



ORGANIZZAZIONE
AZIENDALE
E CARTA DEI SERVIZI

Protocolli di terapia antibiotica empirica



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

Premessa

- Il Comitato prevenzione Infezioni Ospedaliere (CIO) ha ritenuto prioritario costituire un gruppo di lavoro multidisciplinare con l'obiettivo di elaborare linee guida per l'utilizzo empirico degli antibiotici in ambito ospedaliero nelle principali infezioni.
- Nella valutazione degli elementi per la stesura delle linee guida si è tenuto conto dei dati emersi dalla sorveglianza dei microrganismi alert e del consumo degli antibiotici distinto per categorie e per unità operative.
- Il documento è presentato nell'ambito del seminario di formazione organizzato dagli autori dal titolo: **"Basi razionali della terapia antibiotica empirica"** destinato a medici, infermieri e farmacisti ospedalieri in edizioni ripetute nel corso del 2011



Autori

**Testi a cura del Gruppo di lavoro multidisciplinare
della Struttura Ospedaliera di Trento**

UO Medicina II (Malattie Infettive)

F. Branz F, C. Paternoster

UO Anestesia e Rianimazione

M. Dellantonio, E. Geat

UO Microbiologia

P Lanzafame, M. Gaino

UO Medicina Pediatrica

A. Di Palma, G. Lorenzin

UO Farmacia

S. Bolego, E. Fonzi, A. Campomori

Servizio per le Professioni Sanitarie

P. Dallapè, L. Scartezzini

Direzione Medica

M. Scillieri, R. Mammarella

Indice

Dall'epidemiologia al ruolo del laboratorio di microbiologia	5
Criteri generali di scelta dell'antibiotico appropriato	8
Agenti eziologici per sito di infezione e % isolamenti: anni 2007 - 2010	11
Sistemi di raccolta della sensibilità agli antibiotici e schemi di dosi	15
Modalità di prescrizione di Farmaci: in PTO e extraPTO, Farmaci esteri e usi offlabel	17
Analisi del consumo delle principali classi di antibiotici all'Osp. di Trento	19
Protocolli di Terapia antibiotica empirica nell'adulto	22
Polmoniti	23
Infezioni intraaddominali extrabiliari e delle vie biliari	28
Infezioni a carico delle vie urinarie	33
Infezioni della cute e dei tessuti molli	37
Infezioni batteriche a carico del Sistema Nervoso Centrale	41
Sepsi, sepsi grave, shock settico	45
Endocardite batterica	51
Criteri generali di scelta dell'antibiotico appropriato in età pediatrica e Protocolli	54

L'epidemiologia dei dati microbiologici

- La rapida emergenza e diffusione di microrganismi resistenti agli antibiotici rappresenta, da alcuni anni, un problema sociale di enormi dimensioni.
- L'allarme per l'insorgenza e la diffusione dell'**antibiotico-resistenza** si è concretizzato in iniziative a livello europeo: la conferenza Europea di Copenhagen nel 1998, "The Microbial Threat", ha richiamato l'attenzione delle nazioni e degli operatori sanitari affinché tale problema sia considerato di importanza vitale per la salute della collettività ed ha aperto la strada ad una serie di iniziative volte a conoscere e controllare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza; nel 1999 il Consiglio Europeo ha inserito l'antibiotico-resistenza tra le priorità da affrontare da parte dei Paesi membri.
- La "crisi" dell'antibiotico-resistenza è iniziata in maniera subdola negli ultimi due decenni. In questi anni l'uso di antibiotici nei Paesi industrializzati è aumentato grandemente e questo ha favorito la comparsa e la diffusione di ceppi batterici antibiotico-resistenti. Anche se le radici di questa difficile situazione sono multifattoriali è unanimamente riconosciuto che l'emergenza della resistenza agli antibiotici è strettamente correlata con la pressione selettiva determinata dall'uso, spesso inappropriato, degli antibiotici.
- L'**aumentato uso di antibiotici** è legato da una parte all'aumento della complessità delle pratiche mediche e chirurgiche che necessitano di profilassi o terapia con antibiotici e all'aumentato numero di soggetti "fragili" (immunocompromessi, anziani, etc.) dall'altra ad una maggior richiesta di prestazioni mediche e quindi ad una aumentata richiesta di antibiotici a livello ambulatoriale e domiciliare.
- Negli ultimi anni i confini tra **ospedale** e **territorio** sono progressivamente andati sfumando fino ad assumere caratteristiche di profonda interconnessione per la riduzione dei tempi di degenza, l'utilizzo degli ospedali con accessi di dayhospital e daysurgery e il continuo e frequente scambio di pazienti tra gli ospedali ed i centri di riabilitazione o le strutture di ricovero protetto (case di riposo per anziani).

A fronte dell'aumentato uso di antibiotici e del conseguente aumento dell'antibiotico-resistenza, lo scenario recente è caratterizzato dalle limitate novità sul mercato degli antibiotici: dal 1998 ad oggi, **solo due nuove classi di antibiotici sono state messe sul mercato.**

- L'**antibiotico-resistenza** provoca un aumento della morbilità e della mortalità oltre ad un rischio di fallimento della terapia, con conseguente prolungamento dell'ospedalizzazione, una maggiore assenza dal lavoro e una complessiva riduzione della qualità della vita.
- Per le strutture sanitarie, e quindi per la collettività, il fenomeno della resistenza agli antibiotici comporta l'**aumento dei costi** per il controllo delle infezioni, un **maggiore utilizzo dei laboratori clinici** e di altri servizi diagnostici, l'uso di **terapie empiriche improprie** e quindi ricoveri ospedalieri più lunghi.

Il ruolo del laboratorio di microbiologia

- Per instaurare un'appropriata antibioticoterapia empirica bisogna tener conto dei più probabili patogeni che causano specifiche infezioni, della **distribuzione locale dei patogeni** e della loro **antibiotico resistenza** e degli specifici **fattori di rischio** dei pazienti.

Il fenomeno della resistenza agli antibiotici comporta:

- Aumento dei costi
 - Maggiore utilizzo dei laboratori
 - Rischio di terapie antibiotiche inappropriate
-
- La conoscenza corretta della situazione epidemiologica è in grado di incidere profondamente sulle scelte terapeutiche e di influire in modo significativo sulla gestione generale della **“politica degli antibiotici”** e ciò rappresenta un elemento di grande rilevanza sia a livello clinico che economico in ambito nosocomiale e domiciliare.
 - La determinazione dei **profili di resistenza batterica** e di appropriatezza dei trattamenti antibiotici è supportata al

meglio dal monitoraggio continuo e dalla sorveglianza delle farmaco-resistenze.

- Una delle funzioni più importanti svolte dal Laboratorio di Microbiologia è quella di **determinare la sensibilità agli antibiotici dei microrganismi significativi isolati** da pazienti infetti, con l'obiettivo di aiutare il clinico nella scelta del trattamento mirato.
- Il ruolo del microbiologo non deve essere quello di produrre sterili report epidemiologici ma piuttosto di saperli interpretare e commentare. Elementi che a prima vista possono sembrare intuitivi e scontati per un professionista del settore possono invece essere fonte di interpretazioni cliniche scorrette con la conseguenza di indurre un uso non razionale degli antimicrobici.
- La realizzazione di sistemi di sorveglianza appare quindi assolutamente necessaria per garantire un corretto uso degli antimicrobici, per un più efficace controllo delle infezioni correlate a pratiche assistenziali e per la produzione di linee guida indispensabili ad una appropriata terapia empirica, protocolli di profilassi e contenimento dei costi.
- La prima misura utile al controllo delle infezioni è la sistematica applicazione delle Precauzioni Standard.
- Il Comitato per la prevenzione e il controllo delle Infezioni Ospedaliere (CIO) ha attivato un programma di sorveglianza continua dell'antibioticoresistenza su alcuni microrganismi "chiave", tramite i dati del Laboratorio di Microbiologia e Virologia, per fornire informazioni sulla dimensione e sulle tendenze del fenomeno resistenza.

Obiettivi di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza sono:

- Descrivere e monitorare nel tempo il fenomeno.
- Identificare e valutare la diffusione di resistenze nuove e di nuovi meccanismi di resistenza.
- Migliorare l'appropriatezza d'uso degli antibiotici. Orientare le linee guida per l'uso di antibiotici in terapia e profilassi.
- Ridurre l'incidenza delle Infezioni Ospedaliere.
- Stabilire un sistema di allerta epidemiologica.
- Informare e formare gli operatori sanitari.

Criteria clinicofarmacologici per la scelta della terapia antibiotica appropriata

- Gli antibiotici rendono conto di circa il 30% della spesa farmaceutica ospedaliera e si stima che in più della metà dei casi questi farmaci vengano utilizzati in modo inappropriato per indicazione, dosaggio, modalità e durata di somministrazione.
- Ciò contribuisce alla selezione di patogeni resistenti con importanti ricadute sulla morbilità/mortalità dei pazienti e sui costi sanitari.
- La scelta dell'antibiotico da utilizzare nel singolo caso costituisce uno dei compiti più difficili ed impegnativi che si presentano quotidianamente al medico. Per compierla, infatti, è necessario non solo conoscere le caratteristiche dei singoli farmaci, ma anche aver formulato una precisa ipotesi diagnostica. Si presuppone che fin dall'inizio dovrà almeno essere una diagnosi di infezione, di probabile natura batterica.
- Quindi prima di pensare all'impiego di qualsiasi farmaco antibatterico è necessario sospettare fondatamente che il quadro clinico osservato sia dovuto ad una infezione batterica. Una diagnosi generica di processo infettivo batterico in atto dovrà basarsi sui criteri anamnestici, epidemiologici, clinici e laboratoristici.
- Una volta diagnosticata genericamente una infezione batterica si rende necessario pervenire ad una diagnosi clinica ed eziologica, più precisamente ad una diagnosi di localizzazione: solo così sarà possibile procedere ad una terapia antibiotica appropriata, che a seconda dei casi, potrà essere "mirata" o, nell'ipotesi meno favorevole, "ragionata".
- La conoscenza della sede d'infezione è dunque indispensabile per programmare la terapia: in quella mirata per determinare in quali distretti e con quali tecniche procedere ai prelievi batteriologici; in quella ragionata per consentire di ipotizzare, il più attendibilmente possibile, quali microrganismi possano essere in causa, in quel determinato distretto anatomico o in quella particolare patologia, sulla base delle conoscenze epidemiologiche più attuali.
- La scelta dell'antibiotico dovrà avvenire anche sulla base dei microrganismi potenzialmente in causa, in base alle conoscenze

aggiornate sui dati di sensibilità locale.

- In ogni caso è importante precisare come una corretta terapia antibiotica debba essere impostata sull'impiego dell'antibiotico più selettivo e specifico possibile, anziché affidarsi sistematicamente ad un antibiotico ad ampio spettro, rispettando così gli ecosistemi batterici non implicati nel processo infettivo.
- Qualora, sulla base della sintomatologia soggettiva ed obiettiva, non sia possibile porre una diagnosi di localizzazione di infezione o una diagnosi specifica di malattia infettiva batterica, in presenza di un quadro clinico stabile, si dovrebbe evitare di istituire una terapia antibiotica, dal momento che questa, oltre a risultare spesso inefficace pregiudicherebbe la possibilità di giungere successivamente ad una diagnosi eziologica precisa a causa dell'effetto negativo che anche un antibiotico poco efficace può esercitare sullo sviluppo colturale dei microrganismi.
- Qualora la gravità del caso consigli l'attuazione di una terapia antibiotica (necessariamente empirica), prima di iniziare tale terapia è necessario eseguire ripetuti esami colturali. Per poter condurre una terapia "mirata" è, infatti, indispensabile l'isolamento e l'identificazione del microrganismo patogeno e quindi l'esecuzione di ricerche colturali su prelievi batteriologici significativi. Tali prelievi andranno eseguiti nel distretto anatomico interessato dal processo infettivo o, in assenza di segni di localizzazione, si procederà all'esecuzione di ripetute emocolture, eventualmente accompagnate da esami colturali su altri campioni facilmente ottenibili (es. urinocolture).
- L'esito degli esami colturali sarà tanto più attendibile quanto il campione prelevato proviene da una sede normalmente sterile (sangue, liquor, liquido pleurico, liquido articolare etc.). Infatti in questi casi, se il prelievo è stato eseguito correttamente e non vi è il sospetto di inquinamento, lo sviluppo di qualunque microrganismo sarà significativo e su questo andrà immediatamente eseguito l'antibiogramma. Quando invece si tratta di un prelievo eseguito in sedi normalmente non sterili l'interpretazione dei risultati microbiologici è più complessa e richiede una stretta collaborazione tra il clinico e il microbiologo per individuare i microrganismi "significativi" sui quali eseguire l'antibiogramma.
- Il presupposto fondamentale per una corretta terapia antibiotica

consiste nella scelta del farmaco dotato di un appropriato spettro d'azione che includa l'agente eziologico responsabile dell'infezione. Sebbene tale condizione sia necessaria, essa tuttavia non sempre è sufficiente a garantire la guarigione clinica del paziente e l'eradicazione microbiologica dell'infezione. L'esito clinico dipende anche dall'adeguatezza dello schema posologico prescelto, in termini di dose singola e frequenza di somministrazione, che dovrà essere necessariamente diverso in relazione alla modalità con cui i vari antibiotici esplicano la loro attività antibatterica.

Negli ultimi quindici anni lo studio delle correlazioni cinetico/dinamiche (PK/PD) degli antibiotici ha consentito di dimostrare che tali farmaci possono esplicare la loro attività antibatterica in modo:

- **tempo-dipendente** *oppure*
- **concentrazione-dipendente**

Antibiotici tempo dipendenti

- Gli antibiotici tempo-dipendenti come beta lattamine, glicopeptidi, macrolidi, oxazolidinoni, presentano quale principale determinante di efficacia farmacodinamica il tempo durante il quale le concentrazioni plasmatiche dell'antibiotico si mantengono al di sopra della minima concentrazione inibente (MIC) del patogeno ($T > MIC$).
- Da un punto di vista farmacocinetico, lo schema posologico più vantaggioso per ottenere la massima attività antibatterica da questi antibiotici è rappresentato dal plurifrazionamento della dose giornaliera, meglio se in infusione prolungata, fino all'uso dell'infusione endovenosa continua.

Antibiotici concentrazione dipendenti

- Gli antibiotici concentrazione dipendenti come fluorochinoloni e aminoglicosidi sono caratterizzati dal fatto che la loro attività antibatterica aumenta progressivamente all'aumentare della concentrazione.
- I principali determinanti di attività antibatterica di tali antibiotici sono il rapporto tra la concentrazione plasmatica massima e la MIC (C_{max}/MIC o AUC/MIC).
- Pertanto fluorochinoloni e aminoglicosidi devono essere somministrati in monosomministrazione o al massimo in bisomministrazione giornaliera, a seconda delle loro caratteristiche farmacocinetiche e della loro tollerabilità.

Agenti eziologici per le principali infezioni e % di isolamenti

Ospedale di Trento - periodo di riferimento dell'epidemiologia
(2007-2010)

Alte vie respiratorie	N° isolati	% isolamento
Staphylococcus aureus	227	23,5%
Haemophilus influenzae	103	10,7%
Escherichia coli	102	10,6%
Streptococcus pneumoniae	58	6,0%
Staphylococcus epidermidis	54	5,6%
Staphylococcus haemolyticus	41	4,2%
Pseudomonas aeruginosa	39	4,0%
Streptococcus agalactiae	35	3,6%
Candida albicans	34	3,5%
Moraxella catarrhalis	29	3,0%
Klebsiella pneumoniae	22	2,3%
Streptococcus group C	17	1,8%
Streptococcus pyogenes	10	1,0%

Basse vie respiratorie	N° isolati	% isolamento
Pseudomonas aeruginosa	272	13,8%
Staphylococcus aureus	246	12,5%
Escherichia coli	153	7,8%
Haemophilus influenzae	135	6,8%
Klebsiella pneumoniae ssp	104	5,3%
Streptococcus pneumoniae	299	4,3%
Enterobacter cloacae	66	3,3%
Klebsiella oxytoca	49	2,5%
Serratia marcescens	46	2,3%
Moraxella catarrhalis	38	2,0%
Proteus mirabilis	33	1,7%
Mycobacterium tuberculosis	26	1,3%
Legionella pneumophila	78	1,1%
Morganella morganii	13	0,7%
Pneumocystis carinii	4	0,2%

Apparato Gastroenterico	N° isolati	% isolamento
<i>Clostridium difficile</i>	239	41,7%
<i>Salmonella species</i>	120	20,9%
<i>Candida albicans</i>	34	5,9%
<i>Candida glabrata</i>	12	2,1%
<i>Helicobacter pylori</i>	8	1,4%
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8	1,4%
<i>Campylobacter jejuni</i>	5	0,9%
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	5	0,9%
<i>Campylobacter species</i>	1	0,2%
<i>Giardia intestinalis</i>	1	0,2%

Apparato urinario	N° isolati	% isolamento
<i>Escherichia coli</i>	2.702	39,3%
<i>Enterococcus faecalis</i>	698	10,2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	508	7,4%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	450	6,5%
<i>Proteus mirabilis</i>	392	5,7%
<i>Candida albicans</i>	241	3,5%
<i>Morganella morganii</i>	154	2,2%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	135	2,0%
<i>Candida glabrata</i>	118	1,7%
<i>Enterococcus faecium</i>	110	1,6%
<i>Enterobacter cloacae</i>	97	1,4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	98	1,4%
<i>Citrobacter freundii</i>	90	1,3%
<i>Proteus vulgaris</i>	52	0,8%
<i>Citrobacter koseri</i>	46	0,7%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	35	0,5%
<i>Providencia stuartii</i>	31	0,4%

Agenti eziologici per le principali infezioni e % di isolamenti

Spedale di Trento - periodo di riferimento dell'epidemiologia
(2007-2010)

Apparato genitale	N° isolati	% isolamento
<i>Candida albicans</i>	382	32,2%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	201	16,9%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	118	9,9%
<i>Escherichia coli</i>	115	9,7%
<i>Candida glabrata</i>	83	7,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30	2,5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	2,2%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	23	1,9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	1,9%
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	22	1,9%
<i>Candida krusei</i>	14	1,2%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	13	1,1%
<i>Trichomonas vaginalis</i>	11	0,9%
<i>Mycoplasma hominis</i>	6	0,5%

Pus ed Essudati	N° isolati	% isolamento
<i>Bacteroides fragilis</i>	161	13,8%
<i>Escherichia coli</i>	157	13,4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	147	12,6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	85	7,3%
<i>Enterococcus faecalis</i>	77	6,6%
<i>Candida albicans</i>	72	6,2%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	36	3,1%
<i>Enterococcus faecium</i>	27	2,3%
<i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i>	25	2,1%
<i>Enterobacter cloacae</i>	23	2,0%
<i>Proteus mirabilis</i>	23	2,0%
<i>Bacteroides species</i>	20	1,7%
<i>Candida glabrata</i>	17	1,5%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	17	1,5%
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15	1,3%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	15	1,3%
<i>Morganella morganii</i>	14	1,2%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12	1,0%

Sangue	N° isolati	% isolamento
Staphylococcus coagulasi negative	954	36,0%
Escherichia coli	416	15,7%
Staphylococcus aureus	270	10,2%
Enterococcus faecalis	95	3,6%
Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae	86	3,3%
Pseudomonas aeruginosa	86	3,3%
Candida albicans	64	2,4%
Streptococcus viridans group	64	2,4%
Streptococcus pneumoniae	56	2,1%
Bacteroides fragilis	44	1,7%
Corynebacterium species	33	1,3%
Enterococcus faecium	34	1,3%
Serratia marcescens	32	1,2%
Enterobacter cloacae	29	1,1%
Klebsiella oxytoca	29	1,1%
Proteus mirabilis	29	1,1%
Streptococcus agalactiae	24	0,9%
Candida parapsilosis	15	0,6%
Propionibacterium acnes	15	0,6%
Morganella morganii	13	0,5%
Streptococcus bovis	13	0,5%
Bacteroides species	10	0,4%
Citrobacter freundii	11	0,4%
Enterobacter aerogenes	10	0,4%
Streptococcus pyogenes	10	0,4%
Candida glabrata	8	0,3%
Candida tropicalis	7	0,3%
Enterococcus casseliflavus	8	0,3%
Listeria monocytogenes	8	0,3%
Stenotrophomonas maltophilia	8	0,3%

Sistema Europeo di test di sensibilità agli antibiotici (EUCAST)

- La Commissione Europea sulla Sensibilità Antibiotica (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST) è stata istituita a partire dal 1997 dalla collaborazione tra la Società Europea di Microbiologia Clinica e di Malattie Infettive (ESCMID), il Centro Europeo di Prevenzione e Controllo delle malattie (ECDC) e i comitati nazionali europei di definizione dei “breakpoint” microbiologici per l'impostazione della terapia antibiotica.
- L'obiettivo principale è quello di armonizzare i criteri per definire i dosaggi degli antibiotici in commercio a livello europeo, per stabilire e aggiornare i dati epidemiologici di sensibilità, per sviluppare un database sui valori di Concentrazione Minima Inibente (MIC), per armonizzare la metodologia di raccolta dei dati di sensibilità e per cooperare con le agenzie governative europee coinvolte in programmi di antibiotico sorveglianza.
- Altre informazioni utili sul programma EUCAST sono disponibili dal sito web: <http://www.eucast.org/documents/rd/>

Dosi consigliate dei principali antibiotici e antimicotici per il trattamento iniziale per via ev delle infezioni dell'adulto con funzione renale nella norma

Antibiotici		
Farmaco	Dose media	Dose massima
Amikacina	15-20 mg/kg ogni 24 ore ev	
Ampicillina	2 g ogni 8 h ev	2g ogni 4 h ev
Ampicillina/sulbactam	3 g ogni 8 h ev	3 g ogni 6 h ev
Cefepime	2 g ogni 12 h ev	2 g ogni 8 h ev
Ceftriaxone	2 g ogni 24 h ev	2 g ogni 12 h ev
Ceftazidime	2 g ogni 12 h ev	2 g ogni 8 h ev
Ciprofloxacina	400 mg ogni 12 h ev	400 mg ogni 8 h ev
Clindamicina	600 mg ogni 8 h ev	600 mg ogni 6 h ev
Daptomicina	4 mg/kg ogni 24 h ev	8 mg/kg ogni 24 h ev
Gentamicina	3 mg/kg ogni 24 h ev	5 mg/kg ogni 24 h ev
Imipenem/cilastatina	500 mg ogni 6 h ev	1 g ogni 8 h ev
Levofloxacina	750 mg ogni 24 h ev	500 mg ogni 12 h ev
Linezolid	600 mg ogni 12 h ev	
Meropenem	1 g ogni 8 h ev	2 g ogni 8 h ev
Metronidazolo	500 mg ogni 8 h ev	500 mg ogni 6 h ev
Piperacillina/tazobactam	4,5 g ogni 8 h ev	4,5 g ogni 6 h ev
Teicoplanina	12 mg/kg ogni 12 h (prime 3 dosi) poi 6 mg/kg ogni 24 h ev	
Tigeciclina	100 mg (prima dose) poi 50 mg ogni 12 h ev	
Vancomicina	1 g (prima dose) poi 500 mg ogni 6 h ev	
Antimicotici		
Fluconazolo	800 mg (prima dose) poi 400 mg ogni 24 h ev	
Caspofungina	70 mg (prima dose) poi 50 mg ogni 24 h ev	
Anidulafungina	200 mg (prima dose) poi 100 mg ogni 24 h ev	

Adattato da: Sanford Guide To Antimicrobial Therapy. 40th Ed. 2010.

