Manuale antibiotici AWaRe (Access, Watch, Reserve)

Edizione italiana del
"The WHO AWaRe Antibiotic Book"

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

© Copyright disclaimer

La presente pubblicazione è una traduzione in lingua italiana, predisposta dall'AIFA, della versione in lingua inglese del volume WHO AWaRe Antibiotic Book, scritto e pubblicato dall'OMS (la "Pubblicazione").

L'AIFA è stata autorizzata dall'OMS a tradurre, pubblicare e distribuire la Pubblicazione secondo quanto previsto dalla licenza Creative Commons License Deed Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

Il lettore può condividere, copiare e ridistribuire la Pubblicazione con qualsiasi mezzo o formato ovvero adattarla e trasformarla solo in conformità con la licenza Creative Commons License Deed Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Una copia della licenza è disponibile al seguente link [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/legalcode].

I contenuti presenti all'interno della Pubblicazione sono di titolarità esclusiva dei propri autori e non devono essere intesi o citati come formulati per conto di AIFA o dei suoi organismi collegiali.

Ai sensi di quanto previsto dalla licenza Creative Commons License Deed Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO), AIFA mette a disposizione la Pubblicazione "as-is" e non rilascia dichiarazioni o garanzie di alcun tipo in merito alla Pubblicazione. Pertanto, l'AIFA e gli autori non assumono alcuna responsabilità per qualsiasi tipo di danno, diretto o indiretto, o rivendicazione rivolta da qualsiasi terzo, derivante dal contenuto della Pubblicazione, indipendentemente dall'oggetto o modalità dell'azione o dal fatto che il danno sia di natura contrattuale o extracontrattuale o dalla prevedibilità dello stesso da parte dell'AIFA o degli autori.

I contenuti disponibili nella Pubblicazione, nella forma di testi, immagini, loghi, ecc, sono protetti dal diritto d'autore e possono essere utilizzati esclusivamente nei limiti stabiliti all'interno del presente disclaimer.

Non viene concesso o trasferito nessun altro diritto sui materiali protetti dal diritto d'autore al di fuori di quanto qui descritto.

Qualsiasi forma di sfruttamento dei contenuti che esuli dal normale utilizzo degli stessi per uso scientifico e non commerciale, deve intendersi come espressamente riservato.

Nel rispetto dei termini della licenza Creative Commons License Deed Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO), è consentita la citazione per estratto a scopo scientifico o professionale di presentazioni, articoli specializzati e altro materiale scientifico pubblicato nella Pubblicazione, salvo indicazione contraria dell'OMS o dell'AIFA, con l'obbligo di indicare la fonte in modo chiaro e visibile. Deve intendersi inoltre espressamente vietata l'eliminazione di qualsivoglia indicazione relativa al copyright o ad altre diciture inserite dall'AIFA e/o dall'OMS.

Edizione italiana a cura dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - gennaio 2023

Direttore Generale: Nicola Magrini

Gruppo di lavoro

Coordinamento: *Enrico Costa* (AIFA – Settore Affari Internazionali)
Revisione scientifica: *Maria Paola Trotta* (AIFA – Settore HTA ed economia del Farmaco), *Anna Maria Marata* (componente Commissione Tecnico-Scientifica AIFA), *Paolo Schincariol* (componente Commissione Tecnico-Scientifica AIFA), *Evelina Tacconelli* (coordinatore Gruppo di Lavoro AIFA-OPERA)
Traduzione: *Marco De Martino* (AIFA – Settore Affari Internazionali), *Marta Toma* (AIFA – Ufficio Procedure Post-Autorizzative), *Giuseppina Camposarcuno* (AIFA – Settore Affari Internazionali), *Mariarita Cafulli* (AIFA – Ufficio Sperimentazione Clinica)
Aspetti legali: *Giulia Monacelli* (AIFA – Area Legale), *Enrico Speranza* (AIFA – Ufficio Affari Contenziosi)
Editing, adattamento grafico e impaginazione: *Luisa Cordova, Ivano Comessatti, Giandomenico Piccolo, Filippo Pomponi, Saverio Vasta* (AIFA – Ufficio Stampa e Comunicazione)

Si ringrazia il *Prof. Nicola Petrosillo* (Policlinico Universitario Campus Bio-Medico - Roma)
per la revisione tecnico-linguistica del volume

Indice

Prefazione all'edizione italiana 5
Prefazione 6
Ringraziamenti 7
Acronimi e abbreviazioni 9
Glossario 10

INTRODUZIONE 13
1. Introduzione 15
2. Migliorare l'uso degli antibiotici con l'AWaRe book 18
3. Allergia agli antibiotici 27

ASSISTENZA SANITARIA DI BASE 33
4. Bronchite 35
5. Otite media acuta 41
6. Faringite 49
7. Sinusite acuta 60
8. Infezioni dentali e del cavo orale 69
9. Linfadenite batterica acuta localizzata 87
10. Infezioni oculari batteriche (escluso il tracoma) 95
11. Tracoma 123
12. Polmonite acquisita in comunità — lieve 129
13. Riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) 140
14. Diarrea infettiva acuta/gastroenterite 146
15. Febbre tifoide (febbre enterica) 157
16. Infezioni della cute e dei tessuti molli — Impetigine batterica lieve, erisipela e cellulite 164
17. Infezioni da ustione 175
18. Infezioni associate a ferite o a morso 183
19. Infezioni sessualmente trasmesse — infezione urogenitale da clamidia 194
20. Infezioni sessualmente trasmesse — infezione gonococcica 202
21. Infezioni sessualmente trasmesse — sifilide 212
22. Infezioni sessualmente trasmesse — tricomoniasi 224
23. Infezione delle vie urinarie inferiori 230

STRUTTURA OSPEDALIERA 241
24. Sepsi negli adulti (compreso shock settico) 243
25. Sepsi in neonati (<28 giorni) e bambini (28 giorni-12 anni) 259
26. Meningite batterica 278
27. Polmonite acquisita in comunità – grave 291
28. Polmonite nosocomiale 305
29. Infezioni intra-addominali – colecistite acuta e colangite 317
30. Infezioni intra-addominali – ascesso epatico piogenico 330
31. Infezioni intra-addominali – appendicite acuta 344
32. Infezioni intra-addominali – diverticolite acuta 358
33. Infezioni intra-addominali – Infezione da *Clostridioides difficile* 366
34. Infezione delle vie urinarie superiori 374
35. Osteomielite batterica acuta 385
36. Artrite settica 397

37. Infezioni della cute e dei tessuti molli – fascite necrotizzante 410
38. Infezioni della cute e dei tessuti molli – piomiosite 420
39. Neutropenia febbrile 428
40. Profilassi chirurgica 440

ANTIBIOTICI DI RISERVA 451
41. Panoramica 453
42. Cefiderocol 457
43. Ceftazidima+avibactam 462
44. Fosfomicina (per via endovenosa) 467
45. Linezolid 472
46. Meropenem+vaborbactam 476
47. Plazomicina 481
48. Polimixina B e Colistina (Polimixina E) 486

GUIDA AL DOSAGGIO 493
49. Guida al dosaggio – Adulti 495
50. Guida al dosaggio – Bambini 500

BIBLIOGRAFIA 507

Prefazione all'edizione italiana

Il 9 dicembre 2022 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato un corposo volume sull'utilizzo degli antibiotici - *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book*.

Il volume tratta oltre 30 sindromi infettive e infezioni cliniche più comuni nei bambini e negli adulti, delineandone le principali caratteristiche cliniche ed epidemiologiche, individuandone i criteri diagnostici fondamentali e fornendo informazioni *evidence-based* sull'opportunità del trattamento antibiotico, e sulla scelta dell'antibiotico, della dose, della via di somministrazione e della durata del trattamento, sia nell'assistenza sanitaria territoriale che in ambito ospedaliero. In particolare, il documento OMS definisce inoltre molto chiaramente tutte le situazioni cliniche in cui gli antibiotici, sulla base delle migliori evidenze scientifiche, non sono raccomandati.

Una importante novità è rappresentata dalle infografiche, che forniscono una guida concisa ed *evidence-based* su come ottimizzare l'uso degli antibiotici

Il documento dell'OMS utilizza la classificazione AWaRe degli antibiotici, introdotta nel 2017 nell'ambito della lista dei farmaci essenziali quale strumento per supportare gli interventi per il miglioramento della gestione degli antibiotici, che divide gli antibiotici in tre gruppi:

Access - antibiotici che hanno uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza in termini di reazioni avverse, da usare preferibilmente nella maggior parte delle infezioni più frequenti quali ad esempio le infezioni delle vie aeree superiori;

Watch - antibiotici a spettro d'azione più ampio, raccomandati come opzioni di prima scelta solo per particolari condizioni cliniche;

Reserve - antibiotici da riservare al trattamento delle infezioni da germi multiresistenti.

La guida dell'OMS ha un'ottica globale e si pone come riferimento soprattutto in tutti i contesti al fine di fornire uno strumento prescrittivo essenziale e per promuovere la cultura di un utilizzo ottimale e parsimonioso degli antibiotici.

Nell'ottica dunque di rendere queste raccomandazioni globali più fruibili al contesto nazionale, l'AIFA ha sviluppato una versione italiana per le sindromi più frequenti, sia per l'adulto che per l'età pediatrica – che saranno consultabili anche attraverso una apposita APP accessibile gratuitamente a tutto il personale sanitario operante nel nostro Paese.

L'iniziativa dell'AIFA di rendere disponibile la traduzione italiana del Manuale OMS Antibiotici *AWaRe (Access, Watch, Reserve)* risponde all'esigenza di agevolare l'accesso ai più aggiornati strumenti di ottimizzazione della terapia antibiotica, e rientra nel piano più ampio di promozione di una più radicata cultura sull'uso ragionato e parsimonioso degli antibiotici che l'Agenzia fortemente persegue al fine di ridurre il consumo spesso inappropriato di antibiotici e preservarne così l'efficacia.

Nicola Magrini
Direttore Generale AIFA

Prefazione

La resistenza antimicrobica (AMR) è una minaccia per la salute e lo sviluppo globali ed è ritenuta causa di oltre cinque milioni di morti nel mondo ogni anno. Abbiamo bisogno di un'azione globale urgente, con un approccio One Health, per far sì che i nostri preziosi farmaci continuino a funzionare. Uno degli obiettivi sanitari cruciali nell'ambito degli Obiettivi di sviluppo sostenibile 2030 è l'accesso a farmaci sicuri, efficaci e accessibili per tutti. Nel caso degli antibiotici e altri antimicrobici, il loro uso attento è fondamentale per mantenerne l'efficacia.

L'uso inappropriato e l'abuso di antibiotici stanno determinando un aumento globale dell'AMR e hanno un impatto dannoso sull'efficacia di questi farmaci essenziali. Tale fenomeno minaccia di riportarci all'era pre-antibiotica, quando una banale infezione poteva significare la morte. Con il Piano d'azione globale sull'AMR, l'OMS sta lavorando per migliorare la sorveglianza della resistenza antimicrobica e per ridurre il consumo inappropriato di antibiotici.

La nuova edizione dell'*AWaRe Antibiotic Book* integra l'Elenco dei medicinali essenziali (EML) dell'OMS e fornisce una guida concisa e basata sulle evidenze per oltre 30 delle infezioni di rilevanza clinica più frequenti nei bambini e negli adulti sia nell'assistenza sanitaria di base che in ambito ospedaliero. Dal 1977 l'EML rappresenta un elemento di importanza strategica dell'obiettivo dell'OMS di miglioramento dell'uso dei farmaci. L'ultima versione dell'EML, pubblicata nel 2021, comprende 39 antibiotici su 479 farmaci, a testimonianza del ruolo fondamentale che questi farmaci rivestono nell'assistenza sanitaria.

Dato che l'AMR rappresenta una minaccia urgente per la salute umana e in considerazione delle numerose infezioni cliniche per le quali gli antibiotici svolgono un ruolo salvavita, l'OMS ha adottato un approccio pragmatico, elaborando una guida semplice e pratica per il loro utilizzo. Il sistema AWaRe raggruppa le centinaia di diversi antibiotici utilizzati a livello globale in tre semplici categorie – Access, Watch e Reserve – in base alla loro importanza clinica e al rischio che il loro uso favorisca lo sviluppo di resistenze. L'*AWaRe Antibiotic Book* fornisce una guida chiara per la scelta dell'antibiotico, la formulazione, la dose e la durata di somministrazione degli antibiotici essenziali per le strutture ospedaliere e di assistenza sanitaria di base, comprese le indicazioni sul non-utilizzo degli antibiotici.

È urgente sviluppare e implementare indicatori chiari e accettati a livello globale, basati sul sistema AWARe, per promuovere l'uso appropriato degli antibiotici e ridurne l'uso inappropriato. Rimangono molte sfide, ivi comprese le modalità con cui i dati dovrebbero orientare le politiche locali e come modificare i modelli di utilizzo dei farmaci formatisi nel corso dei decenni, in particolare nei paesi a reddito medio e basso.

L'AWaRe book 2022 rappresenta un passo importante nella direzione di un migliore uso degli antibiotici negli esseri umani, per lo sviluppo di una politica più forte in ambito AMR e per una migliore assistenza clinica.

Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus
Direttore Generale dell'OMS

Ringraziamenti

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce con gratitudine i contributi e gli sforzi di collaborazione di tutti coloro che sono stati coinvolti nello sviluppo di questa pubblicazione.

WHO Essential Medicines Team

Lo sviluppo e la stesura sono stati guidati da Veronica Zanichelli, Benedikt Huttner, Bernadette Cappello e Lorenzo Moja, team dell'OMS sui medicinali essenziali, con il supporto dei membri del gruppo di lavoro antimicrobico dell'elenco dei medicinali essenziali (EML); sotto il coordinamento di Clive Ondari, Direttore del Dipartimento Politiche e Standard sui Prodotti Sanitari; e Mariangela Simão, vicedirettore generale del Settore Accesso ai medicinali e ai prodotti sanitari.

L'OMS è particolarmente grata al professor Mike Sharland, che ha generosamente contribuito con il suo tempo e la sua esperienza a supportare il team sui medicinali essenziali in questo progetto, e in qualità di presidente dell'EML Antimicrobial Working Group.

WHO EML Antimicrobial Working Group

L'OMS porge i più sinceri ringraziamenti a tutti i membri del WHO EML Antimicrobial Working Group:

Mike Sharland (Chair), Centre for Neonatal and Pediatric Infection, Institute for Infection and Immunity, St George's University di Londra, Londra, Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord

Loice Achieng Ombajo, Dipartimento di Medicina Clinica e Terapeutica, Università di Nairobi, Kenya

Joel Bazira, Dipartimento di Microbiologia e Parassitologia, Mbarara University of Science & Technology, Mbarara, Uganda

Ronald Chitatanga, Dipartimento di Pediatria e Salute dell'infanzia, Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi

Pem Chuki, Unità di stewardship antimicrobica, Jigme Dorji Wangchuck National Referral Hospital, Thimphu, Bhutan

Sumanth Gandra, Divisione di Malattie Infettive, Facoltà di Medicina della Washington University di St Louis, St Louis, Stati Uniti d'America

Stephan Harbarth, Programma di controllo delle infezioni e Centro di collaborazione dell'OMS sulla sicurezza dei pazienti, Ospedali dell'Università di Ginevra, Ginevra, Svizzera

Mark Loeb, Dipartimento di Medicina, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Marc Mendelson, Reparto Malattie Infettive e Medicina dell'HIV, Dipartimento di Medicina, Università di Città del Capo, Città del Capo, Sud Africa

Celine Pulcini, Dipartimento di Malattie Infettive, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Nancy, Francia

Evelina Tacconelli, Divisione Malattie Infettive e Centro Malattie Infettive per la Ricerca Traslazionale, Università degli Studi di Verona, Verona, Italia

Mei Zeng, Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico dell'Università Fudan, Shanghai, Cina

Revisori esperti

Un ulteriore ringraziamento ai seguenti esperti che hanno esaminato e fornito feedback sulle prime bozze del libro.

Fatima Suleman, Professore di Scienze Farmaceutiche, Università di KwaZulu-Natal, Durban, Sud Africa

Jason Trubiano, Professore Associato, Medicina delle Malattie Infettive, Università di Melbourne, Melbourne, Australia

Personale OMS

Un ringraziamento speciale ai seguenti membri del personale dell'OMS per il loro prezioso contributo e supporto.

Area Accesso ai Farmaci e ai Prodotti Sanitari Albert Figueras, Francis Moussy

Area Resistenza Antimicrobica: Solange Carolino Alves, Anand Balachandran, Hanan Balkhy, Silvia Bertagnolio, Peter Beyer, Alessandro Cassini, Sergey Eremin, Martina Escher, Valeria Gigante, Haileyesus Getahun, Lianne Gonsalves, Verica Ivanovska, Thomas Joseph, Karen Mah, Arno Muller, Sarah Paulin-Deschenaux, Carmem Pessoa da Silva, Hatim Sati, Elizabeth Tayler, Deborah Tong, Kitty van Weezenbeek e Katherine Zingg

Dipartimento Malattie Trasmissibili e Non Trasmissibili: Silvio Mariotti, Benoît Varenne e Teodora Wi

Dipartimento Salute materna, neonatale, infantile e adolescenziale e Scienze dell'invecchiamento Wilson Were

L'OMS riconosce inoltre i contributi di Nicola Magrini, Agenzia italiana del Farmaco, Roma, Italia, ex dipendente dell'OMS e Segretario del WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines dal 2014 al 2020.

Consultazione pubblica

L'OMS riconosce inoltre le seguenti persone e organizzazioni per i commenti e i feedback forniti durante il periodo di consultazione pubblica.

Finanziamenti

Un ringraziamento al Fleming Fund, al governo tedesco e al GARD-P per il loro sostegno finanziario.

Acronimi e abbreviazioni

AMR	antimicrobico-resistenza
AmpC	ampicillinasi C
AWaRe	classificazione degli antibiotici Access, Watch e Reserve
PAC	polmonite acquisita in comunità
BPCO	broncopneumopatia cronica ostruttiva
COVID-19	malattia da coronavirus 2019
TC	tomografia computerizzata
DALY	anni di vita corretti per disabilità
EDL	Elenco OMS dei test diagnostici essenziali
EML	Elenco OMS dei medicinali essenziali
EMLc	Elenco OMS dei medicinali essenziali per bambini
ESBL	beta-lattamasi a spettro esteso
GLASS	Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System
HAP	polmonite nosocomiale
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
MRI	imaging a risonanza magnetica
MRSA	*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente
OXA-48	oxacillinasi-48
SAGE-IVD	Gruppo consultivo strategico di esperti di diagnostica in vitro
SARS-CoV-2	coronavirus 2 responsabile della sindrome respiratoria acuta grave
IST	infezioni sessualmente trasmesse
TB	tubercolosi
IVU	infezioni delle vie urinarie
VAP	polmonite associata alla ventilazione meccanica
WHO	Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

Glossario

Antibiotico-resistenza
L'antibiotico-resistenza è un sottogruppo dell'antimicrobico-resistenza che si riferisce specificamente ai batteri che diventano resistenti agli antibiotici (farmaci che agiscono contro i batteri).

Antimicrobico-resistenza (AMR)
L'AMR è la capacità di batteri, virus, funghi e parassiti di resistere agli effetti dei farmaci antimicrobici che uccidono gli organismi sensibili o ne impediscono la crescita.
La resistenza antimicrobica è un fenomeno che precede l'uso degli antimicrobici nella medicina umana in quanto molti batteri, virus, funghi e parassiti sono intrinsecamente resistenti ad alcuni antimicrobici. Tuttavia, i microrganismi possono diventare resistenti anche a seguito di esposizione ad antimicrobici.
L'infezione da patogeni antimicrobico-resistenti rende le infezioni più difficili da trattare e aumenta il rischio di diffusione di malattie gravi e di morte.

Antisettici
Gli antisettici sono prodotti antimicrobici usati per rallentare o arrestare la crescita di microrganismi. Di solito vengono utilizzati sulla cute o sulle mucose, ad esempio a livello orale. Un esempio di questi farmaci è costituito dalla clorexidina. Questi prodotti possono essere utilizzati come disinfettanti o detergenti per le mani, collutori e preparazioni cutanee.

Classificazione Access, Watch e Reserve (AWaRE)
AWaRe è la classificazione degli antibiotici introdotta dall'OMS nell'edizione 2017 dell'Elenco dei medicinali essenziali.
Nella classificazione AWaRe, ci sono tre categorie di antibiotici:

- Antibiotici "Access", con uno spettro di attività ristretto e un buon profilo di sicurezza in termini di effetti indesiderati.
- Antibiotici "Watch", cioè antibiotici ad ampio spettro raccomandati come opzioni di prima scelta per i pazienti con manifestazioni cliniche più gravi o per infezioni in cui è più probabile che i patogeni responsabili siano resistenti agli antibiotici Access.
- Antibiotici "Reserve", antibiotici di ultima scelta usati per trattare le infezioni multiresistenti.

Questa classificazione può essere utilizzata per fornire un'indicazione indiretta dell'appropriatezza dell'uso di antibiotici. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito come obiettivo che almeno il 60% del consumo totale degli antibiotici a livello nazionale debba provenire dal gruppo Access.

Carbapenemasi
Le carbapenemasi sono beta-lattamasi, enzimi che possono rompere l'anello beta-lattamico (un componente essenziale degli antibiotici beta-lattamici) e rendere inefficaci penicilline, cefalosporine, monobattami e carbapenemi.

Malattia da coronavirus 2019 (COVID-19)
COVID-19 è una malattia infettiva causata dal coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente eziologico della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2. I primi casi di COVID-19 nell'uomo sono stati segnalati a dicembre 2019.

Proteina C-reattiva
La proteina C-reattiva è un test di laboratorio utilizzato per rilevare l'infiammazione come indicatore per differenti condizioni, comprese le infezioni batteriche, e per monitorare la risposta al trattamento.

Anni di vita corretti per disabilità (DALY, disability-adjusted life years)

I DALY sono un indicatore utilizzato per valutare l'impatto (burden) complessivo della malattia. È una misura basata sul tempo che combina gli anni di vita persi a causa di mortalità prematura e gli anni di vita sana persi a causa di disabilità. Un DALY rappresenta la perdita dell'equivalente di un anno di piena salute.

Elenco dei test diagnostici essenziali

L'elenco dei test diagnostici essenziali dell'OMS (o Essential Diagnostics List (EDL)) è un elenco di test diagnostici in vitro raccomandato dall'OMS e pubblicato per la prima volta nel 2018. L'EDL può rappresentare un riferimento per responsabili di programma e di laboratorio e per funzionari addetti agli approvvigionamenti e ai rimborsi che stanno sviluppando o aggiornando i propri elenchi nazionali di diagnostica essenziale. L'elenco viene aggiornato ogni 1-2 anni sulla scorta delle aggiunte e delle modifiche presentate all'OMS dalle parti interessate e riesaminato dal gruppo consultivo strategico di esperti dell'OMS sulla diagnostica in vitro (SAGE-IVD).

Test immunoenzimatico

Un test immunoenzimatico è un test di laboratorio che utilizza anticorpi e antigeni marcati con enzimi per rilevare molecole biologiche.

Elenco OMS dei medicinali essenziali

L'elenco dei medicinali essenziali dell'OMS (o Essential Medicines list (EML)) è un elenco di quei farmaci che soddisfano i bisogni primari di assistenza sanitaria della popolazione. Il primo EML è stato pubblicato nel 1977. L'EML include i farmaci più efficaci, sicuri ed economici per patologie prioritarie, selezionati sulla base della rilevanza attuale e futura per la salute pubblica, dell'evidenza di efficacia e sicurezza e del rapporto costo-efficacia. L'EML viene aggiornato ogni 2 anni sulla base delle aggiunte e delle modifiche presentate all'OMS dalle parti interessate e riesaminate dal Comitato di esperti dell'OMS sulla selezione e l'uso dei farmaci essenziali.

Elenco OMS dei medicinali essenziali per bambini

L'elenco OMS dei medicinali essenziali per i bambini (o Essential Medicines List for Children (EMLc)) è un elenco di quei farmaci che soddisfano i bisogni primari di assistenza sanitaria per i bambini fino a 12 anni di età. Il primo EMLc è stato pubblicato nel 2007 L'EMLc include i farmaci più efficaci, sicuri ed economici per patologie prioritarie, selezionati sulla base della rilevanza attuale e futura per la salute pubblica, dell'evidenza di efficacia e sicurezza e del rapporto costo-efficacia. L'EMLc viene aggiornato ogni 2 anni sulla base delle aggiunte e delle modifiche presentate all'OMS dalle parti interessate e riesaminate dal Comitato di esperti dell'OMS sulla selezione e l'uso dei farmaci essenziali.

Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL)

Le ESBL sono un gruppo di beta-lattamasi, enzimi che possono rompere l'anello beta-lattamico, che è un componente essenziale degli antibiotici beta-lattamici, rendendo così inefficaci penicilline, cefalosporine e monobattami (ma non i carbapenemi).

Resistenza genotipica

La resistenza genotipica è un tipo di resistenza di un organismo a uno o più antibiotici dovuta a mutazione genetica e all'espressione di geni di resistenza. Viene determinata da test di sensibilità antimicrobica che rilevano i geni di resistenza. Queste informazioni possono essere importanti per la scelta dell'antibiotico corretto e per ragioni epidemiologiche e di sorveglianza.

Glutammatodeidrogenasi

La glutammatodeidrogenasi è un enzima costitutivo prodotto da tutti i ceppi di Clostridioides difficile ed è facilmente rilevabile nei campioni fecali.

Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)

GLASS è il sistema di sorveglianza dell'OMS per la resistenza e l'uso di antimicrobici lanciato nel 2015 per raccogliere dati nazionali ufficiali su patogeni batterici selezionati che causano infezioni comuni nell'uomo.

Intramuscolare
Via di somministrazione di un farmaco tramite iniezione in profondità nei muscoli.

Endovenosa
Via di somministrazione di un farmaco in vena tramite iniezione o infusione.

Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)
Gli MRSA sono ceppi di Staphylococcus aureus resistenti alla meticillina e ad altri antibiotici beta-lattamici a causa della presenza del gene mecA (o talvolta mecC) che produce una diversa proteina legante la penicillina con minore affinità per gli antibiotici beta-lattamici.

Microbiota
Il microbiota è un termine collettivo per indicare i microrganismi che vivono nel o sul corpo umano.

Test di amplificazione dell'acido nucleico
L'amplificazione dell'acido nucleico è un test di laboratorio utilizzato per rilevare una particolare sequenza di acido nucleico ed è utilizzata per identificare virus o batteri in vari campioni biologici. Esistono diversi modi di amplificazione, di cui uno dei più comunemente usati è la reazione a catena della polimerasi (polymerase chain reaction, PCR).

Non fermentanti
I non fermentanti sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono Acinetobacter baumannii e Pseudomonas aeruginosa.

Resistenza fenotipica
La resistenza fenotipica è un tipo di resistenza determinata mediante test di sensibilità antimicrobica come diffusione su disco, microdiluizione in brodo e diluizione in agar ed è considerata lo standard di riferimento per rilevare l'antibiotico-resistenza.
La sensibilità/resistenza è determinata dalla capacità di determinate concentrazioni di antibiotici di inibire la crescita. In genere non può determinare la causa della resistenza (es. beta-lattamasi vs. pompe di efflusso), informazioni che possono essere rilevanti per la scelta dell'antibiotico corretto.

Farmacodinamica
La farmacodinamica rappresenta gli effetti molecolari, biochimici e fisiologici dei farmaci e dei loro meccanismi d'azione: ciò che il farmaco fa all'organismo.

Farmacocinetica
La farmacocinetica è la dinamica dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'eliminazione dei farmaci da parte dell'organismo: ciò che l'organismo fa al farmaco.

Test diagnostici rapidi
I test diagnostici rapidi sono test diagnostici progettati per l'uso nel punto in cui viene gestito il paziente (point of care).

Introduzione

pagina bianca per esigenze tipografiche

1. Introduzione

È evidente la necessità di risorse semplici per migliorare la qualità della prescrizione di antibiotici a livello globale. L'AWaRe book è stato concepito per rendere più utile ai prescrittori la sezione relativa agli antibiotici dell'Elenco dei medicinali essenziali (EML) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS/WHO) e dell'Elenco dei medicinali essenziali per bambini (EMLc) e per aggiornare il documento *WHO model prescribing information* del 2001 *(1)*.

Obiettivi e campo di applicazione

L'obiettivo dell'AWaRe book è di fornire una breve guida clinica sulla gestione delle infezioni comuni, ivi comprese le raccomandazioni per il trattamento antibiotico empirico alla prima manifestazione clinica e quando sia invece appropriato un approccio "senza antibiotici". Il testo fornisce indicazioni sulla scelta degli antibiotici da utilizzare per trattare i patogeni batterici più probabili che causano infezioni negli adulti e nei bambini, il dosaggio e la durata del trattamento.

L'AWaRe book è destinato a tutti gli operatori sanitari che prescrivono e dispensano antibiotici in contesti ad alto, medio e basso reddito, sia nell'assistenza sanitaria di base che nelle strutture ospedaliere, con l'obiettivo di integrare il documento *WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities* (Guida OMS sulle attività integrate di gestione antimicrobica) e il kit di strumenti per le strutture sanitarie nei paesi a reddito medio e basso (*2,3)*. L'AWaRe book non intende sostituire le linee guida e il giudizio clinico sulla prescrizione di antibiotici esistenti a livello locale e nazionale, ma fornire una guida semplice laddove non ve ne sia alcuna disponibile.

Metodologia

Le raccomandazioni sul trattamento antibiotico esposte nell'AWaRe book si basano sulle revisioni delle evidenze effettuate per gli aggiornamenti 2017, 2019 e 2021 della EML e della EMLc. L'EML e l'EMLc forniscono un elenco di antibiotici sicuri ed efficaci che dovrebbero essere disponibili e a prezzi accessibili per i pazienti a livello globale. L'AWaRe book fornisce una guida sul miglior utilizzo di questi antibiotici sulla scorta dello schema Access, Watch and Reserve (AWaRe) (Box 1.1).

Box 1.1 - Principi dello schema AWaRe

- Massimizzare l'efficacia clinica
- Ridurre al minimo la tossicità
- Ridurre al minimo i costi inutili per i pazienti e per i sistemi sanitari
- Ridurre l'emergenza e la diffusione dell'antibiotico-resistenza (ovvero, dare la priorità agli antibiotici che hanno minori probabilità di generare antibiotico-resistenza nel singolo paziente e nella comunità)
- Parsimonia (ovvero evitare l'inclusione di molti antibiotici simili)
- Semplificazione (es. stesso antibiotico Access consigliato per più indicazioni)
- Allineamento con le attuali linee guida OMS

Le revisioni dettagliate sulla scelta ottimale degli antibiotici da utilizzare per ogni specifica infezione clinica si sono basate su un'analisi standardizzata di revisioni sistematiche, meta-analisi e linee guida di pratica clinica da parte di esperti in farmaci basati sull'evidenza della McMaster University (Hamilton, Canada).

I dettagli relativi all'evidenza a supporto delle raccomandazioni e della metodologia possono essere reperiti nelle seguenti pubblicazioni:

- *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017*. WHO technical report series; 1006 *(4)*.
- *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019*. WHO technical report series; 1021 *(5)*.
- *The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2021*. WHO technical report series; 1035 (443).

Le scelte degli antibiotici da utilizzare per ciascuna infezione sono raccomandazioni formali basate sulla valutazione effettuata dal Comitato di esperti EML sull'evidenza presentata per gli aggiornamenti dell'EML o derivate dalle linee guida OMS esistenti, laddove disponibili. L'AWaRe book fornisce anche una guida sulla diagnosi, il trattamento sintomatico e la durata del trattamento sulla base di revisioni non sistematiche della letteratura e dei pareri degli esperti. Nel Box 1.2 vengono riportati alcuni fattori da considerare nell'uso dell'AWaRe book.

Box 1.2 - Considerazioni generali sull'uso dell'AWaRe book

Come con qualsiasi documento di orientamento generale, è necessario considerare le condizioni individuali dei pazienti. Comorbosità (es. immunosoppressione che cambia lo scenario dei patogeni che devono essere presi in considerazione, o insufficienza renale o epatica che possono richiedere un aggiustamento del dosaggio di antibiotici), farmaci concomitanti (rischio di interazioni), stato di gravidanza e allattamento (alcuni antibiotici possono essere controindicati), allergie (vedere il capitolo sulle allergie agli antibiotici) e le normative nazionali possono richiedere un adattamento delle linee guida ed **è responsabilità di ogni prescrittore assicurarsi che tutti questi fattori siano presi in considerazione al momento della prescrizione di un antibiotico**.

I pazienti devono essere informati su effetti collaterali più comuni dell'antibiotico, modalità di conservazione e di assunzione, durata dell'assunzione, cosa fare se i sintomi peggiorano o non migliorano e come smaltire correttamente gli antibiotici rimanenti.

Struttura

Il testo è strutturato in capitoli separati per 35 infezioni, divisi per facilità d'uso in sezioni per assistenza sanitaria primaria e per strutture ospedaliere, pur considerando la sovrapposizione tra questi gruppi.

Ogni capitolo su un'infezione clinica comprende:

- **Informazioni generali.** Fisiopatologia, epidemiologia, impatto *(burden)* globale, patogeni più comuni, come effettuare la diagnosi clinica, compresa la valutazione della gravità della malattia.
- **Strumenti diagnostici.** Poiché la disponibilità di strumenti diagnostici varia notevolmente nei diversi contesti, le raccomandazioni empiriche sugli antibiotici si basano su segni e sintomi clinici. I test diagnostici pertinenti (inclusi imaging e test di laboratorio) sono suggeriti sulla base dell'*Elenco OMS dei test diagnostici essenziali* (EDL) *(6)*. L'elenco dei test indicati per ciascuna infezione non si basa su una valutazione formale del loro valore predittivo, ma è inteso come guida generale dei test che potrebbero essere clinicamente utili, laddove disponibili.
- **Trattamento.** Ove appropriato, vengono fornite indicazioni per "nessun trattamento antibiotico", inclusa la gestione sintomatica per i pazienti a basso rischio con infezioni minori che non necessitano di trattamento antibiotico. Se ritenuto opportuno, vengono fornite opzioni antibiotiche di prima e seconda scelta sulla base del sistema EML, EMLc e AWaRe, nonché di altri documenti di orientamento dell'OMS.
- La guida su quali infezioni possano trarre maggior beneficio da una **sorveglianza microbiologica clinica mirata,** che aiuti ad orientare le raccomandazioni sulla scelta empirica degli antibiotici sia a livello locale che nazionale.

Ogni capitolo è completato da un'infografica contenente un breve riassunto delle informazioni più importanti (es. manifestazione clinica, test diagnostici, trattamento), separatamente per bambini e adulti, che possono essere consultate rapidamente e facilmente all'occorrenza.

I principi generali di stewardship antibiotica sono stati inseriti in tutto l'AWaRe book. Questi comprendono: guida a un approccio di prescrizione basato sui fattori di rischio con l'opzione di trattamento senza antibiotici, trattamenti standard di breve durata per tutte le infezioni, un passaggio rapido dagli antibiotici somministrati per via endovenosa a quelli per via orale e un dosaggio standardizzato per migliorare l'approvvigionamento dei farmaci e l'attuazione del programma.

L'AWaRe book include anche capitoli sugli antibiotici Reserve elencati nell'edizione 2021 dell'EML e dell'EMLc, sui principi alla base della loro selezione e sulle modalità di utilizzo di questi farmaci di ultima istanza, finalizzate a preservarne l'efficacia.

L'AWaRe book è disponibile sia in formato cartaceo che elettronico. Per ogni infezione vengono fornite anche semplici infografiche scaricabili con le informazioni chiave per gli utenti finali.

2. Migliorare l'uso degli antibiotici con l'AWaRe book

Contesto

Circa il 90% di tutti gli antibiotici viene assunto dai pazienti in un contesto di assistenza sanitaria primaria. Si stima che circa la metà di tutti gli antibiotici utilizzati sia in qualche modo inappropriata, per esempio: l'uso di un antibiotico quando non è indicato alcun antibiotico; la scelta di un antibiotico a spettro inutilmente ampio (es. antibiotici Watch invece di Access; vedere la sezione seguente); la dose errata, la durata del trattamento e la somministrazione o formulazione dell'antibiotico *(7)*.

Nota

Il termine "stewardship antibiotica" è preferito a "stewardship antimicrobica" ed è utilizzato nell'AWaRe book prendendo atto che il libro fornisce solo una guida sul trattamento antibiotico.

AWaRe

L'AWaRe book fornisce una guida sugli antibiotici di prima e seconda scelta per le infezioni comuni in linea con le raccomandazioni dell'EML e dell'EMLc *(8,9)*. L'OMS ha classificato gli antibiotici in quattro gruppi, Access, Watch, Reserve (AWaRe) e un quarto gruppo - Non Raccomandati. Oltre agli antibiotici nell'EML e nell'EMLc, più di 200 altri antibiotici sono stati ora classificati in gruppi AWaRE per contribuire allo sviluppo e all'attuazione delle politiche locali e nazionali *(10)*.

Gli antibiotici **Access** hanno uno spettro di attività ristretto, basso costo, un buon profilo di sicurezza e un potenziale di resistenza generalmente basso. Sono raccomandati come opzioni di trattamento empirico di prima o seconda scelta per le infezioni comuni (vedere il Box 2.1 per l'obiettivo OMS relativo al loro utilizzo).

Gli antibiotici **Watch** sono antibiotici ad ampio spettro, generalmente più costosi e sono raccomandati solo come opzioni di prima scelta per i pazienti con manifestazioni cliniche più gravi o per infezioni in cui è più probabile che i patogeni siano resistenti agli antibiotici Access, come le infezioni delle alte vie urinarie (IVU).

Gli antibiotici **Reserve** sono antibiotici di ultima scelta usati per trattare le infezioni multifarmaco-resistenti (vedere il capitolo sugli antibiotici Reserve).

Il sistema AWaRe è rappresentato anche come approccio "a semaforo": Access = verde, Watch = giallo e Reserve = rosso. Si possono usare grafici semplici "a semaforo" per mostrare le percentuali di antibiotici Access e Watch utilizzati in contesti come un ambulatorio pubblico o una farmacia o come parte del monitoraggio centrale del consumo di antibiotici.

L'utilizzo dell'AWaRe book è incoraggiato a livello nazionale, regionale e locale come base per lo sviluppo dei propri indicatori e obiettivi di qualità per ridurre in sicurezza i livelli totali di prescrizione inappropriata di antibiotici per migliorare la sicurezza e la cura dei pazienti, riducendo al contempo le infezioni da germi resistenti e i costi per i pazienti e i sistemi sanitari (vedi Box 2.2 per gli obiettivi dell'AWaRe book).

Box 2.1 - Obiettivo OMS per l'uso degli antibiotici Access

Per promuovere un uso responsabile degli antibiotici e rallentare la diffusione dell'antibiotico-resistenza, il Programma di lavoro globale dell'OMS comprende l'obiettivo che almeno **"il 60% di tutti gli antibiotici prescritti a livello nazionale sia di antibiotici Access entro il 2023"** *(11,12)*.

Box 2.2 - Migliorare l'uso degli antibiotici con l'AWaRe book

- Nessun trattamento antibiotico: ridurre in sicurezza l'uso di antibiotici
- Migliorare l'uso degli antibiotici Access e ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici Watch per via orale
- Ridurre l'uso degli antibiotici "Non raccomandati"
- Aumentare la consapevolezza (AWaReness)
- Migliorare il dosaggio e la durata appropriati degli antibiotici

Nessun trattamento antibiotico: ridurre in sicurezza l'uso di antibiotici

Messaggi chiave

- La maggior parte dei pazienti sani con infezioni comuni lievi **può essere trattata senza antibiotici** in quanto tali infezioni sono spesso autolimitanti e gli eventuali effetti indesiderati dei farmaci superano i benefici clinici.
- Vanno sempre considerati i rischi dell'assunzione di antibiotici quando questi non sono necessari, come effetti collaterali, reazioni allergiche, infezione da Clostridioides difficile e selezione di batteri resistenti.
- I pazienti trattati solo con cure sintomatiche (senza trattamento antibiotico) devono essere chiaramente informati in merito a quali segni di pericolo monitorare e cosa fare se si manifestano.

Gestione delle infezioni a basso rischio (lievi) nell'assistenza sanitaria di base

La maggior parte delle infezioni riscontrate nell'assistenza sanitaria di base non sono causate da batteri (es. la maggior parte delle infezioni del tratto respiratorio ha eziologia virale), pertanto il paziente non trarrà beneficio dal trattamento antibiotico (Tabella 2.1). Anche quando l'infezione ha eziologia batterica, molte infezioni sono spesso autolimitanti, con basso rischio di complicanze gravi, e il beneficio degli antibiotici è limitato, abbreviando in genere la durata dei sintomi solo di circa 1 o 2 giorni. La maggior parte dei pazienti sani con infezioni lievi possono essere trattati in sicurezza solo in modo sintomatico, con farmaci antinfiammatori, antidolorifici o di supporto. Ove opportuno, nell'AWaRe book vengono fornite indicazioni sulla diagnosi di infezioni lievi che possono essere trattate senza terapia antibiotica.

Tabella 2.1 - Infezioni comuni nell'assistenza sanitaria di base che in casi lievi possono essere trattate in sicurezza senza terapie antibiotiche (ovvero solo gestione sintomatica) – vedere i singoli capitoli per ulteriori dettagli

Infezione (in ordine alfabetico)	Si può curare in sicurezza senza antibiotici?	Commenti
Diarrea acuta	Sì, nella maggior parte dei casi (a meno che non vi sia una significativa diarrea emorragica)	La maggior parte dei casi non richiede un trattamento antibiotico perché l'infezione è di origine virale e la malattia è di solito autolimitante indipendentemente dall'agente patogeno causale. Il caposaldo del trattamento è la reidratazione e la reintegrazione elettrolitica.
Bronchite	Sì	Quasi tutti i casi hanno origine virale e non ci sono evidenze relative alla necessità di antibiotici.
Riacutizzazioni di BPCO	Sì, nella maggior parte dei casi lievi	La maggior parte delle riacutizzazioni di BPCO non sono causate da infezioni batteriche; solo in alcuni casi è di beneficio il trattamento antibiotico.
Infezioni dentali	Sì, nella maggior parte dei casi lievi	Il trattamento odontoiatrico è generalmente più appropriato nella gestione delle infezioni dentali rispetto alla prescrizione di antibiotici.

Otite media	Sì, nella maggior parte dei casi lievi	La maggior parte dei casi non gravi di otite media acuta può essere trattata in modo sintomatico e non richiede un trattamento antibiotico.
Faringite	Sì, nella maggior parte dei casi lievi	Nella maggior parte dei casi non sono necessari antibiotici poiché l'infezione è virale.[a]
Sinusite	Sì, nella maggior parte dei casi lievi	Nella maggior parte dei casi non sono necessari antibiotici poiché l'infezione è virale.[a]
Infezioni della cute e dei tessuti molli (lievi)	Solo per determinate patologie e in determinati pazienti	• In caso di ferite a basso rischio di infezione, non è necessario un trattamento antibiotico. • In caso di morsi di animali, solo le ferite nelle sedi anatomiche ad alto rischio e i pazienti con grave immunosoppressione traggono beneficio dal trattamento antibiotico.
Infezioni delle alte vie urinarie	Solo in pazienti altamente selezionati senza fattori di rischio per infezioni complicate	Nelle donne giovani non in stato di gravidanza, con sintomi lievi e con volontà di evitare o ritardare il trattamento antibiotico, si può prendere in considerazione il solo trattamento sintomatico.

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva.
[a] Vedere il capitolo sulla faringite per le situazioni che richiedono un trattamento antibiotico, ad esempio la faringite in contesti in cui la febbre reumatica è endemica.

Gli antibiotici sono necessari?

Nel 2006, l'OMS ha proposto che la percentuale di pazienti che si rivolgono a una struttura sanitaria di base e ricevono un antibiotico dovrebbe essere inferiore al 30% *(13)*. Tuttavia, in media, nell'assistenza sanitaria di base circa la metà dei pazienti riceve un antibiotico in presenza di ogni tipo di infezione, contribuendo così all'insorgenza e alla diffusione dell'antimicrobico-resistenza (AMR) *(14)*. È quindi importante che sia gli operatori sanitari che i pazienti tengano conto dei rischi legati all'assunzione di antibiotici quando questi non sono necessari. Tra i rischi vi è quello immediato di effetti collaterali del farmaco, più frequentemente diarrea o reazioni allergiche (come un'eruzione cutanea; vedere il capitolo sull'allergia agli antibiotici) e raramente effetti collaterali più gravi. I batteri, nei pazienti a cui è stato prescritto un antibiotico per un'infezione respiratoria o un'infezione delle vie urinarie (IVU) - esempi di infezioni in cui si prescrivono spesso antibiotici - sviluppano comunemente antibiotico-resistenza agli antibiotici prescritti (e ad altri). Questi pazienti hanno inoltre maggiori probabilità di trasmettere i batteri resistenti ad altre persone *(14)*. I pazienti con infezioni causate da batteri antibiotico-resistenti hanno maggiori probabilità di guarigione clinica ritardata *(15)*. Inoltre, il trattamento antibiotico altera il microbiota del paziente (ovvero tutti i microrganismi che vivono nel o sul corpo umano), con potenziali conseguenze a lungo termine e un aumento del rischio di infezione da *Clostridioides difficile*, un batterio che può causare diarrea grave.

Pensa alle 8D - prima di prescrivere!

Prima di prescrivere antibiotici ai pazienti, i prescrittori devono considerare le otto D (Box 2.3).

Box 2.3 - Fattori da prendere sempre in considerazione al momento della prescrizione

Diagnosi – qual è la diagnosi clinica? C'è evidenza di un'infezione batterica significativa?

Decidere – gli antibiotici sono davvero necessari? Devo fare colture o altri test?

Drug (farmaco) – quale antibiotico prescrivere? È un antibiotico Access, Watch o Reserve? Sono presenti allergie, interazioni o altre controindicazioni?

Dose – quale dose, quante volte al giorno? Sono necessari aggiustamenti della dose, es. a causa di insufficienza renale?

Delivery (somministrazione) – quale formulazione usare? È un prodotto di buona qualità? Se è necessario un trattamento endovenoso, quando è possibile passare alla somministrazione orale?

Durata – per quanto tempo? Qual è la data di fine somministrazione?

Discutere – informare il paziente su diagnosi, probabile durata dei sintomi, eventuale tossicità del farmaco e cosa fare in caso di mancata guarigione.

Documentare – annotare tutte le decisioni e il piano di gestione dell'antibiotico.

Migliorare l'uso di antibiotici Access e ridurre l'uso inappropriato di antibiotici Watch per via orale

Messaggi chiave

- La maggior parte delle infezioni comuni in un contesto di assistenza sanitaria di base può essere trattata senza antibiotici o con antibiotici Access.
- Ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici Watch è fondamentale per il controllo dell'antibiotico-resistenza.

La sessantottesima Assemblea Mondiale della Sanità nel maggio 2015 ha approvato un piano d'azione globale per contrastare l'AMR (Box 2.4) *(16)*.

Box 2.4 - I cinque obiettivi del piano d'azione globale

1. Migliorare la consapevolezza e la comprensione dell'antimicrobico-resistenza.
2. Rafforzare la sorveglianza e la ricerca.
3. Ridurre l'incidenza di infezione.
4. **Ottimizzare l'uso dei farmaci antimicrobici.**
5. Garantire investimenti sostenibili nella lotta all'antimicrobico-resistenza.

L'AWaRe book si propone quindi di affrontare uno degli obiettivi del piano d'azione globale dell'OMS "Ottimizzare l'uso dei farmaci antimicrobici" con particolare attenzione ai farmaci antibatterici o antibiotici (gli antimicrobici includono anche farmaci antimicotici, antivirali e antiprotozoari). L'AWaRe book fornisce indicazioni sui casi in cui evitare di prescrivere antibiotici e, se indicato, su quali antibiotici prescrivere per le infezioni più comuni. L'AWaRe book si concentra sull'uso ottimale degli antibiotici Access, in quanto questi rappresentano le opzioni di prima scelta per la maggior parte delle infezioni.

L'AWaRe book invita a trattare in sicurezza nove delle 10 infezioni più comuni osservate in contesto di assistenza sanitaria di base senza antibiotici o con antibiotici Access (Tabella 2.2). Solo un'infezione, la diarrea emorragica acuta (dissenteria), richiede il trattamento empirico con antibiotici della categoria Watch, come ciprofloxacina o azitromicina.

L'uso di antibiotici Watch per via orale è in aumento a livello globale. È fenomeno comune nell'assistenza sanitaria di base che essi vengano assunti dai pazienti per infezioni minori (febbre/tosse/diarrea), sia nei paesi ad alto reddito che in quelli a reddito basso e medio-basso. Ridurre l'uso inappropriato degli antibiotici Watch sia per via orale che per via endovenosa è una strategia fondamentale per il controllo globale dell'antibiotico-resistenza, garantendo nel contempo alle popolazioni vulnerabili un'accessibilità continua o, se del caso, migliorata agli antibiotici Access.

Tabella 2.2 - Infezioni comuni osservate in assistenza sanitaria di base e opzioni antibiotiche raccomandate nell'AWaRe book

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Infezione	ACCESS/WATCH	Opzione antibiotica di prima scelta (quando è indicato un antibiotico[a])
Bronchite	**Nessun antibiotico**	Nessun antibiotico
Polmonite acquisita in comunità (casi lievi)	ACCESS	Amoxicillina **OPPURE** Fenossimetilpenicillina
Riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva	ACCESS	Amoxicillina

		(per la maggioranza dei casi lievi la prima scelta è il trattamento sintomatico e gli antibiotici non sono necessari)
Infezioni dentali	ACCESS	**Amoxicillina** **OPPURE** **Fenossimetilpenicillina** (per la maggioranza dei casi la prima scelta è un intervento odontoiatrico e gli antibiotici non sono necessari)
Diarrea infettiva[b]	**Nessun antibiotico** **oppure** **WATCH**	La maggior parte dei casi lievi di diarrea non emorragica è a eziologia virale e gli antibiotici non sono necessari Per diarrea/dissenteria emorragica acuta grave - **Ciprofloxacina**
Otite media	ACCESS	**Amoxicillina** (per la maggioranza dei casi lievi la prima scelta è il trattamento sintomatico e gli antibiotici non sono necessari)
Faringite	ACCESS	**Amoxicillina** **OPPURE** **Fenossimetilpenicillina** (per la maggioranza dei casi lievi la prima scelta è il trattamento sintomatico e gli antibiotici non sono necessari)
Sinusite	ACCESS	**Amoxicillina** **OPPURE** **Amoxicillina+acido clavulanico** (per la maggioranza dei casi lievi la prima scelta è il trattamento sintomatico e gli antibiotici non sono necessari)
Infezioni della cute e dei tessuti molli (casi lievi)[c]	ACCESS	**Amoxicillina+acido clavulanico** **OPPURE** **Cefalexina** **OPPURE** **Cloxacillina**
Infezioni delle vie urinarie (inferiori)	ACCESS	**Amoxicillina+acido clavulanico** **OPPURE** **Nitrofurantoina** **OPPURE** **Sulfametossazolo+trimetoprim** **OPPURE** **Trimetoprim**

[a] La decisione di trattare si basa sulla valutazione del paziente e su un insieme minimo di criteri per iniziare il trattamento antibiotico descritti nei capitoli relativi a ciascuna infezione.
[b] Sono riportate solo le opzioni di antibiotici per via orale.
[c] Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto alla combinazione amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Pertanto, dal punto di vista della stewardship antibiotica, questi due antibiotici sono le opzioni preferite quando possibile.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Ridurre l'uso degli antibiotici "Non raccomandati"

Messaggi chiave

- Desta preoccupazione l'ampio uso di combinazioni a dose fissa non compatibili con l'EML e non approvate dalle principali agenzie regolatorie. Il loro uso va ridotto poiché queste combinazioni possono comportare maggiore tossicità e selezione della resistenza.
- L'OMS ha stilato un elenco di combinazioni a dose fissa il cui uso è fortemente sconsigliato *(10)*.

In alcuni paesi si riscontra un cospicuo utilizzo di associazioni a dose fissa di antibiotici contenenti due o più agenti in un'unica formulazione. Dati recenti suggeriscono che tali associazioni costituiscono fino al 20% della prescrizione globale di antibiotici, specialmente nei paesi a reddito medio *(17)*. Alcune associazioni di antibiotici a dose fissa sono ben consolidate (es. sulfametossazolo+trimetoprim), ma destano preoccupazione altre associazioni, spesso costituite da due o più antibiotici ad ampio spettro, associati con agenti antimicotici e probiotici, in quanto questi possono contribuire all'emergenza e alla diffusione dell'AMR.

Migliorare la consapevolezza (AWaRe-ness)

Messaggi chiave

- Tutti i medici prescrittori e i farmacisti hanno la responsabilità di migliorare l'uso degli antibiotici.
- Anche i pazienti hanno la loro responsabilità e va assicurato che essi conoscano i principi base dell'uso appropriato degli antibiotici (es. assumere gli antibiotici come prescritto e non usare gli antibiotici avanzati per una successiva malattia) e del trattamento sintomatico.

Coloro che prescrivono, erogano e utilizzano antibiotici, sia pubblici che privati, hanno la precisa responsabilità di garantire il miglior uso dei farmaci che somministrano o assumono. La tabella 2.3 delinea alcune delle responsabilità di queste diverse parti interessate. L'obiettivo è fornire un quadro generale di responsabilità con numerosi esempi che possono portare a un programma di interventi.

Tabella 2.3 - Responsabilità delle diverse parti interessate per migliorare l'uso degli antibiotici

Gruppo	Responsabilità	Esempi di azioni pratiche
Responsabili delle politiche sanitarie e dei relativi programmi	• Scoraggiare l'uso non necessario di antibiotici. • Promuovere l'uso degli antibiotici Access ove necessario. • Garantire l'accesso locale e la disponibilità di antibiotici nell'EML nazionale al costo adeguato, nella qualità e nella formulazione corretta[a]. • Assicurarsi che l'EML nazionale sia regolarmente aggiornato e allineato con gli elenchi dei modelli vigenti, ove appropriato. • Effettuare una sorveglianza regolare dell'uso di antibiotici a tutti i livelli, anche per gruppo AWaRe (es. rapporto Access/Watch).	• Rivedere le linee guida nazionali e locali e confrontarle con l'AWaRe book. • Diffondere nuove linee guida a tutti i livelli dei servizi sanitari. • Rivedere la fornitura di accesso agli antibiotici, il costo, la qualità[b], la sostenibilità e gli ostacoli all'utilizzo. • Sviluppare un programma di monitoraggio per l'uso di antibiotici a tutti i livelli di assistenza sanitaria, compreso il rapporto tra antibiotici Access/Watch. • Riesaminare regolarmente l'EML nazionale e allinearsi con gli elenchi dei modelli vigenti laddove siano presenti sinergie. • Diffondere ai fornitori in modo appropriato e regolare i dati sull'uso di antibiotici.

Medici	• Essere consapevoli (*aware*) dell'AWaRe book e focalizzare l'assistenza clinica sulle "8D" ○ Diagnosi — quale infezione ○ Decidere — gli antibiotici sono necessari? ○ Drug (farmaco) – quale antibiotico ○ Dose – a quale dose ○ Durata – per quanto tempo ○ Delivery (somministrazione) – quale formulazione ○ Documentare — nelle note ○ Discutere — col paziente • Conoscere le infezioni che si possono gestire con gli antibiotici nel proprio ambito. • Conoscere i segni e sintomi che richiedono il ricovero ospedaliero	• Rivedere le linee guida nazionali e locali e confrontarle con l'AWaRe book. • Adattare o adottare la guida EML. • Essere di supporto nello sviluppo e nell'attuazione di programmi educativi. • Sviluppare strumenti locali per monitorare le caratteristiche locali relative all'uso di antibiotici e diffondere i dati alle parti interessate in modo appropriato e regolare. • Farsi sostenitori a livello locale dell'AWaRe book.
Farmacisti	• Essere consapevoli dell'AWaRe book. • Non fornire antibiotici senza prescrizione medica. • Scoraggiare l'automedicazione con antibiotici. • Monitorare l'uso relativo degli antibiotici Access and Watch.	• Rivedere, adattare o adottare l'AWaRe book in conformità con le linee guida locali. • Garantire la disponibilità in farmacia dei capitoli dell'AWaRe book sulle infezioni più comuni e dei compendi delle liste Access e Watch. • Monitorare le caratteristiche locali di utilizzo degli antibiotici, come il rapporto Access/Watch, e diffondere i dati in modo appropriato e regolare alle parti interessate.
Associazioni professionali	• Essere consapevoli dell'AWaRe book. • Contribuire a campagne di sensibilizzazione. • Formare gli operatori sanitari in merito al sistema AWaRe.	• Diffondere nuove linee guida a tutti i livelli dei servizi sanitari.
Infermieri	• Essere consapevoli dell'AWaRe book e consigliare di conseguenza.	• Rivedere, adattare o adottare l'AWaRe book in conformità con le linee guida locali. • Verificare la disponibilità locale di antibiotici. • Rivedere le pratiche e le procedure non conformi all'AWaRe book. • Monitorare le caratteristiche di utilizzo degli antibiotici.
Operatori sanitari di comunità	• Conoscere le infezioni che si possono gestire con gli antibiotici o con il solo trattamento sintomatico nel proprio ambito. • Conoscere i segni e sintomi che richiedono il ricovero ospedaliero • Essere consapevoli dell'AWaRe book.	
Pazienti	• Essere consapevoli del sistema AWaRe. • Evitare l'uso di antibiotici avanzati da precedenti cicli di terapia. • Evitare di richiedere antibiotici da banco in farmacia e di chiedere ai medici di prescriverli. • Evitare di accumulare antibiotici avanzati • Contribuire alle campagne di sensibilizzazione (es. con i familiari e la comunità locale). • Restituire antibiotici scaduti, indesiderati o non utilizzati presso una farmacia o un centro sanitario per uno smaltimento in sicurezza.	• Farsi sostenitori di un migliore utilizzo degli antibiotici. • Promuovere attività educative relative agli antibiotici per i pazienti.

AWaRe: Access Watch e Reserve; EML: Elenco OMS dei farmaci essenziali *(8)*.
[a] Ciò include scoraggiare l'uso eccessivo di associazioni di antibiotici a dose fissa.
[b] Ciò include la prevenzione e l'individuazione della produzione e dell'uso di antibiotici di qualità scadente e falsificati.

Antibiotici di qualità scadente e falsificati

Poiché gli antibiotici sono i farmaci più comunemente utilizzati a livello globale, la produzione e l'uso di antibiotici di qualità scadente e falsificati rappresenta un grosso problema. L'OMS stima che fino a un farmaco su 10 nei paesi a reddito medio e basso sia di qualità scadente o falsificato, e gli antibiotici sono tra quelli più comunemente segnalati *(18)*. Questi prodotti si trovano in genere in contesti di mercato informali, che rappresentano una delle principali fonti di antibiotici per i pazienti a livello globale, ma anche in farmacie meno regolamentate. Coloro che sono coinvolti nella somministrazione di antibiotici ai pazienti devono adottare tutte le misure ragionevoli per garantire che vengano forniti medicinali di buona qualità, registrati e autorizzati dalle competenti autorità nazionali di regolamentazione dei farmaci. Una guida sull'identificazione di un potenziale problema di antibiotici di qualità scadente e falsificati viene fornita nella pubblicazione dell'OMS: *Substandard and falsified medical products (18)*.

Operatori sanitari di comunità

Gli operatori sanitari di comunità comprendono gli operatori sanitari informali, ovvero operatori senza o con una limitata formazione specifica. Nelle aree rurali dei paesi a basso e medio reddito, sono spesso il primo contatto medico per molte persone a livello di comunità locale. Gli antibiotici sono comunemente prescritti da questi operatori informali, ivi compresa la prescrizione inappropriata di antibiotici ad ampio spettro o la frequente prescrizione di antibiotici per trattare le infezioni delle vie aeree superiori che sono spesso di origine virale *(19)*.

Una maggiore formazione di questo settore, con particolare attenzione all'uso ottimale degli antibiotici Access, può contribuire a migliorare l'uso degli antibiotici. Si possono prendere in considerazione attività educative e formative su come gestire le infezioni comuni utilizzando l'AWaRe book, ad esempio, per diminuire l'uso di antibiotici orali Watch e limitare l'uso di antibiotici solo alle infezioni gravi.

Dosaggio e durata appropriati dell'antibiotico

Messaggi chiave

- I medici prescrittori devono sempre consultare le linee guida locali e nazionali sul dosaggio, ove disponibili.
- Le linee guida sul dosaggio fornite nell'AWaRe book riguardano le infezioni cliniche più comuni nei pazienti con funzionalità renale ed epatica normali, ma si deve sempre considerare la necessità di aggiustamenti dei dosaggi.
- Riguardo alla durata del trattamento, viene generalmente indicata la durata più breve suggerita per infezioni specifiche. Infezioni più gravi o pazienti con patologie preesistenti o immunosoppressi possono richiedere cicli di trattamento più lunghi rispetto a quanto suggerito nell'AWaRe book.

Ulteriori risorse dell'OMS (controllare regolarmente gli aggiornamenti)

- *WHO report on consensus guidance on paediatric dosing regimens for access antibiotics on the essential medicines list for children (20).*

Per ciascuna infezione discussa nell'AWaRe book, vengono fornite indicazioni sia per i bambini che per gli adulti in merito alla dose di antibiotico da prescrivere, alla frequenza di assunzione della dose, alla via di somministrazione dell'antibiotico e alla durata del trattamento antibiotico.

Le indicazioni si basano su: (i) linee guida attuali dell'OMS, (ii) revisione della letteratura recente, (iii) revisione delle linee guida recenti di diverse regioni dell'OMS e (iv) parere degli esperti (EML Antimicrobial Working Group).

Gli utenti dell'AWaRe book devono sapere che molte strategie di prescrizione di antibiotici si basano su evidenze limitate, con particolare riferimento alle indicazioni sul dosaggio per gli antibiotici più vecchi (quando i processi di approvazione erano meno rigorosi e i metodi per determinare il raggiungimento dell'obiettivo farmacocinetico/farmacodinamico erano meno sviluppati), il che può spiegare in parte le variazioni nelle

raccomandazioni internazionali. L'AWaRe book quindi non fornisce raccomandazioni formali su dosaggio, frequenza d'uso, via di somministrazione, durata, ma rappresenta piuttosto una guida generale sulle strategie di dosaggio considerate appropriate e sulla durata nella maggior parte dei casi clinici.

Dosaggio

Ove appropriato, viene somministrata la stessa dose per ciascun antibiotico per tutte le infezioni per aiutare l'approvvigionamento locale e la prescrizione. Nella sezione relativa alle strutture ospedaliere, vengono inoltre fornite indicazioni relative al **passaggio** dagli antibiotici per via endovenosa a quelli orali, incoraggiando la dimissione precoce dei pazienti dall'ospedale, se clinicamente appropriato.

Non vengono fornite indicazioni per l'aggiustamento della dose in caso di funzionalità renale ed epatica anormale, pertanto andrà consultato il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Non vengono inoltre fornite informazioni dettagliate sulla somministrazione degli antibiotici, ad esempio l'uso di tempi di infusione continui o prolungati di beta-lattamici nelle infezioni multiresistenti, in quanto ciò esula dallo scopo dell'AWaRe book *(21,22)*.

Anche se questo dosaggio non è trattato nell'AWaRe book, potrebbero essere necessarie dosi più elevate o una somministrazione più frequente in determinate situazioni quali: pazienti con infezioni molto gravi (inclusa sepsi/shock settico); infezioni di alcuni siti corporei come infezioni del sistema nervoso centrale; pazienti con patologia di base significativa (es. grave immunosoppressione); e pazienti in sovrappeso.

Dosaggio nei bambini

Per i bambini, si è usato in genere il dosaggio rapportato al peso corporeo per trattamenti orali sulla scorta degli intervalli definiti dall'OMS. Per i bambini di peso superiore a 30 kg, si deve considerare la dose per adulti. Si è usato come riferimento l'*EML report on consensus guidance on paediatric dosing regimens* del 2019, adattato in base all'infezione e alla gravità della malattia *(20)*.

Durata del trattamento

Per la durata del trattamento, laddove c'era un intervallo accettabile per la durata della terapia, si utilizza il minor numero di giorni sulla scorta della revisione delle linee guida e del parere degli esperti.

Sono limitate le linee guida supportate da solide evidenze relative alla durata più appropriata del trattamento per molte infezioni. Pertanto, la durata è spesso personalizzata in base alla risposta clinica, al controllo efficace del sito chirurgico e, se disponibili, alle variazioni dei biomarcatori di infezione. Quando viene stabilita una diagnosi alternativa che non richiede antibiotici, il trattamento antibiotico deve essere interrotto. Un trattamento più breve, ove clinicamente appropriato, è generalmente associato a una minore tossicità e a un minor rischio di selezione e trasmissione di antibiotico-resistenza, con esiti clinici equivalenti.

Antibiotici per via endovenosa oppure orale

La maggior parte delle infezioni non gravi può essere trattata in sicurezza con antibiotici per via orale; questo approccio viene incoraggiato in quanto ha il vantaggio di un minore rischio di infezioni associate a cateteri vascolari centrali, nonché di evitare le ospedalizzazioni. Tutto ciò a condizione che non vi sia alcun rischio di scarso assorbimento enterico (es. assenza di vomito) o necessità di trattare agenti patogeni per i quali non sono disponibili opzioni efficaci per via orale, ad esempio nel caso di infezioni causate da agenti patogeni multifarmaco-resistenti.

Quando si inizia il trattamento per via endovenosa (es. per infezioni gravi), va preso in considerazione un rapido passaggio alla somministrazione per via orale non appena ciò possa essere effettuato in sicurezza.

3. Allergia agli antibiotici

Messaggi chiave

- La vera allergia grave agli antibiotici è rara e le allergie sono spesso sovrastimate.
- Gli antibiotici beta-lattamici (penicilline e cefalosporine) del gruppo Access sono tra i medicinali più efficaci e sicuri per molte infezioni e sono da evitare solo quando c'è un elevato sospetto di vera allergia.
- Le cefalosporine e i carbapenemi possono essere utilizzati in sicurezza nella maggior parte dei casi di allergia non grave alla penicillina.
- Tutti i pazienti definiti allergici devono essere valutati attentamente e deve esserne determinato il livello di rischio di allergia agli antibiotici.
- Non sono necessari test cutanei di routine prima di prescrivere un antibiotico beta-lattamico (es. penicillina o amoxicillina) e si può eseguire la somministrazione direttamente per via orale in fenotipi a basso rischio accuratamente selezionati.

L'AWaRe book non include opzioni antibiotiche alternative in caso di allergia agli antibiotici di prima scelta. La ragione è che una vera allergia agli antibiotici (ovvero una reazione allergica immuno-mediata) è rara e l'AWaRe book si concentra sulle opzioni di trattamento empirico per la maggior parte dei pazienti. Gli antibiotici beta-lattamici del gruppo Access sono tra i medicinali più efficaci e sicuri per molte infezioni. Evitare l'uso di questa classe, a meno che non sia chiaramente giustificato a causa di una grave allergia, espone il paziente al rischio di non ricevere un trattamento ottimale per la sua infezione.

Questo capitolo sull'allergia descrive i principi generali dei meccanismi delle allergie agli antibiotici e le implicazioni per il trattamento. Dal punto di vista della stewardship antibiotica, è importante evitare una sovradiagnosi di allergie agli antibiotici. Tale sovradiagnosi si verifica spesso con gli antibiotici della categoria Access (es. con le penicilline) e può portare alla successiva prescrizione di antibiotici della categoria Watch, ad esempio i macrolidi, che possono essere meno efficaci e meno sicuri. La gestione dettagliata delle reazioni allergiche esula dall'ambito di questo capitolo.

Definizioni

- L'**allergia** è una reazione del sistema immunitario a una sostanza estranea ("non-self").
- Una **reazione avversa** è una risposta nociva e non voluta a un farmaco, che si verifica alle dosi normalmente utilizzate *(23)*. La maggior parte delle reazioni avverse possono essere classificate come reazioni di tipo A o di tipo B (Tabella 3.1), a seconda che i loro effetti siano correlati o meno al meccanismo d'azione primario del farmaco (tipo A, ovvero se sono prevedibili in base al meccanismo d'azione o meno) e che sia inoltre coinvolto il sistema immunitario (tipo B, ovvero reazioni di ipersensibilità) *(24)*. La maggior parte dei pazienti con reazioni avverse di tipo A (es. nausea, vomito, cefalea e reazioni al sito di iniezione) non deve essere considerata allergica ai beta-lattamici, in modo da non evitare l'uso di antibiotici beta-lattamici.
- Una **reazione di ipersensibilità** è qualsiasi reazione avversa immunologicamente mediata. Le reazioni di ipersensibilità sono reazioni di tipo B e possono essere classificate in base alla tempistica di insorgenza dei sintomi dopo l'assunzione dell'antibiotico e in base al meccanismo immunologico sottostante, ovvero reazioni immediate (potenzialmente mediate da IgE) o reazioni ritardate (potenzialmente mediate da linfociti T). Le reazioni immediate di solito si verificano entro 1-2 ore dall'assunzione dell'antibiotico e le reazioni ritardate di solito dopo più di 6-24 ore. Le reazioni che si verificano entro 2-6 ore sono spesso chiamate accelerate.

Tabella 3.1 - Caratteristiche delle reazioni avverse ai farmaci

Reazione avversa di tipo A (on-target)[a]: caratteristiche	Reazione avversa di tipo B (off-target)[a]: caratteristiche
• Farmacologicamente prevedibile • Dose/livello dipendente • Non immunomediata • Meno influenzata da fattori genetici Esempi: diarrea associata ad antibiotici e necrosi tubulare acuta da aminoglicosidi	• Farmacologicamente imprevedibile • Non dose dipendente • Reazioni di ipersensibilità spesso immunologicamente mediate[b] (mediate da IgE o linfociti T) Esempi: esantema cutaneo, angioedema o anafilassi (immuno-mediata)

[a] On-target (o aumentata) significa che gli effetti sono correlati al meccanismo d'azione primario del farmaco. Off-target significa che gli effetti non sono correlati al meccanismo d'azione primario del farmaco.
[b] Queste reazioni sono immunologicamente mediate. Possono essere reazioni immediate (< 2 ore), accelerate (2-6 ore) o ritardate (> 6 ore) in base alla comparsa dei sintomi dopo la somministrazione dell'antibiotico.

Epidemiologia

Le allergie ai farmaci sono spesso autoriportate, specialmente per gli antibiotici *(25)*; nei paesi ad alto reddito, il 5-15% dei pazienti riferisce un'allergia alla penicillina *(24)*. Tuttavia, nella maggior parte dei casi (> 95%), questi pazienti non hanno una vera allergia immunologicamente mediata ed è altamente probabile che tollerino l'antibiotico in caso di nuova esposizione *(26)*.

Le allergie gravi agli antibiotici (es. shock anafilattico) sono rare; tuttavia, gli antibiotici sono la causa più comune di reazioni immunologicamente mediate potenzialmente letali *(24)*. L'allergia agli antibiotici è spesso sovradiagnosticata e nelle cartelle cliniche i pazienti sono spesso definiti come allergici a determinati antibiotici (in particolare ai beta-lattamici e ai sulfamidici) sulla base di una storia di allergia non verificata, vaga, sconosciuta o datata (ad es. > 10 anni) riportata dal paziente, il più delle volte eruzioni cutanee. Nella maggior parte dei casi, questi pazienti non hanno una vera allergia all'antibiotico e possono tollerarlo in sicurezza. Esistono spiegazioni alternative per quanto riportato dai pazienti in base a precedenti esperienze, ad esempio: (i) l'antibiotico può aver interagito con un'infezione concomitante: ad esempio, si possono verificare interazioni antibiotico-infezione in caso di infezioni virali (es. l'eruzione cutanea osservata in pazienti con mononucleosi infettiva causata dal virus di Epstein-Barr esposti ad amoxicillina); o (ii) può essersi verificata una "intolleranza"/reazione avversa di tipo A all'antibiotico manifestata, ad esempio, con nausea, vomito, diarrea o mal di testa; o (iii) un esantema virale confuso con una reazione allergica. Inoltre, è importante tenere presente che anche le vere allergie non sono sempre di lunga durata e possono diminuire o scomparire col tempo (> 10 anni) *(26)*.

Questa sovradiagnosi di allergia ha conseguenze importanti perché l'erronea definizione di un paziente come allergico a un antibiotico spesso comporta l'uso non necessario di antibiotici alternativi. Queste alternative possono essere meno efficaci per l'infezione da trattare e possono esporre il paziente ad altri effetti collaterali (a volte più tossici).

Purtroppo, la maggior parte dei pazienti con una storia di allergia agli antibiotici non viene valutata per confermare l'esistenza (o la persistenza) dell'allergia.

Reazione crociata

La reazione crociata agli antibiotici si riferisce allo sviluppo di una reazione allergica a diverse sostanze che hanno una struttura strettamente correlata, ad esempio, può verificarsi una reattività crociata tra la penicillina e altri beta-lattamici (Tabella 3.2) *(26–28)*, che può essere dovuta a una reazione immunologica all'anello beta-lattamico comune a questi antibiotici.

Nei pazienti con vera allergia, può verificarsi una reazione crociata generalmente prevedibile sulla base di strutture beta-lattamiche comuni (es. catene laterali R1); l'esempio più frequentemente riscontrato è dato dalle aminopenicilline (es. amoxicillina, ampicillina) e dalle aminocefalosporine come la cefalexina.

Tabella 3.2 - Reazione crociata agli antibiotici

Penicilline con altri beta-lattamici	% di reazione crociata[a]	Sicurezza d'uso
Penicilline e cefalosporine	<2	Le cefalosporine possono essere utilizzate in modo sicuro nella maggior parte dei casi di allergia alla penicillina e viceversa[b].
Penicilline e carbapenemi	<1	I carbapenemi possono essere utilizzati in modo sicuro nella maggior parte dei casi di allergia alla penicillina e viceversa[b].
Penicilline e monobattami	0	I monobattami possono essere utilizzati in modo sicuro in caso di allergia alle penicilline, alle cefalosporine (eccetto ceftazidima) o ai carbapenemi[c].

[a] Percentuale di pazienti allergici alle penicilline che possono sviluppare una reazione allergica se esposti a un diverso beta-lattamico (cefalosporine, carbapenemi o monobattami).
[b] In caso di precedenti reazioni potenzialmente letali causate dall'esposizione a penicilline o altri beta-lattamici, si deve evitare l'uso di beta-lattamici o consultare un allergologo.
[c] I monobattami possono essere usati in modo sicuro in caso di allergia ai beta-lattamici, eccezion fatta per l'allergia a ceftazidima, una cefalosporina di terza generazione, a causa delle somiglianze nelle catene laterali di aztreonam e ceftazidima.

Manifestazione clinica

Segni e sintomi di allergia agli antibiotici possono variare in base alla gravità, da reazioni lievi gestibili in modo sicuro in ambito ambulatoriale con o senza necessità di trattamento sintomatico (es. antistaminici), a reazioni gravi che richiedono il ricovero in ospedale e anche il ricovero in terapia intensiva. Le reazioni immediate e ritardate possono essere gravi o non gravi.

I sintomi gastrointestinali e il mal di testa non sono generalmente dovuti a una reazione allergica bensì a un'intolleranza all'antibiotico che può variare di intensità da persona a persona oppure a un'infezione da *Clostridioides difficile* in caso di diarrea.

La maggior parte delle reazioni allergiche agli antibiotici non sono gravi e spesso si presentano come lievi reazioni cutanee (più comunemente lievi eruzioni cutanee, orticaria e prurito) senza sintomi sistemici.

Le reazioni gravi sono rare ma sono potenzialmente letali. Possono essere immediate o ritardate dopo la somministrazione dell'antibiotico.

- Si devono sospettare reazioni gravi immediate se c'è coinvolgimento delle vie aeree, broncospasmo, respiro sibilante, angioedema (gonfiore del tessuto sottocutaneo con o senza orticaria) o anafilassi. Di solito, queste reazioni si sviluppano meno di 4 ore dopo l'assunzione dell'antibiotico.
- Si devono sospettare reazioni gravi ritardate nei pazienti che hanno assunto un antibiotico e presentano sintomi cutanei gravi (es. un'eruzione cutanea dolorosa con vescicolazioni) e febbre, dolore articolare o segni di coinvolgimento d'organo (es. epatite). La trombocitopenia (bassa conta piastrinica), anemia emolitica (distruzione dei globuli rossi) e segni e sintomi di epatite o nefrite nei casi gravi sono indicativi di coinvolgimento d'organo. Di solito, queste reazioni si sviluppano più di 24 ore dopo l'assunzione dell'antibiotico.

Valutazione delle allergie

Tutti i pazienti definiti allergici devono essere valutati attentamente e deve esserne determinato il livello di rischio di allergia agli antibiotici. Quando si valuta un paziente, è necessario raccoglierne un'anamnesi allergologica completa con i dettagli delle reazioni passate, compresi i tempi relativi alla somministrazione di antibiotici (reazione immediata, intermedia, ritardata o sconosciuta) e l'eventuale trattamento ricevuto. I pazienti possono essere classificati in tre categorie di rischio per l'allergia agli antibiotici: rischio basso, moderato e alto; per gli esempi si veda la Tabella 3.3, tuttavia sono disponibili anche altri strumenti di valutazione *(29,30)*. È di fondamentale importanza disporre di una documentazione dettagliata di tutti gli elementi dell'allergia. Il paziente deve essere istruito sugli eventuali antibiotici da evitare, e dovrebbe ricevere, se possibile, informazioni scritte, ad es. in un "passaporto per le allergie".

Tabella 3.3 - Livelli di rischio di allergia agli antibiotici basati sull'anamnesi allergologica del paziente

Categoria di rischio di allergie	Esempi
Basso	• Pazienti con anamnesi di sintomi isolati compatibili con intolleranza a un antibiotico, quali nausea, vomito, diarrea o mal di testa • Pazienti con anamnesi di reazioni cutanee lievi, specialmente se > 5 anni prima della valutazione • Pazienti con reazioni locali al sito di iniezione • Pazienti con anamnesi di reazioni sconosciute avvenute molto tempo prima senza caratteristiche di reazioni immediate IgE-mediate • Pazienti con anamnesi familiare di allergia agli antibiotici
Moderato	• Pazienti con anamnesi di orticaria acuta • Pazienti con anamnesi di reazioni simili a reazioni IgE-mediate ma senza anafilassi
Alto	• Pazienti con anamnesi di reazione grave o potenzialmente letale (immediata o ritardata) a un antibiotico (es. anafilassi, sindrome di Stevens-Johnson o eruzione cutanea con vescicolazioni o interessamento delle mucose) • Pazienti con test cutaneo positivo • Pazienti con reazioni ricorrenti o reazioni a più antibiotici

Fonte: Shenoy ES, et al *(26)*.

Le tecniche diagnostiche per i pazienti a basso e moderato rischio di allergia agli antibiotici comprendono test cutanei (questo vale solo per le reazioni IgE-mediate) e test di somministrazione orale diretta. Nei test di somministrazione orale diretta, una singola dose terapeutica dell'antibiotico viene somministrata per via orale al paziente sotto controllo di personale medico in grado di trattare risposte allergiche acute. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione (di solito almeno 1-2 ore) per verificare la presenza di segni oggettivi di reazione allergica. Una descrizione dettagliata dei diversi tipi di test disponibili esula dall'ambito di questo capitolo. Il test cutaneo di routine prima della prescrizione di un antibiotico beta-lattamico (es. penicillina e amoxicillina) non è necessario nei bambini o negli adulti e non deve essere raccomandato nelle linee guida poiché rappresenta un ostacolo inutile all'uso degli antibiotici Access.

In contesti in cui non sono disponibili test allergologici, consulenza specialistica o trattamento per l'anafilassi, le decisioni pragmatiche devono basarsi su un'anamnesi dettagliata di qualsiasi segnalazione di allergia alla penicillina. È necessario effettuare una rapida valutazione del rischio, ivi compresa l'importanza medica dell'infezione che il paziente presenta (ovvero la valutazione del rapporto rischio-beneficio in quel paziente e se un antibiotico è realmente necessario) e la disponibilità di antibiotici alternativi con un'efficacia simile. Si vedano i capitoli relativi alle infezioni e il trattamento sintomatico non antibiotico delle infezioni minori all'interno dei capitoli.

I pazienti con un'anamnesi di collasso, difficoltà respiratorie o grave gonfiore facciale da pochi minuti a 1-2 ore dall'assunzione di un antibiotico della classe delle penicilline hanno verosimilmente avuto una vera reazione anafilattica. Devono essere preferiti antibiotici alternativi, se disponibili. I pazienti che hanno avuto solo sintomi

gastrointestinali o un'eruzione cutanea che è comparsa pochi giorni dopo aver assunto un antibiotico del gruppo delle penicilline e che non hanno mostrato segni di grave malessere, hanno generalmente meno probabilità di sviluppare una reazione anafilattica grave, in caso di successiva somministrazione di tali antibiotici. Pertanto, se uno di questi antibiotici è l'opzione di trattamento più appropriata e disponibile, a questi pazienti può essere somministrato e può essere consigliata l'interruzione se sviluppano una nuova eruzione cutanea, soprattutto se l'esordio è rapido, l'eruzione cutanea è estesa e pruriginosa e/o sono presenti sintomi di accompagnamento come la dispnea.

pagina bianca per esigenze tipografiche

Parte 1
Assistenza Sanitaria di Base

pagina bianca per esigenze tipografiche

4. Bronchite

Messaggi chiave

- **Gli antibiotici non sono necessari** nella maggior parte dei casi.
- La bronchite acuta di solito si presenta come tosse persistente, accompagnata o meno da febbre lieve.
- Quasi tutti i casi sono virali e autolimitanti; i pazienti devono essere informati che la tosse può durare diverse settimane.
- Il colore giallo/verde dell'espettorato **non** indica un'infezione batterica e la necessità di antibiotici.
- La manifestazione clinica è utile nel differenziare tra bronchite e polmonite.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.
- Coronavirus disease (COVID-19) pandemic *(32)*.
- Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance, 23 November 2021 *(33)*.
- Therapeutics and COVID-19: living guideline, 16 September 2022 *(34)*.
- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper –February 2019 *(35)*.
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper – July 2013: Introduction *(36)*.
- Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022 *(37)*.

Definizione

La bronchite acuta è un'infiammazione autolimitante della trachea e dei bronchi caratterizzata da tosse persistente, con o senza febbre, generalmente causata da un'infezione virale *(38)*.

ADULTI

Bronchite

Definizione

Infiammazione autolimitante della trachea e dei bronchi caratterizzata da tosse persistente +/- febbre, generalmente causata da un'infezione virale

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Esordio acuto (<2 settimane) di tosse di durata > 5 giorni +/- produzione di espettorato e dispnea (il colore dell'espettorato non indica un'infezione batterica) +/- febbre
- Di solito patologia lieve; la tosse di solito dura 10-20 giorni (può durare più a lungo)

Importante: I sintomi possono sovrapporsi alla polmonite e comportare un trattamento inappropriato con antibiotici. Questo deve essere evitato con un'attenta valutazione del paziente
- **Bronchite**: presentazione meno grave, di solito autolimitante (ma la tosse può richiedere settimane per risolversi)
- **Polmonite (vedi infografica "Polmonite acquisita in comunità")**: presentazione più grave con dispnea e segni sistemici di infezione (es. aumento della frequenza cardiaca e respiratoria)

Test microbiologici

Di solito non necessari; prendere in considerazione i test per il virus dell'influenza o per SARS-CoV-2 (es. nella stagione influenzale o in focolai sulla base di rischio/situazione/protocolli epidemiologici locali)

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario

Agenti patogeni più probabili

Virus respiratori:
- Rinovirus
- Influenza virus (A e B)
- Parainfluenza virus
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Virus respiratorio sinciziale
- Metapneumovirus
- Adenovirus
- Altri virus respiratori

Trattamento

Nessuna terapia antibiotica

- Trattamento sintomatico
- Broncodilatatori (in caso di dispnea), agenti mucolitici o antitussivi, possono essere considerati in base alle pratiche locali e alle preferenze del paziente

I pazienti devono essere informati che:
- La maggior parte dei casi sono autolimitanti e a eziologia virale.
- La tosse può durare diverse settimane

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.

Ibuprofene 200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene) 500 mg-1 g q4-6h (max 4 g/die)
- **Insufficienza epatica/cirrosi**: Max 2 g/die

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico **non è raccomandato e deve essere evitato** in quanto non ci sono evidenze di beneficio clinico significativo e c'è rischio di effetti collaterali degli antibiotici

BAMBINI

Bronchite

Definizione

Infiammazione autolimitante della trachea e dei bronchi caratterizzata da tosse persistente +/- febbre, generalmente causata da un'infezione virale

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Esordio acuto della tosse di durata > 5 giorni, solitamente con rinorrea e febbre lieve, senza segni clinici di polmonite
- Di solito patologia lieve; la tosse di solito dura 1-3 settimane

Importante: I sintomi possono sovrapporsi alla polmonite e comportare un trattamento inappropriato con antibiotici.Questo deve essere evitato con un'attenta valutazione del paziente

- **Bronchite:** manifestazione meno grave, di solito autolimitante (ma la tosse può richiedere settimane per risolversi)
- **Polmonite (vedi infografica "Polmonite acquisita in comunità")**: manifestazione più grave con dispnea e segni sistemici di infezione (es. aumento della frequenza cardiaca e respiratoria)

Test microbiologici

Di solito non necessari; prendere in considerazione i test per il virus dell'influenza o per SARS-CoV-2 (es. nella stagione influenzale o in focolai sulla base di rischio/situazione/protocolli epidemiologici locali)

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario

Agenti patogeni più probabili

Virus respiratori:

- Rinovirus
- Influenza virus (A e B)
- Parainfluenza virus
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Virus respiratorio sinciziale
- Metapneumovirus
- Adenovirus
- Altri virus respiratori

Trattamento

Nessuna terapia antibiotica

- Trattamento sintomatico
- Broncodilatatori (in caso di dispnea), agenti mucolitici o antitussivi, possono essere considerati in base alle pratiche locali e alle preferenze del paziente.

I pazienti devono essere informati che:

- La maggior parte dei casi sono autolimitanti e a eziologia virale.
- La tosse può durare diverse settimane

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.

Ibuprofene (non usare se età <3 mesi)

- Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg q6-8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	200-400 mg q6-8h (Max 2.4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene)

- **Controllo del dolore/trattamento antipiretico:** 10-15 mg/kg q6h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	60 mg q6h
6-<10 kg	100 mg q6h
10-<15 kg	150 mg q6h
15-<20 kg	200 mg q6h
20-<30 kg	300 mg q6h
≥30 kg	500 mg-1 g q4-6h Max 4 g/die o 2 g/die se insufficienza epatica/cirrosi)

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico **non è raccomandato e deve essere evitato** in quanto non ci sono evidenze di beneficio clinico significativo e c'è rischio di effetti collaterali degli antibiotici

Fisiopatologia

La bronchite acuta è causata da un danno tissutale alla parete bronchiale e dalla risposta infiammatoria innescata dalla proliferazione di microrganismi nei bronchi.

Epidemiologia

La bronchite acuta è una patologia molto comune che può colpire persone di tutte le età, soprattutto durante le stagioni in cui i virus respiratori sono comuni. Il fumo e l'inquinamento atmosferico sono fattori di rischio. La bronchite acuta è uno dei motivi più comuni di visita medica nell'assistenza sanitaria di base ed è frequentemente associata a un uso non necessario di antibiotici sia nei bambini che negli adulti *(39–41)*.

Agenti patogeni più probabili

Nella maggioranza dei casi di bronchite acuta non viene identificato un agente patogeno causale. La maggior parte dei casi di bronchite acuta è a eziologia virale (Tabella 4.1).

Tabella 4.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati alla bronchite acuta (in ordine decrescente di frequenza)

Virus respiratori
Rhinovirus
Influenza virus (A e B)
Parainfluenza virus
Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
Virus respiratorio sinciziale
Metapneumovirus
Adenovirus
Altri virus respiratori

SARS-CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.
Nota. Quasi tutti i casi di bronchite acuta hanno eziologia virale. Solo in una percentuale molto ridotta di casi sono interessati patogeni atipici (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*). I batteri atipici sono intracellulari e non si colorano con il Gram. Presentano inoltre una resistenza intrinseca ai beta-lattamici o perché mancano di una parete cellulare (*Mycoplasma*) e/o perché sono patogeni intracellulari (*Chlamydia*).

Manifestazione clinica

Caratteristiche cliniche ben definite della bronchite acuta sono l'esordio acuto (meno di 2 settimane) di tosse di durata > 5 giorni con o senza produzione di espettorato (da notare che l'espettorato giallo/verde non è indicativo di infezione batterica). La bronchite è generalmente una patologia lieve senza tachicardia (ovvero senza aumento della frequenza cardiaca) o tachipnea (cioè senza aumento della frequenza respiratoria) e la maggior parte dei casi di bronchite acuta non presenta febbre. La tosse di solito persiste per 10-20 giorni (circa 1-3 settimane), ma può durare più a lungo.

Poiché i sintomi predominanti sono tosse con o senza febbre, essi sono sovrapponibili al quadro clinico della polmonite. Di conseguenza, i pazienti possono ricevere una diagnosi errata di polmonite nella valutazione iniziale e pertanto vengono spesso trattati in modo inappropriato con antibiotici. Tale diagnosi errata può essere evitata con un'attenta valutazione del paziente per differenziare in modo chiaro le due infezioni.

Di solito, i pazienti con polmonite:

- sono clinicamente malati e presentano segni sistemici di infezione (es. febbre, aumento della frequenza cardiaca, aumento della frequenza respiratoria o segni toracici),
- riferiscono dispnea e
- tosse con produzione di espettorato.

Fare riferimento al capitolo sulla polmonite acquisita in comunità (PAC) per la manifestazione clinica dei pazienti con polmonite.

Nei pazienti con preesistente broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), fare riferimento al relativo capitolo.

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Di solito non è richiesto alcun esame microbiologico.

Durante la stagione influenzale o in caso di focolai, si possono effettuare tamponi nasofaringei per l'influenza. È necessario seguire le politiche locali per stabilire se durante la pandemia di coronavirus 2019 (COVID-19) si devono richiedere un tampone nasofaringeo o altro campione (es. tampone faringeo o salivare) per testare la posività o negatività alla sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (test di amplificazione dell'acido nucleico o test antigenico rapido). Fare riferimento alle linee guida più recenti dell'OMS per la gestione dei pazienti con sospetta infezione da SARS-CoV-2.

Altri test

Nella grande maggioranza dei casi di bronchite non sono necessari esami di laboratorio.

Nei casi incerti alcuni esperti raccomandano l'uso di biomarcatori di infezione (proteina C-reattiva, procalcitonina) per differenziare la bronchite virale dalla polmonite batterica, ma questi aggiungono costi e possono anche comportare prescrizioni inadeguate a causa della sensibilità e specificità limitate di questi test.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Poiché gli antibiotici non sono raccomandati, non è richiesta la sorveglianza microbiologica di routine.

La sorveglianza dei virus respiratori circolanti può essere utile per prevedere e seguire epidemie e focolai, ad esempio SARS-CoV-2, virus influenzale e virus respiratorio sinciziale.

Esami di immagine (Imaging)

Gli esami di immagine (*imaging*) di solito non sono necessari.

Nessun trattamento antibiotico

I pazienti o i genitori devono essere informati sul decorso naturale della bronchite acuta. Va spiegato che la tosse può persistere per diverse settimane, spesso di notte, che la maggioranza dei casi è autolimitante (e a eziologia virale) e che un ciclo antibiotico non comporta alcun beneficio. Per la cura sintomatica dei sintomi da raffreddamento o da influenza lieve, fare riferimento alla Tabella 4.2. Non ci sono prove evidenti a sostegno dell'utilità dei broncodilatatori (in caso di dispnea) o degli agenti mucolitici o antitosse, ma se ne può considerare l'uso in base alle pratiche locali e delle preferenze del paziente.

Tabella 4.2 - Farmaci da considerare per il trattamento sintomatico della bronchite acuta

Importante
I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari.

Medicinale	Formulazione	Dosaggio e frequenza
Ibuprofene[a]	Soluzione orale: 200 mg/5 mL Compresse: 200 mg; 400 mg; 600 mg	**Adulti:** 200-400mg ogni 6-8 ore (dose massima di 2,4 g al giorno) **Bambini**: • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg ogni 6-8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti
Paracetamolo (acetaminofene)[b]	Soluzione orale: 120 mg/5 mL125 mg/5 mL Supposte: 100 mg Compresse: da 100 mg a 500 mg	**Adulti:** 500 mg - 1 g ogni 4-6 ore (dose massima di 4 g al giorno)[c] **Bambini:** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 10-15 mg/kg ogni 6 ore 3–< 6 kg: 60 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 6 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 6 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

[a] Non raccomandato nei bambini < 3 mesi.
[b] Non raccomandato per l'uso come antinfiammatorio in quanto non è stato dimostrato tale effetto.
[c] Nei pazienti con compromissione epatica o cirrosi, la dose massima giornaliera deve essere di 2 g.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico **non è raccomandato** per la bronchite acuta e deve essere evitato. Non ci sono prove di un beneficio clinico significativo degli antibiotici e il loro uso non è supportato dalle evidenze cliniche disponibili *(42)*.

5. Otite media acuta

Messaggi chiave

- **Gli antibiotici non sono necessari** nella maggior parte dei casi.
- Il trattamento sintomatico da solo (controllo del dolore e della febbre con un attento follow-up) è appropriato nei casi lievi, specialmente nei bambini > 2 anni.
- Il trattamento antibiotico può essere preso in considerazione in casi selezionati (es. sintomi gravi, immunosoppressione o otite bilaterale nei bambini < 2 anni).
- L'amoxicillina ha una buona attività contro lo *Streptococcus pneumoniae*, l'agente patogeno batterico più comune dell'otite media acuta.
- Dosi più elevate di amoxicillina sono efficaci contro i ceppi più resistenti di *Streptococcus pneumoniae*.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31).*
- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper - February 2019 *(35).*
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper - July 2013 *(36)*.
- Vaccines against influenza WHO position paper - May 2022 *(37).*

Definizione

L'otite media acuta è un'infezione dell'orecchio medio che si verifica principalmente nei neonati e nei bambini di età inferiore ai 5 anni, in genere come complicanza di un'infezione virale delle vie aeree superiori.

ADULTI

Otite media acuta

Definizione

L'otite media acuta è un'infezione dell'orecchio medio che si verifica principalmente nei bambini di età inferiore ai 5 anni ed è rara negli adulti, manifestandosi in genere come complicanza di un'infezione virale delle vie aeree superiori

Diagnosi

Manifestazione clinica

Insorgenza acuta di dolore auricolare (mono o bilaterale), febbre (≥38,0ºC), +/- secrezione auricolare

Test microbiologici

- Di solito non necessari salvo sospetta complicanza
- Le colture di pus da timpani perforati non vanno usate per orientare il trattamento

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari salvo sospetta complicanza

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza (es. mastoidite, ascesso cerebrale)

Otoscopia

Necessaria per la diagnosi definitiva, se disponibile
Tumefazione, infiammazione/congestione della membrana timpanica (può essere opaca/mostrare mobilità ridotta)

Agenti patogeni più probabili

Virus respiratori (maggioranza dei casi):
- Virus respiratorio sinciziale
- Rhinovirus
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Influenza virus (A e B)
- Altri virus respiratori

Batteri (raramente possono verificarsi sovrainfezioni batteriche):
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)

Prevenzione

Sovrapposizione con prevenzione delle infezioni delle vie aeree superiori; sono utili l'igiene delle mani, la vaccinazione contro *S. pneumoniae* e i virus influenzali

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante: La maggior parte dei casi può essere trattata in modo sintomatico **senza trattamento antibiotico**
- Istruire i pazienti a monitorare i sintomi e riferire se peggiorano o persistono dopo alcuni giorni

Gli antibiotici vanno presi in considerazione se:
- Sintomi gravi (es. importante malessere generale, dolore all'orecchio nonostante gli analgesici, febbre ≥ 39,0 °C)

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento.

Ibuprofene 200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene) 500 mg-1 g q4-6h (Max 4 g/die)
- **Insufficienza epatica/cirrosi:** Max 2 g/die

Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici.
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Prima scelta

ACCESS Amoxicillina 500 mg q8h **ORALE**

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg+125 mg q8h **ORALE**

BAMBINI

Otite media acuta

Pagina 1 di 2

Definizione

Infezione dell'orecchio medio che si verifica principalmente nei bambini di età inferiore ai 5 anni, in genere come complicanza di un'infezione virale delle vie aeree superiori

Agenti patogeni più probabili

Virus respiratori:

- Virus respiratorio sinciziale
- Rhinovirus
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Influenza virus (A e B)
- Altri virus respiratori

Batteri (raramente possono verificarsi sovrainfezioni batteriche):

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Streptococcus pyogenes (Streptococcus* di gruppo A)

Prevenzione

Sovrapposizione con prevenzione delle infezioni delle vie aeree superiori; sono utili l'igiene delle mani, la vaccinazione contro *S. pneumoniae* e i virus influenzali

Diagnosi

Manifestazione clinica

Insorgenza acuta di dolore auricolare (mono o bilaterale), febbre (≥38,0ºC), +/- secrezione auricolare

Test microbiologici

- Di solito non necessari salvo sospetta complicanza
- Le colture di pus da timpani perforati non vanno usate per oreintare il trattamento

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari salvo sospetta complicanza

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza (es. mastoidite, ascesso cerebrale)

Otoscopia

Necessaria per la diagnosi definitiva, se disponibile

Tumefazione, infiammazione/congestione della membrana timpanica (può essere opaca/mostrare mobilità ridotta)

BAMBINI

Otite media acuta

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante: La maggior parte dei casi non gravi può essere trattata in modo sintomatico senza trattamento antibiotico, soprattutto nei bambini di età >2 anni

- Istruire i caregiver a monitorare i sintomi e a riferire se peggiorano/persistono dopo alcuni giorni

Gli antibiotici devono essere considerati se:

- Sintomi gravi (es. importante malessere generale, dolore all'orecchio nonostante gli analgesici, febbre ≥ 39,0°C)
- Bambini immunocompromessi
- Otite media acuta bilaterale in bambini di età <2 anni

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.

Ibuprofene (non usare se età <3 mesi)
- **Controllo del dolore/trattamento antipiretico:** 5-10 mg/kg q6-8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	200-400 mg q6 8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene)
- **Controllo del dolore/trattamento antipiretico:** 10-15 mg/kg q6h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	60 mg q6h
6-<10 kg	100 mg q6h
10-<15 kg	150 mg q6h
15-<20 kg	200 mg q6h
20-<30 kg	300 mg q6h
≥30 kg	500 mg-1 g q4-6h (Max 4 g/dieo 2 g/die se insufficienza epatica/cirrosi)

Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS
Amoxicillina 80-90 mg/kg/die **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg q12h
6-<10 kg	375 mg q12h
10-<15 kg	500 mg q12h
15-<20 kg	750 mg q12h
≥20 kg	500 mg q8h or 1 g q12h

Seconda scelta

ACCESS
Amoxicillina+acido clavulanico 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h 6-
-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h 15-
-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

Fisiopatologia

Gli agenti patogeni che infettano l'orecchio medio provengono dalla rinofaringe attraverso la tuba di Eustachio, di solito a seguito di un'infezione virale delle vie aeree superiori. L'infiammazione e l'edema provocano il restringimento della tuba e l'accumulo di secrezioni mucose che favoriscono la proliferazione di agenti patogeni nell'orecchio medio. Questa sequenza di eventi innesca i segni e i sintomi tipici dell'otite media.

Epidemiologia

L'otite media acuta è molto comune nei bambini al di sotto dei 5 anni e la maggior parte ha almeno un episodio prima dei 3 anni. L'otite media acuta può complicare un'infezione delle vie aeree superiori fino a un terzo dei casi, soprattutto nel primo anno di vita *(43)*. Nel 2017 l'incidenza globale stimata di otite media acuta è stata di 317 milioni di casi, per tutte le età e per entrambi i sessi *(44)*. I bambini sono a maggior rischio di contrarre l'otite media acuta perché le loro tube di Eustachio sono più strette rispetto all'adulto, comportando un ridotto drenaggio dei liquidi dall'orecchio medio. L'incidenza diminuisce con l'età e gli adulti ne sono affetti raramente. Nei paesi in cui sono stati implementati programmi di vaccinazione contro l'infezione da pneumococco, l'incidenza di otite media acuta nei bambini è diminuita notevolmente *(45,46)*. Nei paesi a reddito medio e basso, l'otite media acuta rappresenta ancora una causa rilevante di perdita dell'udito nei bambini a causa della sua progressione in otite media suppurativa cronica, se non trattata *(47)*.

Agenti patogeni più probabili

Vari patogeni respiratori di natura batterica e/o virale sono associati all'otite media acuta (Tabella 5.1) *(48)*. La maggior parte dei casi di otite media è dovuta ad infezioni da virus respiratori (virus respiratorio sinciziale, rinovirus e coronavirus), che possono essere complicate da una sovrainfezione batterica.

Tabella 5.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati all'otite media acuta (in ordine decrescente di frequenza)

Virus respiratori (maggioranza dei casi)	Batteri (raramente)
Virus respiratorio sinciziale	*Streptococcus pneumoniae*
Rhinovirus	*Haemophilus influenzae*
Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)	*Moraxella catarrhalis*
Influenza virus (A e B)	*Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)
Altri virus respiratori	

SARS-CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.

Otite media causata da agenti patogeni potenzialmente resistenti agli antibiotici

L'amoxicillina ha una buona attività contro la maggior parte degli isolati di *Streptococcus pneumoniae.* Quando si valuta la possibilità di un'infezione causata da isolati potenzialmente resistenti all'amoxicillina, devono essere presi in considerazione i livelli locali di sensibilità/resistenza e i fattori di rischio individuali. La resistenza è più probabile in caso di esposizione recente ad amoxicillina (meno di 3 mesi) o di episodi ricorrenti (più di quattro episodi all'anno) di otite media acuta. Dosi più elevate di amoxicillina sono ancora attive contro la maggior parte dei ceppi resistenti di *Streptococcus pneumoniae* e questo antibiotico resta il trattamento di elezione.

Manifestazione clinica

I segni e sintomi tipici dell'otite media acuta comprendono l'insorgenza recente di dolore auricolare (monolaterale o bilaterale), febbre (≥ 38,0 °C) e, a volte, secrezione auricolare.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Nei casi semplici, di solito non sono necessari test microbiologici e non si dovrebbero usare le colture di pus da timpani perforati come guida al trattamento.

Altri test

Quando si sospetta clinicamente un'otite media acuta, di solito non sono necessarie analisi del sangue (tranne quando si sospettano complicanze come la mastoidite).

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

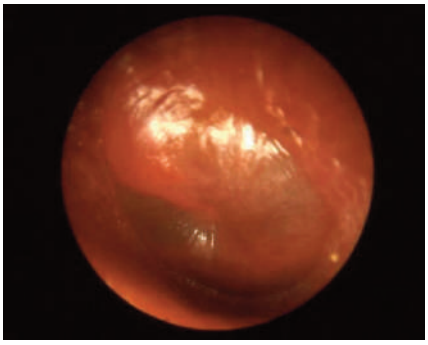
Non vi è alcun ruolo per la sorveglianza di routine per i patogeni resistenti.

Otoscopia

L'otoscopia è necessaria per una diagnosi certa di otite media acuta. Tuttavia, non in tutte le strutture potrebbe essere disponibile l'otoscopia o personale sanitario in grado di effettuarla.

Nei contesti in cui è disponibile l'otoscopia, i reperti classici sono rigonfiamento, infiammazione/congestione della membrana timpanica, che può essere opaca e avere una mobilità ridotta (Figura 5.1).

Figura 5.1 - Immagine di membrana timpanica infiammata/congestionata nell'otite media



Fonte: © B. Welleschik, CC BY-SA 3.0, via Wikimedia Commons.

Imaging

Nei casi semplici, non sono necessari esami di immagine (imaging). Se disponibile, l'imaging (ad esempio la tomografia computerizzata - TC) può essere indicato solo quando si sospettano complicanze come la mastoidite.

Nessun trattamento antibiotico

La maggior parte dei casi non gravi di otite media acuta può essere gestita in modo sintomatico e non richiede un trattamento antibiotico, specialmente nei bambini di età superiore ai 2 anni.

I casi non gravi di solito presentano sintomi lievi, spesso dolore a un orecchio e febbre lieve (< 39,0 °C), che migliora con gli antipiretici. È appropriato un approccio di vigile attesa con gestione sintomatica (ovvero analgesici e antipiretici) (Tabella 5.2). La vigile attesa comporta un attento monitoraggio del bambino da parte degli operatori sanitari, con istruzioni per chiedere assistenza in caso di peggioramento della febbre, dolore o persistenza dei sintomi.

La grande maggioranza dei casi di solito si risolve spontaneamente in pochi giorni senza necessità di trattamento antibiotico e il rischio di complicanze (es. mastoidite acuta) è molto basso. Si può prendere in considerazione un nuovo esame se i sintomi non migliorano dopo 3 giorni.

Tabella 5.2 - Medicinali da considerare per il controllo del dolore nell'otite media acuta

Importante
I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari.

Medicinale	Formulazione	Dosaggio e frequenza
Ibuprofene[a]	Soluzione orale: 200 mg/5 mL Compresse: 200 mg; 400 mg; 600 mg	**Adulti:** 200-400 mg ogni 6-8 ore (dose massima di 2,4 g al giorno) **Bambini**: • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg ogni 6-8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti
Paracetamolo (acetaminofene)[b]	Soluzione orale: 120 mg/5 mL125 mg/5 mL Supposte: 100 mg Compresse: da 100 mg a 500 mg	**Adulti:** 500 mg - 1 g ogni 4-6 ore (dose massima di 4 g al giorno)[c] **Bambini:** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 10-15 mg/kg ogni 6 ore 3–< 6 kg: 60 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 6 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 6 ore ≥30 kg: usare la dose per adulti

[a] Non raccomandato nei bambini < 3 mesi.
[b] Non raccomandato per l'uso come antinfiammatorio in quanto non è stato dimostrato tale effetto.
[c] Nei pazienti con compromissione epatica o cirrosi, la dose massima giornaliera deve essere di 2 g.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico deve essere preso in considerazione in casi specifici (vesi la Tabella 5.3 per la scelta degli antibiotici):

- nei casi con sintomi gravi, ad esempio importante malessere generale, dolore all'orecchio nonostante gli analgesici, febbre ≥ 39,0 °C,
- nei bambini immunocompromessi a causa del maggior rischio di complicanze, e
- nei casi di otite media acuta bilaterale nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Non c'è consenso chiaro sull'offerta di un trattamento antibiotico nei casi non gravi di otite media acuta ricorrente (ovvero tre o più episodi nei 6 mesi precedenti o quattro o più episodi nell'anno precedente), nei casi non gravi che si presentano con otorrea e nei casi non gravi nei neonati.

Tabella 5.3 - Trattamento antibiotico empirico per otite media batterica acuta

Importante
Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi Trattamento antibiotico)

	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento *(49–51)*
Prima scelta	Amoxicillina (orale):500 mg ogni 8 ore	Amoxicillina (orale): 80–90 mg/kg/die Fasce di peso per somministrazione orale: 3-6 kg: 250 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 8 ore oppure 1 g ogni 12 ore	5 giorni
Seconda scelta	Amoxicillina+acido clavulanico (orale): 500 mg + 125 mg ogni 8 ore	Amoxicillina+acido clavulanico[a] (orale): 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore	5 giorni

Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[c] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene metabolizzato rapidamente a temperature ambientali elevate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

La prevenzione dell'otite media acuta è la stessa delle infezioni delle vie aeree superiori. Tutte le strategie (es. l'igiene delle mani) che aiutano a prevenire le infezioni delle vie aeree superiori sono utili nella prevenzione dell'otite media, compresa la vaccinazione pediatrica di massa contro *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* di tipo b *(35,36)*. Per i paesi che stanno considerando programmi di vaccinazione antiinfluenzale, si può valutare anche la vaccinazione di gruppi ad alto rischio (es. bambini piccoli) *(37)*.

6. Faringite

Messaggi chiave

- **Gli antibiotici non sono necessari** nella maggior parte dei casi di faringite, in quanto autolimitanti e ad eziologia virale.
- La faringite (mal di gola) è una condizione molto comune e una delle principali cause di uso eccessivo di antibiotici nell'assistenza sanitaria di base.
- Nella faringite batterica, il trattamento antibiotico riduce il mal di gola solo di 1 giorno circa.
- I casi causati da *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A) possono molto raramente essere complicati, ad esempio, da febbre reumatica, cardiopatia reumatica e glomerulonefrite acuta.
- L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico della faringite è ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica in contesti di endemia.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31).*
- Rheumatic heart disease - fact sheet *(52)*.
- Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation, Geneva, 20 October - 1 November 2001 *(53)*.
- Diphtheria vaccine: WHO position paper - August 2017 *(54)*.

Definizione

La faringite è comunemente definita come un'infiammazione della faringe caratterizzata da mal di gola e deglutizione dolorosa.

ADULTI

Faringite

Pagina 1 di 2

Definizione

Infiammazione della faringe caratterizzata da mal di gola e deglutizione dolorosa

Agenti patogeni più probabili

Virus (> 80% dei casi):
- Virus respiratori (la maggior parte dei casi)
- Virus di Epstein Barr (raramente)

Batteri:
- *Streptococcus* di gruppo A (5-10% negli adulti)
- Streptococchi (gruppo C e G)

Altre cause infettive:
- Infezione acuta da HIV e altre malattie sessualmente trasmesse (sifilide, gonorrea)
- Toxoplasmosi acuta
- Difterite

Non infettive (rare):
- Inquinamento
- Allergeni
- Fumo

Diagnosi

Manifestazione clinica

Mal di gola e deglutizione dolorosa
- **Virale:** i sintomi corrispondono a quelli di un'infezione virale delle vie aeree superiori, con tosse, mal di testa e mialgia
- **Batterica**: presentazione più grave, febbre (>38,0°C), linfonodi cervicali dolenti ed essudati faringei (vedi "Sistema di punteggio clinico Centor")

Test microbiologici

Bassa probabilità di *Streptococcus* di gruppo A(GAS) (punteggio Centor 0-2):
- Test di solito non necessari

Alta probabilità di GAS (punteggio Centor 3-4):
- Test antigenico rapido o coltura faringea, specialmente nei paesi in cui sono frequenti la febbre reumatica (RF) e la cardiopatia reumatica
- Il test deve essere eseguito solo se si considera un trattamento antibiotico a seguito di un risultato positivo del test

Altri test di laboratorio

Esami del sangue di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza

ADULTI

Faringite

Pagina 2 di 2

Sistema di punteggio clinico Centor

Questo sistema può aiutare a indicare l'origine dell'infezione (batterica o virale) e se sono necessari antibiotici

Tuttavia, anche con un punteggio elevato di 4, la probabilità di infezione da GAS è solo del 50%; inoltre questo punteggio è stato validato solo in contesti ad alto reddito

Segni e Sintomi (1 punto ciascuno)

- Febbre > 38,0 ºC
- No tosse
- Linfoadenite cervicale anteriore dolente
- Essudati tonsillari

Punteggio 0-2
- Improbabile faringite da GAS
- **Solo trattamento sintomatico**

Punteggio 3-4 - In caso di basso rischio di RF (es. paesi con **bassa** prevalenza di RF)
- **Il trattamento antibiotico può essere sospeso** anche in casi di probabile faringite da GAS

Punteggio 3-4 - In caso di basso rischio di RF (es. paesi con prevalenza **medio/alta** di RF)
- Trattamento antibiotico raccomandato

Trattamento

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.

Ibuprofene 200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene) 500 mg-1 g q4-6h (Max 4 g/die)
Insufficienza epatica/cirrosi: Max 2 g/die

Durata del trattamento antibiotico

A seconda della prevalenza locale o di anamnesi di febbre reumatica:
- Basso rischio di RF: **5 giorni**
- Alto rischio di RF: **10 giorni**

Nota: quando si usano claritromicina o cefalexina la durata del trattamento è sempre 5 giorni

Trattamento antibiotico

L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico è di ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica in contesti di endemia (tuttavia, dopo i 21 anni il rischio di RF è minore).

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS Amoxicillina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Fenossimetilpenicillina 500 mg (800 000 UI) q6h **ORALE**

Seconda scelta

ACCESS Cefalexina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

WATCH Claritromicina 500 mg q12h **ORALE**

BAMBINI

Faringite

Pagina 1 di 2

Definizione

Infiammazione della faringe caratterizzata da mal di gola e deglutizione dolorosa

Agenti patogeni più probabili

Virus (> 80% dei casi):
- Virus respiratori (maggior parte dei casi)
- Virus di Epstein-Barr

Batteri:
- *Streptococcus* di gruppo A (20-30% nei bambini)
- Streptococchi (gruppo C e G)

Altre cause infettive:
- Toxoplasmosi acuta
- Difterite

Non infettive (rare):
- Inquinamento
- Allergeni
- Fumo

Diagnosi

Manifestazione clinica

Mal di gola e deglutizione dolorosa
- **Virale:** i sintomi corrispondono a quelli di un'infezione virale delle vie aeree superiori, con tosse, cefalea e mialgia
- **Batterica**: presentazione più grave, febbre (>38,0°C), linfonodi cervicali dolenti ed essudati faringei

Test

Bassa probabilità di *Streptococcus* di gruppo A(GAS) (punteggio Centor 0-2):
- Test di solito non necessari

Maggiore probabilità di essere causata da GAS (punteggio Centor 3-4):
- Test antigenico rapido o coltura faringea, specialmente nei paesi in cui sono frequenti la febbre reumatica (RF) e la cardiopatia reumatica
- Un test antigenico rapido negativo può essere confermato da una coltura faringea, se disponibile.

Altri test di laboratorio

Esami del sangue di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza

BAMBINI

Faringite

Pagina 2 di 2

Sistema di punteggio clinico Centor

- Questo sistema può aiutare a indicare l'origine dell'infezione (batterica o virale) e se sono necessari antibiotici
- Tuttavia, anche con un punteggio di 4, la probabilità di infezione da GAS è solo del 50%; inoltre questo punteggio è stato validato solo in contesti ad alto reddito

Segni e Sintomi (1 punto ciascuno)

- Febbre > 38,0ºC
- No tosse
- Linfoadenite cervicale anteriore dolente
- Essudati tonsillari

Punteggio 0-2
- Improbabile faringite da GAS
- **Solo trattamento sintomatico**

Punteggio 3-4 - In caso di basso rischio di RF (es. paesi con **bassa** prevalenza di RF)
- **Il trattamento antibiotico può essere sospeso**

anche in casi di probabile faringite da GAS

Punteggio 3-4 - In caso di basso rischio di RF (es. paesi con prevalenza **medio/alta** di RF)
- Trattamento antibiotico raccomandato

Trattamento

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento

Ibuprofene (non usare se età <3 mesi)
- **Controllo del dolore/trattamento antipiretico:** 5-10 mg/kg q6-8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene)
- **Controllo del dolore/trattamento antipiretico:** 10-15 mg/kg q6h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	60 mg q6h
6-<10 kg	100 mg q6h
10-<15 kg	150 mg q6h
15-<20 kg	200 mg q6h
20-<30 kg	300 mg q6h
≥30 kg 500	500 mg-1 g q4-6h (Max 4 g/die o 2 g/die

Durata del trattamento antibiotico

A seconda della prevalenza locale o di anamnesi di febbre reumatica:
- Basso rischio di RF: **5 giorni**
- Alto rischio di RF: **10 giorni**

Nota: quando si usano claritromicina o cefalexina la durata del trattamento è sempre 5 giorni

Trattamento antibiotico

L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico è di ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica in contesti di endemia (tuttavia, dopo i 21 anni il rischio di RF è minore).

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS

Amoxicillina 80-90 mg/kg/die **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg q12h
6-<10 kg	375 mg q12h
10-<15 kg	500 mg q12h
15-<20 kg	750 mg q12h
≥20 kg	500 mg q8h or 1 g q12h

OPPURE

ACCESS

Fenossimetilpenicillina 10-15 mg/kg/dose (16 000-24 000 UI/kg/dose) q6-8h **ORALE**

Seconda scelta

ACCESS

Cefalexina 25 mg/kg/dose q12h **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	125 mg q12h
6-<10 kg	250 mg q12h
10-<15 kg	375 mg q12h
15-<20 kg	500 mg q12h
20-<30 kg	625 mg q12h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

WATCH

Claritromicina 7,5 mg/kg/dose q12h **ORALE**

GAS è universalmente sensibile alla penicillina. Tuttavia, la resistenza ai macrolidi è comune in alcuni contesti

Fisiopatologia

Virus e batteri responsabili della faringite accedono alle cellule della mucosa della faringe attraverso diversi meccanismi e iniziano a replicarsi in queste cellule. Il danno è causato alle cellule in cui i patogeni si stanno replicando.

Epidemiologia

Il mal di gola è una delle patologie più comuni nei pazienti che si presentano all'assistenza sanitaria di base ed è una causa molto frequente di prescrizione di antibiotici inappropriata. Fino al 60% dei pazienti con mal di gola riceve antibiotici in molte strutture ambulatoriali in contesti ad alto reddito *(55,56)*.

I dati sull'incidenza e la prevalenza del mal di gola non sono disponibili per la maggior parte dei contesti a reddito medio e basso. La maggior parte dei casi di faringite sono autolimitanti e a eziologia virale. I casi di mal di gola causati da batteri (principalmente *Streptococcus pyogenes)* sono rari e in una meta-analisi sono risultati responsabili di circa il 10% dei casi tra i pazienti con mal di gola di tutte le età, tuttavia possono insorgere gravi complicanze *(57)*. Queste complicanze sono dovute o all'invasione della faringe (es. complicazioni suppurative come l'ascesso peritonsillare) o ad una risposta immunologica anomala (es. febbre reumatica acuta) *(58,59)*. Le complicanze suppurative si verificano in un numero molto ridotto di casi, sono difficili da prevedere e la maggior parte può essere trattata prontamente *(60,61)*. Per questo motivo, la prevenzione delle complicanze suppurative non deve essere considerata un'indicazione per il trattamento antibiotico del mal di gola.

Anche la febbre reumatica è una complicanza rara dovuta a una reazione infiammatoria autoimmune alla faringite streptococcica non trattata; di solito meno del 3% dei casi non trattati di faringite causata da *Streptococcus pyogenes* provoca febbre reumatica in contesti in cui questa patologia è endemica *(53,62)*. L'incidenza della febbre reumatica raggiunge il picco tra i 5 ei 15 anni di età ed è rara nelle persone di età superiore ai 30 anni.

Quando si sviluppa febbre reumatica, di solito (70-75% dei casi) si presenta come una malattia febbrile acuta con manifestazioni articolari (es. dolore o dolorabilità) e cardite. Meno frequentemente, la febbre reumatica può presentarsi come un disturbo prevalentemente neurologico e/o comportamentale. I sintomi di solito si sviluppano 2-3 settimane dopo l'esordio dei sintomi iniziali della faringite. In sostanza, la febbre reumatica può provocare danni alle valvole cardiache (cardiopatia reumatica). Circa il 60% delle persone con febbre reumatica sviluppa malattie cardiache reumatiche e il rischio è due volte superiore per le donne rispetto agli uomini.

Nonostante la mancanza di dati provenienti da molti paesi, si ritiene che 30 milioni di persone nel mondo siano affette da cardiopatie reumatiche, con una stima di 320.000 decessi nel 2015 *(63)*.

I casi di febbre reumatica sono concentrati nelle regioni OMS dell'Africa, del Sud-est asiatico e del Pacifico occidentale; queste regioni rappresentano circa l'84% dei casi. Con il 27% di tutti i casi di febbre reumatica nel 2015, l'India è il paese più colpito al mondo *(53)*.

Agenti patogeni più probabili

La maggior parte (> 80%) dei casi di faringite è causata da un'infezione virale (virus respiratori sono stati identificati nel 25-45% dei casi; meno frequentemente, le cause sono il virus di Epstein-Barr o altri virus della famiglia degli herpesvirus o SARS-CoV-2). Una minoranza di casi di faringite è causata da batteri, principalmente *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A). Anche altri streptococchi (gruppo C e G) sono stati considerati causa di faringite (Tabella 6.1). Altre cause infettive che devono essere prese in considerazione sono l'infezione acuta da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e altre infezioni sessualmente trasmesse (IST) come sifilide, gonorrea, toxoplasmosi acuta e difterite: va considerata la difterite in presenza di febbre e membrane bianco-grigiastre che ricoprono le tonsille in un bambino non vaccinato contro la difterite. Raramente, la causa della faringite non è infettiva, ad esempio per esposizione all'inquinamento, agli allergeni e al fumo.

Tabella 6.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati alla faringite (in ordine decrescente di frequenza)

Virus (maggioranza dei casi)	Batteri (raramente)
Virus respiratorio sinciziale	*Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)
Rhinovirus	*Streptococcus* di gruppo C
Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)	*Streptococcus* di gruppo G
Influenza virus (A e B)	*Treponema pallidum*
Altri virus respiratori	*Neisseria gonorrhoeae*
Altri virus (raramente)	
Virus di Epstein-Barr	
HIV	

HIV: virus dell'immunodeficienza umana; SARS-CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.

Faringite causata da patogeni antibiotico-resistenti

Lo *Streptococcus pyogenes* continua ad essere universalmente molto sensibile alla penicillina. Non è mai stata segnalata resistenza alla penicillina e non c'è evidenza di aumento delle concentrazioni inibenti minime. Tuttavia, la resistenza ai macrolidi è comune in alcuni contesti.

Manifestazione clinica

La faringite è caratterizzata da mal di gola e deglutizione dolorosa. I segni e sintomi tipici di accompagnamento variano a seconda dell'eziologia. Se l'eziologia è virale, i sintomi corrispondono a quelli di un'infezione virale delle vie aeree superiori, con probabile presenza di tosse, mal di testa e mialgia. Se l'eziologia è batterica, di solito si osserva una presentazione più grave, con febbre (> 38,0 °C), dolenzia dei linfonodi cervicali ed essudati faringei. Sono stati sviluppati diversi sistemi di punteggio clinico per identificare i pazienti con una maggiore probabilità di faringite causata da *Streptococcus pyogenes* (vedi sezione successiva).

Punteggio dei sintomi di faringite

La causa specifica della faringite può essere difficile da riconoscere sulla base dei soli sintomi. I sistemi di punteggio possono aiutare a differenziare un'infezione virale da una batterica. La ratio è quella di aiutare gli operatori sanitari a standardizzare l'approccio terapeutico e decidere se il trattamento antibiotico può essere somministrato in base all'eziologia più probabile. Tuttavia, i sistemi di punteggio hanno una bassa specificità (ovvero un alto rischio di identificare i pazienti con faringite virale come affetti da un'infezione da *Streptococcus pyogenes*), che può comportare un trattamento antibiotico inutile. Inoltre, la maggior parte dei sistemi è stata validata solo in contesti ad alto reddito.

Uno dei sistemi più utilizzati nella popolazione adulta è il punteggio clinico Centor (Tabella 6.2). Tuttavia, anche con il punteggio più alto 4, la probabilità di un'infezione causata da *Streptococcus pyogenes* è solo del 50% *(64)*.

Nei paesi a reddito medio e basso, si possono considerare altri punteggi specificamente validati in tali contesti *(65)*.

Tabella 6.2 - Punteggio Centor per la valutazione clinica della faringite

Segni e sintomi rilevanti	Punteggio
Febbre > 38,0 °C	**1**
Assenza di tosse	**1**
Linfoadenite cervicale anteriore dolente	**1**
Essudati tonsillari	**1**
Punteggio totale	**Probabilità di infezione da *Streptococcus pyogenes* (%)**
0	1–2.5
1	5–10

2	11–17
3	28–35
4	51–53
Punteggio Centor 0 – 1 – 2	• Improbabile faringite da *Streptococcus pyogenes* • Somministrare solo trattamento sintomatico
Punteggio Centor 3 – 4	• Punteggio indicativo di faringite da *Streptococcus pyogenes* • Nei paesi a bassa prevalenza di febbre reumatica, il trattamento antibiotico può essere sospeso anche in caso di probabile faringite da *Streptococcus pyogenes* • Nei paesi con prevalenza medio-alta di febbre reumatica, si raccomanda un trattamento antibiotico in quanto riduce di circa due terzi la probabilità di sviluppare febbre reumatica.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

La scelta relativa all'utilità dei test microbiologici e a quali considerare si basa sulla probabilità di infezione da *Streptococcus pyogenes.* In molti contesti non sono disponibili test di routine. La ratio per identificare i casi causati da *Streptococcus pyogenes* è che questi traggono il maggior beneficio dal trattamento antibiotico in determinati contesti (principalmente per prevenire la febbre reumatica). In generale, la maggior parte delle linee guida preferisce i test antigenici rapidi alle colture perché danno risultati più rapidi. La Tabella 6.3 riassume i test microbiologici che si possono considerare per la diagnosi di faringite.

Tabella 6.3 - Test microbiologici da considerare se disponibili per la diagnosi di faringite come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostici	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Tampone faringeo	Fase iniziale per rilevare e identificare le specie batteriche ai fini della selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Antigene dello *Streptococcus* di gruppo A[a] (RDT)	Contribuire alla diagnosi di faringite da streptococco di gruppo A	Strutture territoriali e strutture sanitarie prive di laboratori[b]

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; RDT: test diagnostico rapido.
[a] I campioni possono includere: tamponi faringei.
[b] Le strutture territoriali e sanitarie prive di laboratori comprendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, strutture di prossimità e prestazioni ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie provviste di laboratori.

Nel caso di una bassa probabilità di *Streptococcus pyogenes* come patogeno causale (ovvero punteggio Centor da 0 a 2; vedi Tabella 6.2), di solito non è necessario effettuare un test antigenico rapido o un tampone faringeo.

Nel caso di una maggiore probabilità di *Streptococcus pyogenes* come patogeno causale (ovvero punteggio Centor 3-4), si può considerare un test antigenico rapido o un tampone faringeo, specialmente nei paesi in cui la febbre reumatica e la cardiopatia reumatica sono problemi importanti. (Nota: l'OMS raccomanda l'uso di un test antigenico rapido nell'ambito della strategia per la prevenzione primaria della febbre reumatica attraverso il trattamento efficace della faringite streptococcica *(53)*).

Nei bambini e negli adolescenti con un punteggio Centor di 3 o 4, un test antigenico rapido negativo può essere confermato da un tampone faringeo, se disponibile.

Altri test

Quando si sospetta una faringite, di solito non sono necessari analisi del sangue a meno che non si sospetti una complicanza.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Poiché l'amoxicillina o la penicillina sono il trattamento di prima linea raccomandato e lo *Streptococcus pyogenes* è ancora molto suscettibile a questi antibiotici, non c'è alcun ruolo per la sorveglianza di routine a orientamento della guida empirica.

Imaging

Quando si ritiene che la faringite sia la causa dei sintomi clinici, l'imaging di solito non è necessario a meno che non si sospetti una complicanza.

Nessun trattamento antibiotico

La maggior parte dei casi di faringite è a eziologia virale e il trattamento antibiotico non è di benificio. Nella maggioranza dei casi, compresi quelli a eziologia batterica, i sintomi si risolvono entro una settimana. Può essere utile un trattamento sintomatico con analgesici orali e/o antipiretici, come paracetamolo e/o ibuprofene (Tabella 6.4).

Tabella 6.4 - Medicinali da considerare per il controllo del dolore nella faringite

Importante
I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari.

Medicinale	Formulazione	Dosaggio e frequenza
Ibuprofene[a]	Soluzione orale: 200 mg/5 mL Compresse: 200 mg; 400 mg; 600 mg	**Adulti:** 200-400 mg ogni 6-8 ore (dose massima di 2,4 g al giorno) **Bambini:** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg ogni 6-8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥30 kg: usare la dose per adulti
Paracetamolo (acetaminofene)[b]	Soluzione orale: 120 mg/5 mL125 mg/5 mL Supposte: 100 mg Compresse: da 100 mg a 500 mg	**Adulti:** 500 mg - 1 g ogni 4-6 ore (dose massima di 4 g al giorno)[c] **Bambini:** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 10-15 mg/kg ogni 6 ore 3–< 6 kg: 60 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 6 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 6 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

[a] Non raccomandato nei bambini < 3 mesi.
[b] Non raccomandato per l'uso come antinfiammatorio in quanto non è stato dimostrato tale effetto.
[c] Nei pazienti con compromissione epatica o cirrosi, la dose massima giornaliera deve essere di 2 g.

Trattamento antibiotico

La maggior parte dei casi di faringite sono di origine virale e il trattamento antibiotico non è di beneficio.

Quando si sospetta o si accerta una faringite batterica, la decisione di somministrare un trattamento antibiotico si basa in genere sulla probabilità di infezione da *Streptococcus pyogenes* e sulla prevalenza locale o sull'anamnesi di febbre reumatica. Le opzioni da considerare sono riportate nella Tabella 6.5. Le opzioni di seconda scelta riportate nella Tabella 6.5 devono essere considerate solo nei pazienti allergici alle opzioni di prima scelta. Nel caso della claritromicina, si deve considerare la prevalenza della resistenza ai macrolidi nel contesto in cui il paziente ha contratto l'infezione, poiché *Streptococcus pyogenes* presenta una elevata resistenza ai macrolidi in alcuni paesi.

In generale, i pazienti rientrano in una delle seguenti due categorie.

- Pazienti trattati in contesti con bassa prevalenza di febbre reumatica. **Nella maggior parte dei casi non è necessario un trattamento antibiotico.** Gli antibiotici possono essere considerati in alcuni pazienti con alta probabilità di faringite causata da *Streptococcus pyogenes* (ovvero punteggio Centor 3–4). Tuttavia, anche con un punteggio Centor di 3 o 4, nella maggior parte dei casi non è necessario un trattamento antibiotico. Il trattamento antibiotico riduce il mal di gola solo di circa 1 giorno e il dolore può in alternativa essere gestito con una normale analgesia.

  Il trattamento antibiotico può essere discusso caso per caso con i pazienti o i loro caregiver, soppesando i benefici (es. ridotta trasmissione e lieve riduzione della durata dei sintomi) e i rischi (es. effetti collaterali degli antibiotici, effetti sul microbiota intestinale) *(66)*. Il sollievo dei sintomi o la prevenzione delle complicanze suppurative non sono considerati un'indicazione per il trattamento antibiotico. La ratio è che la maggior parte delle complicanze suppurative non sono gravi e possono essere prontamente riconosciute e trattate.

- Pazienti trattati in contesti con prevalenza medio-alta di febbre reumatica e di cardiopatia reumatica o pazienti con anamnesi di febbre reumatica o cardiopatia reumatica. Viene somministrato di solito un trattamento antibiotico se la probabilità di faringite da *Streptococcus pyogenes* è alta (punteggio di Centor 3–4). La ratio è di prevenire la febbre reumatica o la sua recidiva. Tuttavia, dopo i 21 anni di età, il rischio di febbre reumatica è generalmente minore.

Tabella 6.5 - Trattamento antibiotico empirico in pazienti con alta probabilità di faringite da *Streptococcus pyogenes*

Nota

L'unica indicazione chiara per il trattamento antibiotico è di ridurre la probabilità di sviluppare febbre reumatica in contesti di endemia; tuttavia, dopo i 21 anni di età, il rischio di febbre reumatica è minore.

Importante

Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento *(67,68)*
Prima scelta	Amoxicillina (orale):500 mg ogni 8 ore **OPPURE** Fenossimetilpenicillina (orale): 500 mg (800000 UI[a]) ogni 6 ore	Amoxicillina (orale): 80–90 mg/kg/die Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg ogni 12 ore	5[b] o 10[c] giorni a seconda della prevalenza locale o di anamnesi di febbre reumatica

		≥ 20 kg: 500 mg ogni 8 ore oppure 1 g ogni 12 ore **OPPURE** **Fenossimetilpenicillina** (orale) 10–15 mg/kg/dose (16 000–24000UI/kg/dose[a]) ogni 6-8 ore	
Seconda scelta	**Cefalexina** (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Claritromicina**[d] (orale): 500 mg ogni 12 ore	**Cefalexina** (orale): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 125 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 250 mg ogni 12 ore 10– 15 kg: 375 mg ogni 12 ore 15– 20 kg: 500 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 625 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Claritromicina**[d] (orale): 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore	5 giorni

UI: Unità internazionali.
Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Unità del sale di potassio.
[b] In contesti con una bassa prevalenza di febbre reumatica o in pazienti senza anamnesi di febbre reumatica o cardiopatia reumatica.
[c] In contesti ad alta prevalenza di febbre reumatica o in pazienti con anamnesi di febbre reumatica o cardiopatia reumatica e di età compresa tra 3 e 21 anni.
[d] In contesti in cui *Streptococcus pyogenes* presenta un'elevata prevalenza di resistenza ai macrolidi, la claritromicina non deve essere raccomandata per il trattamento empirico della faringite da *Streptococcus pyogenes*. L'azitromicina si può usare come alternativa (es. quando la claritromicina non è disponibile), ma vi sono crescenti preoccupazioni in merito alla potenziale comparsa e diffusione di antibiotico-resistenza a causa della sua lunga emivita.
Gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Faringite da *Streptococcus pyogenes*, febbre reumatica e cardiopatia reumatica

Attualmente, non esiste un vaccino autorizzato per prevenire la faringite causata da *Streptococcus pyogenes.* L'igiene delle mani e quella respiratoria sono i metodi migliori per limitare la trasmissione. Nei paesi in cui la febbre reumatica è endemica, la prevenzione primaria della febbre reumatica si basa sul trattamento efficace della faringite da *Streptococcus pyogenes*.

Nei pazienti con un precedente episodio di febbre reumatica, si raccomanda una profilassi antibiotica a lungo termine con benzatina benzilpenicillina ogni 3-4 settimane per prevenire episodi successivi di faringite da *Streptococcus pyogenes*, che possono comportare un rischio maggiore di un nuovo episodio di febbre reumatica e infine cardiopatia reumatica *(53)*. La durata della profilassi deve essere decisa caso per caso.

Da notare che l'OMS sta attualmente sviluppando linee guida per la prevenzione e la gestione della febbre reumatica e delle cardiopatie reumatiche *(52)*.

Altre cause di faringite batterica: difterite

L'OMS raccomanda che tutti i bambini del mondo siano vaccinati contro la difterite e che le persone di qualsiasi età non vaccinate o non completamente vaccinate contro la difterite ricevano le dosi necessarie per completare la vaccinazione *(54)*.

7. Sinusite acuta

Messaggi chiave

- **Gli antibiotici non sono necessari** nella maggioranza dei casi.
- La maggior parte dei casi di sinusite si verifica come complicanza di un'infezione virale delle vie aeree superiori ed è autolimitante.
- I sintomi possono durare a lungo (fino a 4 settimane).
- La secrezione nasale di colore giallo/verde da sola non è un segno di infezione batterica e non è un'indicazione per il trattamento antibiotico.
- Se è necessario un trattamento antibiotico, l'amoxicillina ha una buona attività contro lo *Streptococcus pneumoniae*, il patogeno batterico più comune di sinusite batterica acuta.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper - February 2019 *(35)*.
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper - July 2013: Introduction *(36)*.
- Vaccines against influenza WHO position paper - May 2022 *(37)*.

Definizione

La sinusite acuta è un'infiammazione sintomatica dei seni paranasali e della cavità nasale. La maggior parte dei casi si verifica come complicanza di un'infezione virale delle vie aeree superiori (es. raffreddore comune causato da virus respiratori come il rinovirus) e i sintomi possono durare fino a 4 settimane. La sinusite acuta può anche essere associata ad asma, rinite allergica e fumo. Questa guida si applica principalmente alla sinusite mascellare essendo questa la patologia clinica più comune.

ADULTI

Sinusite acuta

Pagina 1 di 2

Definizione

Infiammazione sintomatica dei seni paranasali e della cavità nasale

Agenti patogeni più probabili

Virus respiratori:

- Influenza virus (A e B)
- Rinovirus
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Virus respiratorio sinciziale (VRS)
- Altri virus respiratori

Batteri (raramente)

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*

Diagnosi

Manifestazione clinica

- La diagnosi è clinica; i sintomi della sinusite batterica si sovrappongono considerevolmente con quella virale
- I sintomi di solito durano 10-14 giorni e sono autolimitanti.
- I principali sintomi sono drenaggio nasale, ostruzione o congestione nasale, dolore dentale o facciale unilaterale, sensazione di pienezza o pressione in viso e a volte tosse
- La localizzazione del dolore dipende dai seni interessati
- Sinusite batterica acuta sospetta se:
  - I segni/sintomi persistono per ≥10 giorni senza miglioramento

    OPPURE
  - Significativo peggioramento dei sintomi dopo fase iniziale lieve

Test microbiologici

Di solito non necessari

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza o diagnosi alternativa

ADULTI

Sinusite acuta

Trattamento

Nessun trattamento antibiotico

- Il trattamento serve a migliorare i sintomi, ma **nella maggior parte dei casi gli antibiotici hanno un impatto minimo sulla durata dei sintomi**
- Il trattamento sintomatico include farmaci antipiretici e analgesici, irrigazione nasale con soluzione salina e glucocorticoidi o decongestionanti intranasali topici
- La maggior parte delle linee guida raccomanda di considerare la gravità della malattia (durata e intensità dei sintomi) per orientare il trattamento

Presentazione da lieve a moderata (durata <10 giorni e miglioramento):

- Approccio di vigile attesa con riduzione dei sintomi e **senza trattamento antibiotico**

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento.

Ibuprofene 200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminophen) 500 mg-1 g q4-6h (Max 4 g/die)
- **Insufficienza epatica/cirrosi**: Max 2 g/die

Considerazioni cliniche

Antibiotici devono essere considerati se:

- Esordio in forma grave dei sintomi
  - Febbre ≥ 39,0°C e secrezione nasale purulenta o dolore facciale per almeno 3-4 giorni consecutivi
- Pazienti con aumentato rischio di complicanze es. pazienti con comorbosità croniche (decidere caso per caso)
- Segni e sintomi di allarme ("bandiera rossa") indicativi di un'infezione complicata, come tossicità sistemica, febbre persistente ≥ 39,0 °C, arrossamento e gonfiore periorbitale, forte cefalea e stato mentale alterato

Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina 1g q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg + 125 mg q8h **ORALE**

BAMBINI

Sinusite acuta

Pagina 1 di 2

Definizione

Infiammazione sintomatica dei seni paranasali e della cavità nasale. Molto meno comune rispetto agli adulti perché i seni non sono completamente sviluppati.

Agenti patogeni più comuni

Virus respiratori:

- Influenza virus (A e B)
- Rinovirus
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Virus respiratorio sinciziale (VRS)
- Altri virus respiratori

Batteri (raramente)

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*

Diagnosi

Manifestazione clinica

- La diagnosi è clinica; i sintomi della sinusite batterica si sovrappongono considerevolmente con quella virale
- I sintomi di solito durano 10-14 giorni e sono autolimitanti.
- I principali sintomi sono drenaggio nasale, ostruzione o congestione nasale, dolore dentale o facciale unilaterale, sensazione di pienezza o pressione in viso e tosse
- La localizzazione del dolore dipende dai seni interessati
- Sinusite batterica acuta sospetta se:
  - I segni/sintomi persistono per ≥10 giorni senza miglioramento

    OPPURE
  - Significativo peggioramento dei sintomi dopo fase iniziale lieve

Test microbiologici

Di solito non necessari

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza o diagnosi alternativa

BAMBINI

Sinusite acuta

Trattamento

Nessun trattamento antibiotico

- Il trattamento serve a migliorare i sintomi, ma **nella maggior parte dei casi gli antibiotici hanno un impatto minimo sulla durata dei sintomi**
- Il trattamento sintomatico include farmaci antipiretici e analgesici, irrigazione nasale con soluzione salina e glucocorticoidi o decongestionanti intranasali topici
- La maggior parte delle linee guida raccomanda di considerare la gravità (durata e intensità dei sintomi) per orientare il trattamento

Manifestazione da lieve a moderata (durata <10 giorni e tendenza al miglioramento dei sintomi):

- Approccio di vigile attesa con riduzione dei sintomi, **senza trattamento antibiotico**

Trattamento sintomatico

Il trattamento serve a migliorare i sintomi, ma **nella maggior parte dei casi gli antibiotici hanno un impatto minimo sulla durata dei sintomi**

Ibuprofene (non usare se età <3 mesi)
Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg q6-8h
Fasce di peso per somministrazione orale:

6- <10 kg	50 mg q8h
10- <15 kg	100 mg q8h
15- <20 kg	150 mg q8h
20- <30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene)
- **Controllo del dolore/trattamento antipiretico:** 10-15 mg/kg q6h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3- <6 kg	60 mg q6h
6-<10 kg	100 mg q6h
10-<15 kg	150 mg q6h
15-<20 kg	200 mg q6h
20-<30 kg	300 mg q6h
≥30 kg	500 mg-1 q4-6h (Max 4 g/die o 2 g/die se insufficienza epatica/cirrosi)

Considerazioni cliniche

Gli antibiotici devono essere considerati se:

- Esordio in forma grave dei sintomi
  - Febbre ≥ 39,0°C e secrezione nasale purulenta o dolore facciale per almeno 3-4 giorni consecutivi
- Pazienti con aumentato rischio di complicanze es. pazienti con comorbosità croniche (decidere caso per caso)
- Segni e sintomi di allarme ("bandiera rossa") indicativi di un'infezione complicata, come tossicità sistemica, febbre persistente ≥ 39,0 °C, arrossamento e gonfiore periorbitale, forte cefalea e stato mentale alterato

Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina 80-90 mg/kg/die **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-6 kg	250 mg q12h
6-<10 kg	375 mg q12h
10-<15 kg	500 mg q12h
15-<20 kg	750 mg q12h
≥20 kg	500 mg q8h o 1g q12h

OPPURE

ACCESS

Amoxicillina + acido clavulanico 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-6 kg	250 di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 di amox/dose q12h
≥20 kg	500 di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

Fisiopatologia

La congestione nasale, solitamente innescata da un'infezione delle vie aeree superiori, può portare all'ostruzione degli osti sinusali con conseguente ipossia dei seni paranasali e ritenzione di muco. Sono coinvolti principalmente il seno mascellare e il seno etmoidale anteriore. La risposta infiammatoria determina i segni e i sintomi della sinusite acuta.

Epidemiologia

Le infezioni delle vie aeree superiori sono un motivo comune di visita medica in contesto ambulatoriale, sia per i bambini che per gli adulti. Secondo il Global Burden of Disease study 2017, le infezioni delle vie aeree superiori sono una delle prime tre cause di nuove malattie a livello globale per tutte le età e per entrambi i sessi - sono stimati 17,1 miliardi di casi all'anno *(44)*. La sinusite acuta rappresenta lo 0,5% di tutte le infezioni delle vie aeree superiori ed è molto più comune negli adulti che nei bambini, i cui seni non sono completamente sviluppati.

La maggior parte dei dati disponibili proviene da contesti ad alto reddito, rilevando una frequente prescrizione di antibiotici nei casi di sinusite virale acuta *(7,41)*.

Agenti patogeni più probabili

La sinusite acuta è solitamente causata da virus respiratori; solo una piccola percentuale dei casi (di solito inferiore al 2%) è complicata da un'infezione batterica (Tabella 7.1).

Tabella 7.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati alla sinusite acuta (in ordine decrescente di frequenza)

Virus respiratori (maggioranza dei casi)[a]	Batteri
Influenza virus (A e B)	**Rari**
Virus respiratorio sinciziale	*Streptococcus pneumoniae*
Parainfluenza virus	*Haemophilus influenzae*
Rhinovirus	**Molto rari**
Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)	*Moraxella catarrhalis*
Altri virus respiratori	*Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)
	Staphylococcus aureus

SARS-CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.
[a] Circa il 98% dei casi è causato da virus respiratori.

Sinusite causata da patogeni antibiotico-resistenti

L'amoxicillina ha una buona attività contro la maggior parte degli isolati di *Streptococcus pneumoniae.* Tuttavia, a partire dall'introduzione dei vaccini antipneumococcici, destano preoccupazione l'aumento dell'incidenza di sinusite acuta causata da *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, nonché una maggiore incidenza della produzione di beta-lattamasi tra questi ceppi che può comportare resistenza all'amoxicillina. Dosi più elevate di amoxicillina sono ancora attive contro i ceppi più resistenti di *Streptococcus pneumoniae* e pertanto questo antibiotico rimane il trattamento di elezione.

Quando si valuta la possibilità di un'infezione causata da isolati potenzialmente resistenti all'amoxicillina, devono essere presi in considerazione i livelli locali di sensibilità/resistenza e i fattori di rischio individuali.

Manifestazione clinica

La diagnosi di sinusite viene effettuata sulla base di criteri clinici e dell'andamento temporale; è importante considerare che i sintomi della sinusite batterica acuta e della sinusite virale acuta si sovrappongono considerevolmente. I sintomi di solito durano 10-14 giorni e sono autolimitanti.

I principali sintomi della sinusite acuta sono drenaggio nasale purulento, ostruzione o congestione nasale, dolore dentale o facciale unilaterale e sensazione di pienezza o pressione in viso. Può essere presente anche tosse.

La localizzazione del dolore nella sinusite dipende dai seni interessati. Ad esempio, il dolore può essere localizzato sulla fronte (seni frontali), su zigomi/denti/mascella superiore (seni mascellari) o dietro il naso (seni etmoidale e sfenoidale).

Si deve sospettare una sinusite batterica acuta in due situazioni:

- i segni e i sintomi persistono senza miglioramento per più di 10 giorni;
- i sintomi peggiorano significativamente dopo una fase iniziale lieve.

Il colore giallo/verde della secrezione nasale in sé non è un segno di infezione batterica e non è un'indicazione per il trattamento antibiotico.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

In caso di sospetta una sinusite a livello clinico, di solito non sono necessari tamponi nasali o test molecolari per i virus respiratori.

Altri test

Nel caso in cui si sospetta sinusite a livello clinico, di solito non sono necessarie analisi del sangue.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La maggioranza dei casi non ha colture batteriche positive, pertanto non c'è alcun ruolo per la sorveglianza di routine a orientamento della guida empirica.

Imaging

In caso di sospetta sinusite, l'imaging non è solitamente necessario a meno che non si sospetti una complicanza o una diagnosi alternativa.

Nessun trattamento antibiotico

L'obiettivo del trattamento è di migliorare i sintomi. Gli antibiotici hanno un effetto minimo sulla durata dei sintomi nella maggioranza dei casi, e in base alle evidenze attuali la maggior parte dei casi nei pazienti sani si risolve entro 1-2 settimane anche senza trattamento antibiotico *(69)*.

La maggior parte delle linee guida raccomanda di considerare la gravità della malattia (ovvero durata e intensità dei sintomi) come guida per il trattamento.

In caso di manifestazione da lieve a moderata (durata inferiore a 10 giorni e miglioramento dei sintomi), di solito è adeguato un approccio di vigile attesa con riduzione dei sintomi e senza trattamento antibiotico. I sintomi devono essere gestiti con farmaci antipiretici e analgesici (Tabella 7.2). Per alleviare i sintomi può essere utilizzata anche l'irrigazione nasale con una soluzione salina e glucocorticoidi o decongestionanti intranasali topici, anche se la loro efficacia nella riduzione dei sintomi è ancora incerta *(70)*.

La ratio di un approccio di vigile attesa è che nei casi non complicati negli adulti, gli antibiotici (rispetto a nessun trattamento) possono abbreviare la durata dei sintomi e migliorare il decorso dell'infezione (es. risoluzione della secrezione nasale purulenta) solo in una ridotta percentuale di pazienti. Tuttavia, questi potenziali benefici devono essere bilanciati rispetto al rischio di eventi avversi da antibiotici (es. effetti collaterali gastrointestinali, reazioni allergiche ed eruzioni cutanee) e di aumento della resistenza batterica *(69)*.

Tabella 7.2 - Farmaci da considerare per il trattamento sintomatico della sinusite acuta

Importante
I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari.

Medicinale	Formulazione	Dosaggio e frequenza
Ibuprofene[a]	Soluzione orale: 200 mg/5 mL Compresse: 200 mg; 400 mg; 600 mg	**Adulti:** 200-400 mg ogni 6-8 ore (dose massima di 2,4 g al giorno) **Bambini:** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg ogni 6-8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti
Paracetamolo (acetaminofene)[b]	Soluzione orale: 120 mg/5 mL125 mg/5 mL Supposte: 100 mg Compresse: da 100 mg a 500 mg	**Adulti:** 500 mg - 1 g ogni 4-6 ore (dose massima di 4 g al giorno)[c] **Bambini:** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 10-15 mg/kg ogni 6 ore 3–< 6 kg: 60 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 6 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 6 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

[a] Non raccomandato nei bambini < 3 mesi.
[b] Non raccomandato per l'uso come antinfiammatorio in quanto non è stato dimostrato tale effetto.
[c] Nei pazienti con compromissione epatica o cirrosi, la dose massima giornaliera deve essere di 2 g.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico non è necessario nella maggior parte dei casi di sinusite.

Il trattamento antibiotico può essere preso in considerazione in alcuni casi, come l'esordio in forma grave dei sintomi, in pazienti con comorbosità o a maggior rischio di complicanze (vedere le opzioni antibiotiche nella Tabella 7.3). L'esordio in forma grave è definito come febbre ≥ 39,0 °C e secrezione nasale purulenta o dolore facciale per almeno 3-4 giorni consecutivi *(71)*. La decisione di trattare con antibiotici i pazienti con comorbosità croniche deve essere sempre valutata caso per caso. Le patologie concomitanti rilevanti da considerare sono le neoplasie croniche e l'immunodeficienza.

Il trattamento antibiotico potrebbe essere preso in considerazione anche nei casi con segni e sintomi d'allarme ("bandiera rossa") indicativi di un'infezione complicata, come tossicità sistemica, febbre persistente ≥ 39,0 °C, arrossamento e gonfiore periorbitale, forte mal di testa e stato mentale alterato.

Prevenzione

La prevenzione della sinusite si basa sulla prevenzione delle infezioni delle vie aeree superiori. Tutte le strategie (es. igiene delle mani e respiratoria, vaccini antinfluenzali, antipneumococcici e vaccini COVID-19) che aiutano a prevenire le infezioni delle vie aeree superiori possono essere utili nella prevenzione della sinusite, compresa la vaccinazione contro *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* di tipo b per tutti i bambini a livello globale

(*35*,36). Per i paesi che stanno considerando programmi di vaccinazione antiinfluenzale, si può valutare anche la vaccinazione di gruppi ad alto rischio, per esempio, bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 5 anni (*37*).

Tabella 7.3 - Trattamento antibiotico empirico per la sinusite batterica

Nota
Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi: vedi Trattamento antibiotico.

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento *(72)*
Amoxicillina (orale): 1 g ogni 8 ore **OPPURE** **Amoxicillina+acido clavulanico** (orale): 500 mg + 125 mg ogni 8 ore	**Amoxicillina** (orale): 80–90 mg/kg/die Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 8 ore oppure 1 g ogni 12 ore **OPPURE** **Amoxicillina + acido clavulanico**[a] (orale): 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore	5 giorni

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[c] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene metabolizzato rapidamente a temperature ambientali elevate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

8. Infezioni dentali e del cavo orale

Nota

Il presente capitolo non tratta la profilassi antibiotica precedente agli interventi odontoiatrici. A tal fine è opportuno consultare i documenti orientativi locali/nazionali.

Messaggi chiave

- La carie non curata è la più comune patologia a livello globale. La carie dentaria e la malattia parodontale possono essere ampiamente prevenute.
- Per la prevenzione delle infezioni dentali è fondamentale mantenere una buona salute orale, ovvero ridurre il consumo di di zuccheri, spazzolarsi regolarmente i denti, effettuare la pulizia interdentale e smettere di fumare.
- **Gli antibiotici non sono necessari per il dolore dentale**, che si può trattare con analgesici o con procedura odontoiatrica, se del caso.
- Gli antibiotici non dovrebbero essere usati per ridurre l'infiammazione prima di una procedura odontoiatrica o per curare il mal di denti.
- Gli antibiotici non sono necessari per prevenire le infezioni del sito chirurgico prima della maggior parte delle procedure odontoiatriche.
- Per le persone con grave infezione dentale che si va diffondendo, sono fondamentali antibiotici efficaci e un trattamento chirurgico. La sepsi e la diffusione dell'infezione possono bloccare le vie aeree superiori o spostarsi verso il cervello e sono potenzialmente letali, pertanto devono essere gestite tempestivamente.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Guideline: sugars intake for adults and children, 2015 *(73)*.
- Oral health - fact sheet *(74)*.
- Ending childhood dental caries: WHO implementation manual, 2019 *(75)*.
- WHO monograph on tobacco cessation and oral health integration, 2017 *(76)*.
- Information brochure for early detection and management of noma, 2016 *(77)*.

Definizioni

Di seguito sono definiti varie patologie e termini odontoiatrici. L'anatomia di un dente sano è illustrata nella Figura 8.1.

Ascesso: raccolta localizzata di pus causata da un'infezione batterica nel dente, nelle gengive o nell'osso alveolare che sostiene il dente. Gli ascessi possono essere classificati come:

- ascesso apicale, quando l'infezione all'apice della radice dentale ha origine dalla polpa dentale. Si tratta della forma più comune di ascesso dentale e di solito deriva da carie dentaria non trattata;
- ascesso parodontale, dove è presente un accumulo di pus tra radice del dente e osso alveolare, generalmente derivante da gravi malattie gengivali.

Osso alveolare: parte delle ossa mascellari che circonda e sostiene i denti.

Parodontite apicale: infiammazione (associata al dolore) dell'osso alveolare attorno all'apice di un dente, che è spesso conseguenza di necrosi pulpare successiva a pulpite, frattura del dente o trauma dentale.

Carie dentaria: carie del dente.

Polpa dentale: vasi sanguigni e nervi nella parte interna del dente.

Alveolite secca (osteite alveolare): complicanza infiammatoria post-estrattiva che può svilupparsi pochi giorni dopo l'estrazione del dente; può durare più di una settimana ed è estremamente dolorosa.

Gengive: tessuto molle che ricopre l'osso alveolare.

Polpa necrotica: condizione irreversibile che si verifica quando la polpa all'interno del dente diventa non vitale ed è spesso associata a parodontite apicale.

Noma (stomatite gangrenosa): patologia necrotizzante acuta che distrugge i tessuti molli e le ossa della bocca e del viso nella progressione da malattia parodontale necrotizzante (precedentemente nota come gengivite ulcerosa necrotizzante), principalmente in bambini malnutriti che vivono in estrema povertà e con sistema immunitario indebolito.

Pericoronite: infiammazione della gengiva che circonda un dente parzialmente erotto, spesso un dente del giudizio inferiore, che può essere associata a un'infezione.

Malattia parodontale: gruppo di patologie infiammatorie che colpiscono i tessuti che circondano e sostengono i denti. Sono incluse:

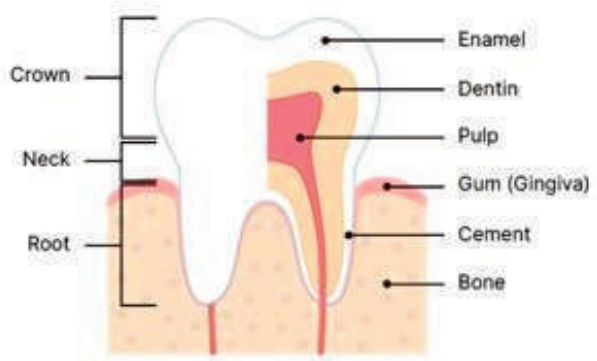
- **Gengivite**: infiammazione delle gengive.
- **Parodontite:** patologia infiammatoria cronica ad eziologia batterica che colpisce i tessuti duri e molli di sostegno al dente, compreso l'osso alveolare.
- **Malattia parodontale necrotizzante (precedentemente nota come gengivite ulcerosa necrotizzante)**: grave infezione gengivale caratterizzata da necrosi e ulcerazioni causate da un'infezione batterica e spesso accompagnata da forte dolore e da odore estremamente sgradevole.

Placca: biofilm di microbi, principalmente batteri, che cresce sulle superfici all'interno della bocca e contribuisce a causare patologie orali quali carie e malattie parodontali.

Pulpite: infiammazione della polpa dentale che provoca dolore. Questa condizione si verifica spesso come esito di progressione della carie dentale e può portare a parodontite apicale, che può poi evolvere in un ascesso dentale.

Infezione diffusa: sviluppo di sepsi o diffusione dell'infezione attraverso il sistema fasciale alle strutture vitali della testa e del collo (come la cellulite) che può manifestarsi rapidamente ed essere potenzialmente letale.

Figura 8.1 - Anatomia di un dente sano



Healthy tooth

ADULTI

Infezioni dentali e del cavo orale

Definizioni di patologie che possono richiedere un trattamento antibiotico

• **Ascesso:** Raccolta localizzata di pus causata da un'infezione batterica nel dente, nelle gengive o nell'osso alveolare che sostiene il dente. Gli ascessi possono essere classificati come:

- *Ascesso apicale* (più comune): Infezione all'apice della radice dentale che ha origine dall'interno della polpa dentale, solitamente derivante da carie dentale non trattata
- *Ascesso parodontale:* Accumulo di pus tra radice del dente e osso alveolare, generalmente derivante da gravi malattie gengivali

• **Pericoronite**: Infiammazione della gengiva che circonda un dente parzialmente erotto, spesso un dente del giudizio inferiore, che può essere associata a un'infezione

• **Malattia parodontale necrotizzante**: grave infezione gengivale caratterizzata da necrosi e ulcerazioni causate da un'infezione batterica. Precedentemente nota come gengivite ulcerosa necrotizzante

• **Noma (stomatite gangrenosa):** Patologia necrotizzante acuta che distrugge i tessuti molli e le ossa della bocca e del viso nella progressione da malattia parodontale necrotizzante (precedentemente nota come gengivite ulcerosa necrotizzante), rara negli adulti

Definizioni odontoiatriche

• **Osso alveolare**: parte delle ossa mascellari che circonda e sostiene i denti

• **Polpa dentale**: vasi sanguigni e nervi nella parte interna del dente

• **Gengive**: tessuto molle che ricopre l'osso alveolare

• **Placca**: biofilm di microbi, principalmente batteri, che cresce sulle superfici all'interno della bocca e contribuisce a causare patologie orali quali carie e malattie parodontali

Vengono riportate solo le infezioni orali e dentali in cui è in genere richiesto un trattamento antibiotico

Le comuni procedure odontoiatriche esulano dallo scopo di questa guida

Agenti patogeni più probabili

La maggior parte delle infezioni dentali sono causate da condizioni nell'ambiente orale che favoriscono la crescita di agenti patogeni nel cavo orale, tra cui abbondanza di zuccheri (es. saccarosio) e ridotto flusso di saliva (secchezza delle fauci)

Batteri associati a carie:

• Batteri acidogeni come:

- *Streptococcus* spp. (es. *S. mutans*)
- *Lactobacillus* spp.
- *Actinomyces* spp.

Batteri associati a malattia parodontale:

• Per lo più anaerobi come:

- *Capnocytophaga* spp.
- *Prevotella spp.*
- *Aggregatibacter* spp.
- *Porphyromonas* spp.

Prevenzione

• Riduzione al minimo del consumo di zucchero

• Prevenire l'accumulo di placca dentale con una regolare pulizia dentale e una buona igiene orale; il fluoro è importante perché rinforza lo smalto dei denti rendendolo più resistente alla carie

• Smettere di fumare

ADULTI

Infezioni dentali e del cavo orale

Diagnosi

Manifestazione clinica

Ascesso dentale:

- Dolore dentale acuto, grave e persistente e localizzato che può irradiarsi all'orecchio, alla mascella e al collo
- Spesso presenti dolenzia dentale (es. alla masticazione) e gonfiore della guancia sopra il dente interessato
- Se non trattata, l'infezione può diffondersi e presentarsi con segni di cellulite intorno agli occhi o alla gola, febbre (>38,0°C), tachicardia e linfoadenopatia

Pericoronite:

- Tessuto gengivale infiammato e gonfio che circonda un dente parzialmente erotto
- Normalmente non sono necessari antibiotici, tuttavia, in presenza di infezione, questa deve essere attentamente monitorata a causa del rischio di diffusione rapida, causando difficoltà ad aprire la bocca, deglutire o respirare
- La cellulite del collo (es. angina di Ludwig) è un'emergenza medica

Malattia parodontale necrotizzante

- Dolore intenso e gengive ulcerate infiammate che sanguinano facilmente, necrosi delle papille interdentali, alitosi e cattivo sapore in bocca
- Può anche essere accompagnata da sintomi sistemici, come febbre > 38 °C, malessere e linfoadenopatia

Noma (stomatite gangrenosa):

- Esordisce come una patologia parodontale necrotizzante a rapida progressione, distruggendo i tessuti molli e le ossa della bocca e procedendo ulteriormente fino a perforare i tessuti duri e la cute del viso
- Se rilevata precocemente, la sua progressione può essere rapidamente arrestata, attraverso regole basilari di igiene orale, integrazioni dietetiche con proteine e nutrienti e con antibiotici

Imaging

Le radiografie dentali devono essere eseguite ove possibile per la diagnosi differenziale delle varie cause del dolore dentale

Test microbiologici

Casi lievi: di solito non necessari

Casi gravi che richiedono il ricovero in ospedale: considerare la possibilità di eseguire emocolture e/o colture di pus aspirato

Altri test di laboratorio

Casi lievi: di solito non necessari

Casi gravi che richiedono ricovero: conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Test al point-of-care e indagini di ausilio alla diagnosi

I test al point-of-care possono essere effettuati per stabilire la fonte del dolore/infezione dentale e per prendere decisioni terapeutiche appropriate, per esempio:

- **Valutazione della risposta alla percussione:**
  - La dolorabilità alla percussione indica che il dolore ha origine nell'osso di supporto e può essere dovuta a un ascesso.
- **Ispezione parodontale:**
  - può rivelare un ascesso parodontale se il pus trasuda da una tasca di più di 3 mm o una malattia ulcerosa necrotizzante se è presente tessuto gengivale estremamente doloroso e desquamazione grigia.
- **Valutazione della risposta al freddo:**
  - La mancata risposta al freddo può indicare una polpa non vitale/necrotica

ADULTI

Infezioni dentali e del cavo orale

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante:
- Le infezioni e il dolore dentale sono per la maggior parte trattabili mediante rimozione della causa e drenaggio dell'infezione con una procedura odontoiatrica (es. estrazione del dente), senza trattamento antibiotico.
- Gli antibiotici non prevengono complicanze gravi e non possono sostituire il trattamento chirurgico locale
- Gli antibiotici non devono essere usati per "ridurre l'infiammazione" prima di una procedura odontoiatrica o per curare il mal di denti. Gli antibiotici non devono essere usati per prevenire le infezioni del sito chirurgico prima della maggior parte delle procedure odontoiatriche

- Per il controllo delle infezioni dentali non è necessario l'uso regolare di collutori contenenti un prodotto antisettico (es. clorexidina); gli sciacqui con acqua salata sono in genere adeguati

Nella maggior parte dei casi non è necessario un trattamento antibiotico ma può essere considerato (sempre in modo complementare alle procedure odontoiatriche):

- Nei pazienti con segni sistemici di infezione (es. gonfiore del viso, incapacità di aprire la bocca, febbre > 38,0 °C, tachicardia)
- Nei pazienti gravemente immunocompromessi e nei pazienti con diabete non controllato (rischio maggiore di complicanze)

Durata del trattamento antibiotico

Se si riesce a controllare la fonte: **3 giorni**

Se **non** si riesce a controllare la fonte: **5 giorni**

I pazienti devono essere riesaminati prima della fine del trattamento per verificare la risoluzione dell'infezione

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento

Ibuprofene 200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene) 500 mg-1 g q4-6h (Max 4 g/die)
- **Insufficienza epatica/cirrosi:** (Max 2 g/die)

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici)

Per il trattamento delle infezioni dei tessuti molli dentali (es. pericoronite o malattia parodontale necrotizzante), il metronidazolo è un'opzione terapeutica

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Fenossimetilpenicillina (come sale di potassio) 500 mg (800 000 UI) q6h **ORALE**

BAMBINI

Infezioni dentali e del cavo orale

Definizioni di patologie che possono richiedere un trattamento antibiotico

• **Ascesso:** Raccolta localizzata di pus causata da un'infezione batterica nel dente, nelle gengive o nell'osso alveolare che sostiene il dente. Gli ascessi possono essere classificati come:

- *Ascesso apicale* (più comune): Infezione all'apice della radice dentale che ha origine dall'interno della polpa dentale, solitamente derivante da carie dentale non trattata
- *Ascesso parodontale:* Accumulo di pus tra radice del dente e osso alveolare, generalmente derivante da gravi malattie gengivali

• **Pericoronite:** Infiammazione della gengiva che circonda un dente parzialmente erotto, spesso un dente del giudizio inferiore, che può essere associata a un'infezione

• **Malattia parodontale necrotizzante:** Grave infezione gengivale caratterizzata da necrosi e ulcerazioni causate da un'infezione batterica. Precedentemente nota come gengivite ulcerosa necrotizzante

• **Noma (stomatite gangrenosa):** patologia necrotizzante acuta che distrugge i tessuti molli e le ossa della bocca e del viso nella progressione da malattia parodontale necrotizzante (precedentemente nota come gengivite ulcerosa necrotizzante), principalmente in bambini malnutriti che vivono in estrema povertà e con sistema immunitario indebolito.

Definizioni odontoiatriche

• **Osso alveolare:** parte delle ossa mascellari che circonda e sostiene i denti.

• **Polpa dentale:** vasi sanguigni e nervi nella parte interna del dente

• **Gengive:** tessuto molle che ricopre l'osso alveolare

• **Placca:** biofilm di microbi, principalmente batteri, che cresce sulle superfici all'interno della bocca e contribuisce a causare patologie orali quali carie e malattie parodontali

Vengono riportate solo le infezioni orali e dentali in cui è in genere richiesto un trattamento antibiotico

Le comuni procedure odontoiatriche esulano dallo scopo di questa guida

Agenti patogeni più probabili

Importante: la maggior parte delle infezioni dentali sono causate da condizioni nell'ambiente orale che favoriscono la crescita di agenti patogeni nel cavo orale, tra cui abbondanza di zuccheri (es. saccarosio) e ridotto flusso di saliva (secchezza delle fauci)

Batteri associati a carie:

• Batteri acidogeni come:

- *Streptococcus* spp. (es. *S. mutans*)
- *Lactobacillus* spp.
- *Actinomyces* spp.

Batteri associati a malattia parodontale:

• Per lo più anaerobi come:

- *Capnocytophaga* spp.
- *Prevotella* spp.
- *Aggregatibacter* spp.
- *Porphyromonas* spp.

Prevenzione

• Riduzione al minimo del consumo di zucchero

• Prevenire l'accumulo di placca dentale con una regolare pulizia dentale e una buona igiene orale; il fluoro è importante perché rinforza lo smalto dei denti rendendolo più resistente alla carie

• Smettere di fumare

BAMBINI

Infezioni dentali e del cavo orale

Diagnosi

Manifestazione clinica

Ascesso dentale:

- Dolore dentale acuto, grave e persistente e localizzato che può irradiarsi all'orecchio, alla mascella e al collo
- Spesso presenti dolenzia dentale (es. alla masticazione) e gonfiore della guancia sopra il dente interessato
- Se non trattata, l'infezione può diffondersi e presentarsi con segni di cellulite intorno agli occhi o alla gola, febbre (>38,0°C), tachicardia e linfoadenopatia

Pericoronite:

- Tessuto gengivale infiammato e gonfio che circonda un dente parzialmente erotto
- Normalmente non sono necessari antibiotici, tuttavia, in presenza di infezione, questa deve essere attentamente monitorata a causa del rischio di diffusione rapida, causando difficoltà ad aprire la bocca, deglutire o respirare
- La cellulite del collo (es. angina di Ludwig) è un'emergenza medica

Malattia parodontale necrotizzante:

- Caratterizzata da dolore intenso e gengive ulcerate infiammate che sanguinano facilmente, necrosi delle papille interdentali, alitosi e cattivo sapore in bocca
- Può anche essere accompagnata da sintomi sistemici, come febbre > 38 °C, malessere e linfoadenopatia.

Noma (stomatite gangrenosa):

- Esordisce come una patologia parodontale necrotizzante a rapida progessione, distruggendo i tessuti molli e le ossa della bocca e procedendo ulteriormente fino a perforare i tessuti duri e la cute del viso
- La stomatite gangrenosa (noma) è letale per il 90% dei bambini colpiti
- Se rilevata precocemente, la sua progressione può essere rapidamente arrestata, attraverso regole basilari di igiene orale, integrazioni dietetiche con proteine e nutrienti e con antibiotici

Imaging

Le radiografie dentali devono essere eseguite ove possibile per la diagnosi differenziale delle varie cause del dolore dentale

Test microbiologici

Casi lievi: di solito non necessari

Casi gravi che richiedono il ricovero in ospedale: considerare la possibilità di eseguire emocolture e/o colture di pus aspirato

Altri test di laboratorio

Casi lievi: di solito non necessari

Casi gravi che richiedono ricovero: conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Test al point-of-care e indagini di ausilio alla diagnosi

I test al point-of-care possono essere effettuati per stabilire la fonte del dolore/infezione dentale e per prendere decisioni terapeutiche appropriate, per esempio:

- **Valutazione della risposta alla percussione:**
  - La dolorabilità alla percussione indica che il dolore ha origine nell'osso di supporto e può essere dovuta a un ascesso.
- **Ispezione parodontale:**
  - può rivelare un ascesso parodontale se il pus trasuda da una tasca di più di 3 mm o una malattia ulcerosa necrotizzante se è presente tessuto gengivale estremamente doloroso e desquamazione grigia.
- **Valutazione della risposta al freddo:**
  - La mancata risposta al freddo può indicare una polpa non vitale/necrotica

BAMBINI

Infezioni dentali e del cavo orale

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante:

- Le infezioni e il dolore dentale sono per la maggior parte trattabili mediante rimozione della causa e drenaggio dell'infezione con una procedura odontoiatrica (es. estrazione del dente), senza trattamento antibiotico
- Gli antibiotici non prevengono complicanze gravi e non possono sostituire il trattamento chirurgico locale
- Gli antibiotici non devono essere usati per "ridurre l'infiammazione" prima di una procedura odontoiatrica o per curare il mal di denti. Gli antibiotici non devono essere usati per prevenire le infezioni del sito chirurgico prima della maggior parte delle procedure odontoiatriche

- Per il controllo delle infezioni dentali non è necessario l'uso regolare di collutori contenenti un prodotto antisettico (es. clorexidina); gli sciacqui con acqua salata sono in genere adeguati

- **Nella maggior parte dei casi non è necessario un trattamento antibiotico,** ma può essere considerato (sempre in modo complementare alle procedure odontoiatriche):
- Nei pazienti con segni sistemici di infezione (es. gonfiore del viso, incapacità di aprire la bocca, febbre > 38,0 °C, tachicardia)
- Nei pazienti gravemente immunocompromessi e nei pazienti con diabete non controllato (rischio maggiore di complicanze)

Durata del trattamento antibiotico

Se si riesce a controllare la fonte: **3 giorni**

Se ***non*** si riesce a controllare la fonte: **5 giorni**

I pazienti devono essere riesaminati prima della fine del trattamento per verificare la risoluzione dell'infezione

Trattamento sintomatico

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come pari opzioni di trattamento

Ibuprofene (non usare se età <3 mesi)

- **Controllo del dolore/trattamento antipiretico:** 5-10 mg/kg q6-8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/die)

OPPURE

Paracetamolo (acetaminofene)

- **Controllo del dolore/trattamento antipiretico:** 10-15 mg/kg q6h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	60 mg q6h
6-<10 kg	100 mg q6h
10-<15 kg	150 mg q6h
15-<20 kg	200 mg q6h
20-<30 kg	300 mg q6h
≥30 kg	500 mg-1 g q4-6h (Max 4 g/die or 2 g/die se insufficienza epatica/cirrosi)

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici)

Per il trattamento delle infezioni dei tessuti molli dentali (es. pericoronite o malattia parodontale necrotizzante), il metronidazolo è un'opzione terapeutica

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina 80-90 mg/kg/die **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg q12h
6-<10 kg	375 mg q12h
10-<15 kg	500 mg q12h
15-<20 kg	750 mg q12h
≥20 kg	500 mg q8h or 1 g q12h

OPPURE

ACCESS

Fenossimetilpenicillina (come sale di potassio): 10-15 mg/kg/dose (16 000-24 000 UI/kg/dose) q6-8h **ORALE**

Fisiopatologia

La maggior parte delle patologie dentali si correla al microbiota orale nella placca dentale e non richiede un trattamento antibiotico. *La placca dentale è un biofilm ricco di microbi che si attacca alle superfici all'interno della bocca, inclusi denti, protesi dentarie e apparecchi ortodontici. In presenza di zuccheri liberi, in particolare saccarosio, i batteri della placca possono creare un ambiente che favorisce la carie dentaria. L'acido prodotto dai batteri della placca in presenza di zucchero provoca questa distruzione, che è reversibile solo quando è limitata allo strato di smalto esterno. Se la placca non viene rimossa, la progressione della carie è difficile da arrestare se penetra nelle parti più profonde del dente.*

Se la carie dentaria progredisce fino a raggiungere la polpa, si verifica un dolore infiammatorio (pulpite) che può portare alla necrosi pulpare e a un dente non vitale. In tal caso, un dente può inizialmente essere indolente o diventare dolente al tatto (parodontite apicale). Se lasciato progredire ulteriormente, può formarsi un accumulo localizzato di pus (ascesso periapicale) o un'infezione del dente, delle gengive o dell'osso alveolare che può diffondersi alle strutture vitali adiacenti nella testa e nel collo (es. cellulite) o attraverso il flusso sanguigno (es. sepsi).

L'accumulo di placca dentale attorno al margine gengivale dei denti e nelle tasche parodontali (al di sotto del margine gengivale) può stimolare una risposta infiammatoria. In alcune persone questo può portare alla distruzione immuno-mediata delle strutture parodontali (es. gengive o osso alveolare) che sostengono i denti. La progressiva distruzione dei tessuti parodontali può comportare mobilità dentale e infine perdita dei denti.

La saliva e l'azione detergente della lingua sono meccanismi protettivi che riducono l'accumulo di placca. La rimozione regolare della placca attraverso pratiche di igiene orale, come lo spazzolamento dei denti e la pulizia interdentale, è fondamentale per prevenire e gestire la carie dentale e la malattia parodontale.

Epidemiologia

Nonostante siano ampiamente prevenibili, le patologie del cavo orale (compresa la carie dentale e la malattia parodontale) sono comuni e rappresentano un importante problema di salute pubblica *(78)*.

La carie dentale non trattata colpisce quasi la metà della popolazione mondiale (42% nel 2015), rendendola la più diffusa tra le patologie orali riportate nel Global Burden of Disease Study *(78)*.

La prevalenza della carie non trattata nei denti permanenti risultava più alta nei giovani di età compresa tra 15 e 19 anni. La malattia parodontale è meno comune della carie dentale, con una prevalenza annua complessiva di circa il 7%. Poiché la malattia parodontale può progredire nel corso della vita, si manifesta con maggiore frequenza in età compresa tra 55 e 59 anni *(78).*

I fattori di rischio comuni per le infezioni dentali sono diete ricche di zuccheri liberi e una scarsa igiene orale che porta alla carie dentale. La scarsa igiene orale, il fumo o il tabacco da masticare, lo stress, la malnutrizione e l'immunocompromissione sono fattori di rischio per le patologie parodontali, inclusa la malattia parodontale necrotizzante (precedentemente nota come gengivite ulcerosa necrotizzante). La scarsa igiene orale e la grave malnutrizione sono anche fattori di rischio per il noma, una malattia necrotizzante più comune nei bambini che vivono in paesi a basso reddito e che presenta un tasso di mortalità del 90%, se non trattata.

Agenti patogeni più probabili

Il normale microbiota orale è molto diversificato, comprendendo batteri aerobi e anaerobi e funghi - in particolare *Candida* spp. La maggior parte delle infezioni dentali sono causate da condizioni nell'ambiente orale che favoriscono la crescita di agenti patogeni. Ad esempio, un'abbondanza di zuccheri liberi, come il saccarosio, favorisce i batteri cariogeni (es. *Streptococcus mutans*) con conseguente carie. Il ridotto flusso di saliva rende i pazienti con bocca secca a maggior rischio di carie dentale a causa della minore protezione naturale dalla saliva. Inoltre, la somministrazione recente di un ciclo di antibiotici è una causa comune di candidosi orale (mughetto). Anche se la composizione precisa del microbiota orale di un individuo differisce tra le parti della bocca e cambia nel tempo e tra gli individui, la Tabella 8.1 mostra un tipico mix di batteri che fanno parte del microbiota orale in condizioni di salute e di malattia. Il

microbiota orale e la malattia associata possono essere significativamente diversi a seconda della localizzazione precisa. Ad esempio, la carie dello smalto è più spesso associata a *Streptococcus mutans* mentre *Actinomyces* spp. predominano nella carie radicolare.

Tabella 8.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati a infezioni dentali (in ordine decrescente di frequenza)

Microbiota orale normalmente residente[a]	Batteri associati a carie[b]	Batteri associati a malattia parodontale
Streptococcus spp. *Actinomyces* spp. *Prevotella* spp. *Veillonella* spp.	*Streptococcus spp.* (es. *Streptococcus mutans*) *Lactobacillus* spp. *Actinomyces* spp.	Anaerobi (maggioranza dei casi), es.: *Prevotella spp.* *Capnocytophaga* spp. *Aggregatibacter* spp. *Porphyromonas* spp.

[a] Gruppo ampiamente diversificato di patogeni, inclusi batteri aerobi e anaerobi.
[b] Soprattutto batteri acidogeni.

Manifestazione clinica

Nelle due sezioni successive vengono descritti segni e sintomi tipici di una selezione di patologie orali. Il dolore dentale è spesso dovuto a un'infiammazione piuttosto che a un'infezione ed è necessaria un'attenta diagnosi per garantire un trattamento ottimale e ridurre al minimo l'uso di antibiotici.

La gravità dei segni e dei sintomi può variare da malattie lievi (nella maggior parte dei casi), che possono essere gestite in sicurezza in ambito ambulatoriale, ad infezioni gravi di origine dentale (inclusa la sepsi), che richiedono il ricovero e il trattamento antibiotico per via endovenosa. Le infezioni orali e dentali generalmente coinvolgono i linfonodi e possono anche diffondersi attraverso gli spazi fasciali della testa e del collo per bloccare le vie aeree, spostarsi nel cervello attraverso l'area periorbitale e possono presentarsi come osteomielite. Se si sospettano tali sequele, fare riferimento ai capitoli su sepsi, linfoadenite e osteomielite.

Patologie che possono richiedere un trattamento antibiotico

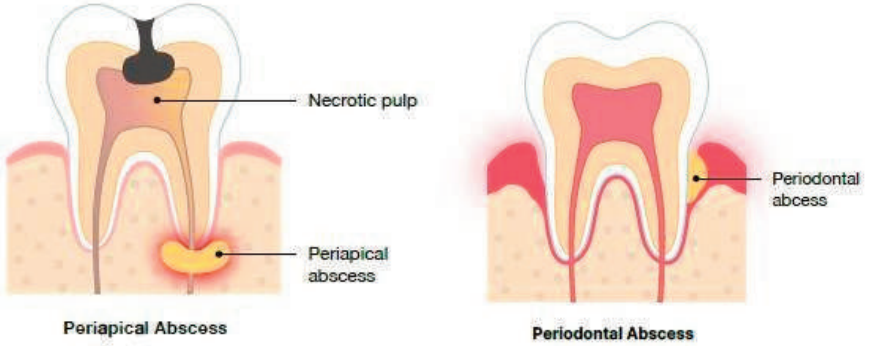
Ascesso

L'ascesso apicale (Figura 8.2) è il tipo più comune di ascesso dentale. È spesso, ma non sempre, doloroso e caratterizzato da dolore persistente localizzato che può irradiarsi all'orecchio, alla mascella e al collo. Il dolore dentale (stimolato dalla masticazione o dall'intrappolamento del cibo) è comune, come pure il gonfiore dei tessuti molli adiacenti al dente colpito.

Se un ascesso apicale non viene trattato, c'è un alto rischio di diffusione alle strutture vitali della testa e del collo o di diffusione sistemica dell'infezione che può poi portare a sepsi. I segni di diffusione dell'infezione includono cellulite intorno agli occhi o alla gola (che causa difficoltà nella deglutizione e respirazione, es. angina di Ludwig), febbre (> 38,0 °C), malessere, tachicardia e linfoadenopatia. Questi segni devono essere trattati come un'emergenza medica.

L'ascesso parodontale (Figura 8.2) è meno comune dell'ascesso apicale. Di solito è un accumulo localizzato di pus nei tessuti parodontali (gengive e osso alveolare che sostengono il dente) che può essere facilmente drenato con una pulizia professionale della tasca parodontale o con l'estrazione del dente senza bisogno di antibiotici.

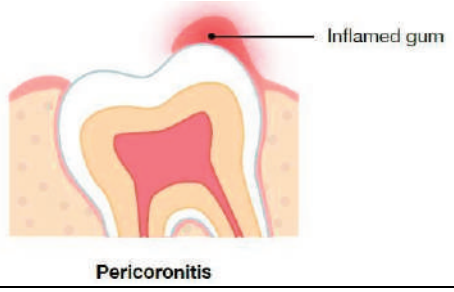
Figura 8.2 - Ascesso periapicale e parodontale



Pericoronite

La pericoronite è un'infiammazione e talvolta un'infezione della gengiva attorno a un dente parzialmente erotto, spesso un dente del giudizio inferiore (Figura 8.3). Di solito si verifica nella tarda adolescenza e nella prima età adulta e può essere trattata con una pulizia professionale, collutorio salino e, se necessario, col drenaggio dell'infezione. Normalmente non sono necessari antibiotici, tuttavia, in presenza di infezione, questa deve essere attentamente monitorata a causa del rischio di diffusione rapida, causando difficoltà ad aprire la bocca, deglutire o respirare. La cellulite del collo (es. angina di Ludwig) è un'emergenza medica e può diventare potenzialmente letale in tempi rapidi.

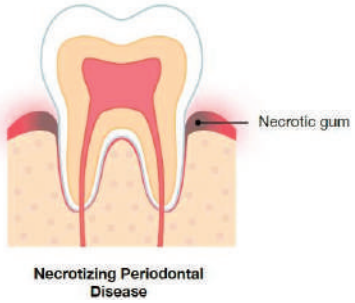
Figura 8.3 - Pericoronite



Malattia parodontale necrotizzante

La malattia parodontale necrotizzante (Figura 8.4), precedentemente nota come gengivite ulcerosa necrotizzante, è caratterizzata da: dolore intenso e gengive ulcerate infiammate che sanguinano facilmente; necrosi delle papille interdentali; alitosi e cattivo sapore in bocca. Può anche essere accompagnata da sintomi sistemici, come febbre > 38,0 °C, malessere e linfoadenopatia.

Figura 8.4 - Malattia parodontale necrotizzante



Noma (stomatite gangrenosa)

Per noma si intende una malattia necrotizzante che distrugge la bocca e il viso. Esordisce come una patologia parodontale necrotizzante a rapida progessione, distruggendo i tessuti molli e le ossa della bocca e procedendo ulteriormente fino a perforare i tessuti duri e la cute del viso. Colpisce principalmente i bambini di età compresa tra 2 e 6 anni che soffrono di grave malnutrizione, che vivono in condizioni di estrema povertà e con un sistema immunitario indebolito. La sua prevalenza è più alta nell'Africa subsahariana. La stomatite gangrenosa (noma) è letale per il 90% dei bambini colpiti. Se rilevata precocemente, la sua progressione può essere rapidamente arrestata, attraverso regole basilari di igiene orale, integrazioni dietetiche con proteine e nutrienti e con antibiotici. La diagnosi precoce aiuta a prevenire la sofferenza, l'invalidità e la morte. Per ulteriori informazioni, fare riferimento anche all'opuscolo informativo dell'OMS per la diagnosi precoce e la gestione della stomatite gangrenosa *(77)*.

Condizioni che non richiedono trattamento antibiotico

Progressione della carie dentale a patologia pulpare

La carie dentale è la distruzione localizzata del tessuto duro dentale (smalto o dentina) da parte dei batteri della placca che producono acido in presenza di zuccheri nella dieta. Questo processo può essere reversibile all'esordio delle lesioni. La carie a volte può portare alla formazione di cavità che spesso sono nascoste negli spazi interdentali. La diagnosi si basa sulla risposta del dente allo stimolo freddo/caldo e sull'imaging radiografico. Carie e denti devitalizzati possono apparire di colore scuro rispetto agli altri denti.

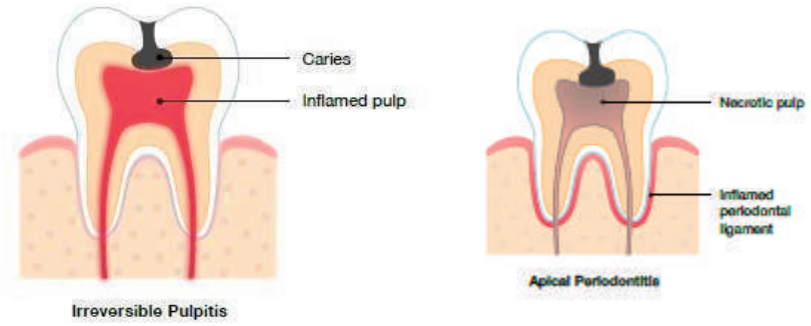
La carie si sviluppa lentamente e può essere indolore nella fase iniziale. Tuttavia, se non trattata, la lesione può estendersi alla polpa dentale causando all'inizio pulpite, quindi necrosi pulpare e infine l'ascesso dentale. Una grave malattia o necrosi pulpare come conseguenza della carie dentale può essere associata a infezioni sistemiche.

La pulpite reversibile è caratterizzata da dolore acuto o disagio inizialmente causato dal consumo di bevande calde o fredde. È possibile trattare il problema in questa fase con una semplice ricostruzione del dente.

Se la carie progredisce, si sviluppa una pulpite irreversibile (Figura 8.5) che causa un dolore intenso e costante che tipicamente mantiene il paziente sveglio durante la notte. Questo dolore può cessare improvvisamente quando la progressione della malattia porta alla necrosi pulpare.

Se non trattata, spesso si sviluppa parodontite apicale (Figura 8.5), caratterizzata da pulsazione sorda nell'area circostante (bocca e mascella) e dolore al morso. Il dolore può essere alleviato dal freddo e aggravato dal caldo (es. bevande calde e fredde). La progressione della patologia può portare a un ascesso apicale e questa è la causa più comune di ascesso dentale.

Figura 8.5 - Pulpite irreversibile e parodontite apicale



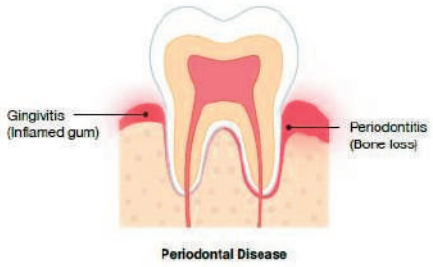
Alveolite secca/osteite alveolare

L'alveolite secca (osteite alveolare) è complicanza infiammatoria post-estrattiva. Si verifica 2-3 giorni dopo l'estrazione e può durare fino a 10 giorni. Pochi giorni dopo l'intervento odontoiatrico si sviluppa un forte dolore, associato a una lenta guarigione dell'alveolo; può essere accompagnato da un sapore sgradevole. È necessario un adeguato controllo del dolore che può durare per molti giorni. Gli antibiotici non sono appropriati per la profilassi o il trattamento dell'alveolite secca a meno che non si sospetti osteomielite; in tal caso, fare riferimento al capitolo sull'osteomielite.

Malattia parodontale

Malattia parodontale (Figura 8.6) è il termine usato per descrivere una serie di patologie che colpiscono i tessuti che circondano e sostengono i denti, comprese gengiviti e parodontiti. Poiché si tratta generalmente di malattie immuno-mediate, di solito è inappropriato utilizzare antibiotici per il loro trattamento.

Figura 8.6 - Malattia parodontale



Gengivite

La gengivite è caratterizzata da arrossamento e gonfiore delle gengive dovuto all'accumulo di detriti alimentari e biofilm microbico. Di solito è indolore, ma è comune il sanguinamento quando si lavano i denti. Può essere presente alitosi. Nelle sue fasi iniziali, la gengivite è reversibile con una buona igiene orale. Sono note, anche se rare, forme gravi di gengivite.

Parodontite

La parodontite è una patologia infiammatoria caratterizzata dalla progressiva distruzione dell'osso alveolare che sostiene i denti. È spesso una patologia latente poiché generalmente è indolore e progredisce sotto le gengive. Può essere presente alitosi. In caso di parodontite periapicale, si può verificare dolore al morso a causa di un dente devitalizzato.

Il processo patologico della parodontite si manifesta nel tempo (di solito anni) e spesso le persone se ne accorgono solo quando i denti iniziano a muoversi o cadono; a volte si può osservare una distruzione più aggressiva dell'osso. Gli odontoiatri usano sonde speciali durante lo screening parodontale per consentire la diagnosi precoce e il trattamento della parodontite. È essenziale gestire i fattori di rischio, effettuare una buona pulizia dei tessuti parodontali (sotto le gengive), smettere di fumare e controllare il diabete. Gli antibiotici sono appropriati solo per il trattamento di patologie molto distruttive; gli antibiotici non sono appropriati per la parodontite cronica.

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

I test microbiologici di routine non sono richiesti nella maggior parte dei casi di infezione dentale, ma possono essere considerati nei casi gravi che richiedono il ricovero in ospedale, quando i test colturali e di sensibilità (es. sangue e/o aspirati di pus per coltura) possono aiutare nella selezione di un antibiotico appropriato, ad esempio, se la cellulite (es. angina di Ludwig) si sta diffondendo alle strutture vitali o se si sospetta sepsi. In tal caso, consultare anche il capitolo sulla sepsi.

Altri test

La maggior parte delle infezioni dentali sono batteriche, ad eccezione del mughetto orale (un'infezione micotica solitamente causata da *Candida* spp.) e dell'herpes labiale (un'infezione virale) che sono facilmente riconoscibili a livello clinico.

Le patologie dentali acute vengono diagnosticate di routine utilizzando test e e analisi al punto di cura (point-of-care, vedere test e indagini al point-of-care nella sezione seguente).

Nella maggior parte dei casi di infezioni dentali non sono richiesti esami di laboratorio di routine, ma si possono considerare nei casi gravi che richiedono il ricovero in ospedale.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza microbiologica di routine del microbiota orale non viene effettuata di solito, quindi tali dati non sono disponibili per la guida clinica.

Test al point-of-care e indagini di ausilio alla diagnosi

Stabilire la fonte del dolore/infezione dentale è importante per una diagnosi accurata ed è essenziale per prendere decisioni terapeutiche appropriate. La sensibilità del dente ad uno stimolo freddo indica una polpa vitale; a seconda dell'intensità e della durata del dolore stimolato, questo può indicare pulpite.

La mancata risposta al freddo può indicare una polpa non vitale/necrotica e la dolorabilità alla percussione indica che il dolore ha origine nell'osso di supporto e può essere dovuto a un ascesso. L'ispezione parodontale può rivelare un ascesso parodontale se il pus trasuda da una tasca di più di 3 mm o una malattia ulcerosa necrotizzante se è presente tessuto gengivale estremamente doloroso e desquamazione grigia.

Imaging

Se si sospetta un'infezione dentale, l'imaging mediante radiografie dentali dovrebbe essere eseguito ove possibile come parte della diagnosi. Le radiografie sono importanti per differenziare tra le varie cause del dolore dentale, compreso il livello di progressione della carie e il luogo in cui la dolorabilità alla percussione è associata a una radiotrasparenza (cioè un'area nera sull'immagine radiografica) nell'osso alveolare, che suggerisce un ascesso. La localizzazione della radiotrasparenza rispetto al dente aiuta nella diagnosi differenziale tra un ascesso apicale o parodontale.

Trattamento

Le infezioni batteriche dentali sono raramente autolimitanti e possono diventare potenzialmente letali in tempi rapidi se non trattate. Le infezioni e il dolore dentale sono in maggioranza suscettibili di trattamento mediante rimozione della causa e drenaggio dell'infezione con una procedura odontoiatrica, come l'estrazione del dente. La rimozione della causa dell'infezione mediante una procedura odontoiatrica è solitamente il modo più rapido e sicuro per risolvere il problema ed è essenziale per evitare il rischio di una rapida diffusione e di un'infezione potenzialmente letale. Gli antibiotici sono in genere necessari solo per il trattamento delle infezioni diffuse.

Nessun trattamento antibiotico

La maggior parte delle infezioni dentali è caratterizzata da un certo livello di dolore dentale e, se da un lato bisogna sempre fornire un adeguato controllo del dolore, la prescrizione di farmaci da sola non è di solito appropriata.

Carie, pulpite e ascessi dentali sono trattati meglio con una procedura odontoiatrica per rimuovere la fonte del problema; l'uso di antidolorifici da soli non è ottimale in quanto la patologia può evolvere in un'infezione diffusa potenzialmente letale.

L'alveolite secca (osteite alveolare) è un evento estremamente doloroso e comune a seguito di estrazione dentale. Si verifica 2-3 giorni dopo l'estrazione e può durare fino a 10 giorni. Questa patologia richiede una gestione ottimale del dolore ma non sono necessari antibiotici a meno che non si sospetti l'osteomielite; in tal caso, fare riferimento al capitolo sull'osteomielite.

Ibuprofene e paracetamolo sono antidolorifici di prima scelta per il dolore dentale (Tabella 8.2). In caso di dolore intenso, ibuprofene e paracetamolo possono funzionare meglio se assunti in combinazione.

Si deve prestare attenzione poiché l'incidenza del sovradosaggio di paracetamolo (acetaminofene) in relazione al dolore dentale è relativamente alta. Gli antidolorifici oppioidi devono essere evitati in quanto non offrono alcun beneficio per questo tipo di dolore e sono associati al rischio di abuso di sostanze.

Tabella 8.2 - Farmaci per il controllo del dolore dentale acuto

Importante

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari.

Medicinale	Formulazione	Dosaggio e frequenza
Ibuprofene[a]	Soluzione orale: 200 mg/5 mL Compresse: 200 mg; 400 mg; 600 mg	**Adulti** 200-400 mg ogni 6-8 ore (dose massima di 2,4 g al giorno) **Bambini** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg ogni 6-8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti
Paracetamolo (acetaminofene)[b]	Soluzione orale: 120 mg/5 mL125 mg/5 mL Supposte: 100 mg Compresse: da 100 mg a 500 mg	**Adulti** 500 mg - 1 g ogni 4-6 ore (dose massima di 4 g al giorno)[c] **Bambini** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 10-15 mg/kg ogni 6 ore 3–< 6 kg: 60 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 6 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 6 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

[a] Non per bambini < 3 mesi, o per persone con ipersensibilità all'aspirina o qualsiasi altro FANS (farmaco antinfiammatorio non steroideo) o per persone con anamnesi di sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale.
[b] Non raccomandato per l'uso come antinfiammatorio in quanto non è stato dimostrato tale effetto. Avvertenza: il sovradosaggio è relativamente comune tra le persone con forti dolori dentali.
[c] Nei pazienti con compromissione epatica o cirrosi, la dose massima giornaliera deve essere di 2 g.

Antisettici orali

Per il controllo delle infezioni dentali non è necessario l'uso regolare di collutori contenenti un prodotto antisettico (es. clorexidina). Tali prodotti possono essere presi in considerazione in caso di riacutizzazioni gravi della patologia parodontale. Da notare che nessuna formulazione di antisettici orali è attualmente inclusa nell'EML e nell'EMLc e che il risciacquo orale con soluzione salina è generalmente adeguato oltre ad essere più economico e più facilmente disponibile. Si deve usare cautela nell'uso di collutori a base di clorexidina in pazienti dopo estrazioni o trattamento di osteite alveolare (alveolite secca post-estrattiva) poiché si sono verificati casi di anafilassi.

Procedure odontoiatriche

Le procedure odontoiatriche sono solitamente le soluzioni più rapide e sicure per il dolore e le infezioni dentali.

Le procedure odontoiatriche più comuni sono brevemente descritte nella Tabella 8.3. Informazioni più dettagliate su queste procedure esulano dall'ambito di questo capitolo.

Tabella 8.3 - Procedure comuni per alcune patologie odontoiatriche

Malattia parodontale	Procedura
Ascesso	1. Ascesso apicale Controllo della fonte mediante: • Estrazione dentale • Asportazione della polpa (drenaggio del pus e rimozione del tessuto pulpare necrotico mediante perfozione del dente) seguito da terapia canalare **OPPURE** • Incisione e drenaggio dei tessuti molli seguiti dall'estrazione del dente o dal trattamento del canale radicolare 2. Ascesso parodontale Controllo della fonte mediante: • Estrazione dentale **OPPURE** • Drenaggio dell'eventuale raccolta di pus mediante pulizia professionale dei tessuti parodontali
Parodontite apicale/necrosi pulpare	Controllo della fonte mediante: • Estrazione dentale **OPPURE** • Asportazione della polpa (drenaggio del pus e rimozione del tessuto pulpare necrotico mediante perfozione del dente) seguito da terapia canalare
Carie dentale/pulpite reversibile	Rimozione della carie e otturazione conservativa. Se l'accesso alle cure odontoiatriche non è prontamente disponibile o per persone che non tollerano una procedura odontoiatrica (ad esempio a causa di fobia dentale), può essere appropriato l'uso di fluoruro di diammina d'argento per arrestare la progressione della carie
Alveolite secca (osteite alveolare)	Rassicurare che si tratta di un esito doloroso ma comune Irrigazione dell'alveolo con soluzione salina
Pericoronite	Controllo della fonte mediante: • Estrazione dentale **OPPURE** • Drenaggio dell'eventuale raccolta di pus mediante irrigazione sotto l'opercolo (lembo gengivale sopra il dente in eruzione) con soluzione fisiologica
Pulpite (se irreversibile)	Controllo della fonte mediante: • Estrazione dentale **OPPURE** • Asportazione della polpa (rimozione della polpa infiammata e terapia canalare)
Malattia parodontale necrotizzante	• Lavaggio regolare dei denti con un dentifricio contenente fluoro e uso di spazzolino interdentale o di filo interdentale per rimuovere la placca

(precedentemente conosciuta come gengivite ulcerosa necrotizzante)[a]	• Pulizia professionale intorno ai denti e ai tessuti parodontali per rimuovere il materiale mineralizzato noto come tartaro • Cessazione del fumo consigliata
Noma (stomatite gangrenosa)	• Fare riferimento alla guida OMS per la diagnosi precoce e la gestione di noma *(77)*

[a] La malattia parodontale necrotizzante può spesso essere risolta con le sole procedure: odontoiatriche - gli antibiotici spesso non sono necessari.

Trattamento antibiotico

Fino al 10% della prescrizione di antibiotici in ambito ambulatoriale può essere effettuata da dentisti per il trattamento di infezioni orali e dentali o per la profilassi di procedure chirurgiche, di cui una gran parte si è dimostrata non necessaria o inappropriata *(79)*. È opportuno limitare l'uso di antibiotici solo a situazioni in cui il loro uso è strettamente necessario *(79,80)*.

Il trattamento antibiotico è richiesto solo per alcune patologie odontoiatriche.

Gli antibiotici non sono appropriati per le patologie infiammatorie (tra cui parodontite, pulpite irreversibile e trattamento dell'alveolite secco) perché non prevengono lo sviluppo di complicanze gravi e non possono sostituire il trattamento chirurgico o non chirurgico locale.

Gli antibiotici non dovrebbero essere usati prima di una procedura odontoiatrica per: ridurre un'infezione; diminuire l'infiammazione; curare il mal di denti (il sollievo dal dolore si ottiene meglio con una procedura odontoiatrica che non con una prescrizione dentale); o prevenire le infezioni del sito chirurgico.

Un trattamento antibiotico efficace (insieme a una procedura per il controllo della fonte) è essenziale nei pazienti con infezioni dentali gravi e diffuse. I casi gravi includono quelli con segni sistemici di infezione, ad esempio gonfiore del viso, incapacità di aprire la bocca, febbre > 38,0 °C e tachicardia. Anche quando sono necessari, gli antibiotici devono essere utilizzati solo per integrare il controllo della fonte chirurgica, ad esempio il drenaggio dell'ascesso o l'estrazione del dente. Si può considerare l'uso di antibiotici anche nei pazienti gravemente immunocompromessi (compresi i pazienti con diabete non controllato) perché presentano un rischio maggiore di complicanze. Se è necessario un trattamento antibiotico, si considera appropriato l'uso empirico di amoxicillina o fenossimetilpenicillina come indicato nella Tabella 8.4. L'uso di due antibiotici (es. amoxicillina e metronidazolo) come trattamento aggiuntivo non è necessario nella stragrande maggioranza dei casi e il noma è solitamente l'unica indicazione per la doppia terapia antibiotica (uso di due antibiotici come amoxicillina e metronidazolo).

L'AWaRe book non include opzioni antibiotiche alternative in caso di allergia agli antibiotici di prima scelta. Per le infezioni dentali, l'AWaRe book raccomanda solo le opzioni di penicillina, che alcuni medici prescrittori possono considerare problematiche. Tuttavia, anche se le allergie agli antibiotici (in particolare ai beta-lattamici) sono frequentemente auto-riferite o indicate nelle cartelle cliniche, nella maggior parte dei casi (> 95%), questi pazienti non presentano una vera allergia immunologicamente mediata ed è molto probabile che tollerino il medicinale in sicurezza se riesposti ad esso. Per ulteriori informazioni su questo aspetto, fare riferimento al capitolo sulle allergie agli antibiotici.

Prevenzione

La carie dentale non si sviluppa senza zucchero, pertanto è fondamentale ridurre al minimo gli zuccheri nella dieta per evitare il dolore dentale e le infezioni causate dalla carie dentale. Ulteriori informazioni sugli zuccheri nella dieta possono essere reperite nel documento di orientamento dell'OMS sull'assunzione di zucchero per adulti e bambini *(73)*.

Poichè la carie dentale e la malattia parodontale possono progredire lentamente dall'infanzia all'età adulta, gli effetti negativi sulla salute delle patologie orali sono cumulativi. Anche una piccola riduzione dei fattori di rischio in giovane età conferisce un beneficio significativo in età avanzata.

È necessario inoltre promuovere l'interruzione del consumo di tabacco, fumato o senza fumo, per la prevenzione della malattia parodontale e delle neoplasie orali.

Prevenire l'accumulo di placca dentale è importante per prevenire patologie odontoiatriche come la carie dentale o la malattia parodontale.

Laddove le persone non siano in grado di eseguire da sole un'adeguata igiene orale, è necessaria una regolare pulizia dentale professionale per mantenere la salute del cavo orale.

Il fluoro svolge un ruolo importante nel miglioramento della salute orale rafforzando lo smalto dei denti e rendendolo più resistente alla carie dentale. Ulteriori informazioni sul fluoro e sulla salute orale possono essere reperite sul sito web dell'OMS *(74)*. Per la prevenzione della carie dentale nei bambini, fare riferimento al documento di orientamento dell'OMS *(75)*.

Tabella 8.4 - Trattamento antibiotico empirico per casi specifici di infezioni dentali gravi

Nota

Il trattamento antibiotico non è richiesto per la maggior parte delle patologie dentali. Le procedure odontoiatriche (ad esempio il drenaggio di un ascesso e l'estrazione dentale) rappresentano il trattamento principale.

Importante

Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina[a] (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Fenossimetilpenicillina**[a] (orale): 500 mg (800 000 UI[b]) ogni 6 ore	**Amoxicillina** (orale):80–90 mg/kg/die Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 8 ore oppure 1 g ogni 12 ore **OPPURE** **Fenossimetilpenicillina**[a](orale): 10–15 mg/kg/dose (16 000–24 000 UI/kg/dose[b]) ogni 6-8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	3 giorni, se controllo della fonte adeguato; altrimenti 5 giorni[c] I pazienti devono essere riesaminati prima della fine del trattamento per verificare la risoluzione dell'infezione.

UI: Unità internazionali.
Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Per il trattamento delle infezioni dei tessuti molli dentali (es. pericoronite o malattia parodontale necrotizzante), il metronidazolo è un'opzione terapeutica.
[b] Unità del sale di potassio.
[c] Se il controllo della fonte non viene raggiunto o nei casi in cui il trattamento odontoiatrico non è disponibile, spesso a causa della mancanza di odontoiatri in contesti con risorse limitate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

9. Linfadenite batterica acuta localizzata

Questo capitolo non include infezioni gravi o generalizzate o infezioni causate da agenti patogeni virali, fungini o parassitari.

Messaggi chiave

- Gli antibiotici non sono necessari per la grande maggioranza dei casi di ingrandimento dei linfonodi poiché sono causati da infezioni virali.
- Un approccio di vigile attesa è ragionevole quando il paziente non è gravemente malato e se non si sospetta una linfadenite batterica o una neoplasia, poiché la condizione è generalmente autolimitante.
- Nella diagnosi differenziale devono essere sempre considerati l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), la tubercolosi e la diffusione dell'infezione dentale.
- Se si sospetta una linfadenite batterica, il trattamento antibiotico empirico deve coprire lo *Staphylococcus aureus* e lo *Streptococcus pyogenes* con antibiotici del gruppo Access.

Definizione

La linfadenite è l'infiammazione e l'ingrandimento (> 1-2 cm) di uno o più linfonodi. Può essere classificata come localizzata (nella maggior parte dei casi), con interessamento di una sola regione linfonodale o generalizzata quando sono interessate diverse regioni linfonodali. La linfadenite può anche essere classificata in base alla sede anatomica delle regioni linfonodali interessate (es. cervicale o ascellare) e alla profondità del linfonodo interessato (linfonodi superficiali o profondi). La linfadenite ha diverse cause infettive e non, tra cui infezioni cutanee, infezioni dentali, neoplasie o disturbi linfoproliferativi. I termini linfadenite (cioè ingrandimento di un linfonodo con segni infiammatori) e linfoadenopatia (cioè malattia di un linfonodo con dimensioni e/o consistenza anomali) sono spesso usati in modo intercambiabile, anche se nella linfadenite la componente infiammatoria (arrossamento, calore e dolore) è più pronunciata. L'infezione dei linfonodi può essere causata da batteri, virus, funghi o parassiti. Questo capitolo si concentra sulla linfoadenite batterica acuta localizzata, anche se nella maggor parte dei casi l'ingrandimento dei linfonodi è a eziologia virale.

ADULTI

Linfadenite batterica acuta localizzata

Questa guida non comprende infezioni gravi o generalizzate o infezioni causate da agenti patogeni virali, fungini o parassitari

Definizione

La linfadenite è l'infiammazione e l'ingrandimento acuto (> 1-2 cm) di uno o più linfonodi

Classificazione basata su:

- Numero di regioni linfonodali interessate:
  - *Localizzata* (maggioranza dei casi): 1 regione linfonodale interessata:
  - *Generalizzata: > 1 regione linfonodale interessata*
- Ubicazione del linfonodo interessato (es. cervicale, ascellare)
- Profondità del linfonodo interessato (superficiale o profondo)

Agenti patogeni più probabili

Virus (maggioranza dei casi)

- Virus di Epstein-Barr, Citomegalovirus (entrambi possono causare mononucleosi infettiva)
- Virus respiratori

Batteri (raramente)

- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- *Streptococcus pyogenes (Streptococcus* di gruppo A)

Considerare in situazioni specifiche (in base all'anamnesi e all'esame obiettivo):

- Infezioni sessualmente trasmesse (es. HIV)
- Zoonosi (es. brucellosi, tularemia, bartonellosi - quest'ultima principalmente a seguito di morsi o graffi di gatto)
- Infezioni da micobatteri (anche non tubercolari)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Esordio acuto di linfonodo ingrandito palpabile, dolente e infiammato (>1-2 cm) +/- febbre (>38,0°C) e altri segni/sintomi di malattia sistemica e cellulite
- Causa batterica più probabile se interessamento unilaterale, fluttuazione e drenaggio cutaneo del linfonodo

Test microbiologici

Di solito non necessari; prendere in considerazione i test per HIV e tubercolosi se sospettati

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari ma possono essere considerati in casi specifici

Biopsia

Da considerare quando si sospetta una neoplasia

Imaging

- Di solito non necessario
- L'ecografia può essere considerata per confermare il coinvolgimento dei linfonodi, per quantificarne l'ingrandimento e per rilevare la presenza di un ascesso; non attendibile per escludere tumori maligni (deve essere eseguita una biopsia)

ADULTI

Linfadenite batterica acuta localizzata

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante:

- L'ingrandimento dei linfonodi è causato nella maggior parte dei casi da infezioni virali, pertanto gli antibiotici **non sono necessari**
- È appropriato un approccio di vigile attesa con follow-up (salvo sospetto di neoplasia maligna)

Se i sintomi sono compatibili con un'infezione batterica, è indicato un trattamento empirico contro *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)

Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

Trattamento antibiotico

Nota: l'anamnesi è fondamentale per adattare il trattamento, se necessario

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg+125 mg q8h **ORALE** oppure 1 g+200 mg q8h **EV**

OPPURE

ACCESS Cefalexina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 500 mg q6h **ORALE** oppure 2 g q6h **EV**

Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Dal punto di vista della stewardship antibiotica, queste sono le opzioni preferite, laddove possibile

Se cloxacillina non è disponibile, qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV può essere utilizzata. Per la somministrazione orale, dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale

BAMBINI

Linfadenite batterica acuta localizzata

Questa guida non comprende infezioni gravi o generalizzate o infezioni causate da agenti patogeni virali, fungini o parassitari

Definizione

- La linfadenite è l'infiammazione e l'ingrandimento acuto (> 1-2 cm) di uno o più linfonodi.
- Un altro termine usato spesso è linfoadenopatia

Classificazione basata su:
- Numero di regioni linfonodali interessate:
  - *Localizzata* (maggioranza dei casi): 1 regione linfonodale interessata:
  - *Generalizzata:* > 1 regione linfonodale interessata
- Ubicazione del linfonodo interessato (es. cervicale, ascellare)
- Profondità del linfonodo interessato (superficiale o profondo)

Agenti patogeni più probabili

Virus (maggioranza dei casi)
- Virus di Epstein-Barr (può causare mononucleosi infettiva)
- Citomegalovirus (può causare mononucleosi infettiva)
- Virus respiratori

Batteri (raramente)
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- *Streptococcus pyogenes (Streptococcus* di gruppo A)

Considerare in situazioni specifiche (in base all'anamnesi e all'esame obiettivo):
- Infezioni sessualmente trasmesse (es. HIV)
- Zoonosi (es. brucellosi, tularemia, bartonellosi - quest'ultima principalmente a seguito di morsi o graffi di gatto)
- Infezioni da micobatteri (anche non tubercolari)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Esordio acuto di linfonodo ingrandito palpabile, dolente e infiammato (>1-2 cm) +/- febbre (>38,0°C) e altri segni/sintomi di malattia sistemica e cellulite
- Causa batterica più probabile se interessamento unilaterale, fluttuazione e drenaggio cutaneo del linfonodo

Test microbiologici

Di solito non necessari; prendere in considerazione i test per HIV e tubercolosi se sospettati

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari ma possono essere considerati in casi specifici

Biopsia

Da considerare quando si sospetta una neoplasia maligna

Imaging

- Di solito non necessario
- L'ecografia può essere considerata per confermare il coinvolgimento dei linfonodi, per quantificarne l'ingrandimento e per rilevare la presenza di un ascesso; non attendibile per escludere tumori maligni (deve essere eseguita una biopsia)

BAMBINI

Linfadenite batterica acuta localizzata

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante:

- L'ingrandimento dei linfonodi è causato nella maggior parte dei casi da infezioni virali, pertanto gli antibiotici **non sono necessari**
- È appropriato un approccio di vigile attesa con follow-up (salvo sospetto di neoplasia maligna)

Se i sintomi sono compatibili con un'infezione batterica, è indicato un trattamento empirico contro *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)

Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

Trattamento antibiotico

L'anamnesi è fondamentale per adattare il trattamento, se necessario

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina+acido clavulanico
EV:
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h
ORALE: 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥30 kg	500 mg di amox/dose q8h o
	1 g di amox/dose q12h

Amox=amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

OPPURE

ACCESS

Cefalexina 25 mg/kg/dose q12h **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	125 mg q12h
15-<20 kg	250 mg q12h
20-<30 kg	375 mg q12h
20-<30 kg	500 mg q12h
20-<30 kg	625 mg q12h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

ACCESS

Cloxacillina **EV**
- Neonati: 25-50 mg/kg/dose q12h
- Bambini: 25 mg/kg/dose q6h
- **ORALE:** 15 mg/kg/dose q6h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	62,5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥20 kg	500 mg q6h

Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Dal punto di vista della stewardship antibiotica, queste sono le opzioni preferite, laddove possibile
Se cloxacillina non è disponibile, qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV può essere utilizzata. Per la somministrazione orale, dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale

Fisiopatologia

I linfonodi sono una parte importante del sistema immunitario in quanto agiscono come filtri del liquido linfatico. La linfadenite da causa infettiva è dovuta alla risposta del sistema immunitario all'infiammazione localizzata o generalizzata e alla diffusione del patogeno in una o più regioni linfonodali.

Epidemiologia

La linfadenite è una patologia comune in tutto il mondo e può manifestarsi a tutte le età; per esempio, la linfadenite cervicale si verifica molto frequentemente nei bambini sani. La linfadenite è solitamente associata a condizioni benigne (ad esempio la maggior parte delle cause infettive); tuttavia, può anche essere un segno di malignità (es. linfoma).

Poiché la linfadenite ha cause diverse, l'epidemiologia della malattia rifletterà l'eziologia specifica. Ad esempio, in Africa, la linfadenite tubercolare (la causa più frequente di tubercolosi extrapolmonare) rappresenta ancora un'importante causa di linfadenite persistente e la linfoadenopatia cronica può essere un segno di infezione da HIV *(81)*.

Agenti patogeni più probabili

Gli agenti patogeni che possono causare linfoadenite sono elencati nella Tabella 9.1.

Tabella 9.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati alla linfadenite acuta (in ordine decrescente di frequenza)

Virus	Batteri
Maggioranza dei casi	**Maggioranza dei casi**
Virus di Epstein-Barr	*Staphylococcus aureus* (compresi ceppi MRSA)
Cytomegalovirus	*Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)
Virus respiratori	**Più raro**[a]
Più raro	Anaerobi
HIV	*Bartonella henselae (per lo più a seguito di morsi o graffi di gatto)*
	Chlamydia trachomatis (sierotipi L_1, L_2 e L_3 che causano linfogranuloma venereo)
	Corynebacterium diphtheriae
	Francisella tularensis
	Haemophilus ducreyi
	Neisseria gonorrhoeae
	Rickettsia spp.
	Yersinia pestis

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.
Nota. Gli agenti patogeni associati alla linfadenite cronica come i micobatteri (compresi quelli non tubercolari) non sono inclusi nella tabella.
[a] Non si tratta di un elenco completo, ma lo scopo è mostrare la varietà di batteri associati alla linfoadenite localizzata. I batteri sono elencati in ordine alfabetico. Le infezioni sessualmente trasmesse e le zoonosi devono essere considerate nella diagnosi differenziale.

Manifestazione clinica

La linfadenite è un ingrandimento evidente (> 1-2 cm) di un linfonodo. Esordio acuto, coinvolgimento unilaterale, tumefazione fluttuante e fluido che drena dal linfonodo alla cute suggeriscono una causa batterica. La dolenzia e l'infiammazione sono spesso associate a cause infettive. Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e altri segni e sintomi di malattia sistemica, accompagnati da cellulite. Le infezioni respiratorie virali, la mononucleosi infettiva (causata dal virus di Epstein-Barr o dal citomegalovirus), l'infezione (acuta) da HIV e le infezioni da micobatteri (principalmente tubercolosi) devono essere sempre considerate quando si diagnostica la causa della linfadenite

acuta sulla base dell'anamnesi e delle evidenze cliniche. Come primo passo, è importante identificare la causa dell'ingrandimento. La localizzazione del linfonodo ingrandito e segni e sintomi associati di infezione (es. sintomi di un'infezione dentale, lesioni cutanee, faringite e segni e sintomi di una IST) possono aiutare a stabilire la diagnosi. L'anamnesi e l'esame obiettivo (compresa la palpazione dei linfonodi) di solito aiutano nella diagnosi e orientano l'indagine e il trattamento.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Di solito non sono necessari test microbiologici di routine perché nella maggior parte dei casi con causa infettiva, l'identificazione dell'agente eziologico non modifica la gestione iniziale. Tuttavia, l'infezione da HIV e la tubercolosi devono essere considerate nella diagnosi differenziale e, se si sospettano tali patologie, si devono eseguire test specifici.

Altri test

Di solito non sono necessari test di laboratorio di routine. Tuttavia, in alcuni casi i test di laboratorio possono essere considerati, ad esempio, nel caso di un ingrandimento linfonodale persistente per più di 4 settimane o in presenza di segnali di allarme come un importante calo ponderale.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Biopsia

Una biopsia escissionale del linfonodo va presa in considerazione se si sospetta una neoplasia. Una tecnica alternativa è l'aspirazione con ago sottile, una tecnica bioptica in cui un ago molto sottile viene inserito nella massa in esame per il campionamento di cellule/tessuti.

Imaging

L'imaging di routine di solito non è necessario. Si può considerare un'ecografia per confermare il coinvolgimento dei linfonodi, per misurare la dimensione dell'ingrandimento e per rilevare la presenza di un ascesso. Tuttavia, gli ultrasuoni non possono escludere in modo affidabile tumori maligni; nei casi sospetti deve essere eseguita una biopsia escissionale.

Trattamento antibiotico

In alcuni casi, un approccio di vigile attesa senza antibiotici è indicato quando il follow-up è fattibile, se il paziente non è gravemente malato o se non si sospetta una neoplasia. Questo approccio è ragionevole perché la patologia è spesso autolimitante: ad esempio, una linfadenite cervicale lieve è solitamente causata da un'infezione virale delle vie aeree superiori, specialmente nei bambini, ma può anche essere associata a un'infezione dentale.

Se i sintomi sono compatibili con un'infezione batterica (es. febbre e linfonodo dolorante e infiammato), è indicato un trattamento empirico contro *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Le opzioni antibiotiche sono riportate nella Tabella 9.2.

Tabella 9.2 - Trattamento antibiotico empirico per la linfadenite batterica[a]

Importante

Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Nota

Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto alla combinazione amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Pertanto, dal punto di vista della stewardship antibiotica, questi due antibiotici sono le opzioni preferite quando possibile.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina + acido clavulanico EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 500 mg + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cloxacillina**[b] EV: 2 g ogni 6 ore Orale: 500 mg ogni 6 ore	**Amoxicillina + acido clavulanico**[c] (EV/orale): 80–90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 125 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 250 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 375 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 500 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 625 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Cloxacillina**[c] EV: • Neonati: 25–50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 25 mg/kg/dose ogni 6 ore Orale: 15 mg/kg/dose ogni 6 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore	5 giorni

EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] L'anamnesi del paziente è fondamentale per adattare il trattamento, se necessario; ad esempio, la linfoadenite nel contesto di febbre da graffio di gatto causata da *Bartonella henselae* richiede un trattamento antibiotico diverso.
[b] Se la cloxacillina non è disponibile, può essere usata qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV. Dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale.
[c] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

10. Infezioni oculari batteriche (escluso il tracoma)

Nota
vedi capitolo separato sul tracoma.

Messaggi chiave

- La congiuntivite è per lo più autolimitante e di origine virale. Le allergie e gli irritanti tossici devono essere inclusi nella diagnosi differenziale. Gli antibiotici topici possono essere considerati se si sospetta un'infezione batterica. Le infezioni sessualmente trasmesse devono essere incluse nella diagnosi differenziale nelle persone sessualmente attive e nei neonati con madri infette.
- La **cheratite** è causata principalmente da batteri e virus nei paesi ad alto reddito mentre i funghi predominano come agente eziologico nei paesi a reddito medio e basso. I fattori di rischio includono traumi oculari e uso prolungato di lenti a contatto; in quest'ultimo caso, *Acanthamoeba*, un parassita, o *Pseudomonas aeruginosa* rappresentano le potenziali cause dell'infezione. Gli antibiotici topici sono indicati poiché la cheratite infettiva è una patologia che può portare a cecità.
- L'**endoftalmite** si verifica principalmente dopo un trauma oculare penetrante (compresa la chirurgia oculare) o la diffusione all'occhio di un'infezione distante (es. endocardite). Può essere causata da batteri o funghi. Il trattamento richiede idealmente sia antibiotici intravitreali che endovenosi in quanto è una patologia che può portare a cecità.
- La **cellulite periorbitale (o presettale)** è di solito una condizione lieve più comune nei bambini. Può essere trattata con antibiotici orali attivi contro agenti patogeni Gram-positivi della cute (es. *Staphylococcus aureus*). È molto importante distinguere la cellulite periorbitale (o presettale) da quella orbitale (infezione più profonda e più grave) perché la gestione è diversa.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.

Definizione

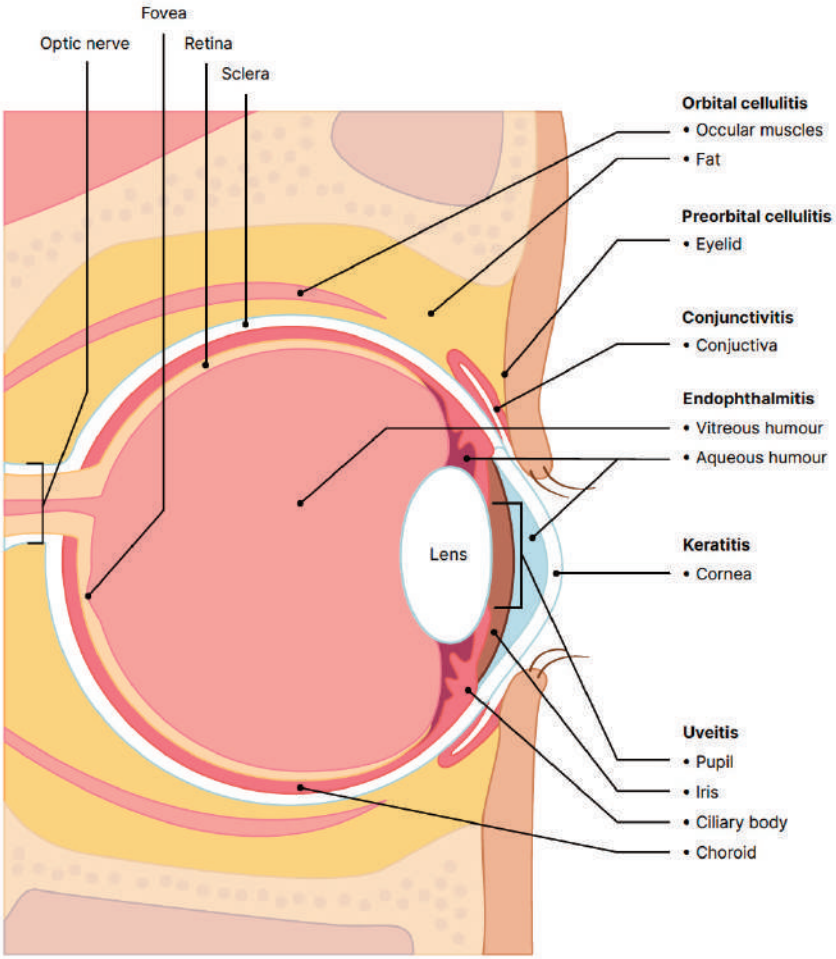
Gli agenti patogeni possono infettare la maggior parte delle strutture oculari e si presentano con varie combinazioni di segni e sintomi. È importante determinare quale parte anatomica è infetta (Figura 10.1) perché i patogeni causali più probabili possono differire, con conseguenze per il trattamento. Inoltre, le infezioni oculari possono essere acquisite in modi diversi (es. esogene o endogene, vedere la sezione fisiopatologia per ulteriori informazioni sulla trasmissione) e ciò comporta conseguenze per il trattamento e aiuta a determinare i patogeni causali più probabili.

Va notato che molte patologie presentate in questo capitolo possono anche essere di origine non infettiva (es. patologie infiammatorie sistemiche che colpiscono altre parti del corpo o, nel caso di congiuntivite, allergie o irritanti tossici), ma le patologie oculari non infettive esulano dall'ambito di questo capitolo.

Questo capitolo si concentra sulle infezioni oculari di origine batterica presentate in ordine alfabetico.

Le infezioni non trattate nell'AWaRe book (perché rare) includono: canalicolite (infezione dei dotti lacrimali) e dacriocistite (infezione del sacco lacrimale).

Figura 10.1 - Anatomia oculare e localizzazione di infezioni oculari comuni



ADULTI

Congiuntivite

Infezione batterica dell'occhio

Definizione

Infezione della congiuntiva (la mucosa che copre la parte interna delle palpebre e la superficie esterna dell'occhio - la sclera)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- **La maggior parte dei casi sono lievi e autolimitanti**
- Di solito l'occhio è arrossato, con lacrimazione intensa e prurito; presente sensazione di corpo estraneo
- La vista è normale e non c'è dolore (se presenza di dolore, considerare il coinvolgimento corneale)
- Nell'infezione batterica può essere presente secrezione oculare densa e purulenta

Congiuntivite batterica iperacuta

- Infezione grave che si presenta con diminuzione della vista, secrezione oculare purulenta, gonfiore palpebrale, dolore alla palpazione e adenopatia preauricolare
- Considerare l'invio urgente da un oftalmologo per il rischio di rapida progressione a perforazione corneale

Test microbiologici

Di solito non necessari salvo sospetto di *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario

Agenti patogeni più probabili

- La maggior parte dei casi sono di origine virale
- I casi a eziologia batterica sono meno comuni di quelli virali
  - Considerare *Chlamydia trachomatis* (sierotipi da D a K) e *Neisseria gonorrhoeae* nel contesto di infezioni sessualmente trasmesse (IST) vedi *"STI – Infezioni urogenitali da Chlamydia e infezioni gonococciche"*
- La congiuntivite batterica iperacuta è principalmente causata da *Neisseria gonorrhoeae*

Importante: le cause non infettive (soprattutto allergie) devono essere sempre considerate

Trattamento

Considerazioni cliniche

- La maggior parte dei casi si risolvono senza trattamento in 7-10 giorni
- Gli antibiotici possono essere considerati in caso di sospetta congiuntivite batterica o congiuntivite nel contesto di un'infezione sessualmente trasmessa

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento è variabile, pertanto fare riferimento alla sezione relativa al trattamento

Congiuntivite batterica

ACCESS — Gentamicina 0,3% **COLLIRIO** 1 goccia nell'occhio interessato q6h
Durata del trattamento: 5 giorni

OPPURE

WATCH — Ofloxacina 0,3% **COLLIRIO** 1 goccia nell'occhio interessato q6h
Durata del trattamento: 5 giorni

OPPURE

ACCESS — Tetraciclina 1% **UNGUENTO OCULARE** 1 cm q6h
Durata del trattamento: 5 giorni

Congiuntivite gonococcica

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale

WATCH — Ceftriaxone 250 mg **IM**
Durata del trattamento: Dose singola

IN ASSOCIAZIONE CON

WATCH — Azitromicina 1 g **ORALE**
Durata del trattamento: Dose singola

BAMBINI

Congiuntivite

Infezione batterica dell'occhio

Definizione

Infezione della congiuntiva (la mucosa che copre la parte interna delle palpebre e la superficie esterna dell'occhio — la sclera)

Agenti patogeni più probabili

- La maggior parte dei casi sono di origine virale
- Possono verificarsi casi batterici soprattutto nei bambini (anche se più rari rispetto a quelli virali)
- Considerare *Chlamydia trachomatis* (sierotipi D-K) e *Neisseria gonorrhoeae* nei neonati dopo il parto vaginale da madri infette

Importante: le cause non infettive (soprattutto allergie) devono essere sempre considerate

Diagnosi

Manifestazione clinica

- **La maggior parte dei casi sono lievi e autolimitanti**
- Di solito l'occhio è arrossato, con lacrimazione intensa e prurito; presente sensazione di corpo estraneo
- La vista è normale e non c'è dolore (in presenza di dolore, considerare il coinvolgimento corneale)
- Nell'infezione batterica può essere presente secrezione oculare densa e purulenta

Congiuntivite batterica iperacuta

- Infezione grave che si presenta con diminuzione della vista, secrezione oculare purulenta, gonfiore palpebrale, dolore alla palpazione e adenopatia preauricolare
- Considerare l'invio urgente da un oftalmologo per il rischio di rapida progressione a perforazione corneale

Test microbiologici

Di solito non necessari salvo sospetto di *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario

BAMBINI

Congiuntivite

Trattamento

Considerazioni

- **La maggior parte dei casi si risolvono senza trattamento** in 7-10 giorni.
- Gli antibiotici possono essere considerati in caso di sospetta congiuntivite batterica

Durata del trattamento

La durata del trattamento è variabile, pertanto fare riferimento alla sezione relativa al trattamento

Congiuntivite batterica

ACCESS
Gentamicina 0,3% **COLLIRIO**
• 1 goccia nell'occhio interessato q6h
Durata del trattamento: 5 giorni

OPPURE

WATCH
Ofloxacina 0,3% **COLLIRIO**
• 1 goccia nell'occhio interessato q6h
Durata del trattamento: 5 giorni

OPPURE

ACCESS
Tetraciclina 1% **UNGUENTO OCULARE**
• 1 cm nell'occhio interessato q6h
Durata del trattamento: 5 giorni

Oftalmia gonococcica dei neonati

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

WATCH
Ceftriaxone 50 mg/kg **IM Durata del trattamento:** Dose singola

Il ceftriaxone non deve essere somministrato nei neonati che ricevono flebo contenenti calcio e deve essere evitato nei lattanti con iperbilirubinemia

Oftalmia da clamidia dei neonati

La terapia topica da sola non è efficace.

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

WATCH
Azitromicina 20 mg/kg q24h **ORALE**
Durata del trattamento: 3 giorni

Prevenzione dell'oftalmia dei neonati sia gonococcica che da clamidia

WATCH
Ertromicina 0,5% **UNGUENTO OCULARE**
• Da applicare a entrambi gli occhi subito dopo la nascita

OPPURE

ACCESS
Tetraciclina 1% **UNGUENTO OCULARE**
• Da applicare a entrambi gli occhi subito dopo la nascita

ADULTI

Endoftalmite

Infezione batterica dell'occhio

Definizione

- Infezione dei liquidi endoculari (umor acqueo e vitreo) e della retina
- Si verifica in genere a seguito di un trauma oculare penetrante, dopo un intervento chirurgico o come complicanza della cheratite
- Casi rari sono dovuti a batteriemia o fungemia da siti di infezione distanti (es. endocardite, ascesso epatico)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Occhio arrossato e dolorabile, visione offuscata e fotofobia
- Nei casi in cui i patogeni raggiungono l'occhio attraverso il flusso ematico da altri siti di infezione, possono essere presenti segni e sintomi di batteriemia/fungemia sebbene di solito si manifestino prima i sintomi oculari

Test microbiologici

- Microscopia e coltura di umor acqueo o vitreo aspirato
- Emocolture se sospetta fonte di infezione distante (endoftalmite endogena)

Altri test di laboratorio

Considerare test per rilevare disfunzione organica

Imaging

Di solito non necessario

Agenti patogeni più probabili

Esogena (maggioranza dei casi):

- **Batteri:**
  - Per lo più Stafilococchi coagulasi-negativi, meno frequentemente *Staphylococcus aureus*
  - *Streptococcus* spp.
  - *Klebsiella* spp. (più frequente in Asia)
  - *Bacillus cereus* (soprattutto in caso di trauma penetrante)
- **Funghi:**
  - Fusarium spp.
  - Aspergillus spp.

Endogena (rara):

- **Batteri:**
  - Per lo più Stafilococchi coagulasi-negativi, meno frequentemente *Staphylococcus aureus*
  - *Streptococcus* spp.
  - *Klebsiella* spp. (più frequente in Asia)
  - *Bacillus cereus* (soprattutto in caso di trauma penetrante)
- **Funghi:**
  - Principalmente *Candida albicans*

Trattamento

Considerazioni cliniche

- L'endoftalmite è un'emergenza oculare in quanto può potenzialmente portare a cecità
- Gli antibiotici sistemici (in combinazione con antibiotici intravitreali) devono essere considerati, data la gravità di questa condizione, specialmente quando l'invio a un oftalmologo non è possibile nell'immediato

La base del trattamento è l'iniezione intravitreale di antibiotici. Due approcci comuni per la somministrazione di antibiotici intravitreali:

1. Prima un campione di umor vitreo viene raccolto per la coltura (attraverso l'aspirazione di umor vitreo) e poi gli antibiotici vengono iniettati nel vitreo
2. Viene eseguita la vitrectomia (cioè la chirurgia oculare per rimuovere parte o tutto il vitreo infiammato dall'occhio come forma di controllo della fonte) e durante la procedura, l'antibiotico viene iniettato nel vitreo

Durata del trattamento antibiotico

Iniezione intravitreale **Dose singola**

- Se nessun miglioramento clinico dopo 48 ore, l'iniezione intravitreale può essere ripetuta.

Sistemico: Dipende dalla fonte della batteriemia

Endoftalmite batterica

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH Vancomicina 1 mg **INIEZIONE INTRAVITREALE**

IN ASSOCIAZIONE CON

WATCH Ceftazidina 2,25 mg **INIEZIONE INTRAVITREALE**

SE INFEZIONE ENDOGENA **AGGIUNGERE**

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE CON

WATCH Vancomicina 15-20 mg/kg q12h **EV**

BAMBINI

Endoftalmite

Infezione batterica dell'occhio

Definizione

- Infezione dei liquidi endoculari (umor acqueo e vitreo) e della retina
- Si verifica in genere a seguito di un trauma oculare penetrante, dopo un intervento chirurgico o come complicanza della cheratite
- Casi rari sono dovuti a batteriemia o fungemia da siti di infezione distanti (es. endocardite, ascesso epatico)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Occhio arrossato e dolorabile, visione offuscata e fotofobia
- Nei casi in cui i patogeni raggiungono l'occhio attraverso il flusso ematico da altri siti di infezione, possono essere presenti segni e sintomi di batteriemia/fungemia sebbene di solito si manifestino prima i sintomi oculari

Test microbiologici

- Microscopia e coltura di umor acqueo o vitreo aspirato
- Emocolture se sospetta fonte di infezione distante (endoftalmite endogena)

Altri test di laboratorio

Considerare test per rilevare disfunzione organica

Imaging

Di solito non necessario

Agenti patogeni più probabili

Esogena (maggioranza dei casi):

- **Batteri:**
  - Per lo più Stafilococchi coagulasi-negativi, meno frequentemente *Staphylococcus aureus*
  - *Streptococcus* spp.
  - *Klebsiella* spp. (più frequente in Asia)
  - *Bacillus cereus* (soprattutto in caso di trauma penetrante)
- **Funghi:**
  - Fusarium spp.
  - Aspergillus spp.

Endogena (rara):

- **Batteri:**
  - Per lo più Stafilococchi coagulasi-negativi, meno frequentemente *Staphylococcus aureus*
  - *Streptococcus* spp.
  - *Klebsiella* spp. (più frequente in Asia)
  - *Bacillus cereus* (soprattutto in caso di trauma penetrante)
- **Funghi:**
  - Principalmente *Candida albicans*

Trattamento

Considerazioni cliniche

- L'endoftalmite è un'emergenza oculare in quanto può potenzialmente portare a cecità
- Gli antibiotici sistemici (in combinazione con antibiotici intravitreali) devono essere considerati, data la gravità di questa condizione, specialmente quando l'invio a un oftalmologo non è possibile nell'immediato

La base del trattamento è l'iniezione intravitreale di antibiotici. Due approcci comuni per la somministrazione di antibiotici intravitreali:

1. Prima un campione di umor vitreo viene raccolto per la coltura (attraverso l'aspirazione di umor vitreo) e poi gli antibiotici vengono iniettati nel vitreo
2. Viene eseguita la vitrectomia (cioè la chirurgia oculare per rimuovere parte o tutto il vitreo infiammato dall'occhio come forma di controllo della fonte) e durante la procedura, l'antibiotico viene iniettato nel vitreo.

Durata del trattamento antibiotico

Iniezione intravitreale: **Dose singola**

- Se nessun miglioramento clinico dopo 48 ore, l'iniezione intravitreale può essere ripetuta

Sistemico: Dipende dalla fonte della batteriemia

Endoftalmite batterica

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH Vancomicina 1 mg **INIEZIONE INTRAVITREALE**

IN ASSOCIAZIONE CON

WATCH Ceftazidina 2,25 mg **INIEZIONE INTRAVITREALE**

SE INFEZIONE ENDOGENA **AGGIUNGERE**

WATCH Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE CON

WATCH Vancomicina **EV**
- Neonati: 15 mg/kg/dose q12h
- Bambini: 15 mg/kg/dose q8h

ADULTI

Cheratite

Infezione batterica dell'occhio

Definizione

Infezione della cornea (la copertura trasparente dell'occhio)

Agenti patogeni più probabili

Paesi Ad Alto Reddito:
• Batteri e virus sono le cause più comuni

Paesi a Reddito Medio e Basso:
• Predominanza di patogeni fungini (soprattutto in contesti rurali dove il trauma oculare da piante è un fattore di rischio comune)

Batteri:
• *Pseudomonas* spp. (soprattutto nei portatori di lenti a contatto)
• *Staphylococcus epidermidis*
• *Staphylococcus aureus*
• *Streptococcus pneumoniae*

Funghi:
• Soprattutto *Fusarium* spp.
• *Aspergillus* spp.

Virus:
• Riattivazione del virus dell'herpes simplex (soprattutto nei pazienti immunocompromessi)

Parassiti:
• Acanthamoeba (lenti a contatto)

Diagnosi

Manifestazione clinica

Spesso occhio dolorante, vista ridotta, aumento della lacrimazione, edema corneale, sensazione di corpo estraneo, difficoltà a mantenere aperto l'occhio interessato +/- secrezione oculare

Test microbiologici

• Microscopia e coltura di campioni corneali (es. raschiamento corneale o biopsia corneale)
• Test di amplificazione dell'acido nucleico per il virus dell'herpes simplex nei pazienti immunocompromessi

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario. Può essere considerato l'esame oculistico specialistico

Trattamento

Considerazioni cliniche

• La cheratite infettiva è un'emergenza oculare in quanto può potenzialmente portare a cecità con scarse prospettive di ripristino visivo

• I pazienti devono smettere di portare lenti a contatto fino a guarigione

• I colliri cicloplegici (ciclopentolato 1% o atropina 1%) possono essere utilizzati per comodità, per ridurre la fotofobia da spasmo ciliare e per ridurre la formazione di aderenze pupillari al cristallino

Durata del trattamento antibiotico

2 settimane
La durata è spesso personalizzata in base al miglioramento clinico

Cheratite batterica

WATCH

Ofloxacina 0,3% **COLLIRIO**
• 1 goccia ogni ora nell'occhio interessato q1h per 48 ore, poi q4h fino a guarigione

I colliri sono preferiti agli unguenti perché hanno una migliore penetrazione corneale

BAMBINI

Cheratite

Infezione batterica dell'occhio

Definizione

Infezione della cornea

Agenti patogeni più probabili

Paesi Ad Alto Reddito:

• Batteri e virus sono le cause più comuni

Paesi a Reddito Medio e Basso:

• Predominanza di patogeni fungini (soprattutto in contesti rurali dove il trauma oculare da piante è un fattore di rischio comune)

Batteri:

• *Pseudomonas* spp. (soprattutto nei portatori di lenti a contatto)
• *Staphylococcus epidermidis*
• *Staphylococcus aureus*
• *Streptococcus pneumoniae*

Funghi:

• Per lo più *Fusarium* spp.
• *Aspergillus* spp.

Virus:

• Riattivazione del virus dell'herpes simplex (soprattutto nei pazienti immunocompromessi)

Diagnosi

Manifestazione clinica

• Spesso occhio dolorante, vista ridotta, aumento della lacrimazione, edema corneale, sensazione di corpo estraneo, difficoltà a mantenere aperto l'occhio interessato +/- secrezione oculare
• La cheratite è rara nei bambini

Test microbiologici

• Microscopia e coltura di campioni corneali (es. raschiamento corneale o biopsia corneale)
• Test di amplificazione dell'acido nucleico per il virus dell'herpes simplex nei pazienti immunocompromessi

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario. Può essere considerato l'esame oculistico specialistico

Trattamento

Considerazioni cliniche

• La cheratite infettiva è un'emergenza oculare in quanto può potenzialmente portare a cecità con scarse prospettive di ripristino visivo
• I colliri cicloplegici (ciclopentolato 1% o atropina 1%) possono essere utilizzati per comodità, per ridurre la fotofobia da spasmo ciliare e per ridurre la formazione di aderenze pupillari al cristallino

Durata del trattamento antibiotico

2 settimane
La durata è spesso personalizzata in base al miglioramento clinico

Cheratite

WATCH

Ofloxacina 0,3% **COLLIRIO**
• 1 goccia ogni ora nell'occhio interessato q1h per 48 ore, poi q4h fino a guarigione

I colliri sono preferiti agli unguenti perché hanno una migliore penetrazione corneale

ADULTI

Cellulite periorbitale

Infezione batterica

Definizione

Infezione dei tessuti palpebrali sottocutanei anteriori al setto orbitale (il globo oculare e i tessuti all'interno dell'orbita ossea non sono coinvolti)

Importante: la maggior parte dei casi deriva da infezioni adiacenti (es. infezione della palpebra, sacco lacrimale, seni periorbitali, infezioni dentali) o a seguito di morsi o traumi palpebrali

Agenti patogeni più probabili

Batteri:
- *Staphylococcus aureus* (compresi ceppi MRSA)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- Anaerobi sospettati se vi è anamnesi di morso animale o umano o se è presente necrosi

Virus:
- Considerare un virus (es. virus dell'herpes simplex o virus varicella-zoster) se è presente un'eruzione cutanea vescicolare

Diagnosi

Manifestazione clinica

- In genere segni unilaterali di flogosi perioculare (es. palpebra arrossata, gonfia, calda e dolente) senza movimento oculare limitato o doloroso +/- febbre
- La vista è normale

Importante:
- Di solito è una patologia lieve rara negli adulti; le complicanze sono rare
- Importante diagnosi differenziale con cellulite orbitale (movimenti oculari limitati, protrusione dell'occhio e diminuzione della vista)

Test microbiologici

- Di solito non necessari
- Le colture sono difficili da ottenere e le emoculture, quando eseguite, sono di solito negative

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Considerare una TAC delle orbite e dei seni per valutare coinvolgimento orbitale e possibili complicanze (es. ascesso)

Trattamento

Considerazioni cliniche

La maggior parte dei casi può essere gestita in regime ambulatoriale con antibiotici orali, specialmente negli adulti senza segni di infezione grave

Durata del trattamento antibiotico

10-14 giorni (a seconda della gravità)

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg+125 mg q8h **ORALE** Oppure 1 g + 200 mg q8h **EV**

OPPURE

ACCESS Cefalexina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 500 mg q6h **ORALE** Oppure 2 g q6h **EV**

La cloxacillina ha uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto all'amoxicillina+acido clavulanico e alla cefalexina con una copertura limitata di batteri Gram-negativi del tratto respiratorio superiore che possono causare cellulite periorbitale. Pertanto, quando si sospetta questa infezione, amoxicillina + acido clavulanico o cefalexina sono le opzioni preferite

BAMBINI

Cellulite periorbitale

Infezione batterica dell'occhio

Definizione

Infezione dei tessuti palpebrali sottocutanei anteriori al setto orbitale (il globo oculare e i tessuti all'interno dell'orbita ossea non sono coinvolti)

Importante: la maggior parte dei casi deriva da infezioni adiacenti (es. infezione della palpebra, sacco lacrimale, seni periorbitali, infezioni dentali) o a seguito di morsi o traumi palpebrali

Agenti patogeni più probabili

Batteri:

- *Staphylococcus aureus* (compresi ceppi MRSA)
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- Anaerobi sospettati se vi è anamnesi di morso animale o umano o se è presente necrosi

Virus:

- Considerare un virus (es. virus dell'herpes simplex o virus varicella-zoster) se è presente un'eruzione cutanea vescicolare

Diagnosi

Manifestazione clinica

- In genere segni unilaterali di flogosi perioculare (es. palpebra arrossata, gonfia, calda e dolente) senza movimento oculare limitato o doloroso +/- febbre (≥ 38,0 °C)
- La vista è normale

Importante:

- Di solito è una patologia lieve, le complicanze sono rare
- È importante la diagnosi differenziale con **cellulite orbitale** (movimenti oculari limitati, protrusione dell'occhio e diminuzione della vista)

Test microbiologici

- Di solito non necessari
- Le colture sono difficili da ottenere e le emoculture, quando eseguite, sono di solito negative

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Considerare una TAC delle orbite e dei seni per valutare coinvolgimento orbitale e possibili complicanze (es. ascesso)

BAMBINI

Cellulite periorbitale

Trattamento

Considerazioni cliniche

La maggior parte dei casi può essere gestita in regime ambulatoriale con antibiotici orali, specialmente nei bambini >1 anno senza segni di infezione grave

Durata del trattamento antibiotico

10-14 giorni (a seconda della gravità)

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina+acido clavulanico
EV:
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h

ORALE: 80-90 mg/kg/die di amoxicillina
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

ACCESS

Cefalexina 25 mg/kg/dose q12h **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	125 mg q12h
6-<10 kg	250 mg q12h
10-<15 kg	375 mg q12h
15-<20 kg	500 mg q12h
20-<30 kg	625 mg q12h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

ACCESS

Cloxacillina **EV**
- Neonati: 25-50 mg/kg/dose q12h
- Bambini: 25 mg/kg/dose q6h
- **PER VIA ORALE:** 15 mg/kg/dose q6h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	62,5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥20 kg	500 mg q6h

La cloxacillina ha uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto all'amoxicillina+acido clavulanico e alla cefalexina con una copertura limitata di batteri Gram-negativi del tratto respiratorio superiore che possono causare cellulite periorbitale. Pertanto, quando si sospetta questa infezione, amoxicillina + acido clavulanico o cefalexina sono le opzioni preferite.

Fisiopatologia

Le infezioni oculari possono derivare da contaminazione esterna attraverso l'inoculazione diretta dell'agente patogeno nell'occhio/i (trasmissione esogena) o dalla diffusione dell'agente patogeno attraverso il flusso ematico da un sito di infezione distante (trasmissione endogena). La trasmissione esogena può verificarsi attraverso il contatto con le secrezioni infette (per lo più strofinando l'occhio/i con le mani contaminate), o come risultato di una lesione oculare penetrante, compresa la chirurgia oculare in cui potrebbero essere introdotti batteri dalla flora residente. L'uso di lenti a contatto e il contatto oculare con l'acqua (es. durante il nuoto) sono ulteriori fattori di rischio per la trasmissione esogena. Inoltre, alcune IST (es. infezioni gonococciche e clamidiche) possono essere trasmesse da madri infette al neonato durante il parto vaginale. La trasmissione endogena si verifica quando gli agenti patogeni sono diffusi attraverso il flusso ematico da altri siti di infezione (es. in caso di endocardite, IVU, ascessi addominali, meningite e cateterizzazione), principalmente in pazienti ad alto rischio, come i pazienti immunocompromessi e consumatori di stupefacenti per via parenterale.

Blefarite

Definizione

La blefarite è un'infezione del margine palpebrale. Può essere anteriore (meno comune della blefarite posteriore e caratterizzata da infiammazione alla base delle ciglia) o posteriore (più comune, caratterizzata da infiammazione della porzione interna della palpebra a livello delle ghiandole di Meibomio).

L'orzaiolo (crite) è una comune infezione batterica acuta di una o più ghiandole palpebrali.

Epidemiologia

La blefarite è una patologia cronica e la maggior parte dei casi non sono dovuti a infezioni ma a una disfunzione delle ghiandole sebacee nelle palpebre. Nella blefarite posteriore (la forma più comune), possono contribuire anche le infezioni croniche. I batteri che compongono la flora nella blefarite posteriore sono gli stessi che si trovano sulla cute ma presenti in numero maggiore *(82)*.

Agenti patogeni più probabili

Gli agenti patogeni causali più comuni della blefarite sono mostrati nella Tabella 10.1.

Tabella 10.1 - Patogeni più frequentemente associati alla blefarite (in ordine decrescente di frequenza)

Tipo di organismo	Patogeno
Batteri	*Staphylococcus aureus* *Staphylococcus* coagulasi-negativo
Acari	*Demodex folliculorum*[a] *Demodex brevis*[b]

Nota: la blefarite di solito non ha origine infettiva.
[a] *Demodex folliculorum* è stato identificato nel 30% dei pazienti con blefarite anteriore cronica, ma si riscontra con circa la stessa prevalenza anche nelle persone asintomatiche. Tuttavia, questo organismo è chiaramente un fattore che contribuisce in alcuni pazienti, come evidenziato dal miglioramento osservato in risposta alla terapia di eradicazione.
[b] *Demodex brevis* è stato associato alla blefarite posteriore.

Manifestazione clinica

I pazienti con blefarite presentano tipicamente palpebre infiammate, rosse, gonfie e pruriginose con croste alla base della palpebra e sulle ciglia per lo più al mattino. Di solito entrambi gli occhi sono colpiti e la maggior parte dei casi sono cronici.

La blefarite è più comune negli adulti che nei bambini, ma i bambini possono avere episodi gravi di blefarite anteriore e/o posteriore, spesso maggiormente caratterizzati da reperti clinici congiuntivali e corneali *(83,84)*.

La blefarite correlata all'infestazione da *Demodex* si presenta caratteristicamente con forfora cilindrica o "maniche" sulle ciglia *(85)*. I pazienti con orzaiolo di solito presentano una tumefazione dolorabile della/e palpebra/e con un ciglio al suo apice.

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

I test microbiologici di solito non sono necessari.

Altri test

I test di laboratorio (non microbiologici) di solito non sono utili.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

L'imaging di solito non è necessario.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico di solito non è necessario. Una buona igiene delle palpebre è il trattamento più importante e i casi di solito si risolvono senza ulteriori misure. Sono di aiuto impacchi caldi da 5 a 10 minuti da due a quattro volte al giorno, massaggio e lavaggio palpebrale e l'uso di lacrime artificiali senza conservanti da quattro a otto volte al giorno.

I pazienti con sintomi gravi o refrattari possono richiedere terapie aggiuntive, ma questo esula dall'ambito di questo capitolo.

Congiuntivite

Definizione

La congiuntivite è un'infezione della congiuntiva, la mucosa che copre la parte interna delle palpebre e la superficie esterna dell'occhio - la sclera.

Epidemiologia

La congiuntivite è l'infezione oculare più frequente e la maggior parte dei casi sono di origine virale sia nei bambini che negli adulti. Possono verificarsi casi batterici, anche se più raramente, soprattutto nei bambini. Le cause non infettive (soprattutto allergie ma talvolta anche sostanze irritanti tossiche) devono essere sempre considerate nella diagnosi differenziale *(86)*. La maggior parte dei casi di congiuntivite sono esogeni e l'infezione è per lo più acquisita toccando l'occhio con mani contaminate.

Agenti patogeni più probabili

Gli agenti patogeni più frequentemente associati alla congiuntivite *(86)* sono mostrati nella Tabella 10.2.

Tabella 10.2 - Patogeni più frequentemente associati alla congiuntivite (in ordine decrescente di frequenza)

Tipo di organismo	Patogeno
Virus	**La maggior parte dei casi infettivi sono di origine virale** Adenovirus (solitamente) Virus dell'herpes simplex (raramente) Virus varicella-zoster (raramente)
Batteri *(87)*	**Nei bambini** *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* **Negli adulti** *Staphylococcus aureus* **Considerare** *Chlamydia trachomatis* (sierotipi D-K) e *Neisseria gonorrhoeae* nel contesto di infezioni sessualmente trasmisse o nei neonati dopo il parto vaginale da madri infette. *Chlamydia trachomatis* (sierotipi A-C) può essere causa di tracoma. Il tracoma viene trattato in un capitolo a parte.

Manifestazione clinica

I pazienti con congiuntivite (compresi i casi di origine virale) di solito presentano un occhio arrossato, lacrimazione e prurito oculare. Spesso descrivono una sensazione di corpo estraneo nell'occhio senza dolore (se c'è dolore, questo di solito indica coinvolgimento corneale) e hanno una vista normale. Nei casi di infezione batterica, di solito è presente una densa secrezione purulenta dall'occhio. I pazienti possono far riferimento a tutte le secrezioni come pus; tuttavia, nella congiuntivite batterica, predomina la secrezione purulenta, mentre nella congiuntivite virale e allergica, i pazienti riportano una sensazione di bruciore e di corpo estraneo o prurito e l'occhio di solito presenta secrezione acquosa. Nella maggior parte dei casi, la congiuntivite è una patologia lieve autolimitante.

Una grave forma di congiuntivite è la congiuntivite batterica iperacuta che è principalmente causata da *Neisseria gonorrhoeae.* È caratterizzata da una grave secrezione purulenta e da una diminuzione della vista. Di solito sono presenti gonfiore palpebrale, dolore alla palpazione e adenopatia preauricolare *(86)*.

Nei neonati, la congiuntivite può essere causata da una serie di agenti patogeni. In generale, l'infezione gonococcica o stafilococcica può presentarsi precocemente con sintomi nei primi 5 giorni di vita, mentre l'infezione da Clamidia di solito si presenta più tardi (> 5 giorni dopo la nascita).

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Di solito non è richiesto alcun test a meno che non vi sia sospetto di *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*.

Altri test

I test di laboratorio (diversi da quelli microbiologici) di solito non sono utili.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

L'imaging di solito non è necessario.

Trattamento antibiotico

La maggior parte dei casi di congiuntivite infettiva sono autolimitanti, di origine virale e si risolvono senza trattamento in 7-10 giorni. Nei pazienti con tipica manifestazione di congiuntivite batterica (ossia occhio rosso con secrezione purulenta e visione normale), il trattamento antibiotico può essere considerato per ridurre la durata dei sintomi *(88)* in base alle preferenze del paziente. In questi casi, il trattamento antibiotico è di solito topico (collirio o unguento oculare) e prescritto empiricamente (Tabella 10.3) in base alla disponibilità locale. Il trattamento antibiotico sistemico è richiesto solo nei casi di infezioni sistemiche, ad esempio la congiuntivite nel contesto di una IST (Tabella 10.3). I colliri steroidei (da soli o in combinazione con colliri antibiotici) non sono generalmente necessari per il trattamento della congiuntivite; infatti, gli steroidi possono anche peggiorare la patologia se questa è causata da un'infezione da herpes virus o se c'è interessamento corneale.

Si deve considerare l'invio urgente del paziente da un oftalmologo, se disponibile, quando si sospetta una congiuntivite batterica iperacuta (per lo più causata da *Neisseria gonorrhoeae*) a causa del rischio di rapida progressione verso la perforazione corneale.

Tabella 10.3 - Trattamento antibiotico empirico per congiuntivite batterica

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Tipo di infezione oculare	Trattamento antibiotico	Durata totale del trattamento
Congiuntivite batterica (bambini e adulti)	**Gentamicina** (collirio): 0,3%, 1 goccia nell'occhio interessato ogni 6 ore **OPPURE** **Ofloxacina** (collirio): 0,3%, 1 goccia nell'occhio interessato ogni 6 ore **OPPURE** **Tetraciclina** (unguento oculare): 1%, 1 cm nell'occhio interessato, ogni 6 ore	5 giorni
Congiuntivite gonococcica (adulti, adolescenti)	**Ceftriaxone** (IM)[a]: 250 mg **E** **Azitromicina** (orale): 1 g	Dose singola
Congiuntivite gonococcica del neonato I sintomi di solito compaiono entro 5 giorni dalla nascita	**Ceftriaxone** (IM)[b]: 50 mg/kg	Dose singola
Congiuntivite da Clamidia del neonato I sintomi di solito compaiono > 5 giorni dopo la nascita	**Azitromicina** (orale)[c]: 20 mg/kg una volta al giorno La terapia topica da sola non è efficace.	3 giorni
Profilassi oculare (trattamento topico per la prevenzione dellacongiuntivite dei neonati sia gonococcica che da Clamidia)	**Eritromicina** (unguento oculare): 0,5% **OPPURE** **Tetraciclina** (unguento oculare): 1%	L'antibiotico deve essere applicato ad entrambi gli occhi subito dopo la nascita (dose singola)

IM: per via intramuscolare.
Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Si raccomanda di solito un trattamento concomitante con azitromicina per l'infezione da Clamidia.
[b] Il ceftriaxone non deve essere somministrato nei neonati che ricevono flebo contenenti calcio e deve essere evitato nei lattanti con iperbilirubinemia. La cefotaxima può essere utilizzata come alternativa. Le alternative al ceftriaxone indicate nelle linee guida OMS del 2016 ma non incluse nell'EMLc per questa indicazione sono kanamicina (IM) 25 mg/kg o spectinomicina (IM) 25 mg/kg*(89)*.
[c] Un'alternativa indicata nelle linee guida OMS del 2016 ma non inclusa nell'EML per questa indicazione è l'eritromicina (orale) 50 mg/kg al giorno divisa in quattro dosi per 14 giorni *(89)*.
[d] Le alternative indicate nelle linee guida OMS 2016 ma non incluse nell'EML per questa indicazione sono: povidone -iodio (soluzione a base acquosa; non utilizzare soluzioni a base di alcol) 2,5%; nitrato d'argento (soluzione) 1%; cloramfenicolo (unguento oculare) 1% *(89)*.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Endoftalmite

Definizione

L'endoftalmite è un'infezione della parte interna del globo oculare, in particolare dei liquidi endoculari.

Epidemiologia

L'endoftalmite ha principalmente una causa esogena e si verifica a seguito di un trauma oculare penetrante, dopo un intervento chirurgico o come complicanza della cheratite. I casi endogeni di endoftalmite sono rari ma possono verificarsi a causa di batteriemia o fungemia da siti distanti di infezione, il più delle volte endocardite e ascesso epatico a seconda del contesto *(90,91)*. L'iniezione di farmaci è un fattore di rischio comune nei pazienti con infezioni endogene. L'endoftalmite si riferisce all'infezione batterica o micotica all'interno dell'occhio, con coinvolgimento degli umori vitreo e/o acqueo. L'endoftalmite non è causata da virus o parassiti; le infezioni dovute a questi organismi sono incluse nel termine uveite *(92)*.

Agenti patogeni più probabili

La Tabella 10.4 mostra gli agenti patogeni causali più comuni associati all'endoftalmite.

Tabella 10.4 - Agenti patogeni più frequentemente associati all'endoftalmite

Tipo di endoftalmite	Patogeni causali più comuni (in ordine decrescente di frequenza)
Esogeni — maggioranza dei casi	**Batteri** ***Maggioranza dei casi*** Stafilococchi coagulasi-negativi ***Meno frequentemente*** *Staphylococcus aureus (93)* *Streptococcus* spp.[a] *Klebsiella* spp. (più frequente in Asia, spesso in concomitanza con ascesso epatico) *Bacillus cereus (soprattutto in caso di trauma penetrante)* **Funghi**[b] *Fusarium* spp. *Aspergillus* spp.
Endogeni — rari	**Batteri:** come sopra **Funghi**[c] Principalmente *Candida albicans*

[a] *Streptococcus viridans* si riscontra più frequentemente in caso di endoftalmite post-iniezione intravitreale rispetto all'endoftalmite post-cataratta *(94)*.
[b] Nelle regioni tropicali, l'endoftalmite micotica è spesso dovuta a muffe ed è di solito di origine esogena.
[c] Nei climi temperati, l'endoftalmite micotica è solitamente endogena e causata da *Candida* spp.

Manifestazione clinica

L'endoftalmite è di solito una patologia acuta e i pazienti presentano un occhio arrossato e dolorabile, visione offuscata e fotofobia. La maggior parte dei casi sono esogeni e in genere si verificano a seguito di chirurgia oculare (di solito entro pochi giorni o poche settimane) o trauma. In casi rari, l'endoftalmite può derivare dalla diffusione ematogena di agenti patogeni da siti distanti di infezione, come endocardite e ascesso epatico. In questi casi, possono esserci segni e sintomi di batteriemia, anche se nella maggior parte dei casi si verificano prima sintomi oculari.

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

I test microbiologici da considerare quando si sospetta l'endoftalmite sono mostrati nella Tabella 10.5.

Una cultura positiva dell'umor acqueo o vitreo in presenza di segni e sintomi compatibili può confermare la diagnosi.

Tabella 10.5 - Test microbiologici da considerare quando si sospetta endoftalmite come indicato nell'EML OMS *(6)*

Test diagnostici	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Microscopia (colorazione di Gram) e coltura di umor acqueo o vitreo aspirato	Morfologia microbica e rilevazione e identificazione di specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Per rilevare infezioni batteriche e micotiche del flusso ematico in pazienti con sospetta endoftalmite endogena	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco OMS dei test diagnostici essenziali.

Altri test

I test di laboratorio (non microbiologici) di solito non sono necessari.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

L'imaging di solito non è necessario.

Trattamento antibiotico

Questa patologia deve essere trattata da un oftalmologo, se disponibile. L'invio urgente del paziente da un oftalmologo deve essere preso in considerazione quando si sospetta endoftalmite perché si tratta di una patologia che può potenzialmente minacciare la vista del paziente.

Con l'endoftalmite batterica, la base del trattamento è l'iniezione intravitreale di antibiotici. Esistono due approcci comuni:

- prima un campione di umor vitreo viene raccolto per la coltura (attraverso l'aspirazione di umor vitreo) e poi gli antibiotici vengono iniettati nel vitreo
- viene eseguita la vitrectomia - cioè la chirurgia oculare per rimuovere parte o tutto il vitreo infiammato dall'occhio come forma di controllo della fonte - e durante la procedura l'antibiotico viene iniettato nel vitreo.

Gli antibiotici sistemici (in combinazione con antibiotici intravitreali) devono essere considerati, data la gravità di questa condizione, specialmente quando l'invio da un oftalmologo non è possibile nell'immediato (Tabella 10.6). In caso di infezioni endogene, devono sempre essere somministrati antibiotici sistemici. Tuttavia, le evidenze relative al loro beneficio aggiunto (es. sull'acuità visiva) rispetto al solo trattamento intravitreale sono ancora controverse. La capacità di raggiungere rapidamente adeguate concentrazioni di antibiotici nell'occhio varia a seconda dell'antibiotico *(95)*.

Vi sono evidenze limitate relative al beneficio del trattamento aggiuntivo con terapia steroidea intravitreale rispetto agli antibiotici da soli *(96)*.

Tabella 10.6 - Trattamento antibiotico empirico per l'endoftalmite batterica

Tipo di endoftalmite batterica	Trattamento antibiotico	Durata totale del trattamento
Esogeno	**Iniezione intravitreale** **Vancomicina** 1 mg **E** **Ceftazidima** 2,25 mg Gli antibiotici sistemici da soli non sono efficaci nel trattamento dell'endoftalmite batterica esogena. È ancora incerto se gli antibiotici sistemici forniscano qualche beneficio in questi casi come terapia aggiuntiva agli antibiotici intravitreali.	Antibiotici intravitreali: Dose singola. Se nessun miglioramento clinico dopo 48 ore, l'iniezione intravitreale può essere ripetuta.
Endogeno	**AGGIUNGERE** **Trattamento sistemico** *Adulti* **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Vancomicina** (EV): 15-20 mg/kg ogni 12 ore *Neonati e bambini* **Ceftriaxone** (EV): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **E** **Vancomicina** (EV): • Neonati: 15 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 15 mg/kg/dose ogni 8 ore	La durata degli antibiotici sistemici deve essere determinata dalla necessità di trattare la causa sottostante della batteriemia (ad esempio 6 settimane in molti casi di endocardite).

EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Cheratite

Definizione

La cheratite è un'infezione della cornea.

Epidemiologia

La cheratite è comune e il numero stimato di casi è superiore a 2 milioni all'anno *(97)*. Le aree più interessate (livello epidemico) sono in Asia meridionale, sud-orientale e orientale *(97)*, in particolare nelle zone rurali, nei maschi che svolgono lavori ad alto rischio, poiché il trauma oculare è il fattore di rischio predominante *(98)*. Nei paesi ad alto reddito, il numero di casi di cheratite è aumentato nel tempo, probabilmente a causa dell'aumento dell'uso delle lenti a contatto, che è attualmente il fattore di rischio più comune in questo contesto. La malattia è rara nei bambini, ma è anche più difficile da diagnosticare, soprattutto perché è più difficile ottenere un'anamnesi clinica e raccogliere un campione per i test microbiologici.

Agenti patogeni più probabili

Gli agenti patogeni più comuni che causano la cheratite *(97,98)* sono mostrati nella Tabella 10.7.

Tabella 10.7 - Patogeni più frequentemente associati alla cheratitea (in ordine decrescente di frequenza)

Tipo di organismo	Patogeno
Funghi	**Per lo più** *Fusarium* spp. *Aspergillus* spp.
Batteri	*Pseudomonas* spp. (lenti a contatto) *Staphylococcus epidermidis* *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae*
Virus	**Per lo più** Virus dell'herpes simplex (di solito tipo 1) Virus varicella zoster
Parassiti	*Acanthamoeba* (lenti a contatto)

[a] Batteri e virus sono le cause più comuni di cheratite nei paesi ad alto reddito, mentre i funghi predominano nei paesi a reddito medio e basso. Le variazioni globali dell'eziologia riflettono in gran parte i fattori di rischio basati sul paziente come la popolazione demografica, l'occupazione, l'uso di lenti a contatto, la concomitante malattia oculare e sistemica, nonché fattori ambientali come la posizione geografica, il clima e la virulenza degli agenti eziologici. Ad esempio, *Pseudomonas* spp. e *Acanthamoeba* spp. sono spesso associati all'uso di lenti a contatto e la cheratite micotica deve essere considerata dopo qualsiasi lesione corneale traumatica, in particolare da materia vegetale. Nella popolazione pediatrica, sembra esserci una maggiore incidenza di infezioni atipiche, dovute ad esempio ad *Acanthamoeba (97)*.

Manifestazione clinica

I pazienti con cheratite presentano generalmente con un occhio dolorante, diminuzione della vista, aumentata lacrimazione ed edema corneale. Spesso descrivono la sensazione di corpo estraneo negli occhi e hanno difficoltà a mantenere aperto l'occhio interessato. A seconda dell'agente patogeno causale si può riscontrare un essudato oculare. La maggior parte dei casi infettivi sono di origine batterica, anche se nei paesi a reddito medio e basso sono comuni le infezioni micotiche, ad esempio a causa di traumatismi da piante o sabbia o fango in contesti rurali *(97)*. Anche la riattivazione del virus dell'herpes simplex può essere causa di cheratite, specialmente nei pazienti con infezione da HIV o in pazienti con altre forme di immunosoppressione. L'esame oftalmologico con una lampada a fessura è in genere necessario per visualizzare la cornea e confermare la diagnosi: il bianco focale infiltrato nello stroma corneale con un difetto epiteliale e la perdita di tessuto sottostante rappresentano il segno determinante della cheratite.

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Una coltura positiva in presenza di segni e sintomi compatibili può confermare la diagnosi (Tabella 10.8).

Tabella 10.8 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta cheratite come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostici	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Microscopia (colorazione di Gram) e coltura di raschiamenti corneali o materiale di biopsia corneale	Morfologia microbica e rilevazione e identificazione di specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco OMS dei test diagnostici essenziali.
Nota: i test di amplificazione dell'acido nucleico (es. PCR) per l'eziologia virale (ad esempio il virus herpes simplex) possono essere considerati sulla base della manifestazione clinica e dei singoli fattori di rischio.

Altri test

I test di laboratorio (diversi da quelli microbiologici) di solito non sono utili.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

L'imaging di solito non è necessario. Può essere considerato l'esame oculistico specialistico.

Trattamento antibiotico

I pazienti devono smettere di portare lenti a contatto. Il trattamento antibiotico topico è indicato anche se manca il consenso sul trattamento più efficace (Tabella 10.9) *(99)*. I colliri cicloplegici (ciclopentolato 1% o atropina 1%) possono essere utilizzati per comodità, per ridurre la fotofobia da spasmo ciliare e la formazione di aderenze pupillari al cristallino.

Gli antibiotici orali possono essere presi in considerazione in casi selezionati (es. estensione sclerale o perforazione imminente) o in caso di infezione gonococcica. In presenza di cheratite virale, il trattamento antivirale topico e orale è di solito indicato (ma la gestione delle infezioni virali esula dallo scopo di questo capitolo).

Nota
La cheratite infettiva è un'emergenza oculare in quanto è una condizione che può potenzialmente portare a cecità, per la quale la prospettiva di recupero visivo è spesso scarsa.

Tabella 10.9 - Trattamento antibiotico empirico per la cheratite batterica

Trattamento antibiotico	Durata totale del trattamento
Bambini e adulti **Ofloxacina**[a] (collirio): 0,3%, 1 goccia nell'occhio interessato ogni ora per 48 ore poi ogni 4 ore fino a guarