



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie

LINEE DI INDIRIZZO

PER L'USO APPROPRIATO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

IN AMBITO OSPEDALIERO

E PER L'IMPLEMENTAZIONE REGIONALE DEI PROTOCOLLI TERAPEUTICI

INDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. Introduzione e contesto Istituzionale/Regionale | 2 |
| 1.1 IL CONTESTO VETERINARIO REGIONALE:..... | 5 |
| 2. PARTE GENERALE | 6 |
| 2.1 CONSUMO DI ANTIBIOTICI | 6 |
| 2.2 SORVEGLIANZA E CONTROLLO DELLE INFEZIONI DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMICI (CRE) | 18 |
| 2.3 PREVALENZA DI PATOGENI E ANTIBIOTICO-RESISTENZE | 18 |
| 2.4 INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA (ICA) | 21 |
| 2.5 RACCOMANDAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN PROGRAMMA DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP | 23 |
| 3. PARTE SISTEMICA..... | 24 |
| 3.1 INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI | 25 |
| 3.2 INFEZIONI VIE URINARIE (IVU)..... | 30 |
| 3.3 ENDOCARDITI INFETTIVE | 34 |
| 3.4 POLMONITI..... | 37 |
| 3.5 SEPSI | 42 |
| 3.6 INFEZIONI OSTEOARTICOLARI | 44 |
| 3.7 INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI..... | 48 |
| 3.8 INFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE..... | 52 |
| 3.9 INFEZIONI FEBBRILI NEL PAZIENTE NEUTROPENICO..... | 54 |
| 3.10 INFEZIONE DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE | 55 |
| 4. FORMAZIONE E COMUNICAZIONE | 57 |
| 5. INDICATORI SUL CONSUMO DI ANTIBIOTICI..... | 57 |
| 6. CONCLUSIONI..... | 58 |
| BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA ESSENZIALE..... | 59 |

1. Introduzione e contesto Istituzionale/Regionale

L'uso di antibiotici in Italia è ancora superiore alla media europea, nonostante negli ultimi anni sia stato rilevato un trend in riduzione.

Nel 2017 il consumo globale di questi farmaci nel nostro Paese è risultato pari a **25,5 DDD/1000 abitanti die** (defined daily doses: numero medio di dosi di farmaco consumate giornalmente da 1000 abitanti), a fronte di un consumo pari a 21,7 DDD in Europa. L'analisi per area geografica evidenzia grande variabilità nei consumi di antibiotici tra le Regioni, con un maggior consumo al Sud e nelle Isole (24,9 DDD/1000 ab die) e al Centro (20,7 DDD/1000 ab die), rispetto al Nord (15,6 DDD/1000 ab die), e con grande variabilità anche nella tipologia degli antibiotici prescritti (tipo di molecole; spettro ampio vs ristretto) (Report AIFA 2017: Uso degli antibiotici in Italia).

Preoccupa, in particolare, il consumo di antibiotici carbapenemi (*tab. 1*) nei confronti dei quali si osservano elevati tassi di resistenza da parte dei microrganismi (*tab. 2*).

Tabella n.1

| Regione | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Δ% 17-16 |
|---------------|------------|------------|------------|-----------------|-----------------|------------|
| Piemonte | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | -43,4 |
| Valle d'Aosta | 0,1 | 0,1 | 0,2 | <0,05 | <0,05 | -87,5 |
| Lombardia | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | -49,3 |
| PA Bolzano | <0,05 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 1,3 |
| PA Trento | <0,05 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | -70,9 |
| Veneto | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | -19,7 |
| Friuli VG | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | -42,6 |
| Liguria | <0,05 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | -31,8 |
| Emilia R. | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 4,8 |
| Toscana | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | -3,3 |
| Umbria | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 28,4 |
| Marche | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 35,6 |
| Lazio | <0,05 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 2,1 |
| Abruzzo | 0,1 | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | -32,9 |
| Molise | 0,1 | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | -70,9 |
| Campania | 0,1 | 0,1 | 0,1 | <0,05 | 0,1 | 216,2 |
| Puglia | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 11,6 |
| Basilicata | <0,05 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | 464,9 |
| Calabria | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | -20,5 |
| Sicilia | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 39,4 |
| Sardegna | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | 0,1 | 45,6 |
| Italia | 0,1 | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | 6,8 |
| Nord | 0,1 | 0,1 | 0,1 | <0,05 | <0,05 | -23,5 |
| Centro | 0,1 | 0,1 | 0,1 | <0,05 | 0,1 | 8,0 |
| Sud | 0,1 | 0,1 | 0,1 | <0,05 | 0,1 | 57,4 |

L'elevato uso di antibiotici è legato all'aumentata complessità delle pratiche mediche e chirurgiche che necessitano di profilassi o terapia con antibiotici, all'aumentato numero di soggetti "fragili" (immunocompromessi, anziani, etc.) e ad una maggior richiesta di prestazioni mediche che necessitano di antibiotici a livello ambulatoriale e domiciliare.

Tuttavia, l'abuso e l'utilizzo inappropriato degli antibiotici hanno favorito la selezione di microrganismi multi-resistenti (cosiddetti "big killer").

La resistenza agli antimicrobici (AMR) è la capacità di un microrganismo di resistere all'attività di un farmaco antimicrobico, originariamente efficace, per il trattamento di infezioni da esso causate.

La trasformazione dei ceppi batterici in organismi resistenti è un meccanismo evolutivo naturale di competizione biologica, determinato da mutazioni del corredo genetico in grado di proteggere il batterio dall'azione del farmaco; lo scambio di materiale genico orizzontale, facilitato da elementi genetici mobili (es. plasmidi), e la carente gestione ambientale determinano, inoltre, la rapida diffusione dei meccanismi di resistenza fra i microrganismi.

L'ultimo rapporto dell'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) e dell'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (gennaio 2017) riporta un aumento di batteri multi-resistenti nell'uomo, negli animali e nei cibi, causa di pericolose infezioni (671.689 casi) responsabili di circa 25.000 decessi all'anno nell'UE, soprattutto fra bambini nei primi mesi di vita e anziani. Si stima che, in assenza di interventi efficaci, nel 2050 il fenomeno del'AMR potrebbe causare la morte di 10 milioni di persone/anno in tutto il mondo. (<https://www.efsa.europa.eu/it/press/news/190226>)

Analizzando il fenomeno dal punto di vista microbiologico, sul fronte dei Gram negativi, nel nostro Paese si sta osservando, a partire dal 2010, un notevole incremento delle infezioni invasive da *Klebsiella pneumoniae* resistente a quasi tutti gli antibiotici disponibili, inclusi i carbapenemi (KPC), nei confronti dei quali la resistenza è salita rapidamente dall'1,3% nel 2009 al 27% nel 2011 fino al 34% nel 2016.

Anche *Escherichia coli* ha raggiunto alte percentuali di resistenza agli antibiotici: 30% verso le cefalosporine di terza generazione e 45% verso i fluorochinoloni. La sorveglianza evidenzia una situazione critica anche per le multiresistenze osservate in *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp, responsabili soprattutto di infezioni correlate all'assistenza (ICA), in pazienti ricoverati in terapia intensiva ed in altri reparti ad alta intensità di cure.

Per quanto riguarda i patogeni Gram positivi, la percentuale di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) oscilla, da anni, intorno al 33-34%. Si dimezza invece la resistenza alla penicillina in *Streptococcus pneumoniae* (responsabile di polmoniti e sepsi anche in pazienti non ospedalizzati). La resistenza alla vancomicina negli enterococchi, che ha rappresentato un grosso problema clinico negli anni novanta, rappresenta di nuovo una minaccia; infatti, la percentuale di *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina nelle batteriemie è passata dal 5% nel 2013 al 14,6% nel 2017. (<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>).

La Tabella n.2 (fonte PNCAR 2017-2020) riporta la frequenza e il trend nel tempo della resistenza a specifici antibiotici di alcuni microrganismi in Italia, rispetto alla media europea.

Tabella 2. Frequenza delle resistenze in isolamenti da emocolture in Italia, dati EARS-net 2015 e trend 2006-2015

| | Italia 2015 (%) (categoria) § | Media europea 2015(%) (categoria) § | Trend 2012-15* |
|--|----------------------------------|---|-------------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | | | |
| resistente a cefalosporine 3° generazione | 55,9 (6) | 30,3 (5) | > |
| resistente agli aminoglicosidi | 34,0 (5) | 22,5 (4) | |
| resistente ai carbapenemi | 33,5 (5) | 8,1 (3) | |
| MDR (R a cefalosporine di 3° generazione + aminoglicosidi + fluorochinoloni) | 29,7 (5) | 18,6 (4) | |
| <i>Escherichia coli</i> | | | |
| resistente a cefalosporine 3° generazione | 30,1 (5) | 13,1 (4) | > |
| resistente a fluorochinoloni | 44,4 (5) | 22,8 (4) | > |
| resistente agli aminoglicosidi | 20,2 (4) | 10,4 (4) | |
| MDR (R a cefalosporine di 3° generazione + aminoglicosidi + fluorochinoloni) | 14,6 (4) | 5,3 (3) | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | | |
| resistente a piperacillina-tazobactam | 29,5 (5) | 18,1 (4) | |
| resistente a ceftazidime | 21,7 (4) | 13,3 (4) | |
| resistente agli aminoglicosidi | 17,2 (4) | 13,3 (4) | <- |
| resistente a carbapenemi | 23,0 (4) | 17,8 (4) | |

| | | | |
|----------------------------------|----------|---------------|----|
| Acinetobacter spp. | | | |
| resistente a carbapenemi | 78,3 (7) | Non riportata | |
| Staphylococcus aureus | | | |
| resistente alla meticillina | 34,1 (5) | 16,8 (4) | |
| Streptococcus pneumoniae | | | |
| NS alla penicillina | 12,3 (4) | Non riportata | |
| NS ai macrolidi | 24,5 (4) | Non riportata | <# |
| Enterococcus faecium | | | |
| resistente ai glicopeptidi (VRE) | 11,2 (4) | 8,3 (3) | > |

§ Categorie 1: <1%; Categoria 2: 1% - <5%; 3: 5% - <10%, 4: 10% - <25%; Categoria 5: 25% - <50%; Categoria 6: 50% - <75%; Categoria 7: ≥ 75%
* > trend in aumento statisticamente significativo; # non statisticamente significativo se si considerano solo gli ospedali presenti da più tempo nel database; < trend in riduzione statisticamente significativo;

I dati della sorveglianza sentinella dell'antibiotico-resistenza, coordinata dal Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (AR-ISS), indicano che negli ospedali italiani si verificano circa 2.000 casi/anno di batteriemie da Enterobatteri resistenti ai carbapenemi, la maggior parte in pazienti di età compresa tra 65 e 80 anni, ricoverati per lo più in unità di terapia intensiva, ma anche in reparti medici e chirurgici. (http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2933)

L'impatto epidemiologico ha conseguenze dirette anche sul piano economico, legate alla riduzione della qualità della vita, perdita di giornate lavorative, ad un maggiore utilizzo di risorse sanitarie per il prolungamento delle degenze e al maggiore utilizzo di procedure diagnostiche e di antibiotici spesso più costosi, quando disponibili.

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

1. migliorare il livello di consapevolezza e di comprensione del fenomeno dell'AMR;
2. rafforzare la conoscenza attraverso efficaci programmi di comunicazione, informazione e formazione;
3. migliorare la prevenzione ed il controllo delle infezioni in tutti gli ambiti;
4. ottimizzare il consumo degli antibiotici sia in medicina umana che veterinaria (*antimicrobial stewardship*);
5. aumentare/sostenere la ricerca e l'innovazione.

Al fine di rendere attuabile anche in Europa il Piano globale dell'OMS, 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 (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.

La Regione Calabria con il DCA n. 77, del 05/04/2018, ha recepito il Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico resistenza e con DDG n.15638, del 19/12/2018, ha istituito un Gruppo di lavoro multidisciplinare, per coordinare l'implementazione e il monitoraggio del PNCAR nel Sistema Sanitario calabrese.

Fra le principali competenze del gruppo rientrano:

- La sorveglianza microbiologica e delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) inizialmente negli ospedali *hub* - e, successivamente-in tutti i Presidi Ospedalieri della regione;
- Il monitoraggio e l'elaborazione dei dati relativi al consumo di antibiotici utilizzati in ambito ospedaliero e, successivamente, sul territorio;
- Il supporto alle attività degli operatori sanitari svolto in osservanza di quanto previsto dal PNCAR 2017-2020

L'attività del Gruppo, ha avuto inizio con l'analisi delle curve di consumo degli antibiotici nei principali Ospedali Calabresi in collaborazione con il Settore Politiche del Farmaco del Dipartimento Tutela della Salute.

Successivamente sono stati richiesti ed ottenuti i report microbiologici degli stessi Ospedali per l'analisi degli isolati e delle resistenze attraverso il contributo continuo e proficuo dei Direttori delle UO di Microbiologia sia in termini analitici sia in termini propositivi.

Inoltre sono stati acquisiti i dati relativi alle infezioni correlate all'assistenza con il contributo dei Direttori Sanitari, Medici di Presidio e degli Igienisti.

Ottenuti ed analizzati tutti i dati, i membri del Gruppo Regionale PNCAR hanno provveduto a stilare una prima bozza del documento. La stessa è stata presentata, nell'ottica di un percorso condiviso, ai Direttori Sanitari e Medici di Presidio, Risk Manager, Intensivisti, Infettivologi, Microbiologi, Farmacisti ed Igienisti, per le eventuali osservazioni e/o modifiche.

Nel presente documento, redatto tenendo conto delle linee guida ufficiali nazionali ed internazionali, dell'esperienza clinica degli operatori sanitari, tutti coinvolti in prima linea nella gestione della terapia antimicrobica e dell'epidemiologia dei microrganismi in Calabria, vengono definite le linee di indirizzo/raccomandazioni per il corretto uso di antibiotici in ambito ospedaliero, con l'obiettivo di:

- invertire la tendenza rispetto agli abnormi consumi di antibiotici (es. cefalosporine, chinoloni e carbapenemici, ma anche di antibiotici di nuova classe e di ultima generazione);
- migliorare l'appropriatezza nell'uso degli antibiotici;
- ridurre la diffusione di microrganismi multi-resistenti;
- ridurre l'incidenza delle Infezioni Ospedaliere;
- informare e formare gli operatori sanitari.

Queste linee di indirizzo sono costituite da:

- una **parte generale**, nella quale vengono illustrati i dati emersi dal monitoraggio del consumo di antibiotici (anni 2017-2018) e dalla sorveglianza microbiologica nei quattro *hub* calabresi;

- una **parte sistematica**, nella quale sono indicati i protocolli per la terapia antibiotica empirica, quando non praticabile quella mirata, che le Aziende adotteranno apportando le eventuali opportune modifiche richieste dall'epidemiologia nazionale, regionale e soprattutto aziendale.

1.1 IL CONTESTO VETERINARIO REGIONALE:

Le considerazioni precedenti si applicano non solo al contesto umano, ma anche a quello veterinario, dove gli antibiotici sono ampiamente utilizzati e l'impatto dell'AMR è parimenti importante.

L'uso improprio e copioso in zootecnia di antimicrobici ha portato alla comparsa di microrganismi multi resistenti, che sono responsabili di infezioni umane divenute sempre più difficili da curare. Esiste uno scambio continuo e reciproco di microrganismi tra animale-ambiente-uomo che può avvenire mediante scambio diretto uomo-animale, i reflui dispersi nell'ambiente o gli alimenti di origine animale; a tale proposito viene effettuato, da tempo, un piano di monitoraggio armonizzato annuale di controllo sulla resistenza agli antimicrobici di batteri zoonotici e commensali.

E' necessario, pertanto, affrontare il fenomeno dell'antimicrobico-resistenza (AMR) in una logica "*one health*" essendo la salute umana, la salute animale e l'ambiente interconnessi tra loro.

Ad oggi non è ancora noto quale sia il reale impatto delle resistenze di origine animale sulla totalità del problema, ma veterinari e allevatori sono chiamati ad un uso razionale e prudente degli antimicrobici.

L'obiettivo di alimentare il pianeta richiede produzioni di alimenti su larga scala, sicuri, di qualità a costi accessibili. Per ottenere ciò, l'utilizzo di medicinali veterinari, quando effettuato in modo responsabile, risulta fondamentale per il controllo delle malattie infettive e contribuisce al miglioramento del benessere animale e di conseguenza delle produzioni animali.

Ma, purtroppo, il ricorso agli antimicrobici ancora non sempre è razionale; ciò comporta la diffusione dell'antimicrobico-resistenza, con potenziali rischi sia per la salute, umana e animale, sia per l'ambiente. In

Calabria dal 16 aprile 2019 è in vigore la ricetta veterinaria elettronica, ciò consentirà di avere più dati a disposizione per analizzare l'uso ed il consumo di farmaci veterinari.

Al fine del contenimento dell'AMR è necessario usare gli antimicrobici rispettando le indicazioni d'uso, solo a scopo terapeutico ed a seguito di specifica diagnosi clinica e/o di laboratorio ed antibiogramma, mentre i trattamenti profilattici e metafilattici con antimicrobici vanno ridotti in modo sensibile.

In zootecnia si sta intensificando il ricorso all'applicazione delle misure di bio-sicurezza ed il rispetto delle norme sul benessere animale; ciò risulta fondamentale per limitare l'insorgenza di infezioni e la diffusione di batteri resistenti.

Particolare attenzione deve essere riservata agli animali d'affezione, i quali sono spesso sottoposti a trattamenti impropri, con farmaci ad uso umano, senza alcun consulto con il medico o il veterinario.

2. PARTE GENERALE

2.1 CONSUMO DI ANTIBIOTICI

In questa sezione vengono presentati i risultati relativi ai consumi di antibiotici negli ospedali *hub* calabresi (Azienda Ospedaliera "SS. Annunziata" di Cosenza– Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Mater Domini" di Catanzaro - Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria), nei periodi I° e II° semestre 2017 e I° semestre 2018, estrapolati dai database in uso nel settore Politiche del Farmaco del Dipartimento Tutela della Salute.

In particolare, l'attenzione è stata focalizzata sulle classi di antibiotici per le quali il PNCAR richiede esplicitamente una riduzione dell'utilizzo, vale a dire fluorochinoloni, cefalosporine di terza generazione e carbapenemi, sugli antibiotici di nuova classe e di ultima generazione (es. ceftazidime/avibactam o ceftolozano/tazobactam) e su quelli rilevanti per la terapia di infezioni causate da microrganismi Gram positivi multiresistenti (*Multidrug Resistance*) (es. daptomicina e linezolid).

Per quanto concerne i fluorochinoloni, in particolare, si sottolinea l'importanza di tener conto della nota informativa concordata con le Autorità regolatorie europee e l'AIFA del 14 aprile 2019 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni-08042019>).

La modalità di calcolo prevista dal PNCAR 2017-2020 per stimare il consumo di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero è DDD/100 giornate di degenza (Defined Daily Dose - Dose Definita Giornaliera).

Per indisponibilità dei dati riguardanti i giorni di degenza relativi al 2018, non è stato possibile procedere al confronto, pertanto quale modalità di calcolo orientativa, in quanto non ortodossa, è stata impiegata quella dei consumi in unità posologiche ed in unità posologiche/posti letto.

Il numero dei posti letto, relativi al 2017, è stato estrapolato dal NSIS - Modello di rilevazione HSP 12 "Posti letto per disciplina delle strutture di ricovero pubbliche ed equiparate".

L'andamento dei consumi di antibiotici, appartenenti alla categoria terapeutica J01, negli *hub* calabresi nel 2017 è stato di 775.199 unità posologiche, pari a 491,86 unità/posti letto, corrispondenti a 81,65 DDD/100 giornate degenza; tale dato è prossimo al dato nazionale (82,4 DDD/100 giornate degenza).

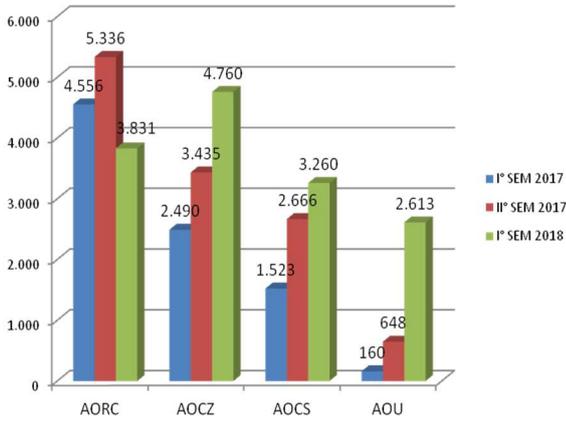
Dal confronto dei consumi regionali complessivi di antibiotici ospedalieri I sem 2018 rispetto al I sem 2017 - [(unità I sem 2018/unità I sem 2017) -1] *100 - è emerso un incremento del 2,5%, corrispondente al 3,43% in termini di unità/posti letto del I° sem 2018 rispetto al I° sem 2017.

Tra gli *Ospedali* considerati, si precisa che l'AOU di Catanzaro non comprende il dipartimento materno-infantile e il Pronto Soccorso.

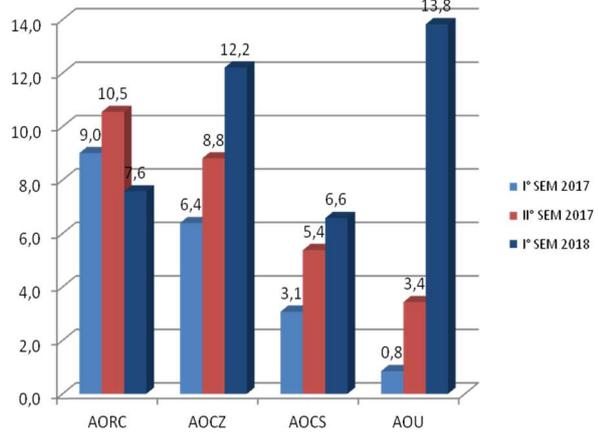
Di seguito sono riportati i grafici elaborati utilizzando i dati relativi ai consumi, negli Ospedali *hub* calabresi, di molecole antibiotiche appartenenti alle classi terapeutiche di uso più frequente.

Preliminarmente vengono riportati i dati relativi a Colistina e Fosfomicina, antibiotici "datati" ma di largo impiego nelle infezioni da batteri MDR.

CONSUMI COLISTINA (unità)

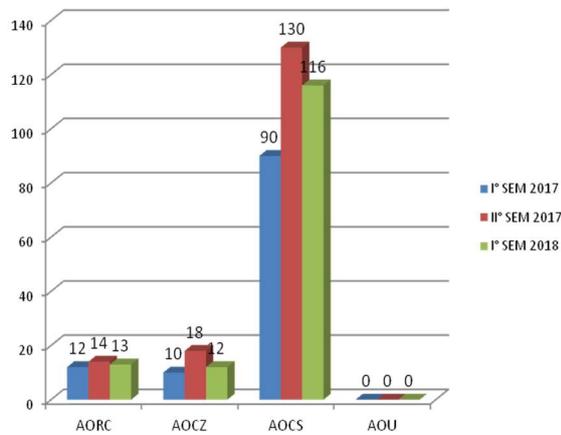


UNITA'/POSTI LETTO

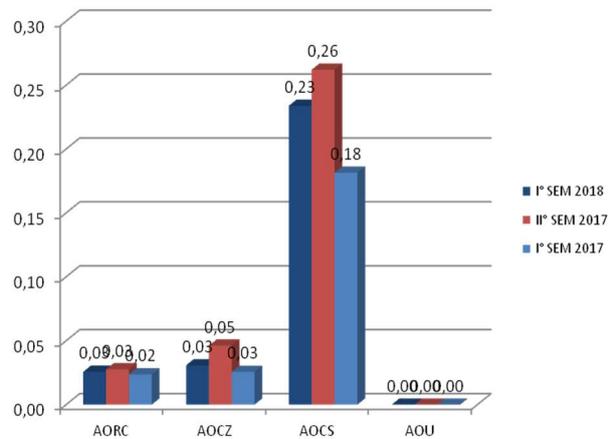


Progressivo incremento di impiego di colistina in tutti gli hub; considerare il suo impiego per via aerosolica nelle polmoniti per dare una giusta dimensione all'incremento nel consumo

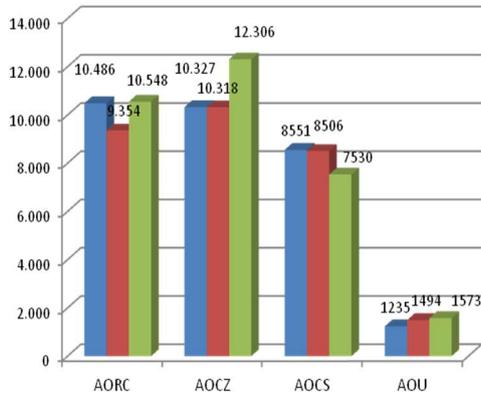
CONSUMI FOSFOMICINA (unità)



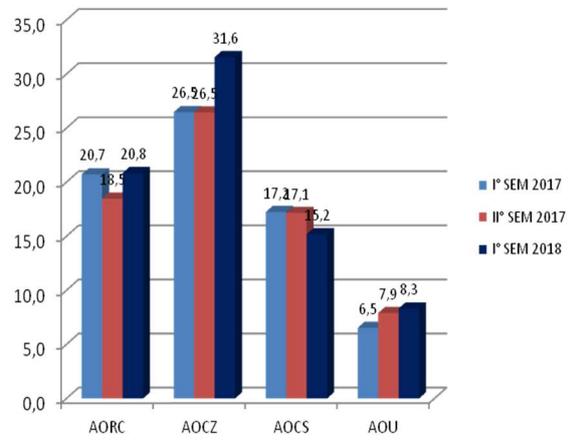
UNITA'/POSTI LETTO



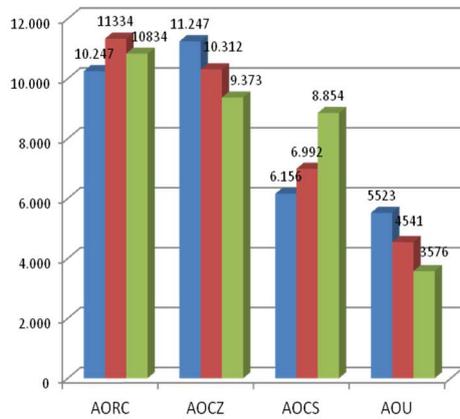
**CONSUMI LEVOFLOXACINA
(unità)**



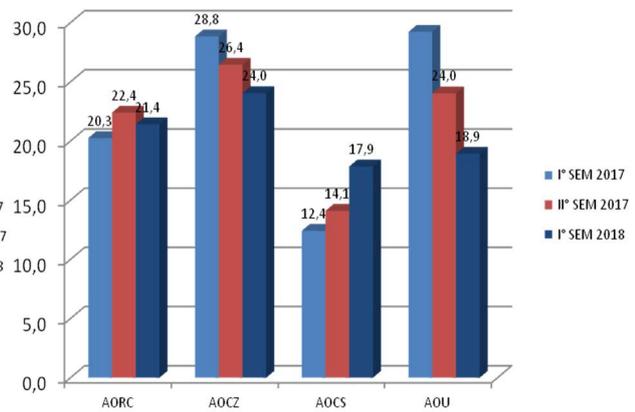
UNITA'/POSTI LETTO



**CONSUMI CIPROFLOXACINA
unità)**

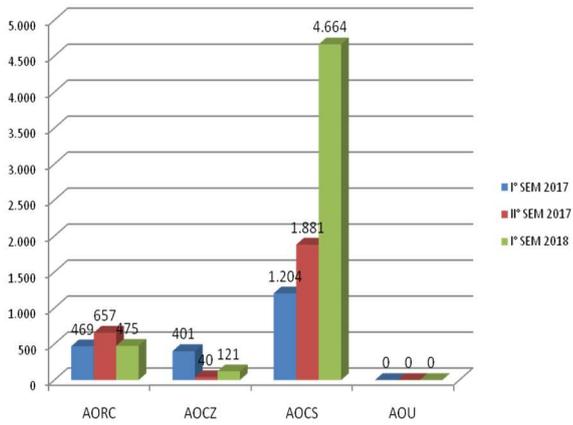


UNITA'/POSTI LETTO

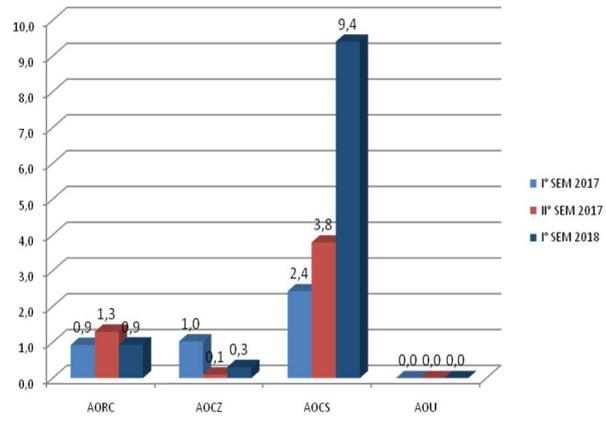


Consumo stabile di fluorochinoloni laddove la raccomandazione attuale è la riduzione del loro impiego.

**CONSUMI CEFEPIME
(unità)**

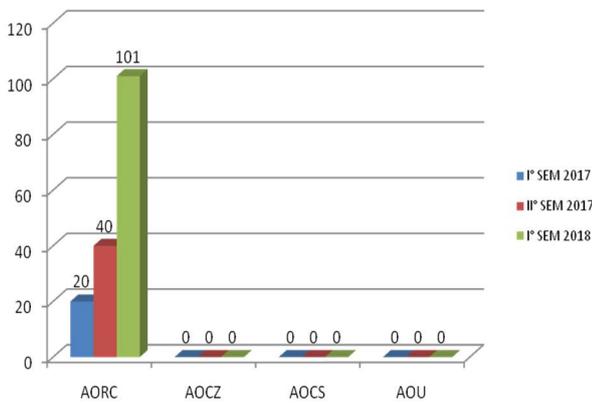


UNITA'/POSTI LETTO

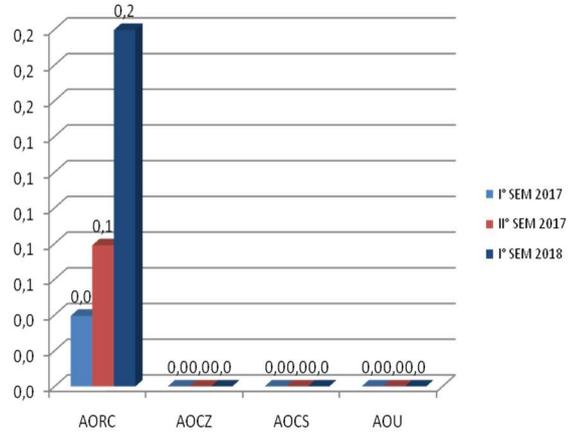


Notevole disomogeneità di impiego

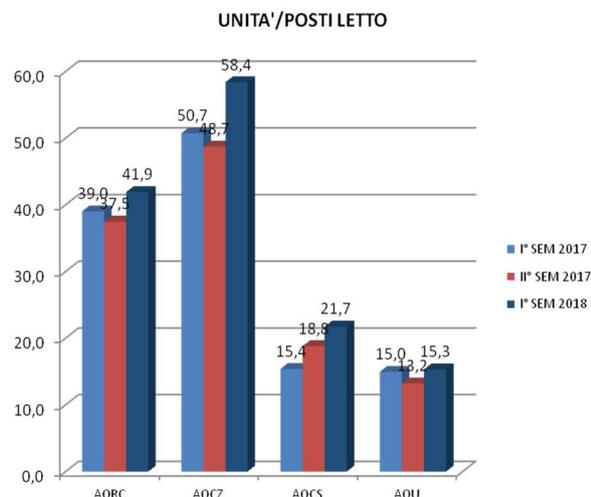
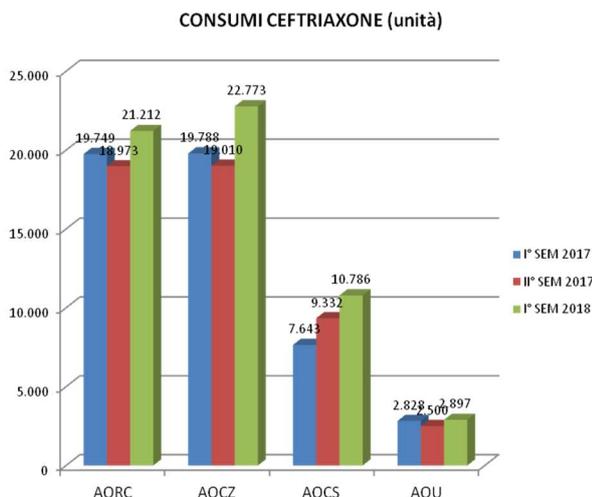
**CONSUMI CEFTAROLINA
(unità)**



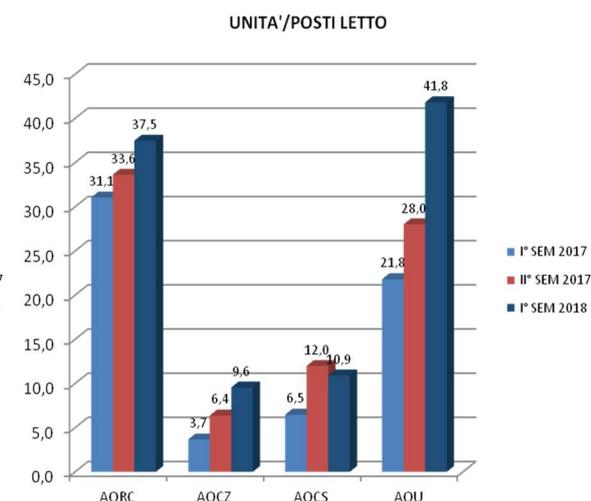
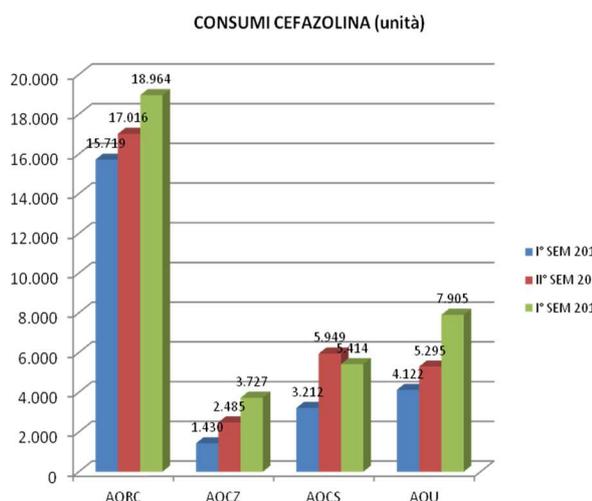
UNITA'/POSTI LETTO



Impiegata in un solo hub

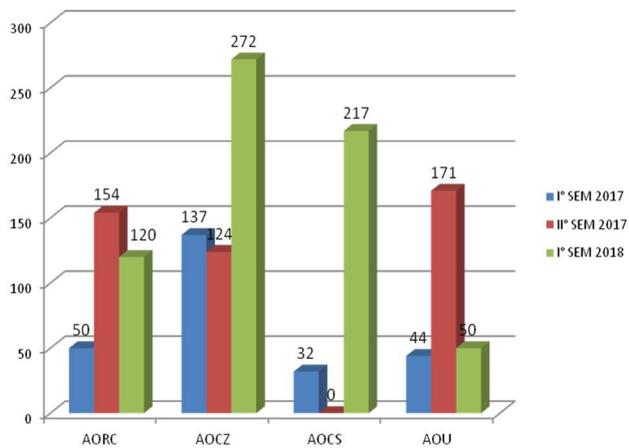


Si rileva una complessiva riduzione d'impiego

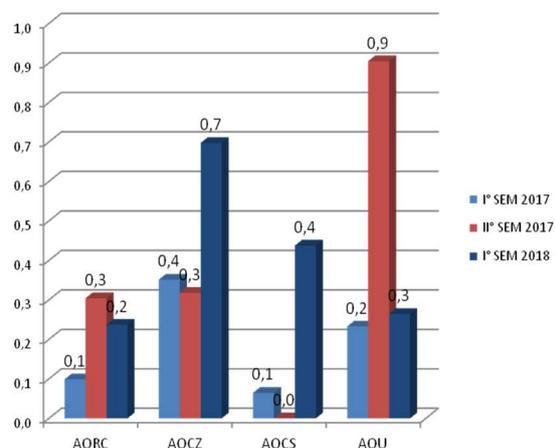


I consumi relativi a cefazolina, antibiotico notoriamente impiegato in profilassi chirurgica, inducono a formulare ipotesi ed elaborare riflessioni e considerazioni su quanto sia diversificata l'appropriatezza prescrittiva nella realtà regionale.

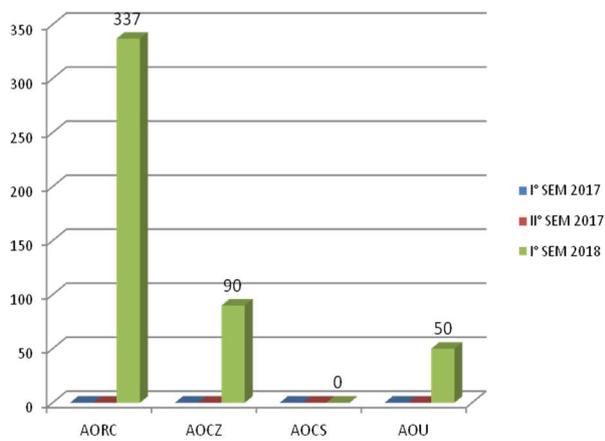
CONSUMI CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM (unità)



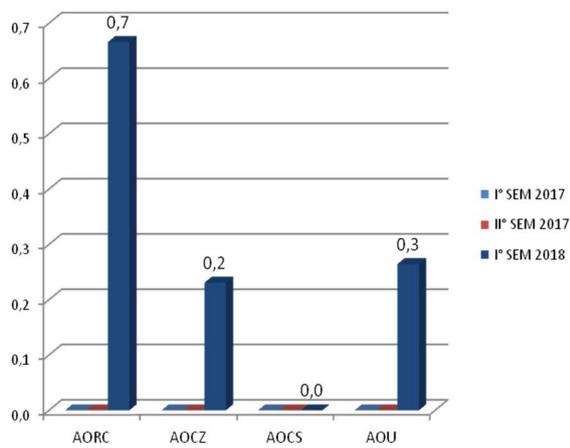
UNITA'/POSTI LETTO



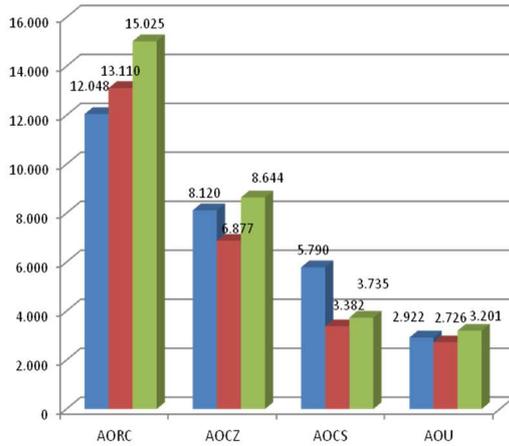
CONSUMI CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM (unità)



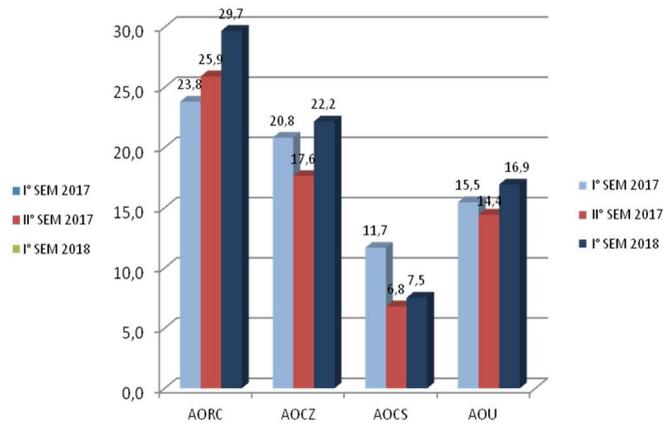
UNITA'/POSTI LETTO



CONSUMI MEROPENEM (unità)

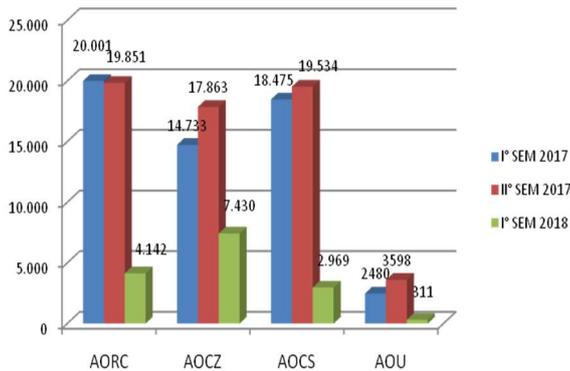


UNITA'/POSTI LETTO

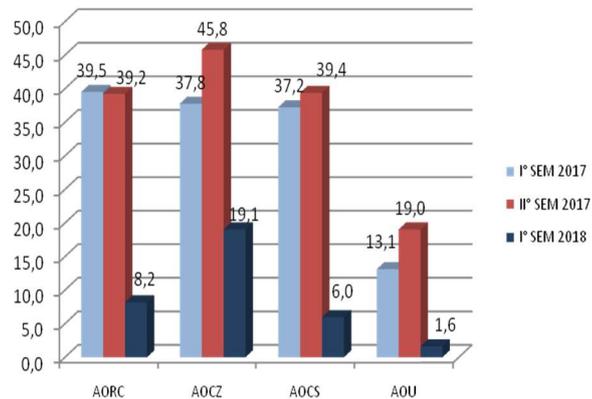


Maggiore impiego di carbapenemico in alcuni hub; si deve considerare un periodo di carenza di disponibilità di piperacillina/tazobactam che abbia potuto favorire l'incremento nell'utilizzo di carbapenemi

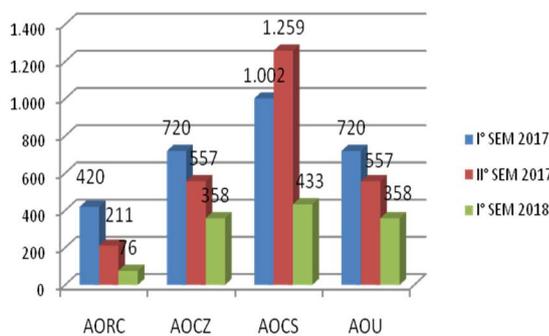
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM (unità)



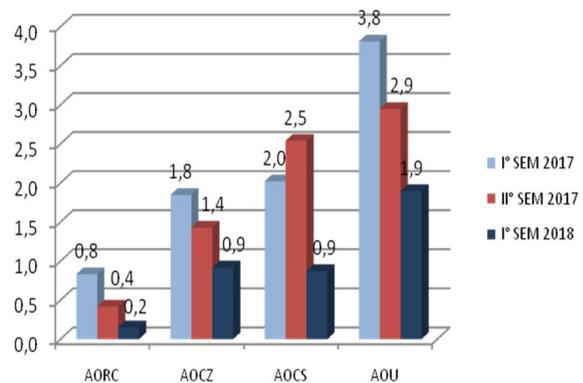
UNITA'/POSTI LETTO

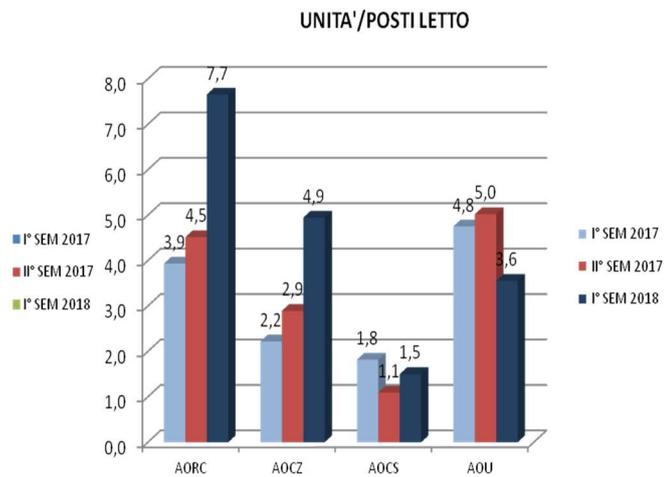
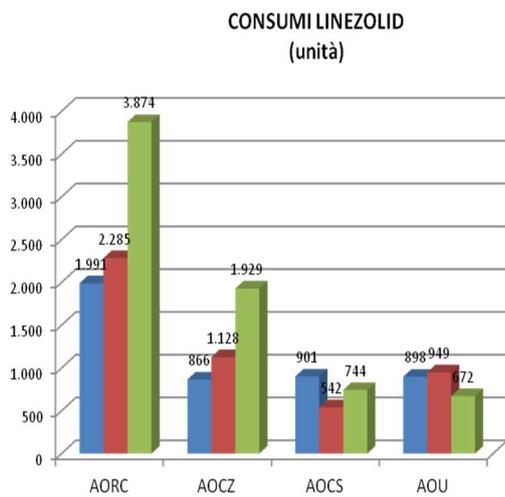


CONSUMI OXACILLINA (unità)



UNITA'/POSTI LETTO





Sensibile maggior consumo di linezolid in aree in cui si impiega meno daptomicina; impiego che va oltre le aspettative rispetto alla prevalenza di MRSA isolati.

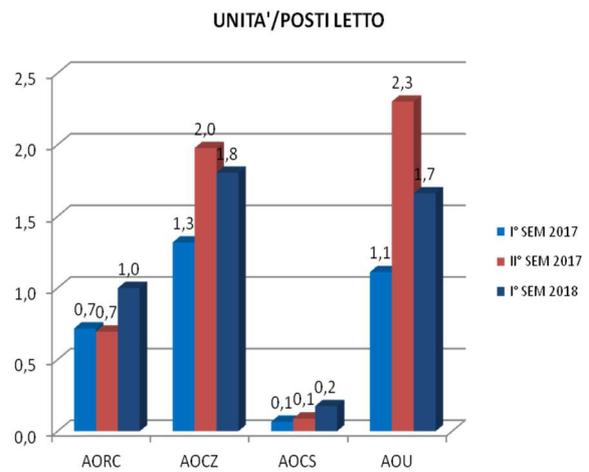
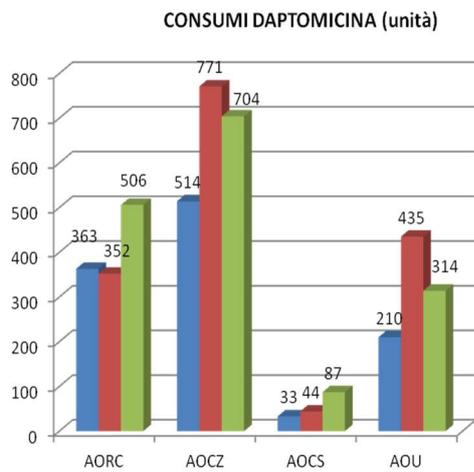
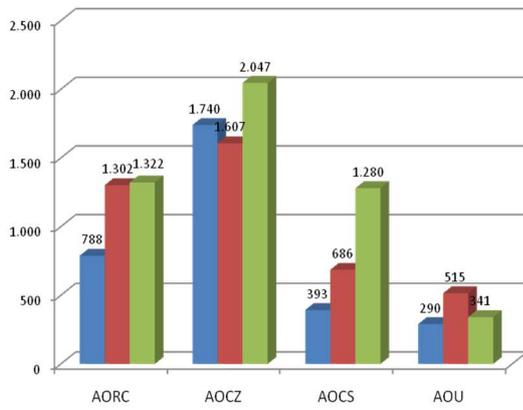


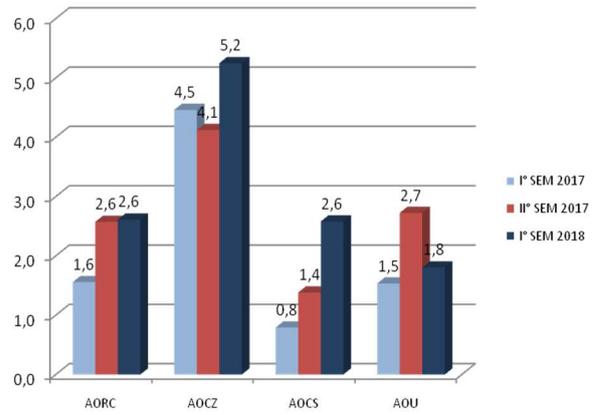
Fig. 15 - Daptomicina

Impiego dell'antibiotico lipopeptidico sensibilmente maggiore in alcuni *hub* rispetto ad altri.

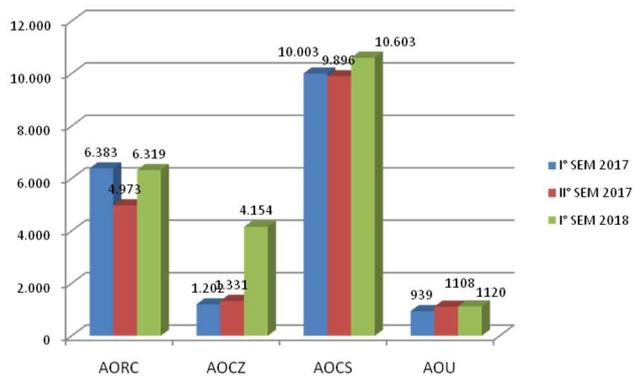
**CONSUMI TIGECICLINA
(unità)**



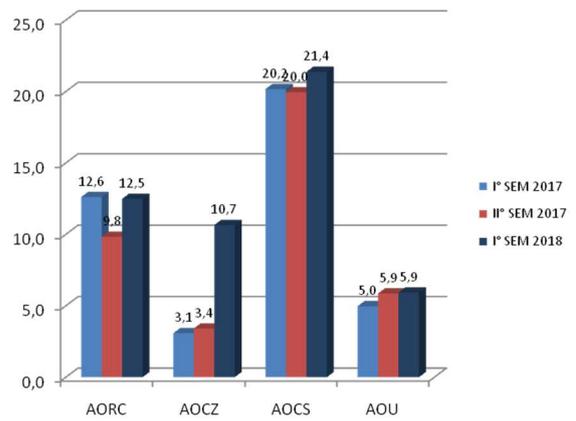
UNITA'/POSTI LETTO



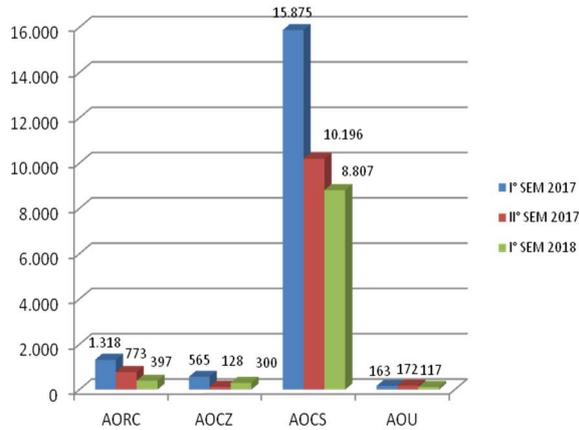
**CONSUMI AMOXI/CLAV
(unità)**



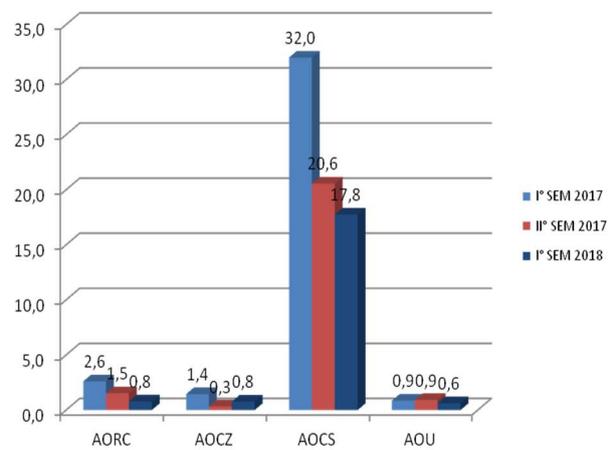
UNITA'/POSTI LETTO



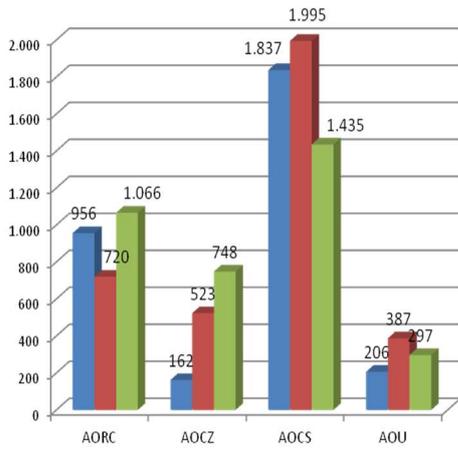
**CONSUMI CEFOTAXIMA
(unità)**



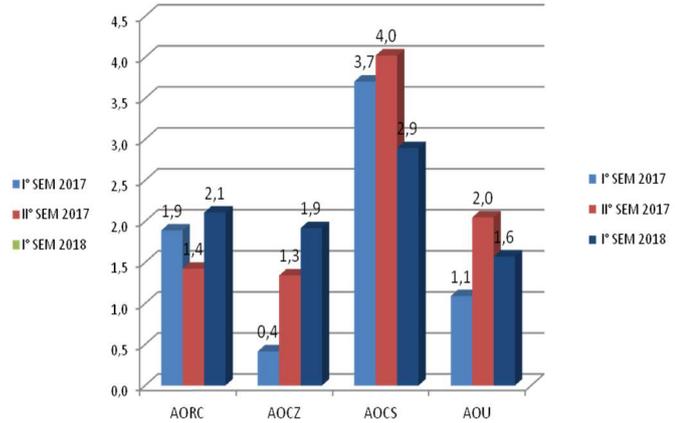
UNITA'/POSTI LETTO



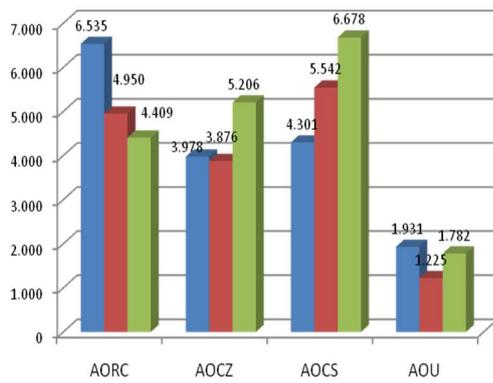
**CONSUMI CLARITROMICINA
(unità)**



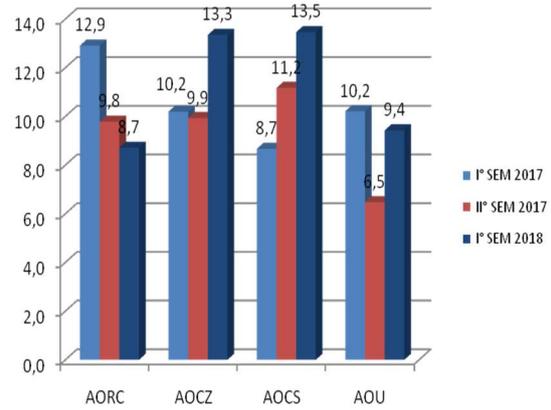
UNITA'/POSTI LETTO



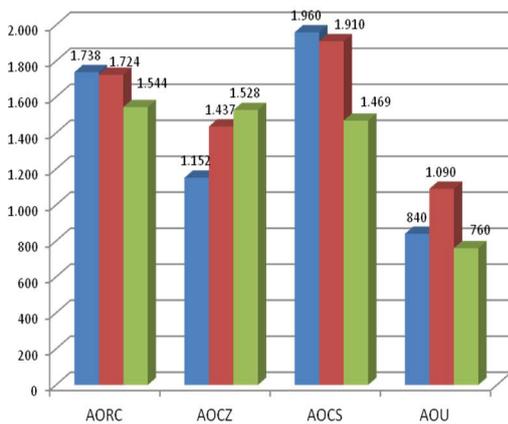
**CONSUMI AMP/SULB
(unità)**



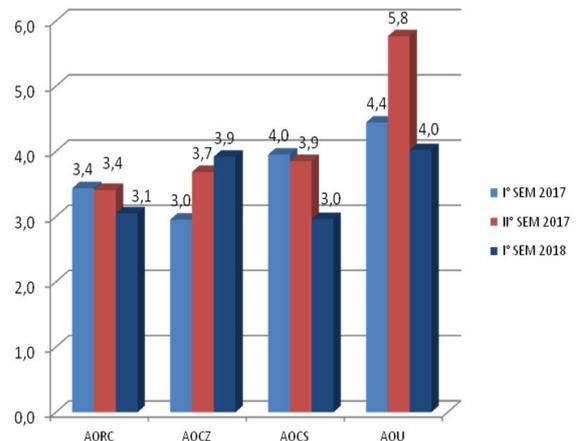
UNITA'/POSTI LETTO



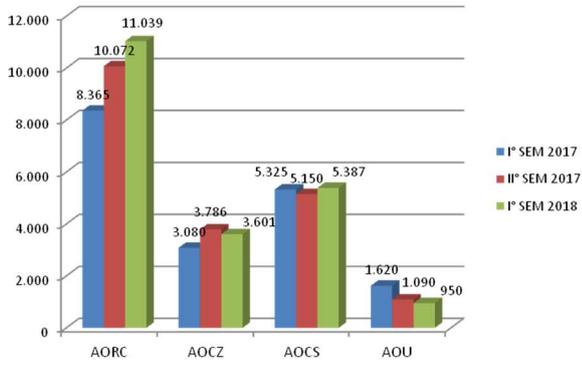
**CONSUMI GENTAMICINA
(unità)**



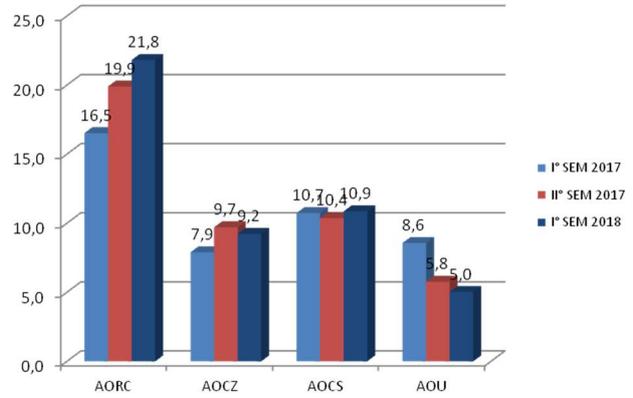
UNITA'/POSTI LETTO



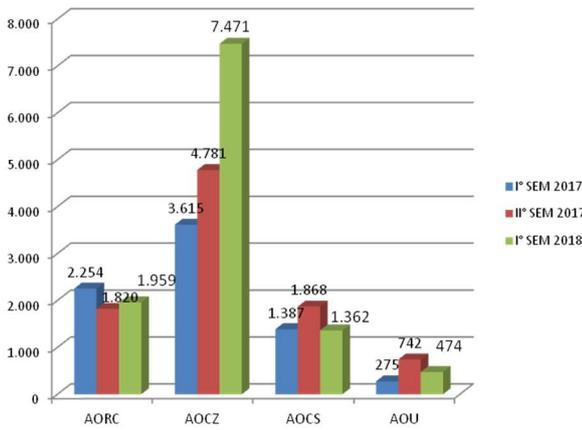
**CONSUMI METRONIDAZOLO
(unità)**



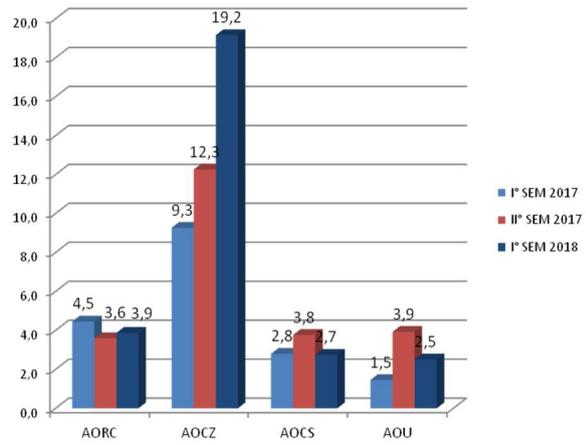
UNITA'/POSTI LETTO



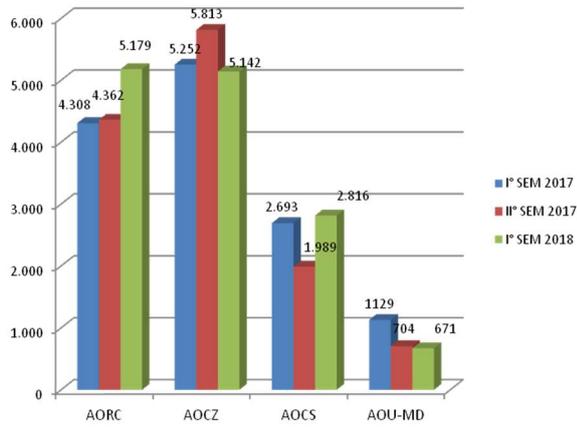
**CONSUMI TRIMETOPRIM/SULFAM.
(unità)**



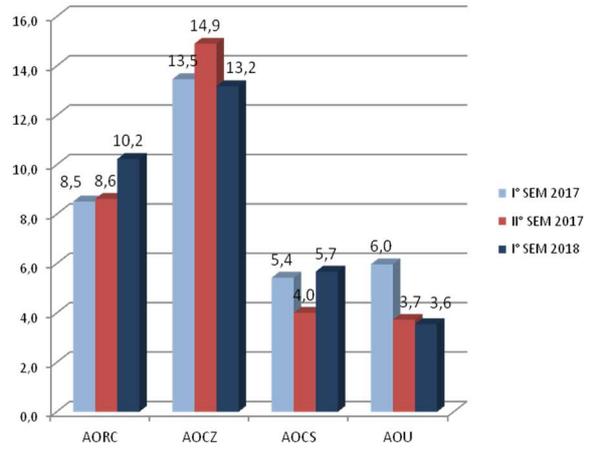
UNITA'/POSTI LETTO



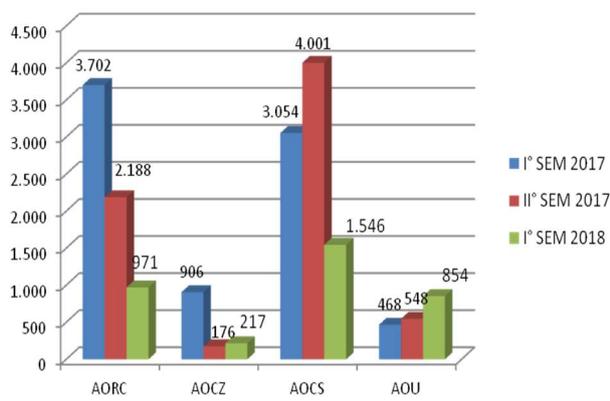
**CONSUMI TEICOPLANINA
(unità)**



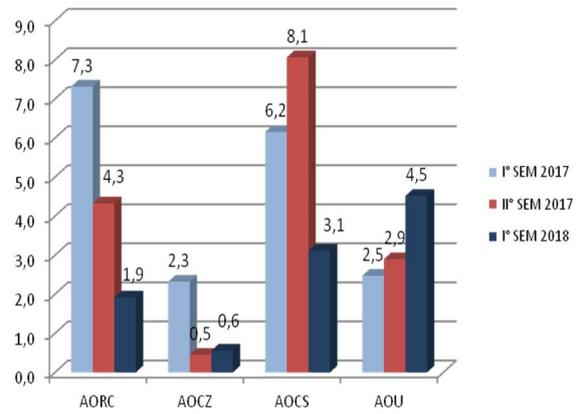
UNITA'/POSTI LETTO



**CONSUMI VANCOMICINA
(unità)**



UNITA'/POSTI LETTO



In sintesi, il consumo ospedaliero di antibiotici in Calabria, così come nel resto di Italia, è più elevato rispetto ai Paesi europei più virtuosi che, non a caso, associano a un più basso numero di prescrizioni un minor numero di antibiotico resistenza.

L'ampia variabilità nell'uso degli antibiotici negli ospedali regionali suggerisce che ci sono spazi di miglioramento, strategie di intervento basate sul monitoraggio costante sia del consumo quali-quantitativo degli antibiotici sia delle resistenze che si sviluppano.

2.2 SORVEGLIANZA E CONTROLLO DELLE INFEZIONI DA ENTEROBATTERI RESISTENTI AI CARBAPENEMICI (CRE)

Al fine di monitorare la frequenza e la distribuzione geografica delle infezioni invasive da Enterobatteri Produttori di Carbapenemasi (CPE), in Italia, con la circolare n. 0004968 del 26/02/2013 del Ministero della Salute è stata istituita una sorveglianza dei casi in tutte le Regioni.

Ogni Regione invia la segnalazione dei pazienti con batteriemia causata da *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* non sensibili ai carbapenemi e/o produttori di carbapenemasi, che rispondano alla definizione di "caso", per come indicato nella stessa circolare.

In seguito all'emanazione del Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza 2017-2020, recepito in Calabria con DCA n. 77, del 05/04/2018, sono state inviate alle Direzioni Generali delle AA.OO. e AA.SS.PP., in data 21/09/2018, due note prot. n. 316099 e n. 316113, con le quali si chiedeva di segnalare le infezioni correlate all'assistenza e di implementare la sorveglianza dell'antibiotico-resistenza.

Al fine di evitare il fenomeno della sotto notifica dei casi, il Gruppo di lavoro regionale sarà impegnato in interventi finalizzati alla sensibilizzazione degli operatori sanitari, verso una maggiore attenzione nell'applicazione della normativa vigente.

Tabella 3 - Andamento temporale delle resistenze sviluppate negli anni dai microrganismi ESKAPE (%) in un hub regionale)

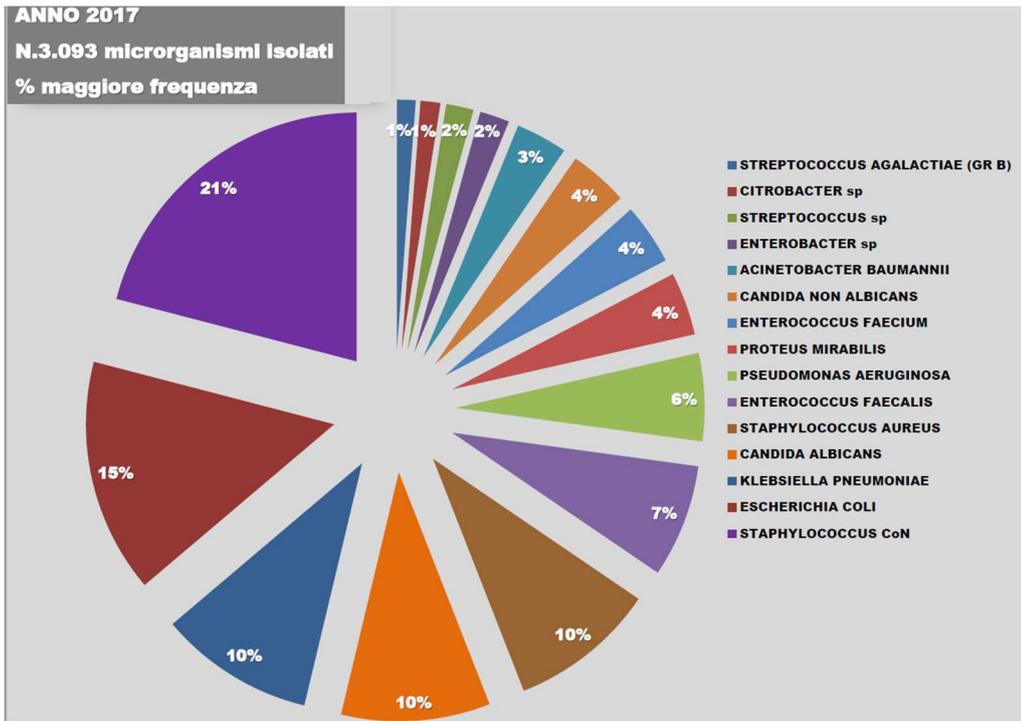
| Microrganismo | Anno 2012 | Anno 2013 | Anno 2014 | Anno 2015 | Anno 2016 | Anno 2017 |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> VRE | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 6 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA | 35 | 35 | 31 | 35 | 34 | 35 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR | 20 | 32 | 23 | 38 | 38 | 55 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> CP ESBL | 21 | 25 | 49 | 40 | 41 | 55 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> MDR | 85 | 90 | 100 | 100 | 100 | 100 |

VRE = Vancomicina-resistente; MRSA = meticillina-resistente; MDR = multi resistente; CP = produttore di carbapenemasi
ESBL = produttori di betalattamasi a spettro esteso

2.3 PREVALENZA DI PATOGENI E ANTIBIOTICO-RESISTENZE

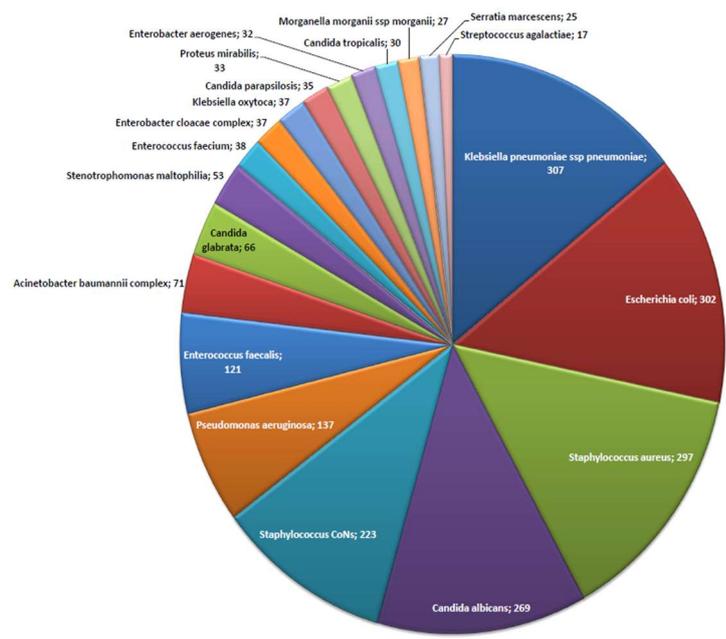
I dati ottenuti dall'analisi della sorveglianza microbiologica, effettuata presso gli *hub* calabresi, grazie alla collaborazione delle U.O.C. di Microbiologia e Virologia delle AA.OO. di Cosenza, Catanzaro, Reggio Calabria e dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "*Mater Domini*" di Catanzaro, sono rappresentati nei grafici seguenti e sono indicativi delle percentuali di microrganismi isolati con maggiore frequenza nell'anno 2017 (figg. 26 e 27) e della loro resistenza/sensibilità ad alcuni antibiotici ospedalieri (figg. 28 e 29).

Gli isolati provengono da tutti i siti, compresi i tamponi di sorveglianza.

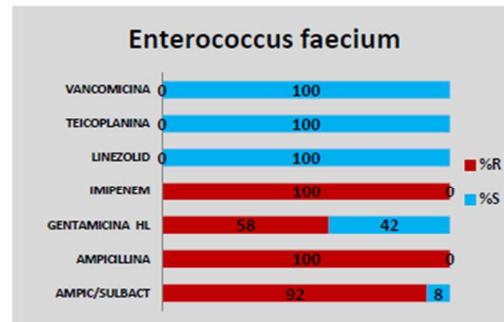
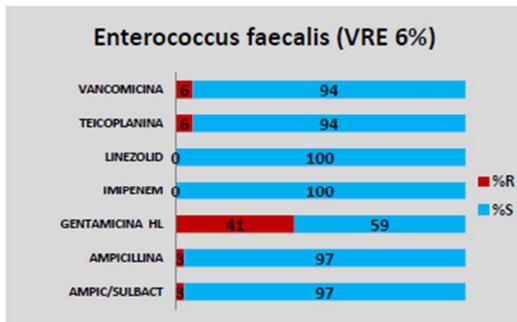
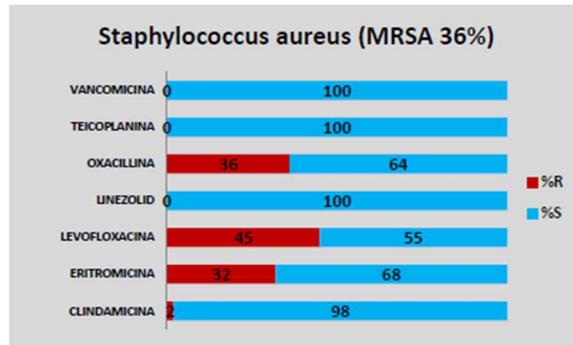


ANNO 2017 – Numero Totale Prestazioni: 9503 - Numero Totale isolati: 2401

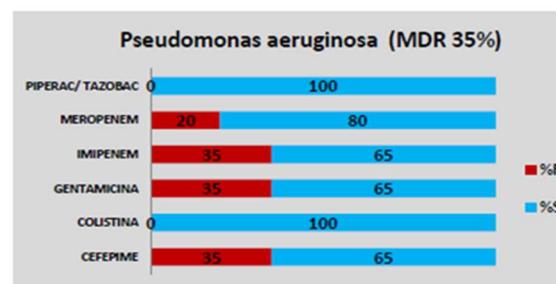
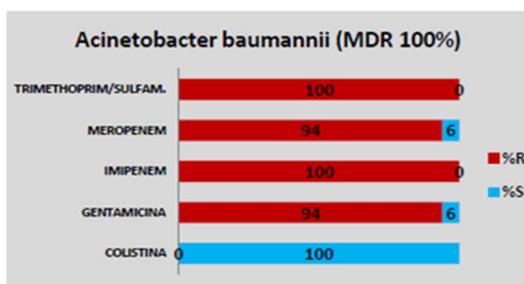
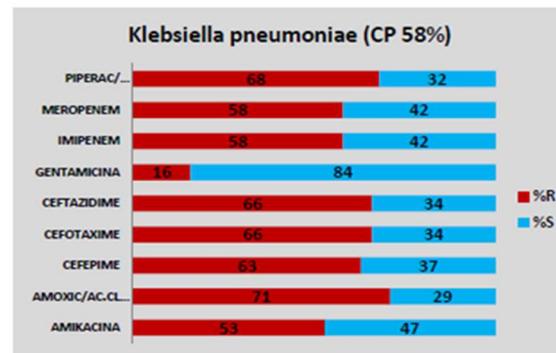
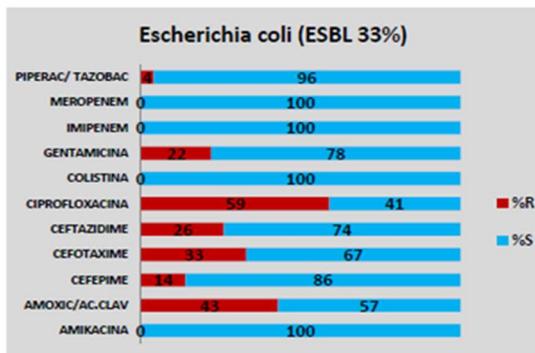
Isolati con maggiore frequenza tot: 2157



ANNO 2017 - % RESISTENZA E SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI DEGLI ISOLATI DA EMOCOLTURE POSITIVE



EMOCOLTURE POSITIVE ANNO 2017
% RESISTENZA E SENSIBILITÀ AGLI ANTIBIOTICI DEGLI ISOLATI DA EMOCOLTURE POSITIVE



Nella figura 29 non viene riportata la sensibilità alla colistina per l'inattendibilità della metodica impiegata; essa viene testata con il sistema della brodo-diluzione; il dato non è stato comunicato e quindi non è noto se vi è differenza rispetto al 40% di resistenza riportato dalle casistiche nazionali.

2.4 INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA (ICA)

Le infezioni correlate all'assistenza sono, sempre più frequentemente, sostenute da microrganismi resistenti ai farmaci di prima linea, spesso anche multi-resistenti.

La sorveglianza è una componente essenziale dei programmi mirati a promuovere la qualità dell'assistenza e a ridurre il rischio di infezioni, per i pazienti e per gli operatori sanitari. In Italia, come in altri Paesi, è stato dimostrato empiricamente che la partecipazione a sistemi di sorveglianza attiva delle ICA si associa nel tempo alla riduzione dell'incidenza di infezioni.

La disponibilità di sistemi di sorveglianza e di monitoraggio del fenomeno, di elevata qualità e accuratezza e supportati da sistemi informativi integrati, è essenziale per:

- mantenere alto il livello di attenzione;
- definire dimensioni e caratteristiche del problema;
- indirizzare gli interventi;
- monitorare i progressi mediante l'utilizzo di indicatori specifici.

Alla luce di quanto esposto, il Dipartimento Tutela della Salute ha avviato le attività di sorveglianza delle ICA chiedendo alle Direzioni Mediche di Presidio e Direzioni Sanitarie Aziendali la reportistica, se disponibile a partire dal 1 gennaio 2017, delle seguenti Infezioni correlate all'assistenza:

- Infezioni del Sito chirurgico;
- Infezioni in Terapia Intensiva;
- Infezioni da *Clostridium difficile*;

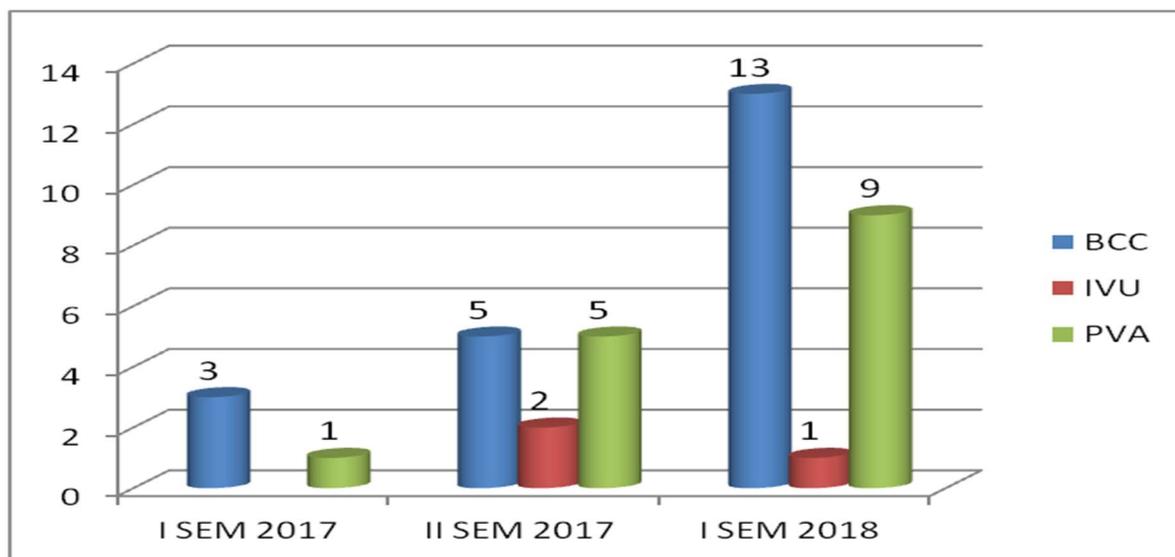
Alle medesime Direzioni è stata, inoltre, chiesta la sollecita notifica di isolamento di microrganismi sentinella (*alert organisms*) e cluster epidemici.

Fra i dati pervenuti dagli *hub* calabresi, la reportistica meglio articolata, seppur quantitativamente meno corposa, è stata quella dell'AOU "Mater Domini" di Catanzaro, della quale si riportano i dati salienti, (Tabelle 4-5-6), abbastanza simili nei diversi *hub*.

| Microorganismo | Sede ICA | | | | | |
|-------------------------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
| | BCC | | PVA | | Totale | |
| | N | % | N | % | N | % |
| Gram negativi (n = 3) | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 33,3 | 0 | - | 1 | 25 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 0 | - | 1 | 10 | 1 | 25 |
| <i>Escherichia coli</i> | 1 | 33,3 | 0 | 0 | 1 | 25 |
| | | | | - | | |
| Miceti (n = 1) | | | | | | |
| <i>Candida parapsylosis</i> | 1 | 33,3 | 0 | - | 1 | 25 |
| Totale | 3 | 75 | 1 | 25 | 4 | 100 |

| Microorganismo | Sede ICA | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|-----------|------------|--------|--|
| | BCC | | IVU | | | | PVA | | Totale | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | | |
| Gram negativi (n = 7) | | | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 1 | 20 | 1 | 50 | 2 | 40 | 4 | 33,3 | | |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 20 | 0 | - | 1 | 20 | 2 | 16,6 | | |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | | | | | | | | | | |
| Cocchi Gram positivi (n = 1) | | | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 20 | 0 | - | 0 | | 1 | 8,4 | | |
| Miceti (n = 4) | | | | | | | | | | |
| <i>Candida albicans</i> | 1 | 20 | 1 | 50 | 2 | 40 | 4 | 33,3 | | |
| Totale | 5 | 41,7 | 2 | 16,6 | 5 | 41,7 | 12 | 100 | | |

| Microorganismo | Sede ICA | | | | | | | | | |
|---|-----------|-------------|----------|------------|----------|-------------|-----------|------------|--------|--|
| | BCC | | IVU | | | | PVA | | Totale | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | | |
| Gram negativi (n =15) | | | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 5 | 38,5 | 1 | 100 | 7 | 77,8 | 13 | 56,5 | | |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 0 | - | 0 | - | 2 | 22,2 | 2 | 8,7 | | |
| Cocchi Gram positivi (n = 8) | | | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 5 | 38,5 | 0 | - | 0 | - | 5 | 21,7 | | |
| <i>Stafilococchi coagulasi negativi</i> | 3 | 23 | 0 | - | 0 | - | 3 | 13,1 | | |
| Totale | 13 | 56,5 | 1 | 4,3 | 9 | 39,2 | 23 | 100 | | |



2.5 RACCOMANDAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN PROGRAMMA DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

Il PNCAR 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. In particolare:
 - **specialisti infettivologi**, o altri clinici esperti di terapia antimicrobica, in quanto esercitano un ruolo di indirizzo clinico terapeutico sulla gestione migliore degli antibiotici, sia a livello delle proprie Unità Operative sia presso tutti i reparti clinici; partecipano attivamente alle riunioni dei Comitati per il controllo delle Infezioni Ospedaliere (CIO) e svolgono un fondamentale ruolo nella informazione, formazione e aggiornamento dei clinici sul buon uso degli antibiotici;
 - **microbiologia clinica** che 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;
 - **farmacie**, ospedaliere e di comunità, che 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 (in ambito territoriale, nell'Ufficio di Coordinamento delle Attività Distrettuali e 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 medici di base, 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.

I Laboratori di Microbiologia Clinica concordano con le Unità Operative cliniche le procedure diagnostiche disponibili, inclusi i test rapidi, la tipologia di campione biologico e le sue corrette modalità di raccolta e di gestione. A conclusione dell'attività analitica, trasmettono i dati relativi all'identificazione e alla sensibilità/resistenza agli antibiotici degli isolati batterici, relativi ai soli farmaci di prima linea terapeutica.

Vi sarebbe l'opportunità di inserire nel referto microbiologico anche i *breakpoints* per singola molecola, secondo la European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST); lo stesso sistema fornirebbe anche l'opportunità di inserire il *cut-off* epidemiologico (ECOFF) per singolo antibiotico.

La Microbiologia, in caso di isolamento di CRE, dovrebbe fornire la conferma fenotipica della produzione di carbapenemasi (KPC o metallo Enzima) e, mediante analisi molecolare, la conferma del tipo di carbapenemasi (KPC, VIM, NDM, OXA-48, IMP). Sarebbe auspicabile che anche gli ospedali, si dotassero dei test rapidi immunocromatografici (fenotipici) che hanno efficienza pari ai metodi molecolari, ma costi inferiori.

I Laboratori di Microbiologia contribuiscono alla sorveglianza epidemiologica, trasmettendo periodicamente i dati della sorveglianza microbiologica dei germi sentinella ed il loro profilo di sensibilità antibiotica ed allertando, tempestivamente, nell'ipotesi di infezioni facilmente diffusibili o di cluster epidemici.

3. PARTE SISTEMICA

In questa sezione sono indicati gli orientamenti terapeutici per il trattamento antibiotico empirico, quando non praticabile quello mirato o in attesa delle prove di sensibilità in vitro, che non prevedranno utilizzi off-label degli antibiotici, per i quali si rimanda, invece, alla normativa generale vigente per i farmaci della classe ATC J01 (Legge n. 648 del 23/12/1996) nonché ad eventuali percorsi o raccomandazioni aziendali.

Rimane inteso che tali linee di indirizzo sono puramente indicative poiché scaturite dal contesto epidemiologico regionale complessivo; ogni Azienda Ospedaliera potrà apportare pertinenti modifiche, se la specifica epidemiologia dovesse differenziarsi in maniera sensibile dal contesto regionale.

È prevista una revisione annuale di tali linee di indirizzo, in considerazione dei rapidi cambiamenti epidemiologici in ambito di infezioni da microrganismi multi-resistenti, correlate all'assistenza.

Per ciò che riguarda specifiche molecole, quali ad esempio ceftazidime/avibactam, ceftolozano/tazobactam, ceftarolina, daptomicina, tigeciclina, si sottolinea la necessità che sia l'infettivologo, peraltro non presente in tutti i presidi ospedalieri o, più in generale, l'esperto in terapia antibiotica ad avere il ruolo esclusivo nel porre indicazione clinica al loro utilizzo. Considerato l'impatto delle infezioni in UO quali Ematologia e UTI e, inoltre, il numero prevalente di DRG infettivi nelle UO di Medicina Interna e Geriatria, è ragionevole ritenere che i medici di queste UO abbiano facoltà di prescrivere gli antibiotici e, laddove possibile, avvalersi della condivisione con gli infettivologi.

Per quanto riguarda il trattamento delle singole infezioni, un adeguato approfondimento non può prescindere dalla consultazione di linee guida e linee di consenso nazionali ed internazionali.

Come si rileverà, le cefalosporine di terza generazione ed i fluorochinoloni, principali responsabili dell'emergenza di AMR, poiché ampiamente ed inappropriatamente utilizzati in comunità, vengono inseriti come alternative da utilizzare solo per allergie, intolleranze o indisponibilità.

3.1 INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI

Per infezioni addominali si intendono le seguenti condizioni patologiche: infezioni dei singoli organi (appendicite, colecistite) che possono essere complicate o meno da peritonite, anche in assenza di perforazione.

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.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|---|--|--|------------------|
| APPENDICITE Intervento chirurgico raccomandato | Amoxicillina/Ac. clavulanico | 2.2 g ogni 6 ore e.v. | 7 giorni |
| | Ampicillina/Sulbactam | 3 gr ogni 6 ore e.v. | |
| | <i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Metronidazolo | 400 mg ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 8 ore e.v. | |
| | <i>de-escalation</i> appena possibile a Amoxicillina/Ac. Clavulanico | 1 gr ogni 6-8 ore os | |
| COLECISTITE E COLANGITE Intervento chirurgico raccomandato Con sepsi severa | Piperacillina/Tazobactam | 4.5 g ogni 6 ore e.v. | 7 giorni |
| | oppure Cefepime + Metronidazolo + Gentamicina o Amikacina | 2 g ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. 3 mg/Kg/die e.v. 15 mg/Kg/die e.v. | |
| | <i>de-escalation</i> appena possibile a Amoxicillina/Ac. clavulanico | 1 gr ogni 6-8 ore os | |
| | | | |
| Recente intervento vie biliari, immunocompromessi | Piperacillina/Tazobactam | 4.5 g ogni 6 ore e.v. | 14 giorni |
| | Oppure Cefepime + Metronidazolo + Gentamicina o Amikacina | 2 g ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. 3 mg/Kg/die e.v. 15 mg/Kg/die e.v. | |

| | | | |
|----------------------|---|--|---|
| | <p>Oppure Ceftolozano/Tazobactam* + Metronidazolo</p> <p><i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Gentamicina o Amikacina + Vancomicina</p> | <p>1.5 g ogni 8 ore 500 mg ogni 6-8 ore</p> <p>400 mg ogni 8 ore e.v. 3 mg/Kg/die e.v. 15 mg/Kg/die e.v. 15 mg/Kg ogni 12 ore e.v. dopo carico di 25 mg/Kg</p> | |
| | <p>Oppure Tigeciclina</p> <p>(questo farmaco non deve essere impiegato in caso di sepsi grave o shock e con procalcitonina elevata)</p> | <p>50 mg ogni 12 ore e.v. dopo dose carico di 100 mg</p> | |
| DIVERTICOLITE | <p>Ampicillina/Sulbactam + Metronidazolo</p> <p><i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Metronidazolo</p> <p><i>de-escalation</i> appena possibile a Amoxicillina/Ac. Clavulanico</p> | <p>3 gr ogni 6 ore e.v. 500 mg ogni 8 ore e.v.</p> <p>400 mg ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. 1 gr ogni 6-8 ore os</p> | <p>7 giorni con intervento chirurgico 10 giorni senza intervento chirurgico</p> |
| PANCREATITE | Piperacillina/Tazobactam | 4.5 g ogni 6 ore e.v. | |

| | | | |
|--|--|--|---------------------|
| Considerare infette tutte le pancreatiti con evidenza di gas o con drenaggio colturale positivo | oppure Cefepime + Metronidazolo | 2 g ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. | 10-15 giorni |
| | <i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Metronidazolo | 400 mg ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. | |
| | oppure Ceftolozano/Tazobactam* + Metronidazolo | 1,5 g ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. | |
| | N.B. Dosare mannano e beta D-glucano (l'eziologia potrebbe essere fungina); valutare se associare terapia antifungina (attenzione a Candide resistenti al Fluconazolo) | | |
| PERITONITE PRIMARIA Es. Peritonite batterica spontanea del paziente cirrotico In caso di sospetta eziologia da Gram + o da funghi | Piperacillina/Tazobactam | 4.5 g ogni 8 ore e.v. | 7-10 giorni |
| | oppure Ceftolozano/Tazobactam* + Tigeciclina | 1,5 g ogni 8 ore e.v. 100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore | |
| | oppure Meropenem + Vancomicina (Daptomicina nel cirrotico per evitare nefrotossicità da Vancomicina) + Fluconazolo/Echinocandina (considerare Candida resistente al Fluconazolo) | 1 g ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. 8-10 mg/Kg ogni 24 ore e.v. | |
| | <i>De-escalation</i> appena possibile ad Amoxicillina/Ac. Clavulanico | 1 gr ogni 6-8 ore os | |
| | <i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Metronidazolo | 400 mg ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. | |
| | | | |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | Switch a terapia orale appena possibile | | |
| PERITONITE SECONDARIA COMUNITARIA | Ampicillina/Sulbactam o Tigeciclina | 3 g ogni 6 ore e.v. 100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore | 7 giorni con intervento chirurgico; senza intervento valutare clinicamente la durata |
| | oppure Amoxicillina/Ac. Clavulanico | 2.2 g ogni 8 ore e.v. | |
| | <i>In caso di allergia betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Metronidazolo | 400 mg ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. | |
| | <i>De-escalation</i> appena possibile ad Amoxicillina/Ac. Clavulanico | 1 gr ogni 6-8 ore os | |
| PERITONITE SECONDARIA OSPEDALIERA | Piperacillina/Tazobactam | 4.5 g ogni 8 ore | 7 giorni o guidata dalla PCT |
| | oppure Ceftolozano/Tazobactam* + Metronidazolo ± Gentamicina o Amikacina | 1.5 ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore 3 mg/Kg/die 15 mg/Kg/die | |
| | oppure Tigeciclina + Metronidazolo | 100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore 500 mg ogni 6 ore e.v. | |
| | oppure Meropenem + Gentamicina o Amikacina + Echinocandina (soprattutto se candida score elevato) <i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> | 1 g ogni 8 ore e.v. 3 mg/Kg/ die 15 mg/Kg/die | |

| | | | |
|--|--|--|----------------------------------|
| | <p>Ciprofloxacina o Tigeciclina*</p> <p><i>(se presente alta prevalenza di Chinolone-resistenti)</i></p> <p>+</p> <p>Metronidazolo</p> <p><i>De-escalation</i> appena possibile con intervento chirurgico e terapia mirata</p> | <p>400 mg ogni 8 ore e.v.</p> <p>100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore</p> <p>500 mg ogni 8 ore e.v.</p> | |
| <p>PERITONITE TERZIARIA: non risolta dalla chirurgia</p> | <p>Piperacillina/Tazobactam + Tigeciclina</p> | <p>4.5 g ogni 6 ore e.v.</p> <p>100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore</p> | <p>Secondo andamento clinico</p> |
| | <p>oppure Ceftolozano/Tazobactam* o Ceftazidima/Avibactam* + Metronidazolo + Gentamicina o Amikacina</p> | <p>1.5 g ogni 8 ore 2.5 g ogni 8 ore</p> <p>500 mg ogni 6 ore</p> <p>3 mg/Kg/die 15 mg/Kg/die</p> | |
| | <p>oppure Meropenem + Gentamicina o Amikacina + Echinocandina</p> | <p>1 g ogni 8 ore</p> <p>3 mg/Kg/die 15 mg/Kg/die</p> | |
| <p>In caso di colonizzazione da KPC trattare la peritonite con terapia mirata a quest'ultima</p> | <p>Ceftazidima/Avibactam* + Gentamicina + Metronidazolo</p> | <p>2.5 g ogni 8 ore e.v.</p> <p>3 mg/Kg/die e.v.</p> <p>500 mg ogni 6 ore</p> | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | oppure Colistina* + Tigeciclina + Meropenem | 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo carico 9 MU e.v. 100 mg ogni 12 ore e.v. 2 g ogni 8 ore e.v. | |
| In caso di colonizzazione da <i>A. Baumannii</i> trattare la peritonite con terapia mirata a quest'ultimo | Colistina* + Tigeciclina + Ampicillina/Sulbactam Oppure Ceftazidime/Avibactam* + Colistina* (N.B. il 60% dei ceppi di Acibau sono sensibili) | 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo carico 9 MU e.v. 100 mg ogni 12 ore e.v. 3 g ogni 8 ore e.v. 2.5 g ogni 8 ore e.v. 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo carico 9 MU e.v. 100 mg ogni 12 ore e.v. | |
| In caso di colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i> trattare la peritonite con terapia mirata a quest'ultimo | Ceftolozano/Tazobactam* + Amikacina <i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Metronidazolo oppure Tigeciclina* (in assenza di Pseudomonas) + Metronidazolo | 1.5 g ogni 8 ore ev. 15 mg/Kg/die 400 mg ogni 8 ore e.v. 500 mg ogni 6 ore e.v. 50 mg ogni 12 ore dopo dose carico 100 mg 500 mg ogni 6 ore e.v. | |

* Si consiglia l'uso di questi farmaci sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.

3.2 INFEZIONI VIE URINARIE (IVU)

Nelle Infezioni delle vie urinarie, bisogna tenere in considerazione la sede dell'infezione, la gravità, eventuali co-morbidità e fattori di rischio, evidenze microbiologiche territoriali e ospedaliere.

Dal punto di vista anatomico distinguiamo: uretrite, cistite, pielonefrite, urosepsi.

Dal punto di vista eziologico si tratta solitamente di enterobatteri frequentemente resistenti alle betalattamine ed ai fluorochinoloni o di enterococchi. Alla luce di quest'ultima affermazione l'impiego di cefalosporine di III generazione e fluorochinoloni deve essere, ancora una volta, limitato.

Per il trattamento della batteriuria asintomatica devono essere trattate solo quelle in gravidanza, in caso di manovre urologiche e nei due mesi successivi al trapianto di rene.

Ai fini della scelta della strategia antibiotica è necessario classificarle in complicate e non complicate.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|--|---|---|--|
| BATTERIURIA ASINTOMATICA: negli anziani e nei portatori di catetere non è richiesta una terapia di routine, eccetto che nel neutropenico e nel trapiantato di rene, in cui si impiegano gli stessi protocolli dei pazienti sintomatici | GRAVIDANZA Nitrofurantoina oppure | 100 mg ogni 12 ore per os | 7-10 giorni |
| | Amoxicillina/ac. Clavulanico oppure | 1 gr ogni 8 ore per os | 7-10 giorni |
| | Fosfomicina oppure | 3 gr per os | Mono - somministrazione |
| | Cefixima | 400 mg/die per os | 7-10 giorni |
| CISTITE SEMPLICE: meno di due episodi in sei mesi e meno di 3 in un anno | Fosfomicina oppure | 3 g | Mono - somministrazione |
| | Nitrofurantoina | 100 mg ogni 12 ore per os | 5 giorni |
| | oppure TMP/SMX | 160 mg/800 mg ogni 12 ore | 3 giorni |
| Cistite ricorrente della donna: | Fosfomicina | 3 gr per os | ogni 10 giorni |
| Cistite post-coitale | Nitrofurantoina | 100 mg | Mono - somministrazione |
| IVU IN PORTATORE DI CATETERE: Con sepsi: | Piperacilina/Tazobactam | 4.5 g ogni 8 ore e.v. | 7-10 giorni (urinocoltura da catetere e sua sostituzione) |
| | oppure Cefepime + Gentamicina o Amikacina | 2 g ogni 8 ore e.v. 3 mg/kg/die e.v. 15 mg/Kg/die e.v. | |
| | <i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Gentamicina o Amikacina | 400 mg ogni 8 ore e.v. + 3 mg/kg/die e.v. 15 mg/Kg/die e.v. | |
| | | | |
| PIELONEFRITE: forme lievi/moderate e non a rischio di MDR | Amoxicillina/Ac. Clavulanico + Gentamicina o | 1 gr ogni 8 ore os + 3 mg/kg/die e.v. | 10 giorni |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | <p>Amikacina</p> <p><i>In caso di allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina + Gentamicina o Amikacina</p> <p>Tener conto, nell'uso dei chinoloni, della elevata percentuale di resistenza tra i germi comunitari e quindi la possibilità che non vi sia risposta clinica</p> | <p>15 mg/Kg/die e.v.</p> <p>500 mg ogni 8 ore os</p> <p>3 mg/kg/die e.v.</p> <p>15 mg/Kg/die</p> | |
| <p>PIELONEFRITE: forme gravi nosocomiali e complicate da ascessi (urinocoltura, emocoltura, PCT. De-escalation appena acquisito esito colture)</p> <p>In assenza di fattori di rischio per MDR:</p> | <p>Piperacillina/Tazobactam o Ceftolozano/Tazobactam* o Ceftazidima/Avibactam*</p> <p>Amoxicillina/Ac. Clavulanico + Gentamicina</p> | <p>4.5 g ogni 6 ore e.v. 1.5 ogni 8 ore e.v. 2.5 g ogni 8 ore e.v.</p> <p>2.2 g ogni 8 ore e.v. 5 mg/Kg/die e.v.</p> | |
| <p>In presenza di fattori di rischio per MDR:</p> | <p>Piperacillina/Tazobactam o Ceftolozano/Tazobactam* o Ceftazidima/Avibactam*</p> <p>oppure</p> <p>Ertapenem o Meropenem o Imipenem + Gentamicina o Amikacina</p> | <p>4.5 g ogni 8 ore 1.5 ogni 8 ore e.v. 2.5 g ogni 8 ore e.v.</p> <p>1 g/die e.v.</p> <p>1 g ogni 8 ore e.v.</p> <p>1 g ogni 8 ore e.v.</p> <p>3-5 mg/Kg/die e.v.</p> <p>15 mg/Kg/die e.v.</p> | |

| | | | |
|--|--|---|--|
| Paziente con nefrostomia, neovescica, cateteri ureterali, rischio per germi MDR come KPC, Pseudomonas, Acinetobacter baumannii | Ceftolozano/Tazobactam* o Ceftazidima/Avibactam* + Colistina o Ertapenem o Meropenem o Imipenem + Colistina + Gentamicina o Amikacina | 1.5 ogni 8 ore e.v. 2.5 g ogni 8 ore e.v. 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo dose carico di 9 MU* 1 g/die e.v. 1 g ogni 6 ore e.v. 1 g ogni 8 ore e.v. 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo dose carico di 9 MU* 3-5 mg/Kg/die e.v. 1.5 mg/Kg/die e.v. | 15 giorni (prolungare in caso di ascessi) |
| | In caso di allergia alle betalattamine: Colistina + Ciprofloxacina + Gentamicina o Amikacina | 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo dose carico di 9 MU* 400 mg ogni 8 ore os 3 mg/kg/die e.v. 15 mg/Kg/die e.v. | |
| PROSTATITE | Domiciliare: TMP/SMX o Claritromicina o Tetraciclina In caso di infezione resistente e sulla base dell'antibiogramma Ciprofloxacina o Prulifloxacina o Levofloxacina o Moxifloxacina | 160 mg/800 mg ogni 12 ore os 500 mg ogni 12 ore os 500 mg ogni 8 ore os 500 mg ogni 12 ore os 600 mg/die os 750 mg/die os 400 mg/die os | 14 giorni |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Paziente grave o dopo biopsia rettale (profilassi con chinolonico) e Pazienti a rischio di MDR: | Piperacillina/Tazobactam oppure Ceftolozano/Tazobactam* o Ertapenem o Meropenem o Imipenem + Gentamicina o Amikacina | 4.5 g ogni 8 ore e.v. 1.5 g ogni 8 ore e.v. 1 g/die e.v. 1 g ogni 6 ore e.v. 1 g ogni 8 ore e.v. 3-5 mg/Kg/die e.v. 15 mg/Kg/die e.v. | |
| | <i>Se allergia ai betalattamici:</i> Ciprofloxacina + Gentamicina o Amikacina + Colistina | 400 mg ogni 8 ore e.v. 3-5 mg/Kg/die e.v. 15 mg/Kg/die e.v. 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo dose carico di 9 MU* | |

**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 di altri clinici esperti di terapia antimicrobica.*

3.3 ENDOCARDITI INFETTIVE

L'endocardite infettiva (EI) è una patologia potenzialmente mortale, anche in corso di terapie ottimali, 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 può evitare la terapia empirica e, se il trattamento è già in corso, sospenderlo per 3-7 giorni al fine di ripetere le emocolture.

Nel paziente instabile, invece, è opportuno effettuare almeno 3 emocolture (ogni 10 minuti) prima di avviare la terapia empirica e controllare le emocolture ogni 48-72 ore chiedendo comunque parere cardiocirurgico.

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 valvola nativa (NVE: endocardite su valvola nativa) o una valvola protesica (PVE: endocardite su valvola protesica) 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 della batteriemia e dell'endocardite da *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina (MSSA) la somministrazione di Oxacillina è associata ad una minore mortalità rispetto ad altri antibiotici betalattamici, comprese le combinazioni di Amoxicillina-Acido clavulanico e Ampicillina-Sulbactam e i glicopeptidi come la Vancomicina.

Sono da preferire le associazioni di farmaci battericidi alla monoterapia.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|---|---|--|--|
| NVE | Ampicillina + Gentamicina | 12 gr/die infusione continua 3-5 mg/Kg/die e.v. (x 2 settimane) | 2-6 settimane per la NVE aggiungendo rifampicina nelle stafilococciche se sensibile all'antibiogramma |
| Sepsi e durata dei sintomi da meno di 30 giorni | Oxacillina + Ampicillina + Gentamicina | 16 gr/die infusione continua 3 gr ogni 6 ore 3-5 mg/Kg/die | |

- Per la NVE la terapia deve essere efficace su Stafilococchi, Streptococchi ed Enterococchi.
- Per le Endocarditi correlate all'assistenza la terapia deve essere efficace per Stafilococchi meticillino-resistenti, Enterococchi e Gram negativi appartenenti al gruppo HACHEK (*Haemophilus sp. Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae*). In caso di emocolture negative, la terapia va concordata con gli esperti in terapia antibiotica tenendo conto dell'andamento clinico della malattia.

Nelle NVE correlate all'assistenza in ospedali in cui vi è un tasso di MRSA>5% si può iniziare con vancomicina (**con monitoraggio terapeutico del farmaco TDM**) ed oxacillina e fare poi de-escalation dopo acquisizione dell'antibiogramma.

| | | | |
|---|---|---|--|
| PVE o device o impianto >12 mesi ed in caso di emocolture persistentemente negative | Daptomicina + Gentamicina + Rifampicina | 10 mg/Kg ogni 24 ore 3 mg/Kg/die (per 2 settimane) 600-900 mg/die e.v. o per os | |
| Nei tossicodipendenti | Daptomicina + Gentamicina + Ampicillina/sulbactam | 10 mg/Kg ogni 24 ore (per 6 settimane) 3 mg/Kg/die (per 2 settimane) 3 g ogni 6 ore | |

Controllare fattore reumatoide, procalcitonina (se elevata vi è rischio di embolizzazione), se emocolture persistono positive chiedere intervento ai cardiocirurghi.

NOTE SULLA PROFILASSI DELLE ENDOCARDITI 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 prollasso 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 cateteri venosi periferici rispetto ai cateteri venosi centrali, 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.

La profilassi deve essere somministrata 30-60 minuti prima della procedura anche se il paziente è già in trattamento con antibiotici.

| Procedure | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA |
|--|---|--|
| Odontoiatriche, tratto respiratorio ed esofago | Amoxicillina o Cefazolina <i>in caso di allergia ai betalattamici:</i> Clindamicina | 2 g per os 1 g i.m. o e.v. 600 mg per os o e.v. |
| Cute, strutture cutanee, tessuto muscolo scheletrico | Cefazolina o Clindamicina o Vancomicina | 1 g e.v. 600 mg os 1 g e.v. |
| Gastroenterologiche e genito-urinarie | In pazienti ad alto rischio: Ampicillina/Sulbactam + Gentamicina In pazienti a rischio moderato: Amoxicillina o Ampicillina/sulbactam <i>In caso di allergia ai betalattamici:</i> Vancomicina + Gentamicina | 3 g e.v. 1.5 mg/kg e.v. 2 g os 3 g e.v. 1 g e.v. 1.5 mg/kg e.v. |

3.4 POLMONITI

NOSOCOMIALI

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

Le polmoniti correlate all’assistenza (HCAP- Health Care Associated Pneumonia) insorgono in pazienti con un alto livello di assistenza sanitaria in termini di ricoveri, soggiorni in RSA, dialisi, medicazioni di ferite, chemioterapie.

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:

- E. coli, H. influenzae, P. aeruginosa, K. pneumoniae, Acinetobacter spp., Enterobacter spp (Gram -);
 - S. aureus (frequenti sono i ceppi meticillino-resistenti – MRSA) (Gram +).
- L'eziologia polimicrobica è frequente nelle VAP.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|--|---|--|--------------------|
| <p>HAP</p> <p>Paziente instabile o con fattori di rischio per MDR Gram negativi</p> <p>Paziente con rischio di MRSA: terapia antibiotica e.v. nei precedenti 90 giorni, colonizzazione nota, dimissioni e riammissioni frequenti negli ultimi sei mesi, provenienza da RSA, lungodegenze, altri ospedali, dializzati e diabetici</p> <p>Paziente con rischio di Pseudomonas: bronchiectasie o fibrosi cistica, terapie antibiotiche e.v. negli ultimi 90 giorni, recente ospedalizzazione</p> | <p>Piperacillina/tazobactam o Ceftazidima/Avibactam* o Ceftolozano/Tazobactam* ± Linezolid o Vancomicina</p> | <p>4.5 g ogni 8 ore e.v. 2.5 g ogni 8 ore e.v. 3 g ogni 8 ore e.v.</p> <p>600 mg ogni 12 ore e.v.</p> <p>15 mg/Kg ogni 12 ore e.v. dopo carico 25 mg/kg e.v.</p> | 7-10 giorni |
| | <p><i>Se allergia alle betalattamine:</i> Ciprofloxacina o Levofloxacina +/- Linezolid o Vancomicina +/- Gentamicina</p> <p>N.B.: richiedere PCT e se elevata la durata deve essere PCT guidata; richiedere colturale su aspirato naso-tracheale o BAL e test molecolari per germi respiratori; se viene isolato un germe non MDR effettuare <i>de-escalation</i></p> | <p>400 mg ogni 8 ore e.v.</p> <p>750 mg ogni 24 ore e.v.</p> <p>600 mg ogni 12 ore e.v.</p> <p>15 mg/Kg ogni 12 ore e.v. dopo carico 25 mg/kg e.v. 5 mg/Kg ogni 24 ore e.v.</p> | |
| HACP | <p>Piperacillina/Tazobactam o Meropenem + Linezolid</p> | <p>4.5 g ogni 6 ore e.v.</p> <p>1 gr ogni 6 ore e.v.</p> <p>600 mg ogni 12 ore e.v.</p> | |

| | | | |
|--|---|---|--|
| VAP Paziente instabile o con fattori di rischio per MDR Gram negativi Paziente con rischio per Pseudomonas aeruginosa | Piperacillina/tazobactam o Cefepime o Ceftazidima/Avibactam* o Ceftolozano/Tazobactam* ± Amikacina | 4.5 g ogni 8 ore e.v. 2 g ogni 8 ore e.v. 2.5 g ogni 8 ore e.v. 3 g ogni 8 ore e.v. 15 mg/Kh ogni 24 ore e.v. | |
| Paziente con rischio per MRSA | Aggiungere Linezolid o Vancomicina | 600 mg ogni 12 ore e.v. 15 mg/Kg ogni 12 ore e.v. dopo carico 25 mg/kg e.v. | |
| Paziente colonizzato da KPC | Ceftazidima/Avibactam + Colistina o Fosfomicina ± Gentamicina | 2.5 g ogni 8 ore e.v. 4.5 MU ogni 12 ore preceduta da dose di carico di 9 MU e.v. 4 g ogni 6 ore e.v. 5 mg/Kg ogni 24 ore | |
| Paziente colonizzato da Acibau XDR | Ceftazidima/Avibactam + Colistina + Rifampicina o + Fosfomicina | 2.5 g ogni 8 ore e.v. 4.5 MU ogni 12 ore preceduta da dose di carico di 9 MU e.v. 600 mg ogni 24 ore e.v. 4 g ogni 6 ore e.v. | |

***Ceftolozano/Tazobactam: recentemente inserita in scheda tecnica indicazione per HAP e VAP**

COMUNITARIE

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 sopracitati, 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 della terapia antibiotica empirica ragionata iniziale.

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.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|---|---|---|--|
| CAP: CURB65 <1 Senza co-morbilità | Amoxicillina + Doxiciclina o Claritromicina | 1 g ogni 8 ore os 100 mg ogni 12 ore os 500 mg ogni 12 ore os | 5-7 giorni |
| Con comorbilità (BPCO) e condizione di rischio per Gram negativi | Amoxicillina/Ac. Clavulanico o Ceftarolina + Azitromicina | 1 g ogni 8 ore os 600 mg ogni 12 ore e.v. 500 mg ogni 24 ore os | |
| Se allergia alle betalattamine: | Doxiciclina | 100 mg ogni 12 ore os | |
| In caso di Legionella o Micoplasma 10-14 giorni In caso di Legionella sospendere il betalattamico (preferire al macrolide, la levofloxacina alla dose di 750 mg/die e.v.) Se vi è emoftoe screenare per TB Ricovero se paziente con ascesso odontogeno o tossicodipendente | | | |
| CAP: CURB65>1 Senza co-morbilità | Ampicillina/sulbactam o Amoxicilina/Ac. Clavulanico +/- Claritromicina o Azitromicina | 3 g ogni 6 ore e.v. 2.2 g ogni 6 ore e.v. 500 mg ogni 12 ore e.v 500 mg ogni 24 ore e.v. | 5-7 giorni; switch a terapia orale appena migliora la situazione clinica |
| Durante l'epidemia influenzale considerare il rischio di S aureus; se rischio di MRSA | Ceftarolina o Linezolid | 600 mg ogni 12 ore e.v. 600 mg ogni 12 ore e.v. | |
| | <i>Se allergia alle betalattamine</i> Levofloxacina o Moxifloxacina o Azitromicina | 750 mg ogni 24 ore e.v. 400 mg ogni 24 ore e.v. 500 mg ogni 24 ore e.v. | |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | o Claritromicina | 500 mg ogni 12 ore e.v. | |
| <p>N:B: nei pazienti ricoverati richiedere PCT, antigeni urinari per Legionella e Pneumococco, emocoltura, colturale dell'espettorato, test molecolari per germi respiratori. Sospettare ascesso polmonare nel paziente con ascesso dentario ed effettuare TAC; nei tossicodipendenti con sospetta endocardite da MSSA, Ceftriaxone 2 gr ogni 24 ore e.v.; screening per TB in presenza di emoftoe; sorvegliare funzione renale se si impiega Vancomicina.</p> | | | |
| <p>Con fattori di rischio: BPCO grave e/o bronchiectasie, recente terapia antibiotica, recente ricovero, immunodepresso</p> <p>Rischio per Gram neg MDR</p> | <p>Piperacillina/tazobactam + Azitromicina</p> | <p>4.5 g ogni 6 ore e.v. 500 mg ogni 24 ore e.v.</p> | |
| Rischio per MRSA | <p>Aggiungere Linezolid</p> | 600 mg ogni 12 ore e.v. | |
| | <p><i>Se allergia alle betalattamine</i></p> <p>Levofloxacina o Moxifloxacina + Linezolid o Vancomicina</p> | <p>750 mg ogni 24 ore e.v. 400 mg ogni 24 ore e.v. 600 mg ogni 12 ore e.v. 15 mg/Kg ogni 12 ore e.v. dopo carico di 25 mg/Kg e.v.</p> | |

3.5 SEPSI

PAZIENTE NON NEUTROPENICO E SHOCK SETTICO

La sepsi è una grave disfunzione d'organo potenzialmente letale causata da un'alterata risposta dell'ospite ad un'infezione. 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 documentata 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 somministrare 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 raccomandata la valutazione da parte dei clinici di area critica riguardo l'eventuale correzione dell'ipoperfusione 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 le colture da sedi potenzialmente infette (urinocoltura, liquor, secrezioni respiratorie, secrezioni ferite chirurgiche, altro). In pazienti con catetere venoso centrale, si deve effettuare almeno una emocoltura dal catetere centrale e un'altra da vena periferica. Le colture devono essere effettuate prima dell'inizio della terapia antibiotica che comunque non deve essere ritardata.

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 raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Calabria.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|---|--|---|---------------|
| SEPSI E SHOCK SETTICO Sepsi acquisita in comunità o in ospedale da <2giorni | Ampicillina/Sulbactam o Amoxicilina/Ac. Clavulanico + Gentamicina o Amikacina In caso di allergia ai betalattamici Levofloxacina + Gentamicina o Amikacina | 3 g ogni 8 ore e.v. 2.2 g ogni 8 ore e.v. 3 mg/Kg/die 15 mg/die e.v. 750 mg/die e.v. 3 mg/Kg/die 15 mg/die e.v. | |
| Sepsi da pratiche assistenziali e Sepsi grave/shock settico | Piperacillina/tazobactam e.v. o Meropenem + | 4.5 g e.v. in 2 ore poi 16/2 g infusione continua 1 g (infusione di 6 ore) ogni 6 ore | |

| | | | |
|---|---|---|--|
| | Linezolid (se coinvolgimento polmonare) o Daptomicina + Gentamicina o Amikacina | 600 mg e.v. ogni 12 10 mg/Kg e.v. ogni 24 ore 3-5 mg/Kg e.v. ogni 24 ore 15 mg/Kg e.v. ogni 24 ore | |
| Se vi è rischio di infezioni da MDR: <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemasi-produttrice</i> (KPC) | Ceftazidima/Avibactam + Colistina ± Fosfomicina + Daptomicina | 2.5 g ogni 8 ore e.v. 4.5 MU ogni 12 ore dopo carico di 9 MU 4 g ogni 6 ore 10 mg/Kg/die e.v. | |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | Colistina + Meropenem + Ampicillina/Sulbactam +/- Rifampicina | 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo carico di 9 MU 2 g ogni 8 ore e.v. 3 g ogni 6 ore e.v. 600-900 mg/die e.v | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa produttore di metallo-enzimi</i> | Meropenem + Colistina + Rifampicina | 2 g ogni 8 ore e.v. 4.5 MU ogni 12 ore e.v. dopo carico di 9 MU 600-900 mg/die e.v. | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa non produttore di metallo-enzimi</i> | Meropenem + Amikacina | 2 g ogni 8 ore e.v. 15 mg/die e.v. | |

E' utile, in alcune situazioni di multi-resistenza, effettuare un test di sinergismo in vitro; il paziente con sepsi colonizzato da KPC deve essere trattato per KPC.

N.B. Nel paziente critico aggiungere Echinocandina* se vi è rischio di candidiasi invasiva (considerare Amfotericina B liposomiale* in caso di resistenza alle Echinocandine).

Nelle infezioni da P aeruginosa è efficace ceftolozano/tazobactam , ma per la sepsi non è ancora previsto il suo impiego in scheda tecnica.

In caso di produttori di metallobetalattamasi, alcuni protocolli prevedono associazione di Aztreonam (non disponibile in Italia) e Avibactam/ceftazidima (non disponibile la formulazione di solo avibactam)

* Si consiglia l'uso di questi farmaci 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.

3.6 INFEZIONI OSTEOARTICOLARI

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).

Esami diagnostici:

- esame neurologico;
- emocolture;
- RM rachide con mezzo di contrasto (se negativa/dubbia/controindicazioni effettuare 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.

Per 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, è necessario effettuare una 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).

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|--|---|--|--|
| Se il paziente è settico, instabile emodinamicamente o con sintomi neurologici, iniziare terapia empirica vs stafilococchi (anche MRSA), streptococchi e Gram - | Teicoplanina + | 10-12 mg/Kg/die dopo dose carico 10 mg/kg ogni 8 ore e.v. | 6-12 settimane, in base alla clinica e all'andamento dei marcatori biochimici |
| | Cefepime | 2 g ogni 8 ore e.v. | |
| | In caso di allergia ai betalattamici: + Levofloxacin o Ciprofloxacina | 750 mg/die 500 mg ogni 12 ore | |
| Se il paziente è stabile, attendere esame microbiologico (biopsia o emocoltura) per impostare la terapia mirata N.B. La daptomicina si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento delle infezioni osteoarticolari (8-10 mg/kg/die e.v.), ma il suo impiego non è in scheda tecnica | | | |

OSTEOMIELITI

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

È 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*. È necessario effettuare esame colturale su biopsia ossea, Rx o RMN.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|------------------|--|---|---------------|
| Acuta | Ampicillina/sulbactam o Amoxicillina/clavulanato + Teicoplanina + Rifampicina | 3 g ogni 8 ore e.v. 2,2 g ogni 8 ore e.v. 10-12 mg/Kg die dopo dose carico 10 mg/kg ogni 8 ore e.v. 600-900 mg die in 2 dosi refratte | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Se necessaria terapia empirica, in caso di frattura esposta | Ampicillina/sulbactam o Piperacillina/tazobactam | 3 g ogni 8 ore e.v. 4.5 g ogni 6 ore e.v. | |
| Cronica Terapia antibiotica mirata in base all'isolato microbiologico | Effettuare de-escalation appena possibile: Sulfametossazolo/trimetoprim + Rifampicina | 160/800 mg per os ogni 12 ore, 600 mg/die | 6 settimane di terapia antibiotica in caso associata toilette chirurgica, altrimenti terapia prolungata. |
| N.B. La daptomicina si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento delle infezioni osteoarticolari (8-10 mg/kg/die e.v.), ma il suo impiego non è in scheda tecnica | | | |

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:

- 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.

Eziologia:

- 80% Gram+, *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; associare, eventualmente, 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).

Schema terapeutico

Trattamento diverso a seconda dell'epoca di infezione:

| |
|--|
| <p>infezioni precoci</p> <p>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 più terapia antibiotica mirata sul microorganismo</p> |
| <p>infezioni tardive</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.</p> |

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|---|----------------------------------|--|--|
| In condizioni di sepsi o shock settico, è indicata una terapia antibiotica empirica (endovenosa) | Rifampicina + Teicoplanina | 600-900mg per os 2 volte al giorno 10-12 mg/Kg die dopo dose carico 10 mg/kg ogni 8 ore | <u><i>Staphylococcus aureus:</i></u> 2-6 sett ev (con Rifampicina) seguita da terapia orale (contenente Rifampicina + SMX/TMP, oppure Rifampicina + Doxiciclina) per un totale di 3 mesi nelle protesi di anca o 6 mesi nelle protesi di gomito, spalla e ginocchio. - altri microrganismi: 4-6 settimane di terapia mirata ev o per os; potrebbe essere necessaria terapia mirata con farmaci attivi sul biofilm (Rifampicina, Tetracicline) |
| N.B. La daptomicina si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento delle infezioni osteoarticolari (8-10 mg/kg/die e.v.), ma il suo impiego non è in scheda tecnica | | | |

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 raccomandazioni generali che tengono conto degli elevati livelli di resistenza ai predetti principi attivi, attualmente rilevabili in Calabria.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|------------------|---------------------------------|------------------|---------------|
|------------------|---------------------------------|------------------|---------------|

| | | | |
|---|---|--|--|
| Drenaggio chirurgico + Terapia endovenosa | Cefepime + | 2 g ogni 8 ore e.v. | 2-4 settimane secondo giudizio clinico; potrebbe essere utile utilizzare farmaci attivi su <i>Staphylococcus aureus</i> MR e sul biofilm. |
| | Teicoplanina | 10-12 mg/Kg die dopo dose carico 10 mg/kg ogni 8 ore | |
| In caso di stafilococchi meticillino-sensibili | Oxacillina ± | 2-3 g ogni 6 ore | |
| | Rifampicina | 600-900 mg per os 2 volte al giorno | |
| | In caso di allergia ai betalattamici: Teicoplanina | 10-12 mg/Kg die dopo dose carico 10 mg/kg ogni 8 ore | |
| | Levofloxacin Ciprofloxacina SMX/TMP | 750 mg/die 500 mg ogni 12 ore 800/160 mg per os ogni 8 ore | |

3.7 INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI

Si definisce “infezione acuta batterica di cute e tessuti molli” un’infezione batterica 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).

In presenza di fattori di rischio per MRSA, la terapia antibiotica empirica dovrebbe includere una molecola attiva nei confronti dello *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 culturali. Per la diagnostica di laboratorio è necessario inviare campioni di tessuto (non 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. È inoltre necessario 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.

| | | | |
|--|---|--|--|
| Rischio MRSA Terapia Orale | Clindamicina o Doxiciclina o TMP/SMX + | 300 mg ogni 8 ore 100 mg ogni 12 ore 160/800 ogni 8 ore | Ferita chirurgica non complicata: 5-7 giorni; Ferita chirurgica complicata: 10-14 giorni. |
| In alternativa terapia endovenosa | Rifampicina Linezolid* o Tedizolid Ceftarolina* o Tigeciclina* o Daptomicina* o Dalbavancina * | 600-900 mg per os 2 volte al giorno 600 mg ogni 12 ore 200 mg ogni 24 ore 600 mg ogni 12 ore 50 mg ogni 12 ore dopo dose carico di 100 mg 8 mg/kg die e.v. 1g 1° giorno - 500 mg 8° giorno | |
| FASCITE NECROTIZZANTE | Ampicillina/Sulbactam + | 3 g e.v. ogni 6 ore | |
| In alternativa | Clindamicina Piperacillina/Tazobactam + | 600 mg e.v. ogni 8 ore 4.5 g e.v. ogni 6 ore | |
| | Clindamicina o Linezolid* | 600 mg ogni 8 ore 600 mg ogni 12 ore | |
| Rischio MRSA | Linezolid* o Ceftarolina* o Tigeciclina* In caso di allergia ai betalattamici Moxifloxacina o Levofloxacina o Clindamicina o Doxiciclina o TMP/SMX + | 600 mg ogni 12 ore 600 mg ogni 12 ore 50 mg ogni 12 ore dopo dose di carico di 100 mg 400 mg die 750 mg die 300 mg ogni 8 ore 100 mg ogni 12 ore 160/800 mg ogni 8 ore 600-900 mg e,v uid 600 mg ogni 12 ore | |
| N.B.: Considerare l'associazione con Echinocandine (micafungina, anidulafungina e caspofungina) | | | |

*si consiglia l'uso di questi farmaci 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.

3.8 INFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

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 un'evoluzione rapidamente fatale. L'esordio è, solitamente, improvviso, con febbre elevata, cefalea e vomito, sintomi legati all'irritazione meningeale 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 sia 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.

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

I pazienti con sepsi da germi capsulati si riconoscono per la presenza di porpora fulminante.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|--|---|--|--------|
| Meningite a liquor torbido Sospetta batterica | Ceftriaxone + Ampicillina | 2 g ogni 12 ore e.v. 3 g ogni 6 ore e.v. | |
| Se rischio di Listeria | Ampicillina + Gentamicina o Rifampicina | 3 g ogni 6 ore e.v. 5 mg/Kg ogni 24 ore e.v. 600-900 mg ogni 24 ore e.v. | |
| Se paziente immunodepresso o immunodefedato (es. etilista cronico) | Ceftriaxone + Meropenem | 2 g ogni 12 ore e.v. 2 gr ogni 8 ore e.v. | |

| | | | |
|---|---|---|--|
| | | | |
| Se paziente post-chirurgico (ORL o NCH), post-trauma, con infezione di shunt ventricolo-peritoneale | Meropenem + Linezolid | 2 g ogni 8 ore e.v. 600 mg ogni 12 ore e.v. | |
| Liquor limpido | Ceftriaxone + Aciclovir + Desametasone (da iniziare subito prima della somministrazione dell'antibiotico; sospendere in caso di diagnosi di Listeria) + Fluconazolo (nel paziente immunocompromesso) (in caso di criptococcosi, sostituire fluconazolo con amfotericina B liposomiale + Flucitosina) | 2 g ogni 12 ore e.v. 10 mg/Kg ogni 8 ore e.v. 10 mg ogni 6 ore x 4 giorni 400 mg ogni 12 ore | Da 7 giorni <i>(N. meningitidis, H. influenzae),</i> a 14 giorni per lo streptococco, a 21 giorni per Gram negativi e <i>L monocytogenes.</i> Oltre a ricercare virus, approfondire per <i>M tuberculosis</i>, VDRL, TPHA, beta-glucano ed antigene criptococcico. |
| Ascesso cerebrale primario | Ceftriaxone + Metronidazolo | 2 g ogni 12 ore e.v. 500 mg ogni 8 ore e.v. | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Ascesso cerebrale post-chirurgico (stafilococco, anaerobi) | Linezolid + Meropenem | 600 mg ogni 12 ore 2 g ogni 8 ore e.v. | |
| Ascesso cerebrale post-traumatico | Ceftriaxone + Vancomicina + Gentamicina o Linezolid + Metronidazolo | 2 g ogni 12 ore e.v. 15 mg/Kg ogni 12 ore dopo dose carico 25 mg/Kg e.v. 3-5 mg/Kg/die e.v. 600 mg ogni 12 ore e.v. 500 mg ogni 8 ore e.v. | 6-8 settimane con frequente controllo TC o RM |

3.9 INFEZIONI FEBBRILI NEL PAZIENTE NEUTROPENICO

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:

- 1) rilievo di catetere vescicale;
- 2) eseguire l'esame obiettivo (polmonare, gastrointestinale, di cute e tessuti molli, della regione perineale e dell'apparato genitourinario, dell'orofaringe, neurologico);
- 3) verificare la presenza di precedenti riscontri microbiologici;

4) 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, coprocoltura, tampone/biopsia lesioni cutanee);

5) Esame radiologico del torace.

È 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.

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|--|---|---|--|
| Pazienti a basso rischio: non segni di sepsi, stabilità emodinamica, assenza di disfunzione multiorgano, non leucemia acuta, assenza di catetere vescicale, assenza di infezione di cute e tessuti molli, assenza di colonizzazione di MDR | Piperacillina/tazobactam o Cefepime In caso di allergia ai betalattamici TMP/SMX | 4.5 g ogni 8 ore e.v. 2 g ogni 12 ore e.v. (infusione lenta) 240/1200 ogni 6-8 ore e.v. | 7-10 giorni PCT-guidati. Inutile attendere risoluzione della neutropenia per deciderne la sospensione; non impiegare fluconazolo se già utilizzato in profilassi o in terapia recente; in assenza di isolato microbiologico la terapia proseguirà per 48 ore dopo la risoluzione della clinica; per la terapia nei colonizzati da KPC, Acibau, Pseae MDR rifarsi agli indirizzi riportati per le sepsi. |
| Pazienti ad alto rischio: infezione correlata all'assistenza, colonizzati da MDR, pregressa infezione da MDR, recenti o ripetuti ricoveri, recente terapia antibiotica ad ampio spettro | Meropenem o Ceftazidima/avibactam° + Amikacina + Echinocandina | 2 g ogni 8 ore e.v. 2,5 g ogni 8 ore e.v. 15 mg/Kg/die | |
| Pazienti con rischio aggiuntivo per infezione da Gram positivi (CVC) | Vancomicina | 15 mg/Kg ogni 12 ore e.v. dopo carico di 25 mg/Kg e.v. | |

3.10 INFEZIONE DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

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 in modo silente 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 (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.

Il test microbiologico di fine cura non deve essere effettuato.

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.

Recentemente si è reso disponibile un anticorpo monoclonale Bezlotoxumab che si lega alla tossina B del *C. difficile* per la prevenzione negli adulti ad alto rischio di recidiva di colite pseudomembranosa; esso deve essere somministrato per via endovenosa una sola volta durante il ciclo di terapia antibiotica per l'episodio in corso, alla dose di 10 mg/Kg di peso corporeo (flaconi da 40 ml contenenti 1.000 mg di Bezlotoxumab).

| INFEZIONE | ORIENTAMENTI TERAPEUTICI | POSOLOGIA | DURATA |
|--|--|---|------------------|
| Infezione lieve: GB <15.000 Creatinina <1,5 mg/dl Albumina > 3 g/dl | Vancomicina | 125 mg os ogni 6 ore | 10 giorni |
| Infezione moderata/grave: GB >15.000 Creatinina >1,5mg/dl Albumina > 3 g/dl | Vancomicina | 250 mg os ogni 6 ore | |
| Infezione grave complicata: Ipotensione, shock, ileo paralitico, megacolon, colite pseudomembranosa, sepsi grave | Vancomicina + Metronidazolo | 500 mg os ogni 6 ore 500 mg ev ogni 6 ore | |
| Recidiva (malattia non grave) Seconda o ulteriore recidiva Regime a scalare con Vancomicina | Vancomicina Vancomicina | 125 mg os ogni 6 ore 125 mg os ogni 6 ore 125 mg per os ogni 6 ore per 10 gg 125 mg per os ogni 12 ore per 1 settimana 125 mg per os ogni 24 ore per 1 settimana 125 mg per os ogni 2-3 giorni per 2-8 settimane | |

- Il paziente si definisce guarito se la diarrea è terminata da almeno 48 ore;
- Seconda scelta, come da indicazioni AIFA: Fidaxomicina 200 mg os ogni 12 ore 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.

4. FORMAZIONE E COMUNICAZIONE

La diffusione di conoscenze e di informazioni corrette è un presupposto essenziale per l'uso consapevole e appropriato degli antimicrobici. Migliorare la comprensione e la consapevolezza del fenomeno attraverso una comunicazione efficace e mirata è il primo dei cinque obiettivi del Piano d'Azione Globale sull'Antimicrobico-Resistenza dell'OMS. L'OMS sta, inoltre, coordinando la nuova campagna globale "Antibiotici: maneggiare con cura", che si pone l'obiettivo di incoraggiare l'adozione di buone pratiche nella popolazione, tra i decisori politici, gli operatori sanitari e quelli del settore veterinario e agricolo. Dal 2009, sul portale internet del Ministero della Salute, è stata istituita un'apposita sezione - "Antimicrobici e antimicrobico-resistenza" - che offre un approfondimento della tematica, allo scopo di aumentare la consapevolezza di tutti gli attori coinvolti, ovvero i operatori dell'area sanitaria, allevatori e pubblico in generale.

Le aree di competenza della formazione riguardano tutti gli ambiti della salute pubblica, sia umana che veterinaria. Le tematiche di maggiore interesse sono l'AMR, le ICA, l'uso corretto e prudente degli antibiotici in ambito umano e veterinario. Il Piano Regionale della Prevenzione 2014-2019, approvato con DCA 128 del 2018, comprende il programma 6 "Malattie Infettive e Vaccinazioni", all'interno del quale sono inseriti: il Progetto 9.10.1 "Sorveglianza delle Infezioni correlate all'assistenza" e il Progetto 9.11.1 "Monitoraggio dei consumi e piano regionale di comunicazione per l'utilizzo appropriato degli antibiotici"; entrambi i progetti prevedono attività formative/informative.

5. INDICATORI SUL CONSUMO DI ANTIBIOTICI

Annualmente saranno valutati gli indicatori previsti dal PNCAR

Indicatore: Riduzione >10% del consumo di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2020 vs 2016

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 abitanti-die.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >5% del consumo di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero nel 2020 vs 2016

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/100 giornate di degenza.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >10% del consumo territoriale di fluorochinoloni nel 2020 vs 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 abitanti-die.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >10% del consumo ospedaliero di fluorochinoloni nel 2020 vs 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in DDD/1000 giornate di degenza.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >30% del consumo di antibiotici (ATCvet group ESVAC) nel settore veterinario nel 2020 vs 2016

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in mg di sostanza attiva/kg biomassa/anno.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi } 2020 / \text{Consumi } 2016) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >30% del consumo di antibiotici (ATCvet group ESVAC protocol) nelle formulazioni farmaceutiche per via orale (premiscelate, polveri e soluzioni orali) nel settore veterinario nel 2020 vs 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in mg di sostanza attiva/kg biomassa/anno.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi 2020}/\text{Consumi 2016}) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione >10% del consumo dei Critically Important Antimicrobials (ATCvet group ESVAC protocol) nel settore veterinario nel 2020 rispetto al 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in mg di sostanza attiva/kg biomassa/anno.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi 2020}/\text{Consumi 2016}) - 1] * 100$.

Indicatore: Riduzione a livelli di 5 mg/PCU del consumo della colistina (ATCvet group ESVAC protocol) nel settore veterinario nel 2020 vs 2016.

Modalità di calcolo: I consumi vengono calcolati in mg di sostanza attiva/kg biomassa/anno.

Formula per calcolare l'indicatore: $[(\text{Consumi 2020}/\text{Consumi 2016}) - 1] * 100$.

6. CONCLUSIONI

L'emergenza rappresentata dalla resistenza microbica, che configura un preoccupante futuro in assenza di provvedimenti significativi, è stata sottolineata dal Piano Nazionale di Contrasto all'Antimicrobico-Resistenza 2017-2020.

Il ruolo dell'infettivologo, principalmente, ma dell'esperto in terapia anti-microbica più in generale, viene ribadito come centrale per l'uso appropriato degli antimicrobici. La complessità delle strategie antimicrobiche in questi ultimi decenni non può essere demandata ad altri se non a chi ha alta specializzazione nell'impiego degli anti-virali, anti-batterici, anti-micotici ed anti-parassitari. Il numero di molecole da conoscere è enorme; esse sono utilizzate frequentemente in associazione e hanno interazioni con le altre categorie farmacologiche, importanti ed a volte pericolose per la vita.

L'esperienza maturata in questo primo anno di attività del gruppo, incoraggia a sviluppare programmi di amministrazione antibiotica non soltanto nel contesto ospedaliero, ma anche in quello dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Libera Scelta.

L'obiettivo deve essere rappresentato da una svolta culturale nella ricerca costante dell'appropriatezza nell'uso di antibiotici, secondo un "approccio globale" ("One Health").

Nel nostro Paese, e la nostra Regione non fa eccezione, il 70% del commercio di antibiotici è dissipato per gli animali di allevamento con conseguenze tutt'altro che inerti sull'ambiente e sugli alimenti; l'approccio interdisciplinare, globale, ha come obiettivo finale quello della salute umana, passando attraverso la salute degli animali, la buona qualità degli alimenti e la salubrità dell'ambiente.

L'Italia, secondo dati dell'ECDC e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si trova in una posizione alta (superata solo da Belgio, Francia, Cipro, Romania e Grecia) nella "classifica" redatta, sia per consumo di antibiotici sia per percentuale di isolati di germi multi-resistenti agli antimicrobici comunemente impiegati. La Calabria si colloca nella media delle Regioni Italiane.

Le linee guida regionali hanno la finalità di diffondere gli obiettivi del PNCAR e, in particolare, di orientare le scelte antibiotiche nelle principali sindromi infettive, quando non sia temporaneamente o

definitivamente disponibile l'isolato microbiologico; di favorire il raggiungimento dell'obiettivo principale del Piano Nazionale nel ridurre la diffusione del fenomeno dell'antimicrobico-resistenza.

L'impiego inappropriato di antibiotici, oltre che esporre i soggetti a inutili rischi derivanti dai loro effetti collaterali, pone grandi problematiche di salute pubblica a causa del possibile sviluppo di resistenze.

Un uso prudente degli antibiotici e la promozione di strategie di controllo dell'infezione in tutti i settori della sanità, secondo un approccio globale, detto appunto 'One Health', sono gli interventi prioritari per prevenire la selezione e la trasmissione di batteri resistenti a questi farmaci.

E' auspicabile che tale documento possa anche avere la funzione di stimolo per tutte le figure del settore microbiologico/infettivologico/farmacologico, nel promuovere iniziative atte a stilare delle linee di consenso per il trattamento delle principali sindromi infettive; quindi non delle semplici indicazioni, quali quelle prospettate nel documento e in particolare nella parte speciale, ma delle vere e proprie linee guida di trattamento omnicomprensivo.

BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA ESSENZIALE

<http://www.agenziapharmaco.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-fluorochinoloni-08042019>

http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Institute/RUOM-2013/IHII_Responsible_Use_Medicines_2013.pdf

ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm, September 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf BUR Emilia-Romagna n. 92 Del 09/11/2013.

ESAC-ECDC Consumption of antimicrobials for systemic use in the hospital sector <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-antibiotic-consumption-ESAC-report-2010-data.pdf>

ECDC surveillance report Point prevalence survey of healthcare –associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>

Indagine di prevalenza puntuale delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) negli ospedali per acuti della regione Toscana novembre 2012.

Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna. Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza e uso di antibiotici sistemici in Emilia Romagna. Rapporto 2011. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss234>

Regione Emilia-Romagna. Linee di indirizzo alle Aziende per la gestione del rischio infettivo: infezioni correlate all'assistenza e uso responsabile di antibiotici. Deliberazione della Giunta Regionale 25 marzo 2013, N. 318. <http://www.saluter.it/documentazione/leggi/regionali/delibere/Dgr.318.2013.pdf>

Guideline for ATC classification and DDD assignment 2014 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/
Good practices for the surveillance and control of antimicrobial resistance
Maria Luisa Moro, Marta Ciofi Degli Atti, Carmen D'Amore, et al
Epidemiol Prev 2019; 43(2-3): 185-193

Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA).
Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M et al.
World J Emerg Surg 2016; 11:33. 4

EAU Guidelines on urological infections <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>.

Linee guida ESC 2015 per il trattamento dell'endocardite infettiva Task Force per il Trattamento dell'Endocardite Infettiva della Società Europea di Cardiologia (ESC)

Guidelines to Manage Community-Acquired Pneumonia.

Wunderink RG.

Clin Chest Med. 2018 Dec; 39(4):723-731.

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al

Clin Infect Dis. 2016 Sep 1; 63 (5):e61-e111.

International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT).

Torres A^{1,2}, Niederman MS^{3,2}, Chastre J⁴, et al

Eur Respir J. 2017 Sep 10; 50(3)

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, et al,

JAMA. 2016 Feb 23; 315(8): 801–810.

Sepsis Guidelines

Angela X. Chen, Steven Q. Simpson, and Daniel J. Pallin,

N Engl J Med. 2019 Apr 4; 380(14):1369-1371.

Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP)

Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, et al

Intensive Care Med <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>

Current antibiotic management of prosthetic joint infections in Italy: the 'Udine strategy'.

Bassetti M, Cadeo B, Villa G, et al

J Antimicrob Chemother. 2014 Sep; 69 Suppl 1:i41-5.

Hot topics in the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections
Esposito S, Bassetti M, Bonnet E et al.; International Society of Chemotherapy (ISC).
Int J Antimicrob Agents 2016; 48(1):19-26.

Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update
Esposito S, Bassetti M, Concia E, et al
J Chemother. 2017 Aug; 29(4):197-214

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis
van de Beek D, Cabellos C, Dzunpova O, et al
Clin Microbiol Infect. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62.

Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges.
van Ettehoven CN, van de Beek D, Brouwer MC, et al
Clin Microbiol Infect. 2017 Sep;23(9):601-606.

Central nervous system infections: work in progress.
Tattevin P¹, Pulcini C².
Clin Microbiol Infect. 2017 Sep;23(9):599-600.

Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines
Doaa Naeem, Majed A. Alshamrani ID , Mohammed A. Aseeri, et al
Pharmacy 2018, 6, 83

The management of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*
Bassetti M, Peghin M, Pecori D..
Curr Opin Infect Dis 2016;29(6):583-594

New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections
Bassetti M, Righi E.
Curr Opin Crit Care 2015;21(5):402-411

SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018)
Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al
Clin Transl Oncol. 2019 Jan;21(1):75-86

Clostridioides difficile: diagnosis and treatments.
Guery B, Galperine T, Barbut F
BMJ. 2019 Aug 20;366: l4609