Infectious Diseases Society of America—IDSA Practice guidelines

www.idsociety.org

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing—EUCAST www.eucast.org

Richiesta di farmaci alla Farmacia Ospedaliera

IN Prontuario Ospedaliero: Presso il magazzino della farmacia sono disponibili tutti gli antibiotici di uso corrente inclusi nel PTO e possono essere richiesti attraverso il normale canale di approvvigionamento, eccezion fatta per la daptomicina (CUBICIN®), la tigeciclina (TYGACIL®) e l'ertapenem (INVANZ®) che devono essere richiesti utilizzando il **modulo per la richiesta motivata** di farmaci indicando che la scelta è stata guidata dal **parere dell'infettivologo**.

EXTRA Prontuario Ospedaliero: La richiesta motivata di farmaci NON deve contenere abbreviazioni, deve contenere:

- data, timbro e centro di costo del reparto al quale attribuire il farmaco richiesto,
- dati anagrafici del paziente (**nome e cognome e data di nascita**) e diagnosi clinica principale (patologia principale per la quale il paziente è ricoverato presso il reparto) e **indicazione terapeutica per le quale è prescritto il farmaco**,
- denominazione del farmaco, la forma farmaceutica e la posologia (dose giornaliera e durata del trattamento)
- firma leggibile e timbro personale del medico,
- recapito telefonico

Farmaci ESTERI: A volte si rende necessario acquistare un farmaco all'estero in quanto alcuni principi attivi non sono in commercio in Italia, ma lo sono in qualche altro stato estero. Alcuni esempi di antibiotici acquistati all'estero sono:

- Penicillina G - PENICILLINA G® 10 U.I. CONF.5X50 DISCHI
- Bactox per i test allergici

La procedura in questo caso prevede la compilazione da parte del medico richiedente di un modulo predisposto che verrà inviato all'AIFA al fine di ottenere l'autorizzazione all'importazione. Visti i tempi per l'approvvigionamento, è opportuno che i farmaci vengano richiesti alla Farmacia con **congruo anticipo** rispetto alla data prevista di somministrazione.

Farmaci OFF-LABEL: La prescrizione di un farmaco per una indicazione clinica inclusa nella scheda tecnica è modernamente definita

“labelled”, mentre l’uso al di fuori delle condizioni di autorizzazione “indicazioni, vie o modalità di somministrazione “off label”.

In generale, l’utilizzo di un farmaco per indicazioni **non autorizzate** può essere ricondotto anche a farmaci con buone o ottime prove di efficacia evidenziate in studi clinici molto recenti (di cui gli organismi regolatori non hanno ancora approvato la nuova indicazione) o per i quali le ditte produttrici non hanno interesse ad aggiornare la scheda tecnica.¹

La possibilità di prescrivere i farmaci anche al di fuori delle indicazioni registrate può portare dei vantaggi significativi, in quanto permette l’introduzione dell’innovazione nella pratica clinica e l’accesso precoce ai pazienti e ai medici a potenziali nuovi trattamenti.¹

■ D’altra parte, l’uso *off label* dei farmaci ha potenzialmente delle **conseguenze negative**.

In particolare, produce **false aspettative** sulla completezza del profilo di efficacia e di rischio dei farmaci e quando farmaci nuovi, che quindi sono solitamente più costosi, sono utilizzati *off label*, si registra un aumento dei costi per l’assistenza sanitaria.

■ È importante segnalare che nel 2008, l’articolo 348 della Legge Finanziaria (Disposizioni sulla spesa e sull’uso dei farmaci) dichiara che **in nessun caso**, neanche per un singolo caso clinico, il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzata l’indicazione quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno **dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda**.

In conclusione, in attesa di una normativa provinciale che regolamenti la prescrizione, la richiesta di farmaci *off label* deve essere fatta alla Farmacia Ospedaliera utilizzando il **modulo per la richiesta motivata** di farmaci, indicando che si tratta di una prescrizione per una indicazione **non registrata in assenza di alternative terapeutiche** e che si è **acquisito il consenso informato scritto da parte del paziente**, allegando inoltre alla richiesta la documentazione scientifica disponibile *comprendente almeno i risultati favorevoli di uno studio di fase II*.

¹ N Engl J Med 2008;14:14271429

Analisi del Consumo e Spesa di antibiotici nell'Ospedale di Trento

- La spesa complessiva per farmaci all'Ospedale di Trento nell'Anno 2010 è stata pari a € 26.464.200 (+9,9% rispetto all'anno 2009).
- Il gruppo dei **farmaci chemioantibiotici sistemici** rappresenta il 4% della spesa totale.
- Di seguito vengono riportate alcune analisi di consumo e spesa per molecola e per sottogruppo terapeutico.

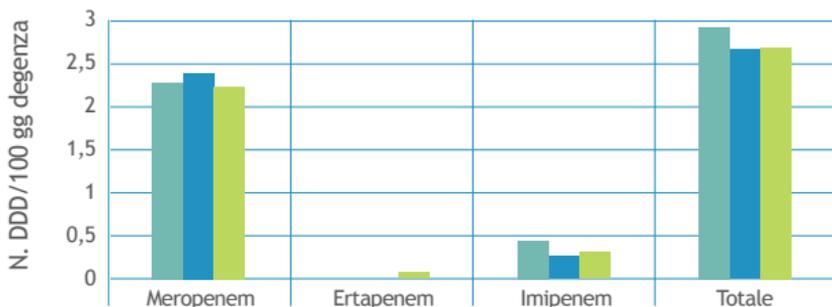
I dati utilizzati per generare i **report sui consumi ospedalieri** di farmaci sono costituiti da tre diverse fonti:

- **i volumi dei farmaci** (come scarico dalla farmacia ospedaliera)
- **i relativi prezzi**
- le **giornate di degenza** dell'Ospedale di Trento
- le **DDD (Dosi Definite Die)** rappresentano una dose standardizzata di farmaco e per ciascuna sostanza è ottenuta facendo riferimento alla dose di mantenimento nell'adulto nella sua indicazione principale. Pur trattandosi di una unità "arbitraria" è possibile sommare le dosi di farmaco appartenenti a sostanze differenti e a dosaggi differenti.

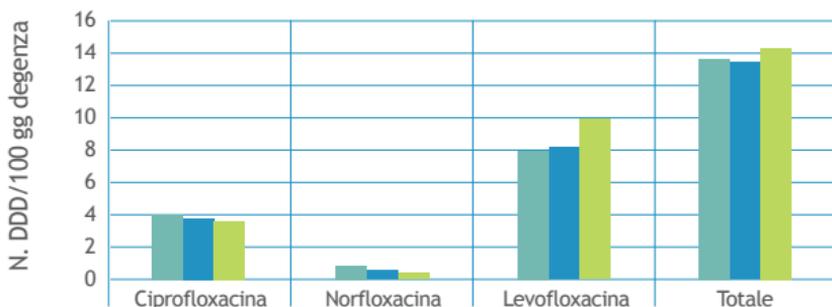
**Prime 14 molecole (che coprono il 90% della spesa del periodo)
in ordine decrescente di spesa Anno 2010**

Principio attivo	Spesa 2010	Spesa 2009	Diff % spesa
Meropenem	238.824	229.220	+ 4,19
Levofloxacin	209.041	178.560	+ 17,07
Piperacillina + Tazobactam	165.828	204.437	- 18,89
Teicoplanina	114.796	157.812	- 27,26
Linezolid	97.559	77.584	+ 25,75
Daptomicina	94.908	52.014	+ 82,47
Tigeciclina	46.483	31.943	+ 45,52
Ciprofloxacina	38.997	43.522	- 10,40
Cefazolina	25.338	25.110	+ 0,91
Ampicillina + Sulbactam	21.554	30.136	- 28,48
Imipenem + Cilastatina	20.990	31.104	- 32,52
Ceftriaxone	14.648	15.725	- 6,85
Cefoxitina	14.248	6.080	+ 134,35
Ertapenem	10.962	9.532	+ 15,00
Totale complessivo	1.172.082	1.164.086	+ 0,69

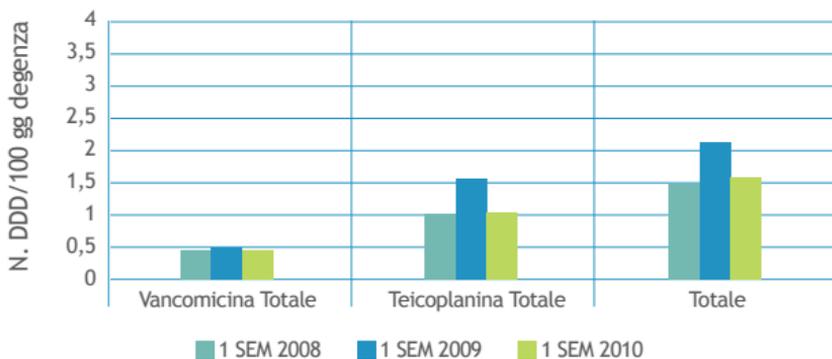
**Consumo CARBAPENEMI (DDD/100 gg degenza)
I semestre 2010 - 2009 2008**



**Consumo CHINOLONI (DDD/100 gg degenza)
I semestre 2010 - 2009 2008**



**Consumo GLICOPEPTIDI (DDD/100 gg degenza)
I semestre 2010 - 2009 2008**



■ 1 SEM 2008 ■ 1 SEM 2009 ■ 1 SEM 2010

Linee guida di terapia antibiotica empirica per pazienti adulti ospedalizzati

Note Generali

- **Prima scelta/alternativa:** le scelte proposte non differiscono per efficacia terapeutica che va considerata equivalente in termini di risposta clinica. La scelta dovrà basarsi sulla storia farmacologica del paziente (allergie e/o intolleranze note).
- **Fattori di rischio per Enterobatteri ESBL+:** recente terapia antibiotica con cefalosporine e/o fluorochinoloni, prolungata ospedalizzazione, età > 60 anni, provenienza da RSA, portatori di catetere urinario a permanenza, neoplastici in chemioterapia.
- **Nelle prime 72 ore** una modifica del trattamento antibiotico va considerata solo in caso di peggioramento clinico o sulla base di precisi dati microbiologici.
- **Una volta individuato** con metodi microbiologici affidabili l'agente eziologico, il trattamento antibiotico va mirato a tale patogeno.
- Quando si utilizza un trattamento antibiotico indicato nelle presenti Linee Guida, la principale causa di fallimento terapeutico è rappresentata da una **inadeguata risposta dell'ospite**, piuttosto che dall'inefficacia della terapia o dalla presenza di un microrganismo inaspettato.
- **Linezolid e Meropenem** possono essere prescritti con particolare attenzione preferibilmente dopo consulenza infettivologica e/o nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva per evitare sviluppo di resistenze allargate a questi farmaci di salvataggio.

In sintesi, i criteri fondamentali nella scelta di un antibiotico sono i seguenti:

□ Attività in vitro □ Sede d'infezione □ Caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche □ Tollerabilità ed effetti collaterali □ Rapporto costo-beneficio

La terapia antibiotica condotta secondo questi criteri potrà non essere valida ed efficace in tutti i casi, ma almeno sarà sufficientemente fondata su basi razionali e non aleatorie e, soprattutto, sarà ecologicamente più rispettosa di quanto non sia l'impiego indiscriminato di molti farmaci antibatterici.

Le polmoniti

La polmonite è un'infezione dei polmoni causata di solito da batteri o virus. **A livello globale, la polmonite provoca più morti di qualsiasi altra malattia infettiva**, tuttavia può spesso essere trattata con antibiotici giungendo alla guarigione clinica. Alcune persone hanno maggiori probabilità di ammalarsi di polmonite. Si tratta degli adulti di 65 anni di età o oltre e dei bambini con meno di 5 anni di età. Anche persone più giovani di 64 anni con patologie associate (come il diabete o l'HIV / AIDS) e tutti quelli tra 19 a 64 anni fumatori o affetti da asma sono ad aumentato rischio di contrarre una polmonite.

Dati Epidemiologici Locali. Nel nostro ospedale l'incidenza delle polmoniti sia come causa di ricovero che come complicanza, è elevata. **Dall'analisi dei dati delle SDO dell'anno 2009** è segnalata come diagnosi principale in 478 casi e come diagnosi secondaria in 334 casi a fronte di 24.965 dimessi dall'Ospedale di Trento.

L'incidenza grezza è stata quindi del **3,25%** ma in alcuni reparti vi sono percentuali ben più alte:

Pneumologia 31%, Geriatria 15%, Pediatria 13%, Medicina Generale circa il 10%; il tutto a conferma anche localmente dei dati di letteratura succitati.

Nella **definizione di polmonite** vanno distinte 4 unità nosologiche che, oltre a definirne la patogenesi, sono solitamente anche un indice di gravità:

- **CAP** (Community Acquired Pneumonia) - polmonite acquisita in ambito extraospedaliero (*domiciliare*).
- **HAP** (Hospital Acquired Pneumonia) - polmonite ospedaliera (*acquisita dopo almeno 48 ore di ricovero*).
- **HCAP** (Health Care Associated Pneumonia) - polmonite associata a procedure assistenziali cioè insorta in persone residenti in case di cura o *strutture di lungodegenza (RSA)*, trattati con terapia antibiotica o chemioterapia nel mese precedente, trattati per piaghe o ferite chirurgiche nel mese precedente, emodializzati, ricoverati per almeno 2 giorni negli ultimi tre mesi.

- **VAP** (Ventilator Associated Pneumonia) - polmonite associata alla ventilazione meccanica (in realtà è un sottotipo di HAP) insorta tra le 48 e le 96 ore dall'inizio della ventilazione (*ad insorgenza precoce*) o dopo le 96 ore (*ad insorgenza tardiva*).
- Per la particolare patogenesi va ricordata a parte la polmonite da aspirazione di contenuto del tubo digerente (polmonite chimica oltre che batterica da anaerobi) e l'ascesso polmonare che insorge spesso come complicanza dell'aspirazione di anaerobi del cavo orale o per fallimento della terapia antibiotica.

Per i criteri di definizione di polmonite si rimanda alle linee guida del CDC di Atlanta e alle linee guida reperibili nella letteratura internazionale. Per quanto riguarda la **diagnostica**, oltre a quella radiologica e ai comuni esami biochimici si ricorda il possibile utilizzo della **procalcitonina (PCT)**, nonché l'importanza della ricerca dell'agente patogeno ove possibile con:

- Ricerca dell'antigene urinario di pneumococco e **Legionella pneumophila tipo 1**.
- Coltura dell'escreato.
- Emocolture (positività del 30-50% in caso di polmonite grave).
- Coltura del tracheoaspirato o prelievi mirati (**broncolavaggio alveolare**) e, in casi selezionati, **biopsia polmonare**.

Le linee guida seguenti tengono conto sia del pattern microbiologico rilevato nel nostro ospedale relative all'anno 2009, nonché delle resistenze batteriche eventualmente emerse.

Bibliografia

- <http://www.cdc.gov/Features/Pneumonia/>
- BTS. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56:164
- IDSA/ATS Consensus. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *CID* 2007;44:S27S72.
- ERS Task force in Collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:11381180.
- ATS/IDSA. Guidelines for the management of adults with hospitalacquired, ventilator associated and healthcareassociated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:338416.

Polmonite comunitaria (cap)

Polmonite Comunitaria-cap	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Gravità lieve-moderata (Ospedalizzata non UTI)	Levofloxacina 750 mg/24h	Ampicillina/ sulbactam 3 g/8h + Azitromicina 500 mg/24h
Gravità severa (Ospedalizzata in UTI)	Ceftriaxone 2 g/24h + Levofloxacina 750 mg/24h	Linezolid 600 mg/12h + Levofloxacina 750 mg/24h
Se fattori di rischio per <i>Stafilococco aureo</i>	Sostituire Ceftriaxone con Linezolid 600 mg/12h o Vancomicina 1g (prima dose) → 500 mg/6h	
Se fattori di rischio per <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sostituire Ceftriaxone con Piperacillina/tazobactam 4,5 g/6h o meropenem 1g/8h	

NOTE:

Fattori di rischio per *S. aureus*: dializzati, tossicodipendenti per via venosa, recente influenza, recente trattamento con fluorochinoloni, presenza di lesioni cavitari in assenza di fattori di rischio per polmonite da aspirazione.

Fattori di rischio per *P. aeruginosa*: pazienti con bronchiectasie o altre alterazioni strutturali del polmone, pazienti con BPCO severa con frequenti riacutizzazioni, pazienti in trattamento steroideo cronico, pazienti noti colonizzati da *P. aeruginosa*.

Nei pazienti non responsivi un approccio diagnostico sistematico che includa procedure invasive (broncoscopia + BAL + eventuali biopsie) e tecniche di imaging (TAC) è in grado di ottenere una diagnosi eziologica in circa il 70% dei casi.

Durata del trattamento antibiotico: non meno di 5 giorni, indicativamente 7-10 giorni nei casi non complicati.

Polmonite ospedaliera (HAP) - Polmonite associata alle pratiche assistenziali (HCAP)

HAP/HCAP	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Di gravità lieve moderata*	Ceftriaxone 2 g/24h + Levofloxacin 750 mg/24h	Ceftriaxone 2g/24h + Azitromicina 500 mg/24h
Di gravità severa	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h + Levofloxacin 750 mg/24h ± Linezolid 600 mg/12h**	Meropenem 1g/8h + Levofloxacin 750 mg/24h ± Vancomicina 1g (prima dose) → 500 mg/6h

* Sostituire ceftriaxone con piperacillina/tazobactam o meropenem se fattori di rischio per patogeni multiresistenti e/o polmonite ad esordio tardivo (> 5 giorni dal ricovero)

** Aggiungere linezolid o vancomicina se fattori di rischio per Stafilococco/MRSA

Polmonite da aspirazione - accesso polmonare

Polmonite da aspirazione	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Polmonite da aspirazione	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h	Ceftriaxone 2 g/24h + Metronidazolo 500 mg/6h
Accesso polmonare		

Polmonite associata alla ventilazione meccanica (VAP)

VAP-polmonite associata alla ventilazione meccanica	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Ad esordio precoce (< 96 ore)	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h + Levofloxacina 750 mg/24h	Meropenem 1g/8h + Levofloxacina 750 mg/24h
Ad esordio tardivo (> 96 ore)	Piperacillina/ Tazobactam 4,5 g/6h + Linezolid 600 mg/12h ± Levofloxacina 750 mg/24h*	Meropenem 1g/8h + Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h ± Levofloxacina 750 mg/24h*

* Aggiungere Levofloxacina a pazienti ospedalizzati negli ultimi 30 giorni

Infezioni intra-addominali extrabiliari

- Le infezioni interessanti la cavità addominale nella maggior parte dei casi si **associano** all'infezione della **sierosa peritoneale** (peritonite) anche se vi possono essere cause non batteriche di infiammazione del peritoneo e infezioni intraaddominali non direttamente coinvolgenti il peritoneo come quelle biliari.
- La **causa** più frequente di tali infezioni è la **perforazione del tratto gastroenterico** con disseminazione di liquidi carichi di microrganismi; non sempre però lo spandimento di liquidi intraperitoneali è causa immediata di infezione: il succo gastrico, la bile (in caso di biopsia epatica), l'urina, il sangue (mestruale o da trauma), i succhi pancreatici sono in un primo momento sterili ma possono successivamente infettarsi, nell'arco di 24/48 ore. Vi può essere infine peritonite spontanea nei pazienti con versamento ascitico.
- Il sequestro di liquidi ed elettroliti nel compartimento addominale determina **ipovolemia** che a sua volta causa insufficienza renale acuta e shock. La formazione di ascessi intra-addominali e la presenza di liquido infetto causano aumento della pressione endoaddominale con malperfusionazione degli organi interni e riduzione dell'escursione diaframmatica con conseguente insufficienza respiratoria. Da ultimo la **complicanza** più temibile è la **sepsi**.
- I microrganismi più frequentemente isolati sono gli **Enterobatteri Gram negativi** e gli **Anaerobi** (*Bacteroides* in particolare), ma nei casi di recidiva (es: deiscenze chirurgiche) o in presenza dei fattori di rischio sopra elencati o dopo prolungata degenza ospedaliera con trattamenti antibiotici (somministrati anche per altri motivi) va ricordata la possibile presenza di **batteri Gram positivi** (in particolare Enterococchi) e **sovrainfezioni da Candida** (sia *albicans* che non *albicans*).
- Per i motivi di cui sopra, le proposte di terapia empirica sono strutturate in modo tale da prevedere un **progressivo incremento della pressione antibiotica**.
- L'evoluzione naturale della peritonite è quindi la morte del paziente ma se correttamente trattata (**trattamento combinato chirurgico e medico**) la mortalità è inferiore al 10%,

aumenta però rapidamente in caso siano presenti uno o più dei seguenti **fattori prognostici negativi**:

- Intervento chirurgico ritardato > 24h
- APACHE Score ≥ 15
- Età > 65 anni
- Immunocompromissione
- Ipoalbuminemia
- Cattivo stato nutrizionale
- Comorbidità con disfunzione d'organo
- Peritonite diffusa
- Neoplasie

Bibliografia

- Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:133-64.
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010.

- **Le vie biliari** possono essere interessate da fenomeni infettivi sia a carico delle vie escrettrici che a livello della cistifellea. Si parlerà rispettivamente di **colangite** e di **colecistite**. Nel primo caso l'infezione avviene nella maggior parte dei casi per via ascendente a partire dal duodeno; nel caso di colecistite il fattore associato più frequente è la presenza di calcolosi. La **diagnosi**, oltre ai segni clinici tipici (febbre, dolore, positività del segno di Murphy, comparsa di ittero) si fonda sui reperti ultrasonografici.
- L'**infezione delle vie biliari** è una **emergenza medica/chirurgica**. Come nel caso di peritonite si può associare frequentemente sepsi e/o shock settico; si possono individuare anche in questo caso dei criteri di severità analoghi a quelli delle infezioni intra-addominali extrabiliari.
- I **germi implicati** sono quasi sempre gli **Enterobatteri Gram-negativi**; nel caso di infezioni conseguenti a trattamenti chirurgici è possibile la presenza di **Enterococchi**.
- Gli **antibiotici** proposti oltre alle premesse di cui sopra tengono conto anche della cinetica a livello epatico.

Infezioni addominali extrabiliari*	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Di origine comunitaria di gravità lieve-moderata	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/8h	Ciprofloxacina 400 mg/12h + Metronidazolo 500 mg/6h
Di origine comunitaria di gravità severa	Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h	Ciprofloxacina 400 mg/12h + Metronidazolo 500 mg/6h + Amikacina 1g/24h
Postchirurgica di gravità lieve-moderata	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/8h + Amikacina 1g/24h ± teicoplanina 800 mg/12h (prime 3 dosi) → 400 g/24h**	Tigeciclina 100 mg (prima dose) → 50 mg/12h + Amikacina 1g/24h
Postchirurgica di gravità severa	Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h + Teicoplanina 800 mg/12h (prime 3 dosi) → 400 mg/24h Caspofungina 70 mg (prima dose) → 50 mg/24h***	Tigeciclina 100 mg (prima dose) → 50 mg/12h + Piperacillina/ Tazobactam 4,5 g/6h + Amikacina 1g/24h ± Anidulafungina 200 mg (prima dose) → 100 mg/24h

* PRIMO PROVVEDIMENTO: DRENAGGIO DELLE RACCOLTE ASCESSUALI

** AGGIUNGERE TEICOPLANINA (dose carico 800 mg ev/12 h x 3 somministrazioni poi 400 mg ev/24 h) in pazienti noti colonizzati da MRSA o precedentemente trattati con antibiotici o con infezione da stafilococco o enterococco documentata. **Mantenere livelli ematici di valle > 20 mg/L.**

*** TERAPIA ANTIFUNGINA: raccomandata solo in presenza di Candida nelle colture intraddominali e nel paziente critico, emodinamicamente instabile.

Infezioni delle vie biliari	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Colecistite/colangite acuta di origine comunitaria di gravità lieve-moderata	Ceftriaxone 2 g/24h	Ciprofloxacina 400 mg/12h + Metronidazolo 500 mg/6h
Colecistite/colangite acuta di origine comunitaria di gravità severa	Piperacillina/tazobactam 4,5 g/8h	Meropenem 1g/8h
Infezione delle vie biliari Postchirurgica (Postsfinterotomia; portatori di anastomosi bilioenterica)	Piperacillina/tazobactam 4,5 g/8h + Amikacina 1g/24h	Tigeciclina 100 mg (prima dose) → 50 mg/12h + Amikacina 1g/24h
Ascesso epatico	Piperacillina/tazobactam 4,5 g/8h + Metronidazolo 500 mg/6h	Meropenem 1g/8h + Metronidazolo 500 mg/6h

CRITERI DI SEVERITÀ:

- Intervento chirurgico ritardato > 24h
- APACHE Score ≥ 15
- Età > 65 anni
- Immunocompromissione
- Ipoalbuminemia
- Cattivo stato nutrizionale
- Comorbidità con disfunzione d'organo
- Peritonite diffusa
- Neoplasie

Pancreatite acuta edematosa
(Senza necrosi)

■ Nessuna terapia

Pancreatite acuta
necroticoemorragica

- Nessuna terapia antibiotica
- Una recente **metanalisi** pubblicata sulla Cochrane library¹ ha incluso 404 pazienti randomizzati in sette studi clinici e ha dimostrato che, nei pazienti trattati con antibiotici rispetto ai controlli, la profilassi antibiotica **non ha benefici statisticamente significativi** nella riduzione della mortalità (8,4% e 14,4% rispettivamente) né nell'incidenza di pancreatite necrotica infetta (19,7% e 24,4% rispettivamente).
- Gli autori concludono che **non sono attualmente dimostrati benefici clinici** nella profilassi a base di antibiotici nella prevenzione delle infezioni della pancreatite necrotica o della mortalità e che sono necessari ulteriori studi con casistiche sufficienti a raccomandare l'uso di antibiotici in queste situazioni cliniche.

Ascesso pancreatico,
pseudocisti infetta,
infezione postnecrotica

Terapia mirata sui risultati colturali ottenuti mediante aspirazione delle raccolte

¹Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 5

Le infezioni delle vie urinarie

- Le **vie urinarie** rappresentano un insieme eterogeneo di organi, alcuni dei quali sono particolarmente esposti al rischio di infezioni per un complesso di **fattori anatomici** che rivestono una importanza determinante:
 - brevità dell'uretra nella donna,
 - frequente presenza di anomalie anatomiche della via escretrice,
 - facilità di penetrazione di agenti patogeni dal colon al tratto urinario in ragione delle connessioni linfatiche esistenti tra i due distretti.
- Queste infezioni sono frequenti e rappresentano di conseguenza uno dei più comuni campi d'impiego degli antibiotici nella pratica quotidiana. Esse possiedono alcune caratteristiche eziologiche e terapeutiche comuni, qualunque sia il distretto colpito, che possono essere così riassunte:

Agenti eziologici: i microrganismi Gram-negativi giocano un ruolo predominante nella eziologia di queste infezioni. Sono in causa con particolare frequenza i batteri appartenenti alla famiglia delle *Enterobatteriacee* (*Escherichia coli* in circa l'85% delle infezioni domiciliari, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.* e *Serratia* in percentuali nettamente minori). Anche i **Gram-positivi**, tuttavia possono essere agenti di infezioni di questo tipo, soprattutto *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus*. Nei soggetti con importanti patologie del rene o della prostata possono essere isolati anche microrganismi della famiglia delle *Pseudomonadaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* in particolare. Ciò può verificarsi sia in soggetti ospedalizzati che in pazienti domiciliari che siano reduci da periodi più meno lunghi di degenza in ospedale per patologie urologiche diverse o che siano sottoposti a manovre invasive sull'apparato urinario.

Spiccate differenze eziologiche e di sensibilità agli antibiotici tra le forme domiciliari e quelle nosocomiali: in ambiente ospedaliero si osservano più frequentemente le forme gravi, complicate, legate a neoplasie, malformazioni o presenza di ostruzione secondaria a calcolosi. Una parte della diversa

eziologia è legata al fatto che questi pazienti vengono infettati **dopo interventi chirurgici** su qualsiasi sezione della via escretrice urinaria, da ceppi multiresistenti di microrganismi Gram-negativi. In ambiente ospedaliero, infatti, diminuisce il ruolo eziologico di *Escherichia coli*, che rimane comunque il patogeno più frequente, mentre aumenta in modo spiccato quello di altri bacilli Gram-negativi “difficili” quali *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Proteus* indolo-positivi che pongono molti e spesso importanti problemi di resistenza agli antibiotici.

Notevole tendenza alle recidive in presenza di condizioni anatomiche di fondo: le infezioni che si instaurano sulla base di alterazioni anatomiche congenite o acquisite o di cateteri a permanenza, presentano spiccata tendenza alle recidive anche dopo la più appropriata terapia antibiotica, se non vengono eliminate le condizioni predisponenti di fondo.

Considerazioni generali: È indispensabile eseguire sempre una urinocoltura in caso di infezione ospedaliera e/o recidivante. La scelta dell'antibiotico si deve basare sulla gravità dell'infezione, riservando gli antibiotici più recenti e dotati di maggiore attività alle forme più gravi, spesso determinate da microrganismi multiresistenti.

- Se esiste un determinante anatomico dell'infezione non è possibile pensare di ottenere la guarigione con la sola terapia antibiotica ma soltanto l'intervento **chirurgico** specialistico potrà risolvere definitivamente la situazione infettiva.

Batteriuria asintomatica

- Si definisce come la presenza di batteri a concentrazione significativa nelle urine in assenza di sintomatologia specifica.
- Questa condizione si presenta prevalentemente nelle donne, in misura molto diversa a seconda **dell'età**: dall'1% delle ragazze in età scolare a > 20% nelle donne sane di età > 80 anni che vivono in comunità, mentre sale al 25-50% per quelle che vivono in case di riposo per anziani.
- Le donne **diabetiche**, a qualsiasi età, presentano una prevalenza nettamente maggiore di batteriuria asintomatica ri-

spetto alle coetanee. L'uomo è molto meno soggetto a questo problema che diventa significativo dopo i 60 anni, in relazione a problemi connessi con l'ipertrofia prostatica (6-15% nei soggetti >75 anni che vivono in case di riposo). I soggetti con lesioni midollari sottoposti a cateterizzazione intermittente sono batteriurici in oltre il 50% dei casi mentre la presenza di uno stent ureterale o di un catetere vescicale a permanenza si associa a batteriuria nel 100% dei casi.

- Le attuali linee guida internazionali di terapia indicano con chiarezza che **il trattamento antibiotico della batteriuria asintomatica NON è indicato nella maggior parte dei casi**. In particolare non vanno né sottoposti a screening con urinocoltura, né trattati i soggetti anziani asintomatici che vivono al proprio domicilio o in casa di riposo, le donne diabetiche, i pazienti con lesioni del midollo spinale ed i soggetti portatori di catetere vescicale sia a breve che a lungo termine.
- Fanno eccezione a questa regola e quindi devono essere trattati con adeguata terapia antibiotica le donne in gravidanza (si riduce il rischio di pielonefrite dal 20-35% all'1-4%) ed i soggetti candidati ad interventi sulle vie urinarie (in particolare uomini che devono essere sottoposti a resezione transuretrale della prostata, con inizio della terapia antibiotica 48 ore prima dell'intervento).

Vie urinarie	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Batteriuria asintomatica	trattare solo donne in gravidanza o pazienti candidati ad interventi sulle vie urinarie.	
Cistite acuta	Nei pazienti ospedalizzati e/o provenienti da RSA indispensabile eseguire urinocoltura. Antibiotici di prima scelta: Nitrofurantoina, Cotrimossazolo, Fosfomicina e Norfloxacina.	
Pielonefrite acuta non complicata ospedalizzata*	Ceftriaxone 2 g/24h	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/8h
Infezione delle vie urinarie complicata** (presenza di ostruzione, reflusso, catetere vescicale, iperazotemia, trapianto)	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/8h	Meropenem 1g/8h
Ascesso perirenale secondario a pielonefrite	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/8h	Meropenem 1g/8h
Ascesso perirenale associato a batteriemia stafilococcica	Se MSSA	Se MRSA
	Oxacillina 2g/4h	Daptomicina 6 mg/kg/24h

*In caso di lenta o mancata risposta eco/tac per escludere ostruzione/raccolte

**Aggiungere aminoglicoside (gentamicina o amikacina) in caso di sepsi grave

MSSA = stafilococco aureo meticillino sensibile

MRSA = stafilococco aureo meticillino resistente

Bibliografia

- Jack D Sobel, Donald Kaye: Urinary Tract Infections in Mandell, Douglas add Bennett's "Principles and Practice of Infectious Diseases". Fifth Edition 2000.
- John W. Warren: Nosocomial Urinary Tract Infections in Mandell, Douglas add Bennett's "Principles and Practice of Infectious Diseases". Fifth Edition 2000.
- IDSA Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. CID 1999.
- Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. CID 2005.

Le infezioni della cute e dei tessuti molli

- Le infezioni della cute e dei tessuti molli ricorrono comunemente nella pratica clinica. Esistono varie classificazioni ma quella che riveste la maggiore utilità pratica distingue le **forme senza necrosi** (dermo-ipodermite batteriche non necrotizzanti: erisipela e celluliti non complicate), che rispondono al solo trattamento antibiotico, da **quelle con necrosi** (celluliti e fasciti necrotizzanti) che richiedono un approccio combinato medico e chirurgico.
- L'**erisipela** è una **dermo-ipodermite acuta non necrosante di origine batterica** che può recidivare. È una patologia comune (10-100 casi/10.000 abitanti/anno), trattata a domicilio in più del 50% dei casi, che interessa gli arti inferiori nell'85% dei casi. Ha un'**eziologia** streptococcica dimostrata (Streptococco β -emolitico di gruppo A, Streptococchi di gruppo C o G); raramente in causa Streptococchi di gruppo B e *Staphylococcus aureus*.
La **diagnosi** è clinica e gli **antibiotici** di prima scelta sono le β -lattamine (penicillina G o penicilline semisintetiche resistenti alle β -lattamasi o cefalosporine di prima generazione).
- La **cellulite non complicata** interessa i piani cutanei più profondi, compreso il tessuto sottocutaneo. L'**agente eziologico** più frequentemente isolato rimane lo Streptococco β -emolitico di gruppo A, ma molti altri microrganismi possono essere responsabili di tale patologia, in particolare gli Stafilococchi, compresi ceppi meticillino resistenti (MRSA). **Rispetto all'erisipela manca una chiara delimitazione dell'area cutanea in interessata**. Possono essere presenti vescicole, bolle ed emorragie cutanee, senza necrosi. Le manifestazioni cliniche sono generalmente modeste. Se presenti sintomi sistemici importanti (febbre elevata, tachicardia, ipotensione ed alterazioni del sensorio) è indispensabile sospettare una fascite necrotizzante iniziale. Il trattamento antibiotico deve essere ad ampio spettro e si avvale generalmente di una penicillina semisintetica associata ad un inibitore delle β -lattamasi.
- La **fascite necrotizzante (FN)** è una gravissima patologia caratterizzata inizialmente da una **infezione cutanea** simile

nel suo aspetto ad una cellulite cui però seguono rapidamente necrosi di vaste aree cutanee, sottocutanee e muscolari, accompagnate da edema intenso e sintomi da shock tossico. Si distinguono due forme cliniche principali:

1. **la FN di tipo I**, polimicrobica, causata da flora mista aerobia/anaerobia che insorge spesso dopo procedure chirurgiche in pazienti diabetici/vasculopatici;

2. **la FN di tipo II**, monomicrobica, causata principalmente da *Streptococcus pyogenes* (Streptococco invasivo di gruppo A) che interessa tutte le età e può colpire soggetti senza altre comorbidità. Altri possibili patogeni, di più raro riscontro sono *S.aureus* (compreso MRSA), *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* e Streptococchi anaerobi (Peptostreptococchi).

La terapia si basa in primo luogo su una **precoce toilette chirurgica del focolaio infettivo**. La **prognosi** dipende in gran parte da questo intervento, che deve essere il più rapido e completo possibile, associato ad una terapia antibiotica appropriata. Sembra attualmente evidente che la terapia antibiotica di elezione sia rappresentata dalla associazione **Clindamicina + Penicillina G**, a dosaggi elevati, che ha fornito i risultati clinici migliori. In particolare la **Clindamicina** sembra possedere un meccanismo d'azione in grado di inibire la produzione delle tossine streptococciche e stafilococciche e che consente di prevenire la sindrome da shock tossico. Nelle forme polimicrobiche, in particolare a partenza addomino-pelvica (come la gangrena di Fournier) lo spettro antibatterico andrà esteso anche ai Gram-negativi e agli Anaerobi provenienti dalla flora batterica intestinale (*Bacteroides* e *Clostridium spp.*).

- **La gangrena gassosa** è una infezione a rapida progressione dovuta nella maggioranza dei casi a **microrganismi del genere Clostridium** (*C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*) che si instaura generalmente dopo traumi penetranti di notevole entità che comportino, in particolare, **l'interruzione del flusso sanguigno** nell'area interessata, come ad esempio nei traumi da schiacciamento. Attualmente sono segnalate gangrene gassose anche in **soggetti tossicodipendenti** dopo iniezione sottocutanea di eroina o cocaina. Gangrene

gassose della parete intestinale e addominale possono verificarsi in pazienti con diverticolosi o adenocarcinomi del colon. La **terapia** prevede l'immediato intervento chirurgico mirante alla toilette dell'area interessata e al ripristino del flusso sanguigno, associato al trattamento antibiotico basato sull'associazione Clindamicina + Penicillina G ad alte dosi. Dibattuta l'utilità dell'ossigenoterapia iperbarica, da considerare in caso di *debridement* incompleto o non possibile.

Bibliografia

- Dennis L. Stevens, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and SoftTissue Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1373-406.

Infezioni della cute e dei tessuti molli	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Dermoipodermiti non necrotizzanti (erisipela - cellulite non necrotizzante)	Ampicillina/ Sulbactam 3g/6h	Daptomicina 4-6 Mg/kg/24h
Erisipela del volto	Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h	Daptomicina 4-6 mg/kg/24h
Dermoipodermiti settiche di grado severo in diabetici (Piede diabetico infetto acuto)	Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h + Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h	Daptomicina 4-6 mg/kg/24h + Meropenem 1g/8h
Fascite necrotizzante (fn)*	Ampicillina/ Sulbactam** 3g/6h + Clindamicina 600 mg/6h	Daptomicina 46 mg/kg/24h + Meropenem 1g/8h
Gangrena di Fournier*	Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h + Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h	Daptomicina 46 mg/kg/24h + Meropenem 1g/8h
Gangrena gassosa*	Ampicillina/ Sulbactam** 3g/6h + Clindamicina 600 mg/6h	Ceftriaxone 2g/12h + Clindamicina 600 mg/6h

*In tutti i casi è raccomandato debridement chirurgico precoce (entro 24 ore).
In caso di gangrena gassosa valutare l'opportunità di ricorrere all'ossigenoterapia iperbarica.

**se disponibile sostituire con Penicillina G 24 MU/24h (in infusione continua)

Infezioni batteriche a carico del sistema nervoso centrale

- Le infezioni del sistema nervoso centrale (SNC) possono essere sia di origine primitiva che secondaria a traumi o interventi chirurgici coinvolgenti il cranio e le strutture encefaliche e manifestarsi come infezione delle meningi, del tessuto cerebrale o sotto forma di ascesso. Un'entità a parte riguarda l'infezione di protesi o shunt posizionati all'interno del SNC come ad esempio le derivazioni ventricoloperitoneali o ventricolo atriali.
- Per quanto riguarda l'epidemiologia delle meningiti batteriche si tratta di infezioni relativamente rare (incidenza 1-3 casi ogni 100.000 abitanti nei Paesi Occidentali), con una maggior frequenza nei neonati, nei giovani e negli adulti di età superiore a 60 anni. I microrganismi più frequentemente in causa sono *Meningococco*, *Pneumococco ed Haemophilus influenzae* che da soli rendono conto di più dell'80% dei casi e che oltre alla localizzazione meningea possono determinare anche sepsi e shock settico con manifestazioni sistemiche preminenti rispetto a quelle neurologiche (in modo particolare il *Meningococco*). Nella maggior parte dei casi l'infezione meningea avviene per via ematogena, spesso a partenza da una infezione delle prime vie aeree ma è possibile la diffusione dei microrganismi per contiguità come nel caso delle meningiti da *Pneumococco* a partenza otogena (orecchio medio e/o mastoide) o dai seni paranasali
- Altri germi sono coinvolti più raramente; si ricorda in particolare la *Listeria monocytogenes* che nei neonati, negli adulti di età superiore ai 50 anni, negli immunodepressi e negli alcolisti può essere causa di meningite, meningoencefalite ed ascessi cerebrali.
- La mortalità nella meningite batterica è significativa anche nei casi correttamente trattati e presenta un andamento bifasico con picchi di circa il 20% nei neonati e negli anziani mentre negli adolescenti è molto più bassa. Anche l'agente patogeno influenza la mortalità: è

più alta nel caso di infezioni da *Pneumococco* rispetto al *Meningococco* o all'*Haemophilus influenzae*. Le **sequele neurologiche** nei sopravvissuti sono frequenti, in particolare la sordità (in circa il 15% dei casi) e i disturbi cognitivi (nel 10% dei casi). Due metanalisi recenti sull'utilizzo di **cortisonici associato agli antibiotici** nel trattamento della meningite batterica hanno dimostrato la **riduzione della complicità sordità**, non della mortalità, in alcuni sottogruppi di pazienti. Per tale motivo l'uso del **desametasone** è raccomandato di routine anche nella meningiti batteriche dell'adulto.

- Le altre forme di infezione del SNC sono più rare e nel trattamento va tenuto conto della causa iniziale: ad esempio nel caso di infezione di protesi o *shunt* ventricoloperitoneali è possibile la presenza di MRSA (*Staphylococcus aureus meticillino-resistente*), nel caso di infezioni post-traumatiche o post-chirurgiche oltre agli Stafilococchi è possibile il riscontro di batteri Gram-negativi ospedalieri come ad es. *Pseudomonas*.
- Il trattamento di queste infezioni deve essere particolarmente aggressivo, la presenza della barriera ematoencefalica determina problematiche al trattamento delle infezioni del SNC: solo alcuni farmaci riescono a superare questa barriera in modo significativo e comunque solo a meningi infiammate. Per tale motivo solo pochi antibiotici, somministrati in dosi aumentate rispetto alle usuali, raggiungono concentrazioni potenzialmente terapeutiche all'interno del SNC.
- Sono state scelte pertanto per il trattamento di queste patologie solo le molecole che possiedano caratteristiche farmacocinetiche in grado di garantire concentrazioni liquorali terapeuticamente efficaci come illustrato nella tabella sotto riportata.

Antibiotico	Rapporto Liquor/Sangue (%)*
Ampicillina	13 - 14
Ceftazidime	20 - 40
Ceftriaxone	16 - 32
Linezolid	60 - 70
Meropenem	2
Metronidazolo	> 100
Vancomicina	7 - 21

*con barriera ematoencefalica infiammata

Bibliografia

- Ilsa Guidelines: Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clinical Infectious Diseases 2004; 39:1267-84.
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010.
- Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Disease.

Meningiti	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Meningite batterica	Ampicillina 6 g/12h (in infusione continua) + Ceftriaxone 2 g/12h + Desametasone 0,15 mg/g/6h per 2-4 giorni	Vancomicina 500 mg/6h + Meropenem 2 g/8h + Desametasone 0,15 mg/kg/6h per 2-4 giorni
Meningite batterica Post-traumatica Postchirurgica	Linezolid 600 mg/12h + Meropenem 2g/8h	Vancomicina 500 mg/6h + Ceftazidime 2g/8h
Meningite/ Ventricolite secondaria ad infezione dello shunt ventricolo peritoneale (o atriale)	Linezolid 600 mg/12h + Meropenem 2g/8h	Vancomicina 500 mg/6h + Ceftazidime 2g/8h
Ascesso cerebrale Primitivo	Meropenem 2g/8h	Ceftriaxone 2 g/12h + Metronidazolo 500 mg/6h
Ascesso cerebrale Post-traumatico Post-chirurgico	Linezolid 600 mg/12h + Meropenem 2g/8h	Vancomicina 500 mg/6h + Ceftazidime 2g/8h

Sepsi, sepsi severa, shock settico e infezioni intravascolari

- Spesso la febbre sistemica fa porre il dubbio di una **sepsi in atto**. Peraltro non sempre la febbre e altre alterazioni sottostanno ad un fenomeno infettivo. Nella definizione nosologica (del 1992 poi rivista senza grandi modificazioni nel 2003) solo se vi è un riscontro di patogeni o se questo è fortemente sospettato possiamo correttamente parlare di sepsi altrimenti in caso di presenza della sola febbre anche con tachicardia, iperventilazione, leucocitosi o leucopenia si indicherà la patologia come **SIRS (Sistemic Inflammatory Response Syndrome)**. La sepsi a sua volta, a seconda del grado e numero di insufficienze d'organo, viene divisa in **sepsi**, **sepsi grave** e infine **shock settico** quando il sistema **cardiocircolatorio** è coinvolto.
- **SIRS**: almeno due tra Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ o $> 38^{\circ}\text{C}$, Frequenza Cardiaca > 90 battiti/min, Frequenza respiratoria > 20 /min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, Conta dei leucociti $< 4.000/\text{mm}^3$ o $> 12.000/\text{mm}^3$ o neutrofili immaturi $> 10\%$.
- **SEPSI**: SIRS con segni di infezione presunta o confermata
- **SEPSI SEVERA**: Sepsis con almeno una insufficienza d'organo: Cardiovascolare (ipotensione refrattaria) (in tal caso si parla di **SHOCK SETTICO**), Renale, Respiratoria, Epatica, Ematologica, CNS, Acidosi metabolica. Per la definizione corretta di disfunzione d'organo si può usare il SOFA score (Sepsis related Organ Failure Assessment).
- Dal punto di vista epidemiologico la sepsi è responsabile fino al 2% delle **ospedalizzazioni** ma determina un utilizzo dei posti letto di Terapia Intensiva anche del 25%. La **mortalità** è circa del 20% per la sepsi, del 40% per la sepsi grave e $> 60\%$ nel caso di shock settico.
- Con queste premesse è indispensabile cercare una eziologia precisa e quindi prima di iniziare qualsiasi terapia antibiotica andranno effettuati sul paziente prelievi microbiologici, in particolare le emocolture. Non sempre comunque le emocolture risulteranno positive, in base al sito di infezione originario le percentuali di positività attesa sono le seguenti:

endocardite 85-95%, epiglottite 80-90%, meningite 50-80%, pielonefrite 30-50%, polmonite 30-50%, fascite, infezioni addominali, febbre di origine sconosciuta danno percentuali di positività variabili.

- La terapia della sepsi però non è solo antibiotica ma è formata da una serie di capisaldi: ad esempio è ormai documentato che il pronto e **aggressivo trattamento dello shock** può ridurre la mortalità con percentuali anche del 15%. Sulla base di queste ed altre evidenze la Società Europea di Terapia Intensiva (ESICM), la Società di Medicina Critica degli Stati Uniti (SCCM) e il Forum Internazionale sulla Sepsis (ISF) nel 2002 hanno dato il via ad un **progetto internazionale denominato “Surviving Sepsis Campaign”** con l’obiettivo di definire e attuare protocolli standard di trattamento del paziente con sepsi grave.
- Da queste linee guida, giunte alla seconda edizione, poi sono stati estratti alcuni **gruppi/pacchetti di raccomandazioni** chiamate “sepsis bundles”. L’insieme di interventi di ogni bundle o pacchetto, se applicati contemporaneamente, danno un risultato migliore dal punto di vista dell’outcome rispetto alla applicazione individuale.

Bibliografia

- Bone RC et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-1655
- Levj MM et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256
- Vincent JL et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. *Int Care Med* 1996;22:707-710
- Rivers E, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345(19):1368-1377
- Jones AE, et al. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a metaanalysis. *Crit Care Med* 2008;36 (10):2734-2379
- Dellinger RP, et al., for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36 (1):296-327

Sepsi severa shock settico di origine ignota	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Extraospedaliera	Piperacillina/tazobactam 4,5g/6h + Gentamicina 240 mg/24h	
Ospedaliera	Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h* + Meropenem 1g/8h	
In paziente immunocompromesso	Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h* + Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h ± Fluconazolo 800 mg (prima dose) → 400 mg/24h**	

*Vancomicina: mantenere concentrazioni ematiche di valle tra 15-20 mg/L.

**Aggiungere fluconazolo nei pazienti neutropenici ($n < 500$ /mL) e/o neoplastici, ematologici e reumatologici in trattamento chemioterapico e/o immunosoppressivo.

Sepsi severa shock settico in pazienti speciali	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Tossicodipendente	Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h* + Gentamicina 240 mg/24h	Daptomicina 750 mg/24h + Gentamicina 240 mg/24h
Splenectomizzato	Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h* + Gentamicina 240 mg/24h	Levofloxacina 750 mg/24h + Gentamicina 240 mg/24h
Ustionato	Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h* + Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h + Amikacina 1g/24h	6-8 Daptomicina mg/kg/24h + Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h
CVC correlata I step: Rimuovere il catetere	Piperacillina/ Tazobactam 4,5 g/6h + Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h* + Caspofungina 70 mg (prima dose) → 50 mg/24h**	6-8 Daptomicina mg/kg/24h + Meropenem 1g/8h ± Anidulafungina 200 mg (prima dose) → 100 mg/24h**

*Vancomicina: mantenere concentrazioni ematiche di valle tra 15-20 mg/L.

**Aggiungere l'antimicotico nei pazienti in TPN e/o operati sull'addome.

Sepsi di probabile origine	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Polmonare	Levofloxacină 750 mg/24h + Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h + Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h*	Meropenem 1 g/8h + Levofloxacină 750 mg/24h + Vancomicina 1 g (prima dose) → 500 mg/6h*
Addominale I step: Drenaggio eventuali raccolte ascessuali	Piperacillina/ tazobactam 4,5 G/6h + Amikacina 1 g/24h + Teicoplanina 800 mg/12h (prime 3 dosi) → → 400-600 mg/24h ** + Caspofungina 70 mg (prima dose) → 50 mg ogni 24 ore***	Meropenem 1g/8h + Amikacina 1g/24h + Teicoplanina 800 mg/12h (prime 3 dosi) → → 400-600 mg/24h** ± Anidulafungina 200 mg (prima dose) → 100 mg/24h***
Urologica	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h + Amikacina 1g/24h	Meropenem 1 g/8h + Amikacina 1 g/24h
Vie biliari	Piperacillina/ tazobactam 4,5 g/6h + Amikacina 1 g/24h	Meropenem 1 g/8h + Amikacina 1 g/24h

Sepsi di probabile origine	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Cute e tessuti molli	Ampicillina/ Sulbactam 3g/6h + Clindamicina 600 mg/6h	Daptomicina 4-6 mg/kg/24h + Meropenem 1g/8h
Associata a rash petecchiale	Ceftriaxone 2 g/12h + Ampicillina 3g/6h	

* Vancomicina: mantenere concentrazioni ematiche di valle tra 15-20 mg/L

**Teicoplanina: mantenere concentrazioni ematiche di valle > 20 mg/L

***Aggiungere l'antimicotico nei pazienti operati all'addome.

Endocardite batterica

- L'**endocardite batterica** rappresenta ancora oggi un evento clinico molto grave. Pur essendo la mortalità diminuita nelle ultime tre decadi essa è tuttora pari al 20-25% ad un anno e al 50% a 10 anni, senza differenze statisticamente significative fra la localizzazione mitralica e quella aortica. La prognosi peggiore spetta alle forme ad eziologia stafilococcica e fungina.
- La mortalità è più elevata (24-50%) per le endocarditi acquisite in ospedale rispetto a quelle domiciliari (16-20%). Le ricadute si verificano nell'11% delle forme stafilococciche, nell'8-20% di quelle enterococciche e in < 2% di quelle streptococciche su valvola nativa. In poche altre infezioni come in questa, la prognosi è strettamente legata alla precocità della diagnosi.
- **Eziologia:** Oltre l'80% dei casi di endocardite è dovuta a **cocchi Gram positivi**, con al primo posto gli Stafilococchi, seguiti da Streptococchi ed Enterococchi. La prevalente eziologia stafilococcica rispetto a quella streptococcica è legata alla sempre più frequente porta d'entrata cutanea piuttosto che orale dell'agente causale. La **valvola nativa** maggiormente colpita è la **mitrale** (45-50% dei casi), seguita dalla valvola aortica (35-39%) e dalla tricuspide (19%).
- Nel caso di **endocardite su valvola protesica** la sede più frequente è quella aortica con interessamento della mitrale nel 15-20% dei casi. Un fenomeno importante di cui si deve tener conto è l'aumentata frequenza dell'endocardite nel **soggetto anziano** senza una patologia valvolare congenita o acquisita nota. I motivi sono molti: maggior numero di soggetti anziani ricoverati in ospedale e sottoposti a pratiche invasive ed interventi chirurgici di ogni tipo che agiscono come fattori predisponenti ed elevata prevalenza di lesioni valvolari misconosciute su base degenerativa in questa fascia di popolazione.

Bibliografia

- The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *European Heart Journal* (2009) 30, 2369-2413

Principi generali di trattamento antibiotico:

La guarigione dell'endocardite richiede l'eradicazione dell'agente infettivo. Per raggiungere questo obiettivo è necessario:

- **Utilizzare antibiotici battericidi:** all'interno delle vegetazioni i microrganismi non sono aggredibili dai meccanismi di difesa.
 - **Per via endovenosa a dosaggio elevato:** gli antibiotici penetrano con difficoltà all'interno delle vegetazioni
 - **Per lungo tempo** (non meno di 2-4 settimane): per evitare recidive
- **Gli aminoglicosidi:** possiedono un effetto sinergico sia con le blattamine che con i glicopeptidi e vengono utilizzati sia per ridurre la durata della terapia (streptococchi orali) che per eradicare microrganismi difficili (enterococchi).
- **Complicanze:** Uno dei principali problemi nella terapia antibiotica delle endocarditi (in modo particolare quelle su valvole protesiche) è la presenza all'interno delle vegetazioni e del biofilm di microrganismi «dormienti» a lenta crescita difficilmente eradicabili: ciò rende indispensabile prolungare la durata del trattamento ed utilizzare quando possibile la rifampicina.
- La **durata della terapia antibiotica** dell'endocardite su **valvola protesica (PVE)** è più lunga (almeno 6 settimane) rispetto a quella dell'endocardite su **valvola nativa (2-6 settimane)**, ma in generale utilizza gli **stessi schemi terapeutici** ad eccezione delle PVE ad eziologia stafilococcica che deve includere la rifampicina tutte le volte che il ceppo batterico isolato risulti sensibile.

Endocardite batterica	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Endocardite valvola nativa	Ampicillina 12 g/24h* + Oxacillina 12g/24h* + Gentamicina 1 mg/kg/8h	Vancomicina 1g (prima dose) → 500 mg/6h + Gentamicina 1 mg/kg/8h
Endocardite valvola protesica	Vancomicina 1g (prima dose) → 500 mg/6h + Rifampicina 450 mg/12h (per via orale) + Gentamicina 1 mg/kg/8h	6-8 Daptomicina mg/kg/24h + Rifampicina 450 mg/12h (per via orale) + Gentamicina 1 mg/kg/8h

*Utilizzare preferibilmente in infusione endovenosa continua

Scelta della terapia antibiotica in età pediatrica

Aspetti generali

- La scelta di una terapia antibiotica appropriata in età pediatrica presenta alcune **peculiarità** che devono essere considerate con attenzione al momento della prescrizione e che vanno oltre l'individuazione dell'agente patogeno che ha causato l'infezione.
- In ambito pediatrico è necessario valutare con particolare attenzione gli **effetti collaterali** e la **tossicità** che possono derivare dall'**interazione** dell'antibiotico con altri farmaci e che variano anche in base al **grado di maturazione** che i vari organi raggiungono nel corso dell'età evolutiva.
- Agenti patogeni dotati di virulenza elevata causano infezioni sia in **bambini sani** che in **bambini immunocompromessi**, mentre patogeni a bassa virulenza colpiscono solo bambini con deficit dell'immunità e, più raramente, soggetti sani in un'epoca molto precoce della vita.
- In ambito pediatrico le **infezioni cutanee e dei tessuti molli** sono causate nella massima parte dei casi da *Staphylococcus aureus* o da *Streptococco beta-emolitico*, mentre le infezioni delle **alte e delle basse vie respiratorie** sono generalmente causate da *Streptococcus pyogenes* e *pneumoniae*, da *Haemophilus influenzae*, da *Moraxella catarrhalis* e da germi atipici (es. *Mycoplasma pneumoniae*).
- Come per gli adulti, la **resistenza** agli antibiotici può insorgere nei confronti di qualunque organismo e conoscere l'**epidemiologia locale** è la chiave di volta per valutare la migliore scelta terapeutica. Negli ultimi anni, se da una lato abbiamo osservato un netto declino nell'incidenza delle malattie invasive da **pneumococco**, dovuto al diffondersi della **copertura vaccinale** con il vaccino coniugato eptavalente contro lo pneumococco, dall'altro si sono verificate **complicanze inattese** per patologie normalmente meno aggressive.
- Le più dirette conseguenze del diffondersi delle resistenze batteriche sono quindi, in primo luogo il **fallimento** della te-

rapia antibiotica, inoltre lo “switch” più frequente da una classe di antibiotici ad un'altra, peraltro con un significativo incremento dei costi.

- Per stabilire le **dosi ottimali** degli antibiotici nei bambini, bisogna considerare che l'assorbimento, il profilo di concentrazione e di distribuzione, come il metabolismo e l'eliminazione potrebbero **non essere prevedibili**.
- Vi sono poi differenze da considerare per il **numero di somministrazioni** e la **durata del trattamento** antibiotico basate su informazioni che derivano da studi di farmacocinetica/farmacodinamica. Un esempio in tal senso deriva dall'approvazione da parte dell'FDA americana per l'uso di una unica somministrazione di **ceftriaxone e.v.** per la cura dell'otite media perchè alcuni studi hanno dimostrato la persistenza nell'orecchio medio di una concentrazione di farmaco al di sopra della MIC per molti ceppi di *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* per almeno 72 ore dopo l'iniezione del farmaco.
- Un aspetto importante da considerare è quello di scegliere la dose appropriata di un antibiotico nel **passaggio dalla somministrazione per via parenterale a quella orale**. A questo proposito va ricordato che molti antibiotici hanno una maggiore affidabilità di concentrazione ematica quando sono somministrati per via venosa (ad es. i betalattamici). Mentre i flurochinoloni e il linezolid hanno un'ottima biodisponibilità anche se somministrati per os.
- I problemi connessi con l'**aderenza** alla terapia in età pediatrica si verificano sia nella somministrazione per via endovenosa che in quella orale, che può essere influenzata in modo determinante dalla palatabilità e dal numero di somministrazioni da effettuare nelle 24 ore.
- Per quanto riguarda i **profili di tossicità** dei vari antibiotici va ricordato che i neonati, in particolare i bambini pretermine, hanno un'elevata immaturità delle barriere mucosali, hanno inoltre un maggiore contenuto di acqua corporea e di conseguenza un maggiore comparto di liquidi extracellulari, pertanto gli antibiotici vanno a distribuirsi in un volume maggiore rispetto ai neonati a termine e ai bambini più grandi.

- La funzionalità renale nei neonati è ridotta, soprattutto nelle prime settimane di vita. Quindi gli adattamenti delle dosi riguardano sia la dose pro/kg da somministrare, che deve essere maggiore per compensare il maggior volume di distribuzione, che il numero di somministrazioni che deve essere ridotto a causa della ritardata escrezione renale.

Bibliografia

- Capparelli E.V. et al. The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants *J. Clin. Pharmacol.* 2001 ;41:927-34.
- Salgado CD et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36:131-9.
- Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's pocket book of paediatric antimicrobial therapy.* Ed 2005.
- Pong A.L. et al. Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children. *Pediatr. Clin. N. Am* 2005; 52: 869-94.
- Armitage K.B. et al. A call to join the fight against bacterial resistance. *Contemporary Pediatrics* 2006; 23:103-112.
- Clavenna A. et al. Difference in drug prescriptions to children by Italian paediatricians. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2010, 66:519-24.
- Nadeem A.M. et al. *Clinical Paediatrics* 2010, 49: 542-547

Schemi di terapia antibiotica empirica nel paziente pediatrico

Gli aspetti di ordine generale che vanno considerati nella scelta dei protocolli di terapia antibiotica empirica nel paziente pediatrico sono i seguenti:

1. In attesa dell'antibiogramma va effettuata una terapia antibiotica empirica costruita in base alle conoscenze delle resistenze locali;
2. in ambito pediatrico in genere è da preferire un antibiotico orale a bassi profili di resistenza, come ad esempio l'amoxicillina/acido clavulanico;
3. in caso di impossibilità di assunzione per via orale, è indicata la somministrazione per via endovenosa, quasi mai quella intramuscolare associata ad un assorbimento estremamente variabile;
4. la terapia endovenosa va condotta in genere per 3-4 giorni ed è seguita dalla somministrazione di un antibiotico orale, non appena le condizioni cliniche del paziente si stabilizzano.

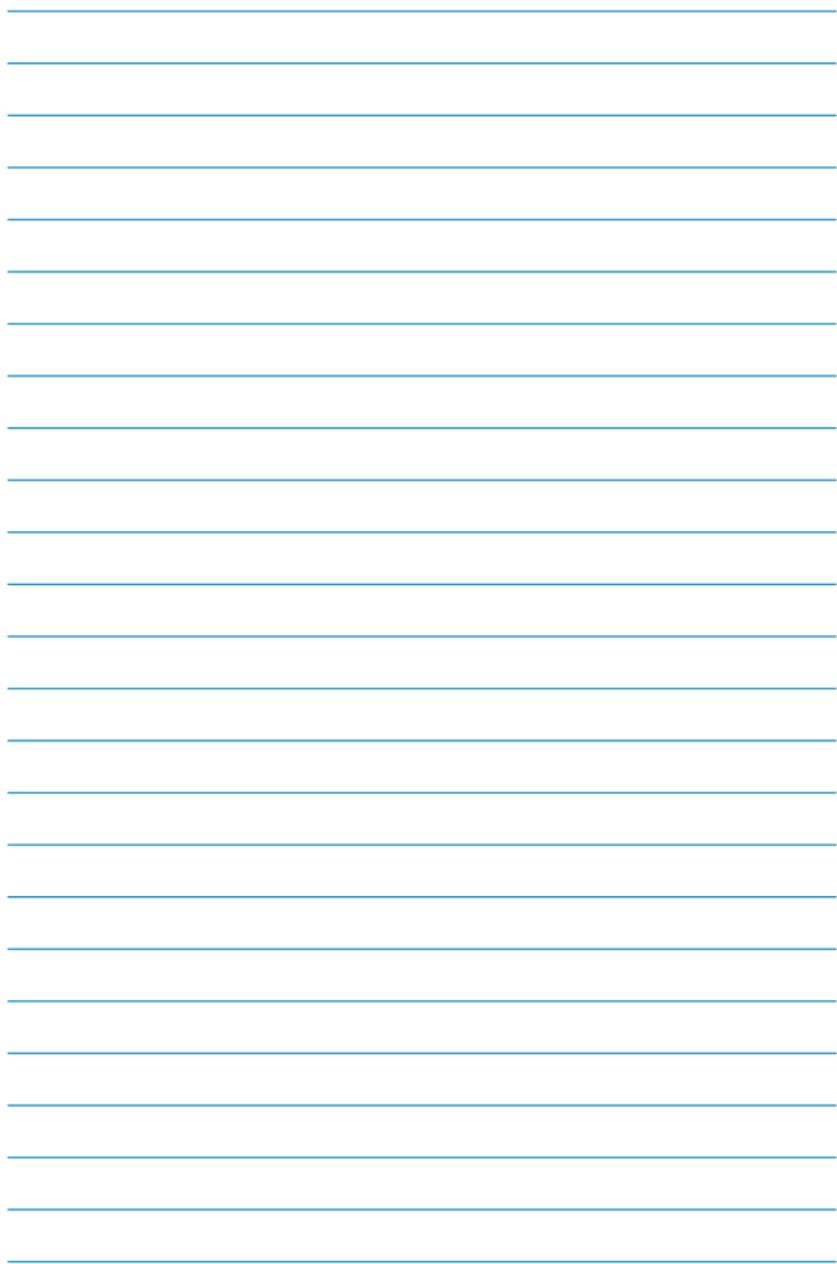
	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Faringotonsillite Streptococcica	Amoxicillina 25 mg/kg/12h*	Claritromicina 7,5 mg/kg/12 h
Otite Sintomi gravi (Otorrea, ricorrenza)	Amoxicillina/ ac. clavulanico 30 mg/kg/8h*	Cefaclor 25 mg/kg/12 h
Rinosinusiti acute	Amoxicillina 25 mg/kg/8h	Claritromicina 7,5 mg/kg/12 h
Rinosinusiti croniche	Amoxicillina/ ac. clavulanico 90 mg/kg/die*	Claritromicina 7,5 mg/kg/12 h
Polmoniti acquisite in comunità (cap)	Amoxicillina/ ac. clavulanico 75 mg/kg/die*	Claritromicina 7,5 mg/kg/12 h
Polmoniti da inalazione ° °		Meropenem e.V. 20 mg /kg/8 h
Gastroenteriti da Campylobacter		Eritromicina 10 mg/kg/8 h
Gastroenteriti da antibiotici		Metronidazolo per os 10 mg/kg/8 h
Salmonellosi	Non trattare, salvo in casi particolari: Amoxicillina 50 mg/kg/die	
Gastroenteriti da Escherichia coli invasivo (O157:H7)	Ceftriaxone 80 mg/kg/die In monosomministrazione	

*Dose riferita all'amoxicillina

° ° Si sospetta infezione polimicrobica con germi aerobi ed anaerobi

Schemi di terapia antibiotica empirica nel paziente pediatrico	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Infezioni Vie urinarie	Amoxicillina/ac. Clavulanico 45 mg/kg/die	Netilmicina 7,5 mg/kg/die
Profilassi Infezione vie urinarie	Amoxicillina/ac. Clavulanico 20 mg/kg/die	Nitrofurantoina 12 mg/kg/die in monosommi- nistrazione serale
Meningite batterica [¥]	Ceftriaxone 100 mg/kg/die	
Sepsi	Ceftriaxone 100 mg/kg/die	
Artriti settiche	Teicoplanina 3-5 mg/kg/die/12 h (prime 3 dosi) poi 6-10 mg/kg/die in mono- somministrazione Nel bambino sotto i 5 anni va associato: Ceftriaxone 100 mg/kg/die in mono- somministrazione	Netilmicina 2,5 mg/kg/8 h
Osteomieliti	Teicoplanina 3-5 mg/kg/die/12 h (prime 3 dosi) poi 106 mg/kg/die in mono- somministrazione Nel bambino sotto i 5 anni va associato: Ceftriaxone 75 mg/kg/12 h	

[¥] N.B. ricordarsi la somministrazione di Desametasone e.v. (0.6 mg / kg / die in 4 dosi per 2 giorni) iniziando prima della somministrazione dell'antibiotico



Azienda provinciale per i servizi sanitari
©Copyright 2012
Tutti i diritti riservati, riproduzione consentita
con citazione obbligatoria della fonte

Collana “Carta dei Servizi”

Testi a cura del gruppo di lavoro multidisciplinare delle
Unità operative di Medicina generale (Malattie infettive),
Anestesia e Rianimazione, Microbiologia, Pediatria e
della Farmacia dell’Ospedale di Trento

Coordinamento editoriale
del Servizio Comunicazione interna ed esterna

Progetto grafico dello Studio Bi Quattro

Azienda provinciale per i servizi sanitari
Via Degasperi 79, 38123 Trento
www.apss.tn.it

Finito di stampare nel mese di agosto 2012



*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari*
Provincia Autonoma di Trento