

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
Pag. 1 di 32		

### GRUPPO OPERATIVO AZIENDALE PER L'ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP (GOAS)

PROPOSTO	FIRMA	VERIFICATO	APPROVATO
Responsabile UOSD Malattie Infettive Coordinatore GOAS Dott. M. Marchili		UOC Risk Management, Qualità dei Processi e Auditing  UOS Governo Clinico e Sistemi Qualità  Dott.ssa Antonella Stefania Morgante  	Direzione Sanitaria Aziendale Dott. Angelo Barbato  

*Il presente documento è destinato esclusivamente all'utilizzo interno aziendale. Per eventuali necessità di utilizzo anche parziale da parte di terzi è necessario richiedere formale autorizzazione alla Direzione Sanitaria della ASL Rieti.*

#### Gruppo di Lavoro:

Responsabile UOSD Malattie Infettive – Dr M. Marchili  
 Dirigente Medico UOSD Malattie Infettive — Dott.ssa G. Giacchetti  
 Direttore UOC Politiche del Farmaco e DM – Dott.ssa E. Giordani  
 Dirigente Farmacista Dott. S. Pagliarino  
 Direttore DEA – Dott.ssa A. Ferretti  
 Responsabile UOS Rianimazione – Dott. S. Costini  
 Direttore Dip. Medicina – Dott. L. Moriconi  
 Responsabile UOC Risk Management, Qualità dei Processi e Auditing — Dott.ssa A. S. Morgante  
 Direttore UOC Laboratorio Analisi- Dott. S. Venarubea  
 Dirigente Medico UOC Laboratorio Analisi – Area Microbiologia- Dott.ssa M.L.Giuli  
 Staff UOC Risk Management, Qualità' e Audit Clinico — Dott.ssa C. Graziani

#### STATO DELLE REVISIONI

DATA	REVISIONE	MOTIVO DEL CAMBIAMENTO
06/12/2021	1	Revisione documento
29/04/2024	2	Revisione documento

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>

1. PREMESSA.....	3
2. SCOPO .....	3
3. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI.....	4
4. DEFINIZIONE E ABBREVIAZIONI .....	4
5. MISURE GENERALI CONSIGLIATE PER RIDURRE L'INSORGENZA DI RESISTENZE .....	4
5.1 MISURE GENERALI.....	4
5.2 MISURE SPECIFICHE.....	4
5.3 FATTORI DI RISCHIO PER INFEZIONI CAUSATE DA GERMI MULTIRESISTENTI.....	5
6. PROFILI DI RESPONSABILITA' E ASPETTI MEDICO LEGALI DELL'ANTIBIOTICO-TERAPIA.....	5
7. ELENCO SCHEDE ANTIBIOTICO-TERAPIA EMPIRICA.....	5
8. MONITORAGGIO DI APPLICAZIONI E INDICATORI.....	6
9. DIFFUSIONE E CONSERVAZIONE DOCUMENTO .....	6
10. AGGIORNAMENTO DOCUMENTO.....	6
11. BIBLIOGRAFIA, SITOGRAFIA, NORMATIVA.....	7

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>

## 1. PREMESSA

La resistenza microbica è diventata negli ultimi anni, parallelamente al crescente consumo degli antibiotici, un problema rilevante di sanità pubblica. L'Italia è tra i paesi europei con i più alti tassi di resistenza microbica e di consumo di antibiotici ed in ambito ospedaliero, dove la pressione antibiotica raggiunge il più alto livello, il tasso di resistenze microbiche è particolarmente preoccupante e tale da compromettere l'efficacia di molte classi di antibiotici.

I batteri multiresistenti si diffondono rapidamente, provocando cluster epidemici soprattutto in presenza di una applicazione insufficiente delle misure di infection control.

Tra i microrganismi con profilo di molteplice resistenza prevalgono gli enterobatteri produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e quelli produttori di carbapenemasi (CPE), i batteri **gram negativi non fermentanti (Ps. Aeruginosa, Acinetobacter Baumannii, Stenotrophomonas maltophilia)**, lo *Staphylococcus Aureus* resistente alla meticillina (**MRSA**) e **gli Enterococchi resistenti** alla vancomicina (VRE).

Razionalizzare l'impiego delle molecole antibiotiche ed applicare efficaci misure di prevenzione delle infezioni sono misure basilari per contrastare la diffusione delle resistenze.

Abuso e non appropriatezza della prescrizione antibiotica consistono:

- nell'uso di antibiotici quando non necessario;
- in trattamenti con tempi non corretti o con dosi sbagliate;
- nell'utilizzo di agenti ad ampio spettro per il trattamento di batteri sensibili anche a farmaci a spettro più limitato;
- nell'uso di antibiotici sbagliati.

E' stato rilevato che il 20-50% delle prime prescrizioni antibiotiche negli ospedali per acuti risulta essere inutile o inappropriato.

L'OMS, nel novembre 2022, ha rilasciato il Manuale AWaRe per l'uso consapevole degli antibiotici, tradotto in lingua italiana dall'AIFA.

L'ECDC redige e diffonde i Report annuali sulla sorveglianza delle ICA, dei microrganismi multiresistenti (MDR) e sull'andamento del fenomeno dell'AMR in Europa.

In Italia, il Ministero della Salute fornisce ed aggiorna periodicamente indicazioni operative sulle strategie di contenimento e contrasto del fenomeno mediante il "Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR), la cui ultima edizione interessa il quadriennio 2022-2025.

La Regione Lazio, in ottemperanza alle indicazioni nazionali, ha inserito nel Piano Regionale sulla Prevenzione 2022-25 (PP10) e nei Piani Annuali per la Gestione del Rischio Sanitario (PARS) obiettivi per il contrasto all'antibioticoresistenza (AMR), demandando alle strutture sanitarie l'attivazione di programmi di antimicrobial stewardship comprendenti l'emanazione di linee guida, di procedure aziendali sull'antibiotico terapia empirica delle principali patologie infettive e dei Piani Annuali di Antimicrobial Stewardship.

## 2. SCOPO

Lo scopo della presente procedura è quello di contribuire a raggiungere i seguenti obiettivi:

- evitare un uso improprio degli antibiotici;
- razionalizzare l'uso empirico degli antimicrobici sulla base delle evidenze scientifiche;
- uniformare i comportamenti prescrittivi dei medici per gruppi di pazienti con caratteristiche sovrapponibili;
- ridurre l'incidenza delle infezioni in ambito ospedaliero (compresa la Colite da *ClostridiumDifficilis*);
- ridurre il rischio di insorgenza di antibiotico — resistenze;
- minimizzare i costi dell'intervento, migliorando il rapporto costo - beneficio nella terapia antimicrobica.

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>

### 3. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

Il documento è rivolto a tutti gli operatori coinvolti nel processo di gestione dell'antibiotico terapia empirica.

### 4. DEFINIZIONE E ABBREVIAZIONI

**Batteri gram negativi ESBL+:** produttori di beta-lattamasi a spettro esteso

**Batteri CRE/CPE:** enterobatteri resistenti ai carbapenemi

**CC-ICA:** Comitato di controllo delle Infezioni correlate all'assistenza

**DMO:** Direzione Medica di Presidio Ospedaliero

**GOAS:** Gruppo Operativo Antimicrobial Stewardship

**ABG:** antibiogramma

**CV:** catetere vescicale

**CVC:** catetere venoso centrale

**eGFR:** tasso di filtrazione glomerulare stimato

**FQ:** fluorochinoloni

**ICA:** infezioni correlate all'assistenza

**ICU:** intensive care unit

**MDRO o MDR:** organismi multiresistenti ai farmaci

**MIC:** concentrazione minima inibente

**MRSA:** Stafilococco aureo meticillino resistente

**UID:** una volta al giorno

**VRE:** enterococchi resistenti alla vancomicina

**AMR:** Antimicrobicoresistenza

**BPCO:** Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva

### 5. MISURE GENERALI CONSIGLIATE PER RIDURRE L'INSORGENZA DI RESISTENZE

Per le specifiche sui punti salienti vedere Allegato 1.

#### 5.1 Misure generali

- Adottare idonee policy (bundle, procedure e regolamenti interni) in materia di Prevenzione e Controllo delle Infezioni (IPC) monitorandone l'effettiva applicazione nei vari setting assistenziali;
- adottare ed aggiornare annualmente il Piano di Formazione per il personale sanitario intema di IPC, ICA, resistenze agli antibiotici e Antimicrobial Stewardship;
- eseguire periodicamente almeno un'indagine di prevalenza ospedaliera sulle ICA e spettro di Resistenza correlati;
- monitorare l'efficacia e la correttezza di esecuzione delle procedure di igiene, pulizia e sanificazione degli ambienti sanitari.

#### 5.2 Misure specifiche

- Segnalare terapie antibiotiche ed esiti colturali sulla lettera di dimissione, unitamente alle indicazioni di riconciliazione farmacologica;
- limitare l'utilizzo empirico non motivato di:
  - carbapenemici (ertapenem, meropenem);
  - fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina);
  - cefalosporine a largo spettro (ceftriaxone, cefepime, ceftazidime) e protette di ultima generazione (ceftazidima/avibactam; ceftolozano/tazobactam)
  - glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina);
  - antibiotici a largo spettro in Pronto Soccorso.

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>

- Ridurre la durata delle terapie antibiotiche empiriche o mirate sulla base delle indicazioni specifiche e della risposta clinica;
- re-indirizzare tempestivamente la terapia antibiotica empirica sulla scorta dell'Antibiogramma (ATB);
- adottare la semplificazione terapeutica, ovvero, ridurre quanto più possibile l'utilizzo contemporaneo di più molecole antibiotiche (de-escalation);
- considerare, ove possibile, la somministrazione degli antibiotici beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemici) in infusione continua;
- passare precocemente, ove possibile, alla terapia antibiotica per os.

### 5.3 Fattori di rischio per infezioni causate da germi multiresistenti (MDR)

Nella prescrizione antibiotica in empirico è necessario tenere presente alcune condizioni in grado di produrre infezioni causate, al loro manifestarsi, da germi già resistenti, ad esempio:

- frequenti ricoveri nell'ultimo anno;
- residenza presso strutture di lungodegenza o residenze per anziani;
- frequente utilizzo di antibiotici;
- immunosoppressione (legata a farmaci ad es. steroidi o farmaci biologici, trapianto di midollo o di organo solido, infezione da HIV, neutropenia, recente chemioterapia...);
- pazienti con BPCO severa e frequenti riacutizzazioni o affetti da alterazioni polmonari (bronchiectasie, fibrosi polmonari) o da insufficienza renale cronica terminale in emodialisi;
- ricovero nell'ultimo mese;
- attuale ospedalizzazione superiore a 5-7 giorni in reparti non intensivi o anche minore in reparti di terapia intensiva.

In questi casi è mandatorio:

- procedere sempre ove possibile al campionamento microbiologico pre-terapia;
- ricorrere ad un approccio terapeutico ragionato ed alla consulenza specialistica infettivologica;
- sorvegliare attentamente la risposta clinico-laboratoristica all'approccio terapeutico empirico rivalutandone l'evoluzione a 24-48 ore, modificando la prescrizione, se necessario, non appena disponibili gli isolati batterici e l'ABG.

## 6. PROFILI DI RESPONSABILITA' E ASPETTI MEDICO LEGALI ALL'ANTIBIOTICO-TERAPIA

L'applicazione di questa Procedura per l'antibiotico terapia empirica non solleva il sanitario dalla responsabilità che deriva dalla valutazione di ogni singolo caso né dalla eventuale decisione di opportunità di non applicazione della stessa, laddove si presentino condizioni eccezionali di inapplicabilità o applicabilità parziale, purché detta scelta venga adeguatamente motivata e accuratamente documentata in cartella clinica.

Il medico ha, infatti, il dovere di un costante aggiornamento e miglioramento delle proprie prestazioni, al fine di garantire caso per caso adeguata assistenza clinica al paziente.

## 7. ELENCO SCHEDE ANTIBIOTICO-TERAPIA EMPIRICA

Sono riportate in allegato le schede di antibiotico-terapia su base empirica per il trattamento delle più comuni patologie infettive riscontrabili in ambiente ospedaliero:

- POLMONITI
- INFEZIONE DI CUTE E TESSUTI MOLLI (CELLULITI ED ERESIPELA)
- INFEZIONI DELLE VIE URINARIE
- INFEZIONI ADDOMINALI
- SEPSI

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<p align="center"><b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024

L'approccio metodologico segue i principi base della Antimicrobial Stewardship (*risparmio dei carbapenemici, uso razionale dei fluorochinoloni e delle cefalosporine di classe III o superiore*) adattandoli, per quanto possibile, alle potenzialità diagnostiche in campo microbiologico ed alla situazione epidemiologica e microbiologica dell'ambiente ospedaliero.

E' stato considerato, in attesa dell'esito delle analisi microbiologiche (i cui tempi di refertazione non in tutti i casi risultano comprimibili mediante il ricorso a tecniche biomolecolari), l'impiego temporaneo **in situazioni di particolare gravità clinica** di molecole antibiotiche a spettro particolarmente ampio.

Per le condizioni di maggior impegno clinico (germi MDR, immunodepressione, rimodulazione terapeutica sull'ABG, ...) e quelle di preminente interesse specialistico, è indispensabile il ricorso alla **consulenza specialistica infettivologica**.

**NOTA BENE:** nelle schede di seguito riportate il dosaggio dei farmaci è riferito a soggetti con normale funzionalità renale. Per le variazioni di dosaggio nei nefropatici può essere di ausilio utilizzare il seguente link: [https://www.omceoudine.it/system/files/839/original/Terapia\\_e\\_profilassi\\_19-12-16.pdf](https://www.omceoudine.it/system/files/839/original/Terapia_e_profilassi_19-12-16.pdf) consultando la guida ivi riportata alle pagg. 94-97.

## 8. MONITORAGGIO DI APPLICAZIONE E INDICATORI

L'applicazione del presente documento sarà oggetto di monitoraggio periodico da parte del coordinamento GOAS mediante discussione in audit di casi clinici selezionati e da parte dell'UOC Politiche del Farmaco e DM per quanto riguarda l'andamento dei consumi, il trend di riduzione delle classi di antimicrobici attenzionati sotto e la reportistica oggetto di debito informativo regionale.

Indicatori (come da PNCAR 2022-25):

Riduzione >5% del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di antibiotici sistemici in ambito ospedaliero

Riduzione del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di carbapenemi  $\geq 10\%$  in ambito ospedaliero

Riduzione del consumo (DDD/100 giornate di degenza) di fluorochinoloni  $\geq 10\%$  in ambito ospedaliero

## 9. DIFFUSIONE E CONSERVAZIONE DOCUMENTO

Il presente documento è pubblicato sull'intranet aziendale, area documentazione Risk Management. Apposita comunicazione viene inviata da parte della segreteria Risk Management a tutti i Direttori/Responsabili UU.OO./Referenti medici Q&RC, AMS e ICA coinvolti, i quali hanno l'obbligo di diffonderlo a tutti gli operatori interessati, con richiesta di presa visione della stessa mediante raccolta delle firme attraverso il modulo "lista di distribuzione".

Copia di tale modulo firmato, il cui originale che andrà conservato presso le UU.OO a cura del Coordinatore/Coordinatrice, deve essere trasmesso alla segreteria della U.O.C. Risk Management, Qualità dei Processi e Auditing.

La garanzia di conoscenza della procedura, della sua diffusione, della sua disponibilità per la consultazione e gli aspetti della formazione sulla stessa sono responsabilità dei Direttori/Responsabili delle UU.OO/ Strutture, coadiuvati dai referenti della qualità e rischio clinico. La formazione effettuata deve essere tracciata agli atti interni.

## 10. AGGIORNAMENTO DOCUMENTO

La revisione del protocollo sarà effettuata dal GdL sulla base della evoluzione delle evidenze scientifiche e di letteratura, sulla base dell'evoluzione delle antibiotico-resistenze locali, della produzione di nuove prove di efficacia sull'antibiotico terapia e/o dell'emissione di nuove molecole ad azione antimicrobica

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>

## 11. BIBLIOGRAFIA, SITOGRAFIA, NORMATIVA

- Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Society of America (ATS): Guidelines for Community acquired Pneumoniae (CAP) in adults: American Journal CriticalCare Medicine, 2019, 200:e45
- Management of adults with hospital acquired and ventilator-associated pneumoniae: practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Thoracic Society (ATS). CID, volume 63, Issue 5, 2016
- Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumoniae. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). American Journal of respiratory and critical care Medicine, volume 200, Issue 7, 2019
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2024
- Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, volume 59, Issue 2, 2014
- Linee guida IDSA (Hooton TM et al. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:625—663), sulle Antibiotic Guidelines 2015-16 del John Hopkins ([http://www.hopkinsmedicine.org/lamp/guidelines/antibiotic\\_guidelines.pdf](http://www.hopkinsmedicine.org/lamp/guidelines/antibiotic_guidelines.pdf)) e sul Sanford 2018
- Guidelines on Urological Infection. EUA 2010 (<http://www.uroweb.org>) § Management of suspected urinary tract infection in adults. SIGN;
- Guideline No. 88 July 2006 (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/index.html>)
- Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Hooton TM et al. Clinical Infectious Diseases 2010; 50:625—663
- Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. ASSR Regione Emilia Romagna Dossier 190 2010 ([http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss190.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss190.htm))
- International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the
- Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Infectious Diseases 2011;52: e103—e120
- Manuale Antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve) WHO 2022 Edizione Italiana a cura dell'AIFA, gennaio 2023
- Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 Clinical Care Medicine: October 4, 2021
- Ministero della Salute, PNCAR 2022-25
- Regione Lazio, PRP-PAP 2022-25
- European Association Urology – Guidelines in Urological Infections 2024
- NICE Antimicrobial Prescribing 2019 – Prostatitis
- Community Acquired Pneumonia - NEJM – 08/17/2023
- ERS/ESICM/ESCMID/ALAT Guidelines for the management of severe CAP – Intensive Care Med and European respiratory Journal – 2023
- NHSN – Pneumonia Event (VAP and non-VAP) – Jan 2024
- Bussini, Pascale, Rinaldi, Bartoletti: Diagnosis, management and treatment of nosocomial pneumonia in ICU – Journ of Emerg and Critical Med – 2022
- WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with SSTi – Worl Jour of Emerg Surg – 2022
- Nebraska Medicine – SSTI Treatment Guidance - 2018

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 8 di 32

## ALLEGATO 1

### POLMONITI

Dal punto di vista epidemiologico si distinguono in:

- polmonite comunitaria (CAP – CAP severa);
- polmonite correlata all'assistenza (HCAP);
- polmonite nosocomiale (HAP) tra cui la polmonite associata alla ventilazione (VAP);
- polmonite “ab ingestis” (da aspirazione) ed ascesso polmonare.

#### 1. Polmonite comunitaria (CAP, community acquired pneumoniae)

La CAP è una infezione acuta del parenchima polmonare acquisita in comunità, a differenza delle infezioni acquisite in ambiente ospedaliero (Hospital Acquired Pneumonia o HAP).

Mentre i virus e i batteri atipici sono responsabili di oltre l'80% delle CAP osservate sotto i 10 anni, in età adulta predominano *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*; superati i 65 anni, divengono preminenti i batteri Gram-negativi, primariamente Enterobacteriales ed in minor misura *Pseudomonas*. Vi è tuttavia generalmente accordo nel ritenere che, quando gli accertamenti eziologici si fondano su indagini sierologiche, *M. pneumoniae* rappresenta il patogeno più incidente, mentre, laddove si basino sulla coltura dell'escreato, il germe più frequente appare essere *S. pneumoniae*. L'infezione sostenuta da virus respiratori può raggiungere il 36% dei casi. *Chlamydia pneumoniae* è stata identificata in oltre il 15% dei pazienti, da sola o in associazione ad altri agenti. Le Legionelle, al di fuori di episodi epidemici, hanno un'incidenza inferiore all'1%.

La polmonite da MRSA acquisita in comunità è relativamente rara e si presenta più frequentemente come complicanza dell'influenza.

#### Valutazione della gravità della CAP – CURB 65

Il CURB-65 è uno strumento prognostico costruito quasi esclusivamente su variabili cliniche che si basa sull'individuazione, al momento della presentazione in Ospedale del paziente, di cinque variabili clinico-laboratoristiche. Alla presenza di ciascuna di queste variabili viene assegnato un punto, in modo da creare uno strumento a 6 punti (da 0 a 5). Lo studio di validazione eseguito ha confermato un preciso rapporto tra punteggio complessivo e rischio di mortalità a 30 giorni. L'applicazione del CURB-65 permette così di dividere i pazienti con CAP in 3 Gruppi Prognostici con diversa mortalità a 30 giorni e differenti necessità di assistenza.

#### CURB 65 –INDICATORI DI GRAVITA'

<b>C</b>	<i>Confusion</i> Confusione mentale di recente insorgenza
<b>U</b>	<i>Urea</i> Azotemia > 20 mg/dl
<b>R</b>	<i>Respiratory rate</i> Frequenza respiratoria ≥ 30 atti/min
<b>B</b>	<i>Blood pressure</i> Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg o Pressione arteriosa diastolica ≤ 60 mmHg
<b>65</b>	Età ≥ 65

#### CURB 65 - INDICATORI PROGNOSTICI

CLASSE DI RISCHIO	PUNTEGGIO	MORTALITÀ	LUOGO DI CURA
I	0-1	1,5%	Domicilio
II	2	9,2%	Domicilio o Ospedale
III	>3	22,0%	Ospedale

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 9 di 32

### CAP severa

La CAP si dice SEVERA (**severe CAP**) quando vi sono manifestazioni concomitanti di disfunzione o di insufficienza d'organo. Come per la CAP "semplice", *Streptococcus Pneumoniae* è l'agente eziologico più frequente; il 6% dei casi è però attribuibile a germi del cosiddetto **gruppo PES** (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae EBSL-produttrici*, *MRSA*), di cui Ps. Aer e *MRSA* sono i più frequenti. Poiché la loro presenza richiede un approccio terapeutico diverso da quello della CAP semplice, è basilare riconoscerne i fattori di rischio. Il PES-SCORE ha questa finalità.

A DESTRA: definizione di CAP severa secondo IDSA/ATS 2007 SOTTO: PES-SCORE		<b>Table 1.</b> 2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Criteria for Defining Severe Community-acquired Pneumonia																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Score to PES Pathogen</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age &gt; 65</td> <td>1 point</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>2 point</td> </tr> <tr> <td>Previous antibiotic use</td> <td>2 point</td> </tr> <tr> <td>Chronic respiratory disorder</td> <td>2 point</td> </tr> <tr> <td>Chronic renal disease</td> <td>2 point</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>At Emergency</b></td> </tr> <tr> <td>Consciousness impairment or aspiration evidence</td> <td>2 point</td> </tr> <tr> <td>Fever or shivers</td> <td>-1 point</td> </tr> </tbody> </table>	Score to PES Pathogen	Points	Age > 65	1 point	Male	2 point	Previous antibiotic use	2 point	Chronic respiratory disorder	2 point	Chronic renal disease	2 point	<b>At Emergency</b>		Consciousness impairment or aspiration evidence	2 point	Fever or shivers	-1 point	<p>Validated definition includes either one major criterion or three or more minor criteria</p> <p><b>Minor criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Respiratory rate <math>\geq</math> 30 breaths/min</li> <li><math>P_{aO_2}/F_{iO_2}</math> ratio <math>\leq</math> 250</li> <li>Multilobar infiltrates</li> <li>Confusion/disorientation</li> <li>Uremia (blood urea nitrogen level <math>\geq</math> 20 mg/dl)</li> <li>Leukopenia* (white blood cell count <math>&lt;</math> 4,000 cells/<math>\mu</math>l)</li> <li>Thrombocytopenia (platelet count <math>&lt;</math> 100,000/<math>\mu</math>l)</li> <li>Hypothermia (core temperature <math>&lt;</math> 36°C)</li> <li>Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation</li> </ul> <p><b>Major criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Septic shock with need for vasopressors</li> <li>Respiratory failure requiring mechanical ventilation</li> </ul>	<p>*Due to infection alone (i.e., not chemotherapy induced).</p>
Score to PES Pathogen	Points																			
Age > 65	1 point																			
Male	2 point																			
Previous antibiotic use	2 point																			
Chronic respiratory disorder	2 point																			
Chronic renal disease	2 point																			
<b>At Emergency</b>																				
Consciousness impairment or aspiration evidence	2 point																			
Fever or shivers	-1 point																			
Low risk MDR score: $\leq$ 1; Medium risk MDR score: 2-4; High risk MDR score: $\geq$ 5. PES ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> extended spectrum $\beta$ -lactamase-positive, and methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ).																				

### 2. Polmonite correlata all'assistenza (HCAP, Health Care Associated Pneumoniae)

La polmonite correlata all'assistenza si verifica in pazienti che hanno contratto l'infezione al di fuori dell'ambiente ospedaliero, ma che, a causa dei frequenti contatti con il sistema sanitario, hanno un rischio aumentato di infezioni eziologicamente simili a quelle acquisite in ospedale, sostenute cioè da batteri tipici dell'ambiente ospedaliero o multiresistenti (vedi sopra - par. 5.1).

I batteri più frequentemente in causa sono: *Stafilococco aureo* (spesso *MRSA*), *Enterobatteri gramnegativi* (spesso MDR), gruppo ESKAPE (responsabili nell' 80%): *E.coli*, *Serratia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* (molto spesso microorganismi MDR).

### 3. Polmoniti Nosocomiali (HAP; VAP)

E' consigliabile nel percorso diagnostico delle polmoniti nosocomiali l'esecuzione di esami per verificare l'eventuale colonizzazione del paziente da parte di germi MDR (nel dettaglio: un tampone nasale per ricerca di *MRSA* e un tampone rettale per ricerca di germi resistenti ai carbapenemi con caratterizzazione molecolare del meccanismo di resistenza).

E' consigliato, specialmente nei casi gravi o quando è concreto il rischio di germi MDR, l'utilizzo tempestivo di metodiche di biologia molecolare per accelerare l'identificazione del patogeno e la conoscenza del suo profilo di resistenza.

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P/110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024

#### 4. Polmonite ospedaliera (HAP)

Si tratta di una polmonite che insorge in pazienti **non intubati** dopo 48-72 ore dal ricovero e non in incubazione al momento del ricovero stesso, oppure entro 7-10 giorni dalla dimissione.

La durata della degenza determina un allargamento dello spettro dei batteri e del rischio di MDR.

I pazienti che contraggono la polmonite precocemente (<5 giorni dal ricovero) hanno di solito eziologia analoga alla polmonite comunitaria.

I pazienti che sviluppano la polmonite tardivamente (>5 giorni) e quelli che hanno già altri fattori di rischio per batteri nosocomiali/MDR hanno uno spettro di potenziali patogeni allargato che comprende Enterobatteri, Pseudomonas, Stafilococchi, Streptococchi, Haemophilus.

Nei pazienti con polmonite acquisita in ospedale non ventilati l'infezione da Stafilococchi si verifica in una percentuale compresa tra il 2 e 20%.

#### Polmonite ospedaliera associata al Ventilatore (VAP)

La polmonite associata a ventilatore (VAP–Ventilator Associated Pneumonia) insorge dopo più di 48 ore dall'intubazione endotracheale. I patogeni maggiormente coinvolti sono E. coli, H. influenzae, P. aeruginosa, K. pneumoniae, Acinetobacter spp., Enterobacter spp, tra i Gram negativi; S. aureus, tra i Gram positivi (frequenti sono i ceppi meticillino-resistenti – MRSA). L'eziologia polimicrobica è frequente nelle VAP.

#### Polmonite “ab ingestis” (da aspirazione) ed ascesso polmonare

Le polmoniti da aspirazione sono classicamente correlate a perdita di coscienza (ad es. overdose, crisi epilettiche), malattia gengivale (parodontite) o disordini della motilità esofagea (malattie neurologiche).

L'ascessualizzazione polmonare è una frequente complicanza della polmonite da aspirazione.

Gli accessi polmonari sono in genere causati da batteri normalmente presenti a livello del cavo orale, in particolare nelle sacche gengivali (frequentemente anaerobi, Peptostreptococcus, Prevotella, Bacteroides species e Fusobacterium species), e più raramente da batteri quali Klebsiella pneumoniae, Saphylococcus aureus, Streptococcus Pyogenes.

#### Polmonite - esami diagnostici da considerare

- Esame diretto e colturale per germi comuni (e/o per micobatterio tubercolare) da campioni diversi, a seconda delle opportunità e delle circostanze cliniche, delle vie respiratorie (espettorato, tracheoaspirato, broncoaspirato, broncolavaggio, liquido pleurico...);
- Esami, non routinari ma mirati sul singolo caso, di microbiologia molecolare:
  - PCR per micobatterio tubercolare (tecnica GenExpert);
  - tamponi biomolecolari delle vie aeree superiori (PCR per influenza A/B, RSV, SARS-Cov2);
  - FilmArray per patogeni delle alte o basse vie aeree (al momento della redazione di questo documento, da inviare all'INMI Spallanzani secondo la modalità definita);
  - Ricerca mirata in PCR di patogeni respiratori (da inviare all'INMI Spallanzani secondo la modalità definita)
- Ricerca antigene urinario della Legionella Pneumophila;
- Tampone nasale per MRSA (sospetta polmonite stafilococcica);
- Emocolture (2 set) prima dell'inizio della terapia antibiotica, nei casi più gravi;
- Metodiche radiologiche ed endoscopiche (Rx e/o TC torace; Broncoscopia +/- Broncolavaggio; Ecografia toracica);
- Ematochimici di base; indici infiammatori e coagulazione (pcr, protidemia con protidogramma, fibrinogeno, DDimeri, LDH, PCT...);
- Emogasanalisi

	<p>REGIONE LAZIO</p> <p>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER L'ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P/110/09/2024</p> <p>Rev. 2</p> <p>Del 29/04/2024</p>

NB: l'isolamento colturale di germi dall'espettorato, specialmente quando proveniente da soggetti degenti in ambienti di cura particolari (es: terapia intensiva, lungodegenze, RSA...) o affetti da patologie polmonari croniche o congenite (bronchiectasie; fibrosi cistica; s. di Kartagener...) non implica automaticamente la presenza di focolai polmonitici ad essi correlati e la necessità di trattamento antibiotico.

La diagnosi di polmonite, oltre che su un eventuale dato microbiologico proveniente da diversi tipi di campioni respiratori, si basa sulla presenza di un quadro clinico congruente (febbre, tosse, dispnea,...) e sulla valutazione dei dati sia di laboratorio (aumento degli indici di flogosi, alterazioni dell'emogasanalisi,...) che strumentali (presenza di opacità alveolari e/o interstiziali di nuova insorgenza,...).

	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024 Pag. 12 di 32

## TERAPIA EMPIRICA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITA' (CAP)

CAP – PAZIENTI AMBULATORIALI (dosaggi considerati per funzione renale normale)		
	I SCELTA	ALLERGIA BETA-LATTAMICI
IN ASSENZA DI COMORBIDITA' SIGNIFICATIVE	AMOXICILLINA 1G X 3 OS OPPURE DOXICICLINA 100MG X 2	*AZITROMICINA 500MG/DIE OPPPURE *CLARITROMICINA 500 X 2 OPPPURE DOXICICLINA 100MG X 2
IN PRESENZA DI COMORBIDITA' SIGNIFICATIVE	AMOXI/CLAVULANATO 875/125MG X 3 os <b>PIU' UNO TRA :</b> AZITROMICINA 500MG/DIE Oppure DOXICICLINA 100MG X 2	^^LEVOFLOXACINA 750 MG/DIE
CAP – PAZIENTI OSPEDALIZZATI		
<b>(1)            ESORDIO NON COMPLICATO MA            NECESSITA' DI            OSPEDALIZZAZIONE</b>  AMOXI/CLAVULANATO 1G X 3 o 4 E.V. OPPURE CEFTRIAXONE 2G E.V. <b>PIU' UNO TRA:</b> AZITROMICINA 500MG/DIE Oppure CLARITROMICINA 500 X 2 Oppure DOXICICLINA 100MG X 2 Oppure LEVOFLOXACINA 750MG/DIE E.V.o OS	<b>§ SE FATTORI DI RISCHIO PER            MRSA:</b>  COME (1), <b>PIU' UNO TRA :</b>  LINEZOLID 600MG X 2 E.V. o OS Oppure VANCOMICINA 15-20MG/KG X 2 (NB: MAX 1G X 2)	<b>¥ SE FATTORI DI RISCHIO            PER PS. AERUGINOSA:</b> PIPERACILLINA/TAZOB.4.5G X 3 Oppure CEFEPIME 2G X 3 Oppure MEROPENEM 1G o 2G X 3 <b>PIU' UNO TRA :</b> AZITROMICINA 500MG/DIE Oppure DOXICICLINA 100MG X 2 Oppure LEVOFLOXACINA 750MG/DIE E.V.o OS;  <b>SE ANCHE FdR PER MRSA E/O            VENTILAZIONE MECCANICA O            RISCHIO SHOCK SETTICO:            AGGIUNGERE UNO TRA :</b>  LINEZOLID 600MG X 2 E.V. o OS Oppure VANCOMICINA. 15-20MG/KG X 2 (NB: MAX 1G X 2)

\*EVITARE MACROLIDE IN MONOTERAPIA SE LOCALMENTE LA % RESISTENZA DELLO PNEUMOCOCCO E' > 25%;

^^ VALUTARE ATTENTAMENTE CONTROINDICAZIONI E POSOLOGIA; NON USARE DA SOLA SE FORMA GRAVE O POTENZIALMENTE TALE;

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 13 di 32

§ MRSA: FDR FORTI: NOTA COLONIZZAZIONE O PREGRESSA INFEZIONE; FDR DEBOLI: ANTIBIOTICI EV NEI 3 MESI PRECEDENTI, RECENTE INFLUENZA O SIMILE; INFILTRATI CAVITARI NON TB O EMPIEMA, INS. RENALE CRONICA

¥ PS.AER.. FDR FORTI: NOTA COLONIZZAZIONE O PREGRESSA INFEZIONE; FDR DEBOLI: ANTIBIOTICI EV NEI 3 MESI PRECEDENTI; BRONCHIECTASIE E FREQUENTI ESACERBAZIONI DI BCO CON UTILIZZO DI STEROIDI

<b>POLMONITE NOSOCOMIALE (HAP/VAP) – NON A RISCHIO VITA</b>		
CONDIZIONE	TRATTAMENTO	ALLERGIA ALLE PENICILLINE
- OSPEDALIZZATI < 5 GG - FORMA NON GRAVE - ASSENZA DI FdR PER MDR/MRSA/PS.AER	<b>COME CAP QUADRO A</b>  (CONSIDERARE CEFEPIME 1-2G X 3 AL POSTO DEL CEFTRIAZONE)	:  LEVOFLOXACINA 750MG/DIE
ALTRI CASI	COME CAP – QUADRO C	UTILIZZARE  MEROPENEM 1G o 2G X 3 COME PRIMO FARMACO <b>PIU'</b> : COME CAP - QUADRO C

**NOTE:**

- nei pazienti ricoverati con decorso favorevole passare appena possibile alla terapia per os;
- se il decorso clinico è favorevole, nei pazienti con età <40 anni e/o fumatori effettuare Rx torace di controllo dopo almeno 15 giorni dalla sospensione della terapia;
- la durata della terapia nelle forme non complicate è di norma 5-7 giorni; considerare un allungamento della durata a 10 - 14 giorni, nei seguenti casi: polmoniti da Legionella, Mycoplasma, batteri gram negativi non fermentanti (Pseudomonas, Acinetobacter), se risposta clinica lenta o immunocompromissione grave;

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 14 di 32

## ALLEGATO 2

### INFEZIONI CUTE E TESSUTI MOLLI (CELLULITE ED ERESIPELA)

**DEFINIZIONI** - I termini cellulite ed erisipela indicano l'infezione del tessuto sottocutaneo: l'eresipela interessa il derma superficiale e i linfatici superficiali, la cellulite interessa il derma profondo e il grasso sottocutaneo.

**EZIOLOGIA** - Nell'80% dei casi sono coinvolti batteri gram-positivi ed i patogeni più frequenti sono gli Streptococchi beta-emolitici e lo Staphylococcus aureus (MSSA e MRSA); altri patogeni includono i batteri gram-negativi. Nei pazienti con cellulite purulenta è predominante l'infezione da MRSA e MSSA, mentre nelle infezioni non purulente predominano gli Streptococchi beta-emolitici.

**ESAMI** - Gli esami culturali, da prelevare con metodica adeguata (vedi box seguenti), sono di solito negativi (anche la biopsia cutanea è positiva solo nel 20-30% dei casi) e gli eventuali isolati batterici non distinguono con certezza l'agente eziologico dai colonizzatori/contaminanti.

La terapia pertanto è di solito empirica; nei casi più gravi ed in soggetti immunodepressi possono essere utili le emocolture.

#### MODALITA' E LIMITI DEL CAMPIONAMENTO MICROBIOLOGICO

##### Key points for the laboratory diagnosis of skin and soft tissue infections

- A swab is not the optimal choice for these specimens. Submit tissue, fluid, aspirate when possible.
- Do not use the label "wound" alone. Be specific about the actual anatomical site and type of wound (ie, "human bite wound from the right forearm," "surgical incision") from which the specimen was collected.
- The specimen of choice is a firm sample of the advancing margin of the wound/lesion, not just the surface of the wound/lesion.
- Pus alone is inadequate and does not specifically represent the disease process.
- When submitting tissue or biopsies for culture, also request histopathology analysis. Place specimen in formalin for histopathology analysis only.
- Do not request the laboratory to report everything that grows.

*"For the common forms of SSTIs, **cultures are not indicated** for uncomplicated infections (cellulitis, subcutaneous abscesses) treated in the outpatient setting. Whether lesion or tissue cultures are beneficial in managing cellulitis **in the hospitalized patient** is uncertain and the sensitivity of blood cultures in this setting is low.*

*Cultures are indicated for the patient who requires operative incision and drainage because of risk for deep structure and underlying tissue involvement*

*(...) **Surface cultures of such wounds, including decubitus ulcers are of little value as they represent colonizing microbes, which cannot be easily differentiated from the underlying etiologic agent.***"

[9] Nathwani D, Dryden M, Garau J, Hampshire R, Hospital C, Road R et al (2016) Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft tissue infections. Int J Antimicrob Agents. 48(2):127- 36

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	<b>REGIONE LAZIO</b> <b>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</b>	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 15 di 32

PAZIENTI AMBULATORIALI		
CONDIZIONE	TERAPIA	ALLERGIA ALLE PENICILLINE
CELLULITE <b>NON PURULENTA,</b> <b>NON SU VISO/NASO/OCCHI E</b> <b>AREA GENITOPERINEALE</b>	AMOXI/CLAVULANATO 875/125 X 2-3  <b>SE RISCHIO MRSA COMUNITARIO:</b>  DOXICICLINA 100MG 1C X 2 <i>OPPURE</i> COTRIMOSSAZOLO 800/160 X 2	COTRIMOSSAZOLO 800/16 X 2 <i>OPPURE</i> DOXICICLINA 100MG 1C X 2 <i>OPPURE</i> CLARITROMICINA 500 X 2
<b>NELLE CELLULITI PURULENTE E' DA CONSIDERARE IN PRIMA ISTANZA L'INCISIONE/DRENAGGIO</b> La terapia antibiotica aggiuntiva è raccomandata per ascessi > 2cmq o se: evoluzione rapida/siti multipli; segni sistemici, immunosoppressione/comorbidità significative, anzianità, concomitante flebite, aree a rischio (viso, genitali, mani)		
CELLULITE PURULENTA <b>LIEVE</b> <b>NON NECESSITANTE DI RICOVERO</b> <b>NON SU VISO/NASO/OCCHI E</b> <b>AREA GENITOPERINEALE</b>	AMOXI/CLAVULANATO 875/125 X 2-3  <b>SE FdR X MRSA COMUNITARIO:</b>  COTRIMOSSAZOLO 800/160 X 2 <i>OPPURE</i> DOXICICLINA 100MG 1C X 2	ALLERGIA ALLE <b>PENICILLINE</b>  COTRIMOSSAZOLO 800/160 X 2 <i>OPPURE</i> DOXICICLINA 100MG 1C X 2
PAZIENTI OSPEDALIZZATI		
CONDIZIONE	TERAPIA	ALLERGIA ALLE PENICILLINE
CELLULITE <b>NON PURULENTA,</b> <b>NON SU VISO/NASO/OCCHI E</b> <b>AREA GENITOPERINEALE</b>	AMOXI/CLAVULANATO 875/125 X 3 OS <i>oppure</i> 1,2G X 3 EV  <b>SE FdR X MRSA COMUNITARIO:</b> COME AMBULATORIALE E RIVALUTAZIONE A 36-48H	COTRIMOSSAZOLO 800/160 X 2 <i>OPPURE</i> DOXICICLINA 100MG 1C X 2 <i>OPPURE</i> ^LEVOFLOXACINA 750 OS
CELLULITE PURULENTA DI GRAVITA' <b>MEDIA</b>	VANCOMICINA 15-20MG/KG X 2 (NB: MAX 1G X 2) <i>OPPURE</i> LINEZOLID 600MG X 2 (OS o EV) <b>PIU'</b> , SE FdR PER GRAM NEG: PIPERACILLINA/TAZOB 4.5 X 3	VANCOMICINA 15-20MG/KG X 2 (NB: MAX 1G X 2) <i>OPPURE</i> LINEZOLID 600MG X 2 (OS o EV) <b>PIU'</b> , SE FdR PER GRAM NEG: ^LEVOFLOXACINA 750/DIE <i>OPPURE</i> GENTAMICINA 5-7MG/KG UID
CELLULITE AD EVOLUZIONE <b>NECROTIZZANTE</b> (SBRIGLIAMENTO/DRENAGGIO CHIRURGICO PRIORITARIO)	VANCOMICINA 15-20MG/KG X 2 (NB: MAX 1G X 2) <i>OPPURE</i> LINEZOLID 600MG X 2 (OS o EV) <b>PIU'</b> PIPERACILLINA/TAZOB 4.5 X 3-4 <i>OPPURE</i> MEROPENEM 1-2G X 3	VANCOMICINA 15-20MG/KG X 2 (NB: MAX 1G X 2) <i>OPPURE</i> LINEZOLID 600MG X 2 (OS o EV) <b>PIU'</b> MEROPENEM 1-2G X 3

^ VALUTARE ATTENTAMENTE CONTROINDICAZIONI E POSOLOGIA

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO</p> <p>AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P110/09/2024</p> <p>Rev. 2</p> <p>Del 29/04/2024</p>
		Pag. 16 di 32

## TERAPIA CON ANTIBIOTICI LONG-ACTING

In alcune condizioni è possibile ricorrere all'impiego terapeutico di molecole antibiotiche a lunga emivita, in grado di assicurare con una unica somministrazione parenterale concentrazioni ematiche e tissutali del farmaco efficaci per lunghi periodi di tempo.

Sono attualmente disponibili sul mercato ed approvate per l'impiego nelle SSTI la DALBAVANCINA (Xydalba) e l'ORITAVANCINA (Tenkasi).

E' prevista la prescrizione da parte dell'infettivologo e la richiesta tramite compilazione di apposita scheda cartacea.

**Indicazioni** (da scheda tecnica): Infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) negli adulti sostenute da batteri Gram positivi sensibili (certe o sospette).

**Utilizzazione in regime ambulatoriale/Pronto Soccorso:** pazienti caratterizzati da inaffidabilità/scarsa compliance verso terapia orale, soggetti senza fissa dimora, tossicodipendenti, situazioni di difficoltà/impossibilità di ricovero ospedaliero, ...

**Utilizzazione in regime di ricovero:** riduzione dei tempi di ricovero in condizioni di soddisfacimento dei criteri di "early discharge" (criteri di ED: utilizzo di terapia antibiotica ev per almeno 24 ore, tolleranza ai fluidi e farmaci orali, assenza di incremento del Charlson Comorbidity Index, TC < 38°C da almeno 24 ore, PAS >100 mmHg, assenza di tachicardia inspiegabile o disturbi gastroenterici, WBC tra 4 e 12 x10<sup>9</sup>/L e miglioramento dell'obiettività locale).

**Table 1** Patient eligibility criteria for early discharge in ABSSSI patients (adapted from Nathwani et al.) [9]

<p>I.v. antibiotics for &gt; 24 h</p> <p>Afebrile (temperature &lt; 38 °C) for &gt; 24 h</p> <p>Clinical lesion improvement of the lesion or stable infection</p> <p>WBC count of 4 × 10<sup>9</sup>/L to 11 × 10<sup>9</sup>/L</p> <p>No unexplained tachycardia</p> <p>Systolic blood pressure ≥ 100 mmHg</p> <p>Patient tolerates oral fluids/diet and can take oral medications with no gastrointestinal absorption problems</p> <p>No other reason to stay in hospital except for infection management (e.g., surgery scheduled in 48 h; the presence of drainage)</p> <p>Stable co-morbid illness</p> <p>No risk factors for non-adherence for the withdrawal and the correct self-administration of home oral therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Active or former intravenous drug users receiving methadone</li> <li>• Homeless</li> <li>• Migrants without health care assistance</li> <li>• Patients who need a caregiver because not able to take prescribed medications on their own</li> <li>• Patients with vomit/diarrhea or any other medical condition that makes them unable to swallow</li> </ul>
---

*i.v.*, intravenous; *WBC*, white blood cell; *ABSSSI*, acute bacterial skin and skin structure infections

### DOSAGGIO DALBAVANCINA:

Nei pazienti adulti affetti da ABSSSI, la dose raccomandata per la dalbavancina è 1.500 mg somministrati come singola infusione da 1.500 mg oppure 1.000 mg seguiti, una settimana dopo, da 500 mg

### DOSAGGIO TENKASI:

Negli adulti, la dose raccomandata per Tenkasi è una singola infusione della durata di 3 ore di 1 200 mg (equivalente a 3 fiale da 400 mg) somministrati in una vena.

[9] Nathwani D, Dryden M, Garau J, Hampshire R, Hospital C, Road R et al (2016) Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft tissue infections. *Int J Antimicrob Agents.* 48(2):127- 36

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 17 di 32

### ALLEGATO 3

## INFEZIONI DELLE VIE URINARIE - IVU (o UTI – urinary tract infections)

Ai fini del trattamento si tende attualmente a classificare le IVU in forme complicate e non.

Le forme complicate sono associate al sesso maschile, alla gravidanza, ad anomalie strutturali o funzionali del tratto genito-urinario o alla presenza di comorbidità sottostanti, come l'immunosoppressione, che aumentano il rischio di un processo infettivo con outcome meno favorevole.

La **BATTERIURIA ASINTOMATICA** (o **ABU**, asymptomatic bacteriuria) è caratterizzata da urinocoltura positiva in totale assenza di sintomi. Nelle ABU la terapia antibiotica **non è indicata** salvo in alcuni casi (es: pre-manovre invasive urologiche; in gravidanza; nei primi due mesi post-trapianto di rene). Di seguito una tabella indicativa (*tratta da EAU - European Association of Urology – Guidelines in Urological Infections 2024*)

Summary of evidence
Treatment of asymptomatic bacteriuria is not beneficial in the following conditions: <ul style="list-style-type: none"> <li>• women without risk factors;</li> <li>• patients with well-regulated diabetes mellitus;</li> <li>• post-menopausal women;</li> <li>• elderly institutionalised patients;</li> <li>• patients with dysfunctional and/or reconstructed lower urinary tracts;</li> <li>• patients with renal transplants;</li> <li>• patients prior to arthroplasty surgeries;</li> <li>• patients prior to cardiovascular surgeries.</li> </ul>
Treatment of asymptomatic bacteriuria is harmful in patients with recurrent urinary tract infections.
Treatment of asymptomatic bacteriuria is beneficial prior to urological procedures breaching the mucosa.
Treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnant women was found to be beneficial by meta-analysis of the available evidence; however, most studies are old. A recent study reported lower rates of pyelonephritis in low-risk women.

### **ABU nei PORTATORI DI CATETERE URINARIO (Catheter Associated ABU) :**

I PORTATORI DI CV SONO PRESSOCCHÉ INEVITABILMENTE BATTERIURICI.

LA TERAPIA ANTIBIOTICA DELLE CA-ABU NON È UTILE E NEI CATETERIZZATI NON SONO NECESSARIE COLTURE ROUTINARIE NON MOTIVATE.

LA PRESENZA/ASSENZA/ENTITÀ DI PIURIA NON È DISCRIMINANTE TRA CA-ABU E CA-UTI E NON SI DEVE INTERPRETARE L'ALTERAZIONE DI COLORE, TRASPARENZA ED ODORE DELLE URINE COME CRITERIO DI CA-UTI.

NELLA VALUTAZIONE DELL'URINOCOLTURA CONSIDERARE SEMPRE L'EFFETTIVA CORRETTEZZA DELLA FASE PRE-ANALITICA (in particolare, la modalità del prelievo, specie se raccolto dal paziente o se proveniente da catetere urinario).

**EZIOLOGIA DELLE IVU:** i germi più spesso responsabili sono: Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterococcus Faecalis. Quando sono in causa germi MDR, questi sono principalmente batteri Gram negativi (Enterobacterales, spesso produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso o resistenti a carbapenemi, Gram negativi non fermentanti, quali Acinetobacter baumannii, e Pseudomonas aeruginosa) e, tra i Gram positivi, gli Enterococchi.

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 18 di 32

I seguenti schemi di terapia nel rispetto dell'Antimicrobial Stewardship limitano il più possibile l'uso in prima scelta di Carbapenemici, Cefalosporine di III generazione e Fluorochinoloni.

<b>CISTITE</b>		
	<b>1° scelta</b>	<b>Allergia a penicil- lina</b>
<b>FORMA SEMPLICE NON COMPLICATA</b>	FOSFOMICINA TROMETAMOLO 3G/die os (eventualmente ripetere per 2- 3 gg) <i>OPPURE</i> NITROFURANTOINA 100MG X 2 per 5 gg <i>OPPURE</i> TRIMETOPRIM/SULFAMETOSSAZOLO 160 mg/800 mg x 2 per 3 gg <i>OPPURE</i> CEFIXIMA 400 1C/DIE X 3GG	<b>IDEM TRANNE CEFIXIMA</b>

<b>CA - UTI (IVU CATETERE-ASSOCIATA)</b>		
	<b>1° scelta</b>	<b>Allergia a penicillina</b>
<b>INFEZIONE DELLE VIE URINARIE SINTOMATICA (= IVU COMPLICATA) IN PAZIENTE PORTATORE DI CATETERE</b>	<b>In assenza di segni di sepsi:</b>	
	AMOXI/CLAVULANATO 1,2 X 3 ev <i>oppure</i> CEFTRIAXONE 2 gr /24h <b>PIU'</b> GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/24h <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h	GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h <i>oppure</i> ^LEVOFLOXACINA 750mg/die
	<b>In presenza di sintomi sistemici - sepsi</b>	
	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5 gr x 4 <i>oppure</i> CEFEPIME 2 gr x 3 <b>PIU'</b> GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/24h <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h <b>OPPURE</b> MEROPENEM 1 grx3 <b>+/-</b> GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h	MEROPENEM 1 grx3 <b>+/-</b> GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
Pag. 19 di 32		

<b>PIELONEFRITE</b>		
	<b>1° scelta</b>	<b>Allergia a penicillina</b>
<b>forme lievi, senza fattori di rischio per MDRO</b>		
	CIPROFOXACINA 500 mg x 2 os <i>oppure</i> LEVOFLOXACINA 750 mg/die os o ev <i>oppure</i> AMOXICILLINA/AC.CLAVULANICO: orale: 875/125mg x 3 o e.v.: 1,2 g x 3	CIPROFLOXACINA 500 x 2 os <i>oppure</i> ^LEVOFLOXACINA 750/die os o ev  <b>se chinolonici controindicati:</b> GENTAMICINA 5 mg/Kg/die e.v <i>oppure</i> AMIKACINA 15 mg/Kg/die e.v.
<b>forme complicate o acquisite in ospedale, presenza di accessi</b>		
fattori di rischio per MDRO <b>ASSENTI</b>	AMOXICILLINA/AC.CLAVULANICO 2.4 gr x 3 ev <i>oppure</i> PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5 gr x 3-4 ev  <b>+/-</b>  GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h	MEROPENEM 1-2 gr x 3  <b>+/-</b>  GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h
fattori di rischio per MDRO <b>PRESENTI</b>	MEROPENEM 1-2 gr x 3  <b>+/-</b>  GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h	GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die <i>oppure</i> AMIKACINA 15mg/Kg/24h

<b>PROSTATITE ACUTA</b>	
forma gestibile <b>ambulatorialmente</b>	CIPROFOXACINA 500 mg x 2 os x 14gg <i>oppure</i> LEVOFLOXACINA 750 mg/die os x 14gg <i>oppure</i> COTRIMOSSAZOLO 160/800 X 2 x 14g  [in ogni caso: rivalutare dopo 14 gg se prosecuzione/variazione/stop]

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024

<b>paziente complicato o          post- biopsia trans-rettale:</b>	<b>TRATTARE COME CA-UTI          (o IVU IN CATETERIZZATO)</b>
<b>PROSTATITE CRONICA</b>	
<b>trattamento          domiciliare</b>	<p style="text-align: center;">           CIPROFOXACINA 500 mg x 2 os  <i>oppure</i>            ^LEVOFLOXACINA 750 mg/die os            [per 4-6 settimane]         </p> <p style="text-align: center;"> <b>SOLO SE: da CHLAMYDIA o MYCOPLASMA,</b>            DOXICICLINA 100 X 2 (10-14 GG)         </p> <p style="text-align: center;"> <b>SOLO SE: DA T. VAGINALIS,</b>            METRONIDAZOLO 500 X 3 (14 GG)         </p>

**NOTE:**

**Cistite semplice** (la cistite semplice per definizione è caratterizzata da meno di 2 episodi in 6 mesi, meno di 3 in un anno, altrimenti è complicata): durata della terapia 3-5 giorni.

Cistite in paziente portatore di catetere vescicale: durata della terapia 7-10 giorni; richiedere urinocoltura da catetere, prelevandola, se il catetere è stato posizionato da molti giorni, dopo la sostituzione dello stesso.

**Pielonefrite (forme lievi-moderate senza fattori di rischio per MDRO):** durata della terapia 10 giorni; nell'uso dei chinolonici tenere conto delle percentuali di resistenza nell'epidemiologia locale (nel paziente ambulatoriale la terapia orale può non essere efficace in regioni con elevata resistenza ai chinolonici).

**Pielonefrite (forme gravi o acquisite in ospedale, presenza di ascessi):** durata della terapia 15 giorni (in caso di ascessi non drenati 21 giorni); richiedere urinocoltura, emocolture (2 set), pro calcitonina, effettuare la de-escalation prima possibile e se possibile.

**Prostatite:** durata della terapia fino a 4-6 settimane; attuare appena possibile de-escalation e terapia orale, effettuare urinocoltura prima e dopo massaggio prostatico (test di Meares-Stamey), raccomandata la ricerca dei germi intracellulari Mycoplasma e Clamidia su tampone uretrale.

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 21 di 32

## ALLEGATO 4

### INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI

Per infezioni addominali si intendono le seguenti condizioni patologiche:

infezioni dei singoli organi (es: appendicite, colecistite) che possono essere complicate o meno da peritonite, anche in assenza di perforazione;

- peritonite, a sua volta suddivisa in primaria, secondaria e terziaria;
- ascessi addominali, che possono essere classificati sulla base della loro localizzazione e configurazione anatomica (intra-peritoneali, retroperitoneali, parenchimali).

L'espressione "infezione addominale complicata" è utilizzata per indicare i processi infettivi che, originatisi da un organo addominale, si estendono nel peritoneo esitando in peritonite franca e/o ascesso. Le forme nosocomiali sono usualmente conseguenza di un intervento chirurgico e si distinguono dalle forme comunitarie, insorte spontaneamente in comunità. Esistono forme comunitarie "health-care associated", per tali forme si pone un rischio, da valutare attentamente al momento di impostare la terapia empirica, di infezione da germi multifarmaco-resistenti (MDRO) come nelle forme nosocomiali classiche.

Particolare attenzione deve essere posta a:

- la profilassi con cefalosporine di III generazione dei pazienti da sottoporre ad esofagogastro-duodenoscopia da eseguirsi in presenza di varici esofagee;
- la profilassi della peritonite spontanea nei pazienti cirrotici con Ciprofloxacina o Trimetoprim/sulfametossazolo.

	1° scelta	Allergia a penicillina
	<b>Appendicite acuta</b>	
<b>intervento chirurgico: SI</b>	CEFTRIAZONE 2 gr x 2  CEFEPIME o CEFTAZIDIME 2gr x 3 +  METRONIDAZOLO 500 mg x 3	LEVOFLOXACINA 750 mg ogni 24 ore + METRONIDAZOLO 500 mg X 3
<b>intervento chirurgico: NO</b>	PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5gr x 3-4  ERTAPENEM 1g	ERTAPENEM 1g

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>
Pag. 22 di 32		

<b>Colangite e colecistite</b>		
<p>- <b>forme comunitarie, NON fattori di rischio per MDRO</b></p>	<p>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5g x 3-4</p> <p style="text-align: center;">oppure</p> <p>CEFTRIAXONE 2 gr ogni 24 ore</p> <p>METRONIDAZOLO 500 mg x 3</p>	
<p>- forme gravi/sepsi</p>	<p>CEFEPIME 2g x 3 + METRONIDAZOLO 500 mg x 3</p> <p style="text-align: center;">oppure</p> <p>PIPERACILLINA 4.5 gr x 3-4 + GENTAMICINA 5 mg/Kg/die</p> <p>AMIKACINA 15 mg/Kg/die</p>	<p>LEVOFLOXACINA 750 mg/die + METRONIDAZOLO 500 mg x 3</p> <p style="text-align: center;">oppure</p> <p>MEROPENEM 1 gr x 3 + GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die</p> <p>AMIKACINA 15 mg/Kg/die</p>
<p>- sepsi grave/shock settico</p>	<p>MEROPENEM 1 gr x 3 +/- GENTAMICINA 5-7 mg/Kg/die</p> <p>AMIKACINA 15 mg/Kg/die</p>	
<p>- recente <b>intervento sulle vie biliari</b>, deficit immune (es. trapianto di fegato)</p>	<p>CEFEPIME 2g x 3 + METRONIDAZOLO 500 mg x 3</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5 gr x 3-4 + GENTAMICINA 5 mg/Kg/die +</p> <p>AMIKACINA 15 mg/Kg/die</p>	



 <small>SISTEMA SANITARIO REGIONALE</small> <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024

Durata terapia: **appendicite** acuta: in caso di "*source control*" durata di terapia 7 giorni, altrimenti durata variabile; colangite e colecistite: in caso di "*source control*" durata della terapia 7 giorni, altrimenti durata variabile; **diverticolite**: se non intervento chirurgico, durata terapia 10 giorni; pancreatite: durata della terapia 10-15 giorni.

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024

## ALLEGATO 5

### SEPSI

La sepsi rappresenta una condizione clinica relativamente frequente, di difficile gestione, associata ad una mortalità molto elevata.

La definizione più recente (*M.Singer et al. "The third international consensus conference.' Definition for sepsis and septic shock SEPSIS - 3". JAMA. vol. t3, n. 8, 2016*) descrive la sepsi come una insufficienza multipla di organi e tessuti dovuta ad una risposta abnorme dell'ospite all'infezione e che mette in pericolo la vita.

Lo shock settico è definito come uno stato in cui la sepsi è associata ad una disfunzione cardio vascolare che si manifesta con una ipotensione persistente nonostante un adeguato riempimento di fluidi e con la necessità di farmaci vasopressori.

L'incidenza della sepsi (circa 380 casi su 100.000 abitanti) è in continuo aumento e la sua mortalità globale è compresa tra il 35 - 50%; essa rimane una delle principali cause di morte in terapia intensiva, anche a causa dell'incremento dei trattamenti aggressivi che prolungano la degenza in tale reparto.

L'identificazione precoce dei pazienti con sepsi e il tempestivo inizio di un trattamento adeguato hanno un significativo impatto sulla sopravvivenza e sulla mortalità associata.

La terapia antibiotica empirica richiede uno o più antibiotici ad ampio spettro attivi contro i possibili patogeni, prescritti al dosaggio efficace che ottimizzi al massimo le proprietà farmaco cinetiche/farmacodinamiche e le caratteristiche di penetrabilità nel sito bersaglio.

### RACCOMANDAZIONI: uso del QSOFA score

La diagnosi precoce di sepsi si fonda su un elevato grado di sospetto clinico. In ogni paziente non-ICU con sospetta o accertata infezione, la valutazione del *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) aiuta ad identificare i soggetti ad alto rischio di mortalità intra-ospedaliera (<https://mdcalc.com/qsofa-quick-sola-score-sepsis>); uno score di 2-3 punti indica rischio elevato di esito avverso.

Tabella 5. qSOFA

Parametro	Punteggio
Alterazione della coscienza	1
PAS $\leq$ 100 mmHg	1
FR $\geq$ 22	1

### DIAGNOSI

Elementi indispensabili per la corretta diagnosi, oltre al sospetto clinico ed alle alterazioni peculiari del quadro ematochimico, sono i seguenti esami:

- **Indagini colturali:** prelevare sempre almeno 2 set di emocolture per aerobi ed anaerobi e/o miceti o emocolture da catetere intravascolare **entro un'ora dalla diagnosi e prima dell'inizio della terapia antibiotica** empirica. Idem dicasi per urinocoltura, espettorato/tracheoaspirato/broncoaspirato ed altri materiali biologici campionabili.
- Studi d'imaging: devono essere eseguiti tempestivamente per individuare/confermare una/la potenziale fonte d'infezione

### TERAPIA ANTIMICROBICA E SEPSI - principi

- Somministrare la terapia antibiotica per via endovenosa **entro la prima ora dalla diagnosi**

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 26 di 32

di sepsi/shock settico.

- Praticare la terapia anti-infettiva empirica ragionata: utilizzare uno o più farmaci che abbiano attività **contro tutti i patogeni probabili** (batteri e/o funghi o virus) ed adeguata **capacità di diffusione tissutale** nella sede di presunta infezione.
- La terapia antimicrobica deve essere rivalutata entro 48 ore per la conferma della validità o la possibile de-escalation.
- Adeguare il dosaggio dei farmaci **alla funzione renale (VFG)**.
- Utilizzare il dosaggio della **procalcitonina (PCT)** per monitorare l'andamento dell'infezione batterica (da ripetere non prima di 24 ore) e la **de-escalation** therapy.
- La durata della terapia in genere è di 10 giorni; tempi più lunghi di terapia possono essere indicati in pazienti con una lenta risposta clinica insieme alla presenza di focolai non drenabili d'infezione, o di batteriemia ed endocardite da *S. aureus* o da Gram negativi "difficili" (ad es. Enterobatteri produttori di carbapenemasi o *Acinetobacter* MRD), o di infezioni fungine e virali, o in presenza di carenze immunologiche, tra cui la neutropenia.

## SEPSI — TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA SUGGERITA

TIPO SEPSI	PRIMA SCELTA	ALTERNATIVA
Infezione comunitaria	<u>Piperacillina/Tazobactam</u> 4,5 gr x 4 + <u>Vancomicina</u> 2-3 g <i>ev</i> in infusione continua per 24h	
Infezione correlata all'assistenza	<u>Meropenem</u> 2g x 3 + <u>Vancomicina</u> 2-3 g <i>ev</i> in infusione continua per 24h	<u>Daptomicina</u> 6 mg/kg <i>ev</i> ogni 24 ore + <u>Cefepime</u> 2 gr x 3  oppure <u>Piperacillina/Tazobactam</u> 4.5 gr x 4

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>
Pag. 27 di 32		

Tossicodipendenti	<p><u>Piperacillina/Tazobactam 4,5 g x 4 + Vancomicina 2-3 g ev in infusione continua per 24h</u></p>	
Origine biliare (se infez. comunitaria)	<p><u>Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 4</u></p>	
Origine biliare (se infez. correlata all'assistenza)	<p><u>Meropenem 2g x 3</u></p>	
Origine polmonare	<p><u>Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 4 +Linezolid 600 mg x 2</u>  Oppure  <u>Vancomicina 2-3 g ev in infusione continua per 24h</u>  Oppure  <u>Teicoplanina 800 mg x 2 per le prime 3-5 somministrazioni, poi 400 mg x 2</u></p>	
Origine addominale (se infez. comunitaria)	<p><u>Piperacillina/Tazobactam 4,5g x 4</u></p> <p><u>Meropenem 2g x 3</u></p>	<p><u>Ciprofloxacina 400 mg x 2 ev +Metronidazolo 1 gr x 4</u></p>
Origine addominale (se infez.		

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>
Pag. 28 di 32		

correlata all'assistenza)		<p><b>oppure</b></p> <p><u>Tigeciclina</u> 100 mg <u>ev</u> prima dose e poi 50 mg x 2</p>
Origine urinaria	<p><u>Piperacillina-Tazobactam</u> 4,5 g <u>ev</u> x 4</p> <p><u>Cefepime</u> 2 g ogni 8 ore</p> <p><b>Oppure</b></p> <p>se allergia alla PCN <u>Trimetoprim</u> 800 mg/<u>Sulfametossazolo</u> 400 mg 2 fiale x 3 <u>ev</u></p> <p>oppure</p> <p><u>Ciprofloxacina</u> 400 mg x 2</p> <p><u>Meropenem</u> 2g x 3</p> <p>Oppure</p>	<p><b>sepsi grave, allergia alla penicillina:</b></p> <p><u>Meropenem</u></p> <p>+</p> <p><u>Aminoglicosidico</u></p>
Origine urinaria (se infez. correlata all'assistenza)	<p><u>Fosfomicina</u> 4-8 gr <u>ev</u> x 3 + <u>Gentamicina</u> 5-7 mg/Kg <u>ev</u> durata 14 gg</p> <p><u>Piperacillina-Tazobactam</u> 4,5 g x 4 oppure</p> <p><u>Cefepime</u> 2 gr x 3 + <u>Gentamicina</u> 5-7 mg/kg (dose di carico) + 3,4 mg/Kg (prosecuzione in unica somministrazione giornaliera)</p>	
Pz neutropenici	<p><b>Oppure</b></p> <p><u>Amikacina</u> 15 mg/kg <u>ev</u></p> <p><i>Germi interessati: bacilli aerobi Gram- (compreso <u>Pseudomonas aeruginosa</u>), <u>Staphilococcus aureus</u>, miceti (candida, <u>aspergillo</u>), <u>Streptococcus viridans</u></i></p>	

 <small>SISTEMA SANITARIO REGIONALE</small> <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 29 di 32

**VANCOMICINA:**

se sospetta infezione da CVC, danno delle mucose da chemioterapia, infezioni cute e tessuti molli, colonizzazione nota con *S. aureus* resistenti alla meticillina, *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina, emocolture positive per Gram+, ipotensione.

**ANTIFUNGINO:**

echinocandina (Caspofungina 70-150 mg /ev come dose di carico poi 50-70 mg/24 h, Micafungina 100-150 mg/24 h oppure Anidulafungina 200 mg come dose di carico poi 100-200 mg /24 h (se neutropenia prolungata o febbre persistente) a amfotericina B liposomiale 3 mg pro kg. Possibile switch a Fluconazolo (800 mg come dose di carico poi 400 mg/24h) se ceppo di Candida si rivela sensibile e paziente emodinamicamente stabile.

 <p>SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL RIETI</p>	<p>REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI</p>	
	<p><b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO TERAPIA EMPIRICA</b></p>	<p>Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024</p>

## ALLEGATO 6

### MISURE GENERALI E SPECIFICHE DA ADOTTARE PER RIDURRE L'INSORGENZA DI RESISTENZE AGLI ANTIBIOTICI

- Adottare idonee misure di prevenzione e controllo delle infezioni.  
L'implementazione delle misure di isolamento dei pazienti con infezione da germi multiresistenti, il lavaggio mani, la corretta gestione dei CVC e dei CV, la rimozione dei cateteri inutili etc potrebbero prevenire oltre il 30% delle infezioni nosocomiali.
- Segnalare terapie antibiotiche ed esiti colturali sulla lettera di dimissione.  
La conoscenza delle molecole antibiotiche utilizzate in un recente ricovero e la sensibilità degli isolati (in particolare in caso di batteri multiresistenti) permette una successiva scelta antibiotica razionale ed evita sia l'utilizzo di molecole a spettro troppo ampio che l'inizio di terapie antibiotiche inefficaci e promuove la corretta riconciliazione farmacologica con le cure territoriali e domiciliari
- Limitare l'utilizzo empirico dei carbapenemici (ertapenem, meropenem).  
Il costante incremento della prevalenza di Enterobatteri ESBL+ ha determinato un aumento nell'utilizzo dei carbapenemici con conseguente comparsa di Enterobatteri ad essi resistenti(CRE). L'utilizzo empirico di questa classe di antibiotici (in assenza di dati microbiologici) dovrebbe essere limitato a:
  - casi di infezione grave (sepsi severa, shock settico..) acquisita in ospedale in pazienti con fattori di rischio per batteri multi resistenti;
  - pazienti provenienti da reparti con elevata incidenza di batteri multiresistenti, ad es, ICU;pazienti colonizzati o con recente infezione da batteri multi resistenti.
- Limitare l'utilizzo dei fluorochinolonici (ciprofloxacina, levofloxacina).L'uso dei FQ è associato a:
  - aumento del rischio di infezione di batteri gram negativi produttori di ESBL;
  - aumento del rischio di infezioni da batteri gram negativi resistenti ai FQ (compreso Ps.aeruginosa);
  - colonizzazione o infezione da MRSA;
  - aumento rischio di infezione da Clostridium difficile.

Il loro uso empirico dovrebbe essere limitato a:

- pazienti con infezione delle vie urinarie, escluse le cistiti, senza fattori di rischio per resistenze ai FQ (pazienti con età inferiore a 60 anni, senza recente ospedalizzazione o uso dei FQ);
- in terapia combinata con un beta-lattamico quando non può essere utilizzato un amino glicoside;
- nei pazienti allergici ai beta-lattamici.

Inoltre si deve segnalare il rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente permanenti di tali farmaci (muscoli, tendini, SNC, articolazioni) che di solito supera i benefici nelle infezioni meno gravi (IVU non complicate, bronchite acuta, sinusite) dove l'uso dei FQ dovrebbe essere ristretto aicasi in cui non vi siano alternative.

- **Limitare l'uso delle cefalosporine a largo spettro (ceftriaxone, cefepime, ceftazidime)**  
Il loro uso è associato a:

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024
		Pag. 31 di 32

- isolamento di enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE);  
comparsa di ceppi di enterobatteri produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e di Acinetobacter resistenti ai beta-lattamici;
- infezione da Cl.difficile.

Tra le cefalosporine di III e IV generazione, il cefepime è quella che sembra indurre meno resistenze.

- **Limitare l'utilizzo dei glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina)**

Vancomicina e teicoplanina devono essere utilizzati per il trattamento di infezioni causate da batteri gram positivi resistenti ai comuni antibiotici, in particolare stafilococco aureo meticillino resistente (MRSA).

Nelle infezioni da stafilococco aureo meticillino sensibile (MSSA) deve essere utilizzata l'oxacillina che risulta più efficace.

- **Ridurre la durata delle terapie antibiotiche**

Nella maggior parte delle infezioni una terapia antibiotica di 7-8 giorni è sufficiente. Prolungarne la durata, in questi casi, non modifica la risposta clinica e aumenta il rischio di insorgenza di resistenze e di effetti collaterali.

Vi sono comunque una serie di eccezioni in cui è necessaria una terapia antimicrobica prolungata: ad es. endocardite batterica, osteomielite, ascesso polmonare e renale, polmonite da Legionella.

- **Semplificazione terapeutica (de-escalation)**

La semplificazione della terapia empirica quando pervengono i risultati microbiologici (emoculture, urinocoltura, colture intraoperatori, pus/essudati) permette di eliminare antibiotici ridondanti (es. terapia empirica con vancomicina e meropenem, emoculture positive per MRSA, sospensione meropenem) o di utilizzare alternative con uno specchio più ristretto (es. terapia empirica con piperacillina/tazobactam, emoculture positive per E.coli sensibile ad amoxicillina/ac.clavulanico, modifica terapia antibiotica).

- **Limitare in P.S. l'utilizzo di antibiotici a largo spettro**

Le terapie iniziate in PS vengono poi di regola continuate nei reparti e diventa difficile, dopo 2-3 dosi di antibiotico, modificare la terapia.

La decisione di iniziare una terapia antibiotica a largo spettro deve considerare sia il rischio di batteri resistenti sia le condizioni del paziente. Dovrebbe pertanto essere limitata ai pazienti con fattori di rischio per batteri resistenti e ai pazienti con infezioni molto gravi (polmonite con insufficienza respiratoria, shock settico) ed iniziata solo dopo aver prelevato idonei campioni per gli esami microbiologici.

- **Somministrare gli antibiotici beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemici) per infusione continua**

Gli antibiotici con attività tempo-dipendente (beta-lattamici, vancomicina) si avvantaggiano dell'infusione continua/prolungata, in quanto la loro attività è massimizzata da prolungati periodi in cui la concentrazione dell'antibiotico è superiore alla MIC (concentrazione minima inibente). Nei pazienti con infezione grave o sostenuta da batteri con ridotta sensibilità può essere considerata l'infusione prolungata (che supera i problemi di stabilità di alcune molecole che non sarebbe possibile somministrare in infusione continua) limitatamente ai

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE <b>ASL RIETI</b>	REGIONE LAZIO AZIENDA SANITARIA LOCALE RIETI	
	<b>PROCEDURA PER ANTIBIOTICO          TERAPIA EMPIRICA</b>	Cod. P110/09/2024 Rev. 2 Del 29/04/2024

seguenti antibiotici: piperacillina/tazobactam 4.5 gr infusi in 3-6 ore, cefepime 2 gr infusi in 3-8 ore, meropenem 1-2 gr infusi in 3-8 ore.

Altri antibiotici sono invece classificati come dotati di attività tempo-dipendente che è massimizzata dall'ottenimento di picchi elevati di antibiotico nel sangue e/o nei vari tessuti (fluorochinoloni, aminoglicosidi); in questi casi è consigliata la somministrazione in monodose piuttosto che in dosi refratte.

- Passare **precocemente alla terapia antibiotica per os**

Una delle possibilità per ottimizzare l'uso degli antibiotici nei pazienti ricoverati è il passaggio rapido dalla terapia endovenosa a quella orale. Ciò determina numerosi vantaggi tra cui la riduzione delle infezioni catetere-correlate, della degenza media, dei costi e del carico di lavoro infermieristico.

Il passaggio da via e.v. a per os può essere eseguito quando:

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

Il passaggio alla terapia per os non deve essere preso in considerazione nei seguenti casi: endocardite batterica, meningite, infezioni necrotizzanti dei tessuti molli.