ospedalizzazione recente, bronchiectasie e fibrosi cistica)</i> | Piperacillina/Tazobactam 4,5 g qid O Meropenem 1 g tid ± Gentamicina 5mg/kg uid ± Levofloxacin 750 mg uid O Ciprofloxacina 400 mg tid | - se viene isolato un microorganismo non MDR, <i>de-escalation</i> a terapia con spettro d'azione ridotto. |
| Paziente colonizzato da KPC → | Colistina* 9MU dose carico poi 4,5 MU bid, + Meropenem 2 g tid + Fosfomicina 4 g tid O Gentamicina 5 mg/kguid | |
| Paziente colonizzato da A. baumannii XDR → | Colistina* 9MU dose carico poi 4,5 MU bid, + Meropenem 2g tid + Rifampicina 600 mg uid ± Ampicillina/Sulbactam 3 g qid | |

5.7 POLMONITI COMUNITARIE

INQUADRAMENTO

Per Polmonite Acquisita in Comunità (CAP) sospetta si intende una patologia acuta con tosse ed almeno un nuovo segno toracico focale, febbre da più di 4 giorni, tachipnea o dispnea senza altra causa apparente.

Per CAP accertata occorre che siano presenti, oltre ai segni clinici sovra citati, anche una conferma radiologica.

La stratificazione dei pazienti con CAP sulla base della gravità clinica è utile per la decisione del setting di trattamento (ospedalizzazione vs gestione ambulatoriale) e per la scelta del regime empirico-ragionato iniziale.

Lo score di gravità clinica più frequentemente utilizzato è il CURB 65, che attribuisce 1 punto per ognuno dei seguenti 5 parametri:

- Stato confusionale di nuova insorgenza;
- Azotemia > 20 mg/dL;
- Frequenza respiratoria > 30 atti/min;
- Pressione arteriosa sistolica < 90 mm Hg o Pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg;
- Età > 65 anni.

Va presa in considerazione l'ospedalizzazione in caso di punteggio CURB65 >1 eccezion fatta per i casi in cui l'unico parametro presente è l'età > 65 anni.

Gli schemi seguenti volutamente limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni, soprattutto in caso di CAP non complicata. Questa impostazione è in linea con le precedenti raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Campania.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| POLMONITI COMUNITARIE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|--|---|
| <1 punto CURB65: AMBULATORIALE | | |
| Senza comorbidità | <p style="text-align: center;">Terapia orale</p> <p style="text-align: center;">Amoxicillina 1 g os tid ± Doxiciclina 100mg os bid</p> | - Durata della terapia: 5-7 giorni; |
| Comorbidità (ad es. BPCO) con maggior probabilità di Gram negativi | <p style="text-align: center;">Amoxicillina/Clavulanato 1g tid + Azitromicina 500 mg /die</p> | - Durata della terapia in caso di Legionella o Micoplasma: 10-14 giorni; |
| Se allergia ai Betalattamici | <p style="text-align: center;">Doxiciclina 100 mg bid</p> | - in caso di Legionellosi sospendere Betalattamico; |
| >1 punto CURB65: RICOVERATO | | |
| Senza fattori di rischio | | |
| Senza comorbidità | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ampicillina/Sulbactam 3 g ev tid ○ Amoxicillina/Clavulanato 2,2 g ev tid ○ Ceftriaxone 2 g/die ev ± Azitromicina 500 mg/die ev ○ Claritromicina 500 mg bid</p> | - Effettuare la Procalcitonina all'ingresso e, se positiva, ogni 48 ore per stabilire la durata della terapia; |
| Durante epidemia influenzale considerare il rischio di polmonite da S. aureus; se rischio di MRSA <i>(terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, precedente conosciuta infezione o colonizzazione; frequenti dimissioni-riammissioni in Strutture Sanitarie, in particolare negli ultimi 3-6 mesi, provenienza da Lungodegenza/RSA/altro ospedale, dialisi, diabete)</i> | <p style="text-align: center;">Linezolid 600mg bid ○ Vancomicina 30 mg/kg bid</p> | - nei pazienti ricoverati richiedere Ag urinari per Legionella e Pneumococco, emocoltura, coltura dell'espettorato, se disponibili test molecolari per germi respiratori; |
| Se allergia ai Betalattamici | <p style="text-align: center;">Levofloxacina 750 mg/die ○ Moxifloxacina 400 mg die ± Azitromicina 500 mg/die ○ Claritromicina 500 mg bid</p> | - durata della terapia: 5-7 giorni (se PCT guidata, anche più breve); |
| <ul style="list-style-type: none"> - se il paziente migliora, switch a terapia orale; - in paziente con bocca settica sospettare ascesso polmonare ed eseguire TAC torace; - in paziente tossicodipendente, con sospetta endocardite destra da MSSA: Ceftriaxone 2 g ev uid o ricovero; - in caso di emoftoe: screening per TBC. - Valutare la funzionalità renale se si usa la Vancomicina | | |



| POLMONITI COMUNITARE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|---|---|
| >1 punto CURB65: RICOVERATO | | |
| Con fattori di rischio | | |
| BPCO grave e/o bronchiectasie ed uso frequente di steruoidi, recente terapia antibiotica (3 mesi), recente ricovero (3 mesi), immunosoppresso | | |
| Fattori di rischio: <i>BPCO e bronchiectasie (rischio per Gram negativi MDR)</i> → <i>Altri fattori BPCO (uso frequente di steruoidi, terapia antibiotica ultimi 3 mesi, ricovero ultimi 3 mesi, immunosoppresso)</i> → <i>Se rischio MRSA</i> → <i>Se MSSA</i> → <i>Se allergia ai Betalattamici</i> → | Terapia endovenosa Piperacillina/tazobactam 4,5 g tid ○ Cefepime 2 g tid ± Azitromicina 500 mg/die Ceftriaxone 2 g/die ev ± Azitromicina 500 mg/die ev ○ Claritromicina 500 mg /die ev Linezolid 600mg bid ○ Vancomicina 30 mg/kg bid ○ Ceftobiprol* 500 mg uid ○ Ceftarolina 600mg ev bid* Oxacillina 3 g tid + Cefazolina 2g tid ± Azitromicina 500 mg uid ○ Clindamicina 600 mg tid Levofloxacin 750 mg/die ev ○ Moxifloxacin 400 mg uid ± Linezolid 600 mg bid ○ Vancomicina 30 mg/ kg ev bid | <ul style="list-style-type: none"> - Effettuare la Procalcitonina all'ingresso e, se positiva, ogni 48 ore per stabilire la durata della terapia; - nei pazienti ricoverati richiedere Ag urinari per Legionella e Pneumococco, emocoltura, coltura dell'espettorato, se disponibili test molecolari per germi respiratori; - se isolato microorganismo non MDR, de-escalation a terapia a spettro di azione ridotto; - nei pazienti ricoverati richiedere Ag urinari per Legionella e Pneumococco; - se l'esame colturale è positivo per germe gram negativo non ESBL: Cefalosporina di III generazione (Ceftriaxone 2 g uid) ± Azitromicina 500 mg uid os o ev; - per MSSA, se il paziente migliora, switch a terapia orale (se possibile) ed eventuale dimissione. |

5.8 MENINGITE ED ASCESSI CEREBRALI

INQUADRAMENTO

La meningite è un processo infiammatorio dell'aracnoide e della pia madre (leptomeningi) provocato dalla localizzazione diretta di un agente patogeno. La malattia è generalmente infettiva: virale, batterica, micotica. Sono molto rari i casi da protozoi ed elminti.

La meningite batterica è considerata una emergenza medica e si presenta con una evoluzione rapidamente fatale. L'esordio è solitamente improvviso, con febbre elevata, cefalea e vomito, sintomi legati all'irritazione meningea ed all'ipertensione endocranica, cioè all'aumento della pressione liquorale all'interno del canale spinale e della scatola cranica, causato dal processo infiammatorio. La diagnosi va effettuata in tempi rapidi ed il trattamento con gli antibiotici deve essere iniziato tempestivamente.

Sia per la prognosi del caso che per i provvedimenti di profilassi dei suoi contatti, si stabilisce la terapia antibiotica in seguito all'esame chimico-fisico e microbiologico del liquido cerebrospinale, prelevato mediante puntura lombare (PL), ed analizzato sia con metodi colturali che, ove disponibili, con tecniche molecolari.

Nei pazienti con meningite acuta batterica il ruolo della TAC è quello di valutare se la PL può essere effettuata senza rischi di erniazione cerebrale.

La Tac cerebrale prima della PL va effettuata nei pazienti con deficit immunitari, papilledema, crisi epilettica in atto o recente, alterato stato di coscienza e deficit neurologici focali. La decisione finale di effettuare la TAC può essere giustificata anche dal sospetto di lesioni ascessuali parameningee.

Nei casi gravi, in cui l'effettuazione di PL sia ritardata dalla necessità di effettuare TAC cerebrale, è necessario procedere all'effettuazione di emocolture.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| MENINGITI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|---|---|
| LIQUOR TORBIDO | Terapia endovenosa | |
| <i>Sospetto di meningite batterica</i> → | Rifampicina 600 mg die (bid) + Ceftriaxone 2gr bid die ○ Meropenem 2gr tid | - La durata della terapia varia a seconda dell'agente etiologico: N. meningitidis 7 gg, H. influenzae 7 gg Streptococcus pp 10-14gg, Gram negativi 21 gg, L. monocytogenes 21 gg; |
| <i>Se rischio di Listeria monocytogenes</i> → | Ampicillina 3 g ogni 6 ore dopo dose carico ± Gentamicina 3 mg/Kg uid ○ Rifampicina 600-900 mg uid | - la terapia prevede l'utilizzo di Desametasone (10 mg/kg ogni 6 ore per 4 giorni) da intraprendere sempre prima dell'antibiotico; |
| <i>Paziente immunocompromesso/defedato/etilista >60anni</i> → | Ceftriaxone 2 gr bid + Ampicillina 2gr ogni 4h ○ Meropenem 2gr tid | - in caso di diagnosi di Listeria spp, sospendere il Desametasone; |
| <i>Paziente post chirurgico (neuroch, orl), Trauma, infezione di shunt ventricolo-peritoneale</i> → | Cefepime 2gr tid ○ Meropenem tid + Vancomicina 30 mg/Kg die in 2-3 somministrazioni (max 3 gr die) con dose da carico <i>Regime terapeutico alternativo:</i> Linezolid 600* mg bid | - tenere presente che la meningite da Listeria può essere anche a liquor limpido. |
| LIQUOR LIMPIDO | | |
| <i>Sospetto di encefalite ed aggiungere sempre alla terapia iniziale</i> → | Ceftriaxone 2gr bid + Aciclovir 10 mg/kg ev tid (in attesa di virologico del liquor) + Desametasone 0,6mg/kg die in 4 dosi + Fluconazolo 800 mg die (se paziente immunocompromesso) | - Nelle forme gravi di Criptococcosi sostituire con Amfotericina b liposomiale + Flucitosina; |
| <i>Se rischio di Listeria monocytogenes</i> → | Ampicillina 3 g ogni 6 ore dopo dose carico | - oltre alla ricerca di virus, eseguire anche la ricerca per Mycobacterium tuberculosis, beta-glucano, VDRL, TPHA , antigeni di Cryptococcus |

| ASCESSI CEREBRALI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|--|--|
| ASCESSO PRIMARIO O PER CONTIGUITA' → | Ceftriaxone 2gr bid + Metronidazolo 500 mg tid + Clindamicina 600mg tid | |
| ASCESSO POST CHIRURGICO (Stafilococchi, Anaerobi) → | Linezolid 600mg* bid + Meropenem 2 gr tid O Ceftazidime 2 gr tid | - La durata della terapia è di 6-8 settimane con controllo TC o RMN frequente. |
| ASCESSO POST TRAUMATICO → | Ceftriaxone 2 gr bid + Vancomicina 30 mg /Kg die in 2-3 dosi refratte <i>(loading dose 15 mg/kg)</i> ± Gentamicina 3.5mg / kg /die <i>In alternativa:</i> Linezolid 600 mg* x 2 die + Metronidazolo 500mg tid | |

5.9 MALATTIA DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

INQUADRAMENTO

C. difficile è la causa più comune di colite associata ad antibiotici e tipicamente ha origine nosocomiale.

La diarrea indotta da C. difficile si verifica in una quota che arriva fino all'8% dei pazienti ospedalizzati ed è responsabile del 20–30% dei casi di diarrea nosocomiale.

I fattori di rischio sono l'età avanzata, gravi patologie sottostanti, il prolungato ricovero ospedaliero e/o in case di riposo.

C. difficile è trasportato asintomaticamente dal 15 al 70% dei neonati, dal 3 all'8% degli adulti sani e nel 20% degli adulti ospedalizzati (più frequente nelle strutture di assistenza a lungo termine) ed è diffuso nell'ambiente (p.es., suolo, acqua, animali domestici). La malattia può derivare dalla sovra-crescita di pregresse colonizzazioni intestinali o dall'infezione ex novo causata da una sorgente esterna, spesso rappresentata dal personale sanitario.

La diagnosi di laboratorio si effettua su feci liquide.

La bioterapia fecale o trapianto di microbioma fecale è una metodica innovativa atta a ripristinare l'ecologia microbica e l'omeostasi del colon, reintroducendo un microbiota umano sano (equilibrato), ad oggi è considerato un trapianto di tessuto e viene effettuato solo in pochi centri.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| MALATTIA DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|---|---|
| <p>Infezione lieve (GB <15000 - Creatinina <1,5 mg/dl - Albumina > 3 g/dl)</p> <p>→</p> <p>Infezione moderata/grave (GB >15000 - Creatinina >1,5mg/dl - Albumina > 3 g/dL)</p> <p>→</p> <p>Infezione grave complicata (Ipotensione, shock, ileo paralitico megacolon, colite pseudomembranosa, sepsi grave)</p> <p>→</p> | <p>Metronidazolo 500mg os qid</p> <p>Vancomicina 125mg os qid;</p> <p>Vancomicina 500 mg os qid + Metronidazolo 500mg ev qid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia: 10 giorni; - seconda scelta come da indicazioni AIFA: Fidaxomicina* 200mg os bid in caso di prosecuzione di terapia antibiotica sistemica o in paziente immunodepresso; - in caso di infezione moderata/grave, è necessario prevedere sempre una consulenza chirurgica urgente; - in caso di infezione grave complicata, è necessario prevedere una consulenza chirurgica urgente ed il ricovero in terapia intensiva. |
| <p>Recidiva (Malattia non grave)</p> <p>→</p> <p>Seconda o ulteriore recidiva</p> <p>→</p> | <p>Vancomicina os 125mg qid</p> <p>Vancomicina os 125mg qid</p> <p>Regime a scalare con Vancomicina: Vancomicina 125 mg per os ogni 6 ore per 10g Vancomicina 125 mg per os ogni 12 ore per 1 settimana Vancomicina 125 mg per os ogni 24 ore per 1 settimana Vancomicina 125 mg per os ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia: 10 giorni; - seconda scelta come da indicazioni AIFA: Fidaxomicina* 200mg os bid in caso di prosecuzione di terapia antibiotica sistemica o in paziente immunodepresso. |

5.10 INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI

INQUADRAMENTO

Si definisce infezione acuta batterica di cute e tessuti molli un'infezione batterica della cute caratterizzata da segni di flogosi che coinvolgono una superficie cutanea di dimensioni $\geq 75 \text{ cm}^2$ (estensione dell'eritema, dell'edema e dell'infiltrato cutaneo), e che può associarsi a segni e sintomi sistemici. In relazione all'estensione in profondità, si distinguono infezioni cutanee superficiali e profonde; queste ultime possono essere non necrotizzanti (celluliti, ascessi di ipoderma, fasce, muscoli) e necrotizzanti (celluliti necrotizzanti, fasciti necrotizzanti con coinvolgimento del grasso sottocutaneo e della fascia muscolare e Gangrena gassosa). Lo score LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) potrebbe essere utile per differenziare le infezioni necrotizzanti da sindromi cliniche meno gravi e la Procalcitonina potrebbe essere utile per la diagnosi di forme complicate gravi.

In presenza di fattori di rischio per MRSA la terapia antibiotica empirica dovrebbe includere una molecola attiva nei confronti della *Stafilococco* meticillino-resistente. Nei *setting* più impegnativi la terapia dovrebbe includere un inibitore della sintesi proteica. In caso di ferite infette conseguenti a morso animale o di essere umano, è raccomandato l'utilizzo di un antibiotico attivo nei confronti di batteri sia aerobi sia anaerobi (ad esempio amoxicillina/clavulanato, ampicillina/sulbactam), oltre la profilassi anti-rabbica ed antitetanica.

Una volta posta diagnosi eziologica, la terapia antibiotica dovrebbe essere modificata in maniera mirata ed è suggerita una de-escalation appropriata in base agli esami colturali. Per la diagnostica di laboratorio è necessario inviare campioni di tessuto ed evitare i tamponi. La durata della terapia antibiotica delle infezioni di cute e tessuti molli non complicate non deve superare **5 giorni** mentre per le forme complicate non deve superare i **10-15 giorni**. Occorre sempre sospendere la terapia antibiotica appena non vi sia più evidenza di infezione. Rivalutare il regime antibiotico dopo 72 ore dall'inizio di una terapia empirico-ragionata.

È consigliato implementare il passaggio dalla terapia antibiotica parenterale a quella orale sulla base di requisiti che riguardano le condizioni cliniche ed il regime antibiotico: terapia infusiva in atto da **almeno 72 ore**, **stabilità clinica** ($T^\circ < 37.8^\circ\text{C}$; FC < 100 bpm; Frequenza respiratoria < 24 atti/min; SaO₂ 90% o PaO₂ > 60 mmHg in aria ambiente; riduzione della leucocitosi; integrità del sensorio), assenza di condizioni di potenziale malassorbimento e/o terapie concomitanti che interferiscano con l'assorbimento dell'antibiotico.

Gli schemi seguenti volutamente limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni. Questa impostazione è in linea con le precedenti raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Campania.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

| INFEZIONI CUTE E TESSUTI MOLLI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|---|---|
| <p>IMPETIGINE →</p> <p><i>Se allergia ai betalattamici</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia orale</p> <p style="text-align: center;">Amoxicillina ○ Amoxicillina/clavulanato 1 g tid</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Doxicillina 100 mg bid ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg tid</p> | <p>- Durata della terapia: 7-14 giorni.</p> |
| <p>CELLULITE/ERISPELA →</p> <p><i>Se allergia ai betalattamici</i> →</p> <p><i>Rischio MRSA</i> →</p> <p><i>Se test di sensibilità disponibile</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Amoxicillina ○ Amoxicillina/clavulanato 1 g tid ○ Cefazolina 2 g tid ○ Cefditoren 400 mg bid ○ Cefuroxime 400 mg bid ○ Ceftriaxone 2 g die ○ Piperacillina/Tazobactam 4,5 g tid</p> <p style="text-align: center;"><i>Nelle forme gravi (associare un farmaco anti-sintesi proteica)</i></p> <p style="text-align: center;">Clindamicina 600 mg tid ○ Azitromicina 500 mg/die ○ Linezolid 600* mg bid</p> <p style="text-align: center;">Terapia orale</p> <p style="text-align: center;">Moxifloxacina 400 mg uid ○ Levofloxacina 750 mg uid ○ Clindamicina 300 mg tid, ○ Doxicilina 100 mg bid ○ Sulfametossazolo/Trimetoprim 160/800 mg tid</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Rifampicina 600-900 mg uid o in 2 dosi refratte ○ Linezolid *600 mg bid</p> <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg ○ Teicoplanina 10-12 mg/Kg die uid dopo dose carico 10 mg/kg tid ○ Linezolid *600 mg bid ○ Ceftarolina *600 mg bid ○ Tigeciclina *50 mg bid dopo dose di carico ○ Daptomicina *6 mg/kg uid in bolo ○ Dalbavancina * 1g 1° giorno - 500 mg 8° giorno</p> <p style="text-align: center;">Azitromicina 500 mg uid ○ Claritromicina 500 mg bid sia os che ev</p> | <p>- Durata della terapia per gli ascessi, erisipela e cellulite: 5 giorni;</p> <p>- durata della terapia per impetigine: 7 giorni;</p> <p>- durata della terapia per i pazienti neutropenici: 14 giorni.</p> |



| INFEZIONI CUTE E TESSUTI MOLLI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|--|--|
| <p>INFEZIONE FERITA CHIRURGICA →</p> <p><i>Ascella, perineo, GI, genitale femminile</i> →</p> <p><i>Rischio MRSA</i> →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Amoxicillina ○ Amoxicillina/Clavulanato 1 g tid ○ Cefazolina 2 g tid ○ Cefuroxime 400 mg bid ○ Ceftriaxone 2 g die <i>In alternativa:</i>Piperacillina/tazobactam 4,5 g tid (nelle forme gravi)</p> <p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2 g uid ○ Piperacillina/Tazobactam 4,5 g tid <i>Nelle forme gravi</i> Cefepime 2 g bid o tid + Metronidazolo 500 mg tid</p> <p style="text-align: center;">Terapia Orale</p> <p style="text-align: center;">Clindamicina 300 mg tid ○ Doxicilina 100 mg bid ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 tid + Rifampicina 600-900 mg uid oppure in 2 dosi refratte <i>In alternativa:</i></p> <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg ○ teicoplanina 10 mg/Kg uid dopo dose di carico ○ Linezolid* 600 mg bid ○ Ceftarolina* 600 mg bid ○ Tigeciclina* 50 mg bid dopo dose di carico ○ Daptomicina* 6 mg/kg uid in bolo ○ Dalbavancina * 1g 1° giorno - 500 mg 8° giorno</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia per ferita chirurgica non complicata: 5-7 giorni; - durata della terapia per ferita chirurgica complicata: 10-14 giorni. |

| INFEZIONI CUTE E TESSUTI MOLLI | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|---|--|---|
| <p>FASCITE NECROTIZZANTE →</p> <p><i>Rischio MRSA</i> →</p> <p><i>Se allergia ai betalattamici</i> →</p> <p>CELLULITE SINERGICA (aerobi+anaerobi) →</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p style="text-align: center;">Ampicillina/Sulbactam 3 g ogni 6 ore + Clindamicina 600 mg tid</p> <p style="text-align: center;"><i>In alternativa:</i> Ceftriaxone 2g uid + Clindamicina 600 mg tid ○ Linezolid* 600 mg bid</p> <p style="text-align: center;">Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg ○ Teicoplanina 10 mg/diKg die uid dopo dose carico ○ Linezolid* 600 mg bid ○ Ceftarolina* 600 mg bid ○ Tigeciclina* 50 mg bid dopo dose di carico</p> <p style="text-align: center;">Moxifloxacina 400 mg die ○ Levofloxacina 750 mg die ○ Clindamicina 300 mg tid ○ Doxicilina 100 mg bid ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg tid + Rifampicina 600-900 mg uid oppure in 2 dosi refratte ○ Linezolid</p> <p style="text-align: center;">Daptomicina* 6 mg/kg uid in bolo ○ Dalbavancina-* 1g 1° giorno - 500 mg 8° giorno + Meropenem 1 g tid ○ Imipenem/Cilastatina + Linezolid*600 mg bid</p> | <p>- Durata della terapia: 21 giorni.</p> |

| MORSI DI UOMO E DI ANIMALE | | |
|--|---|---|
| <p>Uomo → Streptococcus spp, S. aureus, Eikenella, Fusobacterium spp, Peptostreptococcus, Prevotella.</p> | → | Ampicillina/sulbactam 3 g qid ○ Amoxicillina/clavulanato 1 g tid |
| <p><i>Se allergia ai betalattamici</i> →</p> | → | Levofloxacina 750 mg die + Clindamicina 600 mg tid ○ Linezolid 600*mg bid ○ Sulfametossazolo/Trimetoprim 160/800 mg tid |
| <p>Cane e gatto → Morsi non purulenti: Cocchi gram positivi pasteurella Morsi purulenti: aerobi e anaerobi (Bacteroides, Fusobacterium) Capnocytophagacanimorsus: batteriemia e sepsi</p> | → | Ampicillina/Sulbactam 3 g qid ○ Amoxicillina/Clavulanato 1 g tid ○ Ceftriaxone 2 g uid + Clindamicina 600 mg tid ○ Carbapenemico |
| <p>Topo → Spirillum minus, streptobacillus moniliformis</p> | → | Ampicillina/sulbactam 3 g ogni 6 ore ○ Amoxicillina/clavulanato 1 g tid ○ Ceftriaxone 2 g uid |
| <p>Maiale → Cocchi gram + bacilli gram – tipo pasteurella</p> | → | Ampicillina/Sulbactam 3 g ogni 6 ore ○ Amoxicillina/Clavulanato 1 g tid ○ Ceftriaxone 2 g uid |

- Bonifica, esplorazione, irrigazione e drenaggio della ferita;
- se si tratta di un'area esteticamente importante, valutare la necessità di sutura; altrimenti è meglio non chiudere a causa dell'importante contaminazione batterica;
- durata della terapia: 7-10 giorni.

5.11 INFEZIONI DEL TESSUTO OSSEO

SPONDILODISCITE

Da sospettare in caso di:

- comparsa di nuovo dolore/peggioramento di pregresso dolore al rachide e febbre,
- comparsa di nuovo dolore/peggioramento di pregresso dolore al rachide e incremento di VES e PCR,
- comparsa di nuovo dolore/peggioramento di pregresso dolore al rachide in presenza di batteriemia o endocardite infettiva,
- febbre e comparsa di nuovi sintomi neurologici, associati o meno a dolore al rachide,
- insorgenza di dolore al rachide dopo batteriemia da *Staphylococcus aureus*.

Eziologia: *Staphylococcus aureus*, Streptococchi (gruppo A, B, viridanti), Bacilli aerobi gram –, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp*, *Candida spp*, *Salmonella* (soprattutto nei bambini affetti da anemia falciforme)

Richiedere ed effettuare: esame neurologico, emocolture, RM rachide con mdc. (Se negativa/dubbia/controindicazioni: PET-TC o scintigrafia trifasica), Mantoux o quantiferon (se fattori di rischio per tubercolosi), Sieroagglutinazione di Wright (se zona endemica per infezione da *Brucella*) compresi anticorpi bloccanti, biopsia ossea con esame colturale (batteri, micobatteri, brucelle e funghi) ed esame istologico: in tutti pazienti con sospetto di spondilodiscite, eccetto i casi in cui siano stati isolati *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis* o *Brucella*, o in caso di sierologia per *Brucella* fortemente positiva, consulenza infettivologica.

Se la RMN non è dirimente, ma persiste il sospetto clinico: ripetere RMN a distanza di 1-3 settimane.

Se le colture e la PCR sono negative, ma persiste il forte sospetto clinico, è indicata una PET-TC al tempo 0, da ripetere dopo congruo periodo dall'inizio del trattamento per valutare la risposta terapeutica (valutare riduzione SUV).

OSTEOMIELITI

Le osteomieliti acute sono infezioni ematogene più tipiche dell'età pediatrica; interessano prevalentemente le ossa lunghe nei bambini e, meno frequentemente, le vertebre negli adulti.

E' necessario effettuare: emocolture, Rx, RMN, esame colturale e colorazione Gram su biopsia ossea. Il trattamento prevede toilette chirurgica e terapia antibiotica empirica.

Le osteomieliti croniche compaiono tipicamente dopo un trauma o un intervento chirurgico. L'eziologia è sostenuta da *Staphylococcus aureus*, Streptococchi, Enterobacteriaceae e *Pseudomonas aeruginosa*. E' necessario effettuare; esame colturale su biopsia ossea, Rx o RMN.

INFEZIONE DI PROTESI

Da sospettare in caso di presenza di:

- tramite fistoloso;
- secrezioni purulente persistenti da ferita chirurgica;
- dolore protesico ad insorgenza acuta o dolore cronico (soprattutto in caso di assenza di intervallo libero dal dolore) nei primi anni dopo l'impianto della protesi;



- mancata guarigione completa della ferita chirurgica;
- infezioni superficiali o profonde della ferita chirurgica.

Classificazione ed eziologia:

- infezioni precoci: < 4 settimane, prevalentemente causate da *Staphylococcus aureus* (spesso MRSA);
- infezioni tardive: 1-24 mesi, prevalentemente causate da specie a bassa virulenza e patogenicità: Stafilococchi (Coagulasi negativi o *Staphylococcus aureus*, soprattutto meticillino-resistenti), *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, anaerobi compreso *Propionibacterium acnes*;
- infezioni molto tardive: > 24 mesi, spettro più ampio in base a fattori di rischio

In generale:

- 80% Gram positivi: *Staphylococcus aureus* e stafilococchi Coagulasi negativi meticillino sensibili e resistenti, *Enterococcus spp.*;
- < 20% Gram negativi: Enterobacteriaceae e *Pseudomonas aeruginosa*.

Richiedere ed effettuare: VES e PCR, emocolture, Rx a tutti i pazienti con sospetto di infezione della protesi; eventualmente associare scintigrafia o TC, Artrocentesi diagnostica (colorazione Gram, conta globuli bianchi, esame colturale, esame microscopico), Revisione chirurgica (sonificazione ed esame colturale per aerobi e anaerobi su almeno 3-5 campioni di tessuto periprotetico).

Trattamento: atteggiamento diverso a seconda dell'epoca di infezione

- Infezioni precoci (assenza di tramite fistoloso, entro 30 giorni dall'intervento di impianto della protesi o entro 3 settimane dall'inizio dei sintomi) → revisione chirurgica e pulizia senza rimozione della protesi
- Infezioni tardive → rimozione della protesi con intervento in 1 o 2 tempi

ARTRITI SETTICHE

Eziologia

- 80% gram positivi: *Staphylococcus aureus*, streptococchi;
- < 20% gram negativi: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*;
- *Neisseriae gonorrhoeae*, *Neisseriae meningitidis*;
- Funghi;
- Anaerobi.

Effettuare: emocolture, Artrocentesi diagnostica (colorazione Gram, conta globuli bianchi, esame colturale, esame microscopico), Curettage e biopsia tessuto sinoviale, TC per confermare diagnosi, Rx per diagnosi differenziale, RM per escludere osteomielite o interessamento cute e tessuti molli.

Gli schemi seguenti volutamente limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni. Questa impostazione è in linea con le precedenti raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Campania.

Si consiglia l'uso dei farmaci asteriscati sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

| INFEZIONI TESSUTO OSSEO | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|---|---|
| <p>SPONDILODISCITE</p> <p>Se paziente settico, instabile emodinamicamente o con sintomi neurologici: iniziare <i>terapia empirica</i> vs Stafilococchi (anche MRSA), streptococchi e Gram -</p> <p><i>Se allergia ai betalattamici</i></p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p>Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg O Teicoplanina 10-12 mg/Kg die uid dopo dose carico 10 mg/kg tid + Ceftriaxone 2 g/die O Cefepime 2 g tid</p> <p>Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg O Teicoplanina 10-12 mg/Kg die uid dopo dose carico 10 mg/kg tid + Levofloxacin 750 mg/die O Ciprofloxacina 500mg bid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Se paziente stabile: isolato attendere esame microbiologico (biopsia o emocoltura) per impostare la terapia mirata - Durata della terapia: 6-12 settimane, in base alla clinica e all'andamento dei marcatori biochimici |
| <p>OSTEOMIELITI</p> <p>Acute</p> <p><i>Se necessaria terapia empirica in caso di frattura esposta</i></p> <p>Croniche</p> | <p style="text-align: center;">Terapia endovenosa</p> <p>Ceftriaxone 2 g/die uid O Ampicillina/sulbactam 3 g tid O Amoxicillina/Clavulanato 2,2 g tid + Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg O Teicoplanina 10-12 mg/Kg die uid dopo dose carico 10 mg/kg tid ± Rifampicina 600-900 mg uid oppure in 2 dosi refratte</p> <p>Ampicillina/sulbactam 3 g tid ev O Piperacillina-Tazobactam 4.5 g qid ev</p> <p>Terapia antibiotica mirata in base all' isolato microbiologico</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Effettuare <i>de-escalation</i> appena possibile: Sulfametossazolo/Trimetoprim 1 cp bid + Rifampicina 600 mg/die; - durata della terapia: 6 settimane di terapia antibiotica in caso associata toilette chirurgica, altrimenti terapia prolungata. |

| INFEZIONI TESSUTO OSSEO | SCHEMA TERAPEUTICO | COMMENTI |
|--|--|--|
| <p>INFEZIONI DI PROTESI</p> <p>Infezioni precoci → (assenza di tramite fistoloso, entro 30 giorni dall'intervento di impianto della protesi o entro 3 settimane dall'inizio dei sintomi)</p> <p>Infezioni tardive →</p> | <p>Revisione chirurgica e pulizia senza rimozione della protesi più terapia antibiotica mirata sul microorganismo</p> <p>La terapia antibiotica è di supporto alla terapia chirurgica (in genere espianto in due tempi con posizionamento di spaziatore antibiotato). Evitare antibiotico prima dell'intervento, impostare terapia mirata in base all'isolato microbiologico <i>In condizioni di sepsi o shock settico, sebbene rari, è indicata una terapia antibiotica empirica</i></p> <p>Terapia endovenosa</p> <p>Rifampicina 600-900mg/die O in 2 dosi refratte + Ceftriaxone 2g uid + Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg O Teicoplanina 10-12 mg/Kg die uid dopo dose carico 10 mg/kg tid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia: se Staphylococcus aureus, 2-6 sett ev (con Rifampicina) seguita da terapia orale (contenente Rifampicina + Trimetoprim/Sulfametossazolo, oppure Rifampicina + Chinolone, oppure Rifampicina + Doxiciclina,) per un totale di 3 mesi nelle protesi di anca o 6 mesi nelle protesi di gomito, spalla e ginocchio; - durata della terapia: se altri microrganismi, 4-6 settimane di terapia mirata ev o per os; - potrebbe essere necessaria terapia mirata con farmaci attivi sul biofilm (Rifampicina, Tetracicline). |
| <p>ARTRITI SETTICHE →</p> <p><i>In caso di stafilococchi meticillino-sensibili</i> →</p> <p><i>Se allergia ai betalattamici</i> →</p> | <p>Drenaggio chirurgico + Terapia endovenosa Ceftriaxone 2 g/die + Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg O Teicoplanina 10-12 mg/Kg die uid dopo dose carico 10 mg/kg tid</p> <p>Oxacillina 2-3 g qid ± Rifampicina 600-900 mg/die oppure in 2 dosi refratte</p> <p>Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg O Teicoplanina 10-12 mg/Kg die uid dopo dose carico 10 mg/kg tid O Levofloxacina 750 mg/die O Ciprofloxacina 500 mg bid O Sulfametossazolo/Trimetoprim 1 cp tid</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Durata della terapia: 2-4 settimane secondo giudizio clinico; - potrebbe essere utile utilizzare farmaci attivi su Staphylococcus aureus MR ed attivi sul biofilm. |

6. APPENDICE: SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PER LE INFEZIONI PEDIATRICHE

OTITE MEDIA ACUTA (OMA)

L'OMA nel bambino nel 85% dei casi è di origine batterica

La diagnosi di OMA si basa sul riscontro di tre segni clinici, accompagnati spesso da febbre, otalgia ed otorrea:

- Sintomatologia insorta acutamente;
- MT con segni evidenti di flogosi;
- Presenza di essudato nella cassa timpanica.

Nel bambino sotto i 2 anni di età i sintomi possono essere aspecifici.

È importante visita con otoscopio per valutare le condizioni della membrana timpanica.

Il trattamento dell'OMA va definito in base all'età del bambino, alla presenza di otorrea e di bilateralità.

Le indicazioni generali alla terapia antibiotica sono le seguenti:

| Lateralità | Monolaterale | | Bilaterale | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Lieve | Grave | Lieve | Grave |
| <6 mesi | Antibiotico immediato | Antibiotico immediato | Antibiotico immediato | Antibiotico immediato |
| 6 - 24 mesi | Vigile attesa | Antibiotico immediato | Antibiotico immediato | Antibiotico immediato |
| > 24 mesi | Vigile attesa | Vigile attesa | Vigile attesa | Antibiotico immediato |

La vigile attesa e l'astensione dalla prescrizione dell'antibiotico per le prime 48-72 ore dalla diagnosi di otite media acuta, devono essere valutate nel singolo caso e condivise con i genitori e applicate nel caso in cui sia garantita la possibilità di follow-up (telefonico e/o clinico) entro 48-72 ore

| Caratteristiche Episodio | Schema terapeutico | Commenti |
|---|---|---|
| Sintomi lievi: assenza di otorrea, ricorrenza e fattori di rischio | Raccomandata: Amoxicillina 50 mg/kg/die in 2-3 dosi Alternativa: Cefaclor 40-50 mg/kg/die in 2 dosi | Durata: 10 giorni in bambini a rischio di evoluzione sfavorevole (< 2 anni e/o con otorrea spontanea). È possibile una durata ridotta (5 giorni) in bambini > 2 anni senza rischio di evoluzione sfavorevole. |
| Sintomi gravi: presenza di otorrea, ricorrenza e fattori di rischio | Raccomandata: Amoxicillina clavulanato 80-90 mg/kg/die in 2-3 dosi Alternativa: Cefuroxime axetil 30 mg/kg/die in 2 dosi oppure Cefpodoxime proxetil 8 mg/kg/die in 2 dosi | |



RINOSINUSITE ACUTA

Si definisce sulla base di:

- tosse da almeno 10-14 giorni (se i sintomi persistono per almeno 30 giorni è definita sub acuta);
- febbre > 39°C, per almeno 4 giorni;
- fuoriuscita di secrezioni purulente dal naso forme iper-acute con sintomi respiratori severi e cefalea intensa.

La gravità dei sintomi è definita in base a:

- LIEVE: Febbre assente o Febbre di grado moderato, Tosse diurna, Rinorrea, Alitosi, Edema orbitario (eccezionale);
- GRAVE Febbre elevata (>39°) Tosse notturna Rinorrea purulenta Alitosi Edema orbitario Cefalea Compromissione stato generale.

| RINOSINUSITE ACUTA | | ANTIBIOTICO | La terapia antibiotica NON andrebbe iniziata nei primi 3-4 giorni della comparsa dei sintomi (wait and see strategy!), tuttavia va valutata in base alla gravità dei sintomi, al rischio di resistenza definito da: * terapia antibiotica nei precedenti 90 giorni, frequenza della comunità infantile o presenza di patologia locale o generale atta a favorire infezioni da germi resistenti agli antibiotici |
|-------------------------------------|--|--|---|
| LIEVE | GRAVE | 1° Linea | |
| Tutti | - | Amoxicillina 50 mg/kg/die in 3 dosi | |
| Soggetti con rischio di resistenza* | Senza complicazioni e rivaluta dopo 48 h | Amoxicillina-clavulanato 80-90 mg/kg/die in 3 dosi | |
| | | 2° Linea | |
| Soggetti con rischio di resistenza* | - | Cefaclor 50 mg/kg/die in 2 dosi oppure Cefuroxima auxetil 30 mg/kg/die in 2 dosi | |
| - | Tutti i complicati | Ceftriaxone 100 mg/kg/die in mono oppure Cefotaxima 100 mg/kg/die in 3 dosi | |

In assenza di allergie dimostrate, NON è raccomandato l'uso di antistaminici, corticosteroidi, decongestionanti, espettoranti, mucolitici e vasocostrittori.

L'uso di soluzioni saline per il lavaggio nasale è utile per l'azione meccanica di rimozione delle secrezioni. L'impiego di antibiotici per via inalatoria non risulta attualmente raccomandato nel trattamento della



FARINGO TONSILLITE ACUTA

L'eziologia della faringite in età pediatrica è ascrivibile a virus nel 70% dei casi, lo *Streptococcus pyogenes* (o beta-emolitico di gruppo A) causa tra il 15-30% delle faringiti in età pediatrica. Una volta isolato in un bambino sintomatico, la terapia antibiotica è raccomandata al fine di ridurre il rischio di complicanze locali ed a lungo termine.

È frequente l'isolamento nel faringe di bambini sani di diverse specie batteriche residenti come Streptococchi viridanti, neisserie, corinebatteri e frequentemente anche specie batteriche note per la loro patogenicità come *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. In pazienti per altro sani l'isolamento di questi batteri in questa sede non richiede una terapia antibiotica specifica.

Il test rapido per SBEGA è altamente specifico e se positivo non è indicato il tampone culturale. Il test rapido non è indicato nei bambini con punteggio di McIsaac pari a zero o uno. Se negativo in presenza di sintomi suggestivi, va praticato tampone faringeo.

| FARINGO TONSILLITE ACUTA | Schema terapeutico | Commenti |
|---|---|--|
| in caso di bassa aderenza BB< 30Kg BB>30 kg | Amoxicillina 50 mg/kg/die os in 2-3 dosi per 10 gg Penicillina benzatina (FARMACO AD ESAURIMENTO SCORTE) 600.000 UI se il bambino pesa meno di 30 kg 1.200.000 UI se pesa ≥30 kg in unica dose per IM. Oppure Cefalosporina II gen (Cefaclor 40-50 mg/kg/die in 2 dosi oppure Cefuroxima axetil 20-30 mg/kg/die in 2 dosi oppure Cefprozil 15-30 mg/kg in 2 dosi) per 5 giorni | Il trattamento deve essere prescritto appena posta diagnosi e comunque entro 9 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. |



POLMONITE ACUTA INFETTIVA

Le principali cause di polmoniti infettive nel bambino sono virali e batteriche. La distribuzione dei patogeni batterici è correlata all'età: neonato e nel lattante < 3 mesi (*S. agalactiae*, *S. aureus*, *S. Pneumoniae*, *C. trachomatis*, *B. pertussis* ed *E.coli*), bambino tra 3 mesi e 5 anni (*S. pneumoniae*, *Haemophilus spp*, *M. pneumoniae*, *S. piogenes*), bambino di età scolare fino a 18 anni (*S. Pneumoniae*, *Mycoplasma* e *C. pneumoniae*).

La diagnosi di polmonite in età infantile è essenzialmente clinica. L'esame radiografico e gli esami di laboratorio sono solo raramente indicati, ma importanti quando il bambino presenta una sintomatologia grave. Per lo *Streptococco pneumoniae* il test rapido su urine consente rapidità diagnostica e quindi poi terapia mirata immediata.

| Età | Schema terapeutico | |
|---|--|--|
| | Prima linea | Seconda linea |
| 1-3 mesi in caso di sospetta infezione da <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia spp</i> o <i>Bordetella</i> | Amoxicillina 50-90 mg/kg/die os in 2-3 dosi oppure Ampicillina/sulbactam ev 75 mg/Kg/die in 2 dosi per 7-10 giorni nel neonato o 150 mg/kg/die in 3-4 dosi nel lattante Eventualmente aggiungere Netilmicina 3 mg/kg/die oppure Gentamicina 7 mg/kg/die in singola dose Claritromicina 15mg/kg/die in 2 dosi os oppure Claritromicina 4-8 mg/kg/die in 2 dosi per ev per 10-14 giorni oppure Azitromicina 10mg/kg/die per 3 giorni oppure Eritromicina 40 mg/kg/die in 3-4 dosi* | Amoxicillina+acido clavulanico 50-90 mg/kg/die in 2 dosi per 7-10 giorni (5-7 giorni possono essere adeguati) oppure Ceftriaxone ev 50 mg/kg/die oppure Cefotaxime ev 100-150 mg/kg/die in 3 dosi |
| 3 mesi - 5 anni In caso di sospetta infezione da <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> o <i>Bordetella pertussis</i> | Amoxicillina 50-90 mg/kg/die os in 2-3 dosi oppure Ampicillina/sulbactam ev 150 mg/kg/die in 3-4 dosi per 7-10 giorni (5-7 giorni possono essere adeguati) Claritromicina 15mg/kg/die in 2 dosi os oppure Claritromicina 4-8 mg/kg/die in 2 dosi per ev per 10-14 giorni oppure Azitromicina 10mg/kg/die per 3 giorni oppure Eritromicina 40 mg/kg/die in 3-4 dosi* | Amoxicillina+acido clavulanico 50-90 mg/kg/die in 2 dosi per 7-10 giorni (5-7 giorni possono essere adeguati) oppure Cefuroxima axetil 30 mg/kg/die in 2 dosi oppure Ceftriaxone ev (50 mg/kg 1 volta al giorno) oppure Cefotaxima ev (100-150 mg/kg/die in 3 dosi) <i>Staphylococcus aureus</i> è inusuale; se nell'emocoltura o nella coltura del liquido pleurico vi è <i>Staphylococcus aureus</i> , può essere aggiunta oxacillina (100 mg/kg/die in 4-6 somministrazioni) o, in aree con elevata prevalenza di <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino – resistente, si consiglia la vancomicina (40 mg/kg/die in 3-4 somministrazioni) |
| 5-18 anni | Amoxicillina 50-90 mg/kg/die os in 2-3 dosi oppure Ampicillina/sulbactam ev 75 mg/Kg/die in 2 dosi per 7-10 giorni (5-7 giorni possono essere adeguati) | Ceftriaxone ev 50 – 100 mg/kg 1 volta al giorno oppure Cefotaxima ev 100-150 mg/kg/die in 3 dosi oppure Cefalexina per os 50-100/kg/die in 2-4 dosi oppure Cefazolina 30-50 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni. Oppure Vancomicina 40 mg/kg/die in 3-4 somministrazioni |

*nei bambini sotto 6 settimane, il trattamento con claritromicina e azitromicina deve essere consigliato in quanto sono stati segnalati casi di stenosi ipertrofica pilorica così come di torsione di punta nei bambini che avevano ricevuto eritromicina

INFEZIONE VIE URINARIE

Le infezioni delle vie urinarie vanno sempre sospettate in bambini febbrili senza altri segni di localizzazione, i principali fattori di rischio da considerare suggestivi sono:

- febbre $\geq 39^\circ$
- febbre da più di 24 (maschio) - 48 ore (femmina)
- assenza di altre localizzazioni d'organo
- razza bianca
- età < 1 anno (femmine)

Nell' 80% dei casi l'agente responsabile è *E. coli*, *Proteus* e *Klebsiella*. La distinzione di queste infezioni viene fatta a secondo della localizzazione (cistite vs pielonefrite), la sintomatologia e la comparsa di eventuali complicanze. La terapia è consigliata dopo aver eseguito esame urine semplice con la valutazione dei leucociti urinari (alta sensibilità ma bassa specificità), nitriti urinari (altamente specifici), test per esterasi leucocitaria ed urinocoltura.

| Nitriti | Esterasi Leucocitaria | IVU | Raccomandazione |
|---------|-----------------------|-----------------|--|
| + | + | Molto probabile | Fare urinocoltura ed iniziare antibiotico terapia empirica |
| + | - | Molto probabile | Fare urinocoltura ed iniziare antibiotico terapia empirica |
| - | + | Probabile | Fare urinocoltura ed iniziare antibiotico terapia empirica solo in caso di altri sintomi suggestivi o persistenza della febbre |
| - | - | Improbabile | Cercare altre diagnosi e ripetere se la febbre persiste |

| | Schema terapeutico | Commenti |
|----------------------------|---|--|
| Terapia orale | Amoxicillina-clavulanato 50 mg/k/d in 3 dosi Oppure Cefixime 8 mg/k/ x 2 volte il primo giorno ed 1 volta al giorno i successivi giorni Oppure Ceftributene 9 mg/k due volte il primo giorno ed 1 volta al giorno i successivi giorni | La terapia parenterale va considerata quando il bambino ha aspetto tossico/settico, presenta vomito incoercibile o è severamente disidratato. E' possibile passare alla terapia orale entro 2-4 giorni in base alle condizioni del bambino. In tutti gli altri casi la terapia orale è indicata in prima istanza a dimostrazione di outcome clinici sovrapponibili nel paziente non complicato. In caso di ceppo MDR, seguire le indicazioni dell'antibiogramma e considerare l'uso di carbapenemici (es. Meropenem 40-60 mg/kg/die in 3 somministrazioni) o piperacillina/tazobactam (90 kg/dose ogni 6-8 ore) |
| Terapia parenterale | Amoxicillina-clavulanato 100 mg/kg/die in 4 dosi in 30 min Oppure Ampicillina –Sulbactam 100 mg/k/gdie in 4 dosi in 30 min Oppure Cefotaxime 150 mg/kg/die in 3-4 dosi Oppure Ceftriaxone 50-75 mg/kg/die Oppure Aminoglicosidi in singola somministrazione giornaliera | L'antibiotico terapia profilattica nei bambini con RVU non è più raccomandata di routine in bambini con pressa IVU, ma va considerata: <ul style="list-style-type: none"> - dopo trattamento di una recente IVU in attesa di cistouretrografia - in bambini con RVU di III e IV grado - in bambini con episodi ricorrenti di IVU febbrili definiti da > 3 episodi febbrili/anno In queste categorie Amoxi-clavulanato o Cotrimossazolo sono le molecole più usate ad un dosaggio tra ½ ed 1/3 della dose standard. La profilassi, va indicata va proseguita fino a fine dell'indicazione, ad esempio fino ad effettuazione della cistografia, risoluzione o correzione chirurgica del RVU o rivalutata annualmente nei bambini con IVU ricorrenti. |

MENINGITE (oltre il periodo neonatale)

I segni di meningite in età pediatrica, soprattutto nel lattante possono essere molto sfumati. Nel lattante mancano i segni classici legati all'ipertensione endocranica per mancata chiusura delle suture craniche, spesso si presenta solo con febbre, rifiuto dell'alimentazione, abbattimento.

Per poter differenziare la sepsi dalla meningite nel bambino <1 anno è sempre necessario eseguire puntura lombare in quanto segni e sintomi di malattia sono spesso aspecifici. Valutare sempre i dati anamnestici con esordio clinico (storia di otiti ricorrenti, traumi cranici) e storia vaccinale.

Contattare infettivologi di emergenza nel sospetto di bambino con sindrome meningoencefalitica.

Dopo il periodo neonatale la maggior parte dei casi di meningite batterica sono determinati da tre germi principali: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, anche se casi da *S. agalactiae*, *E. coli* e *Listeria monocytogenes* non sono trascurabili.

Eseguire immediatamente test rapido su urine per *S. pneumoniae* in caso di otite recente o ricorrente, o polmonite

Eseguire TC cranio o RM quando il piccolo paziente presenta una sindrome neurologica acuta + Rx Torace

PL → valutazione del liquor limpido o torbido + WBC con formula, PCT (>0,5 maggiore probabilità di meningite batterica con sepsi)

| | | |
|-----------------------|---|--|
| Liquor torbido | Cefalosporina (Ceftriaxone 100 mg/kg/die in 1-2 dosi oppure Cefotaxime 200mg/kg/die in 3-4 dosi) In bambini sopra i 3 mesi di età che vivono in regioni ad alto tasso di resistenze, o con recente esposizione prolungata ad antibiotici, o che hanno viaggiato di recente in aree ad alta incidenza di Penumococco resistente si può aggiungere Vancomicina 15 mg/kg/dose per 4 volte al giorno o Rifampicina 10 mg/kg/dose per 2 volte al giorno | Nei <u>bambini di età superiore ai 3 mesi</u> , la terapia antibiotica va associata a <u>Desametasone</u> 0,15 mg/kg/die in 4 dosi somministrato per 2-4 giorni e prima dell'inizio della terapia antibiotica. |
| Liquor limpido | Ceftriaxone 100 mg/kg/die in 1-2 dosi + Acyclovir 10 mg/kg/dose tre volte die | In caso di sospetta meningite Tuberculare contattare sempre l'infettivologo I tempi di terapia per le meningoencefaliti sono come indicati per gli adulti a seconda dell'agente etiologico. |

Profilassi antibiotica per contatto stretto con meningite

| | Meningococco | Haemophilus |
|-----------------------------|---|---|
| Neonato | Rifampicina 5 mg/kg ogni 12h x 2 giorni | |
| Bambino < 15 anni | Rifampicina 10 mg/kg ogni 12h x 2 giorni Oppure Ceftriaxone 125 mg IM in dose singola | Rifampicina 20 mg/kg/d x 4 giorni Oppure Ceftriaxone 125 mg im in singola dose |
| Bambino > 15 anni | Ciprofloxacina 500 mg in singola dose Oppure Ceftriaxone 250 mg IM in singola dose Oppure Rifampicina 600 mg ogni 12h x 2 giorni Oppure Azitromicina 10mg/kg (max 500mg) in singola dose | Rifampicina 600 mg/die x 4 giorni |



BIBLIOGRAFIA

- Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. Pediatrics 2013;132(6):1146-54.
- Consensus conference. Impiego giudizioso della terapia antibiotica nelle infezioni delle vie aeree in età pediatrica. Pediatria Preventiva e Sociale Supplemento al numero 3 - ANNO VIII - 2013 - ISSN 1970-8165
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT, Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53:617-30.
- Esposito S, Cohen R, Domingo JD, Pecurariu OF, Greenberg D, Heining U, Knuf M, Lutsar I, Principi N, Rodrigues F, Sharland M, Spoulou V, Syrogiannopoulos GA, Usonis V, Vergison A, Schaad UB. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? Pediatr Infect Dis J 2012;31:78-85.
- Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, Esposito S, Felisati G, Galli L, Landi M, Speciale AM, Bonsignori F, Marchisio P, de Martino M; Italian Panel on the Management of Pharyngitis in Children. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. Clin Ther 2012;34:1442-1458
- ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 2012;18:1-28
- Marchisio P, Bellussi L, Di Mauro G, Doria M, Felisati G, Longhi R, Novelli A, Speciale A, Mansi N, Principi N. Acute otitis media: From diagnosis to prevention. Summary of the Italian guideline. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:1209-16.
- Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, Materassi M, Pecile P, Pennesi M, Pisanello L, Sica F, Toffolo A, Montini G; Italian Society of Pediatric Nephrology. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Acta Paediatr. 2012 May;101(5):451-7.
- Sanford Guide for Antimicrobial Therapy 2017 Edition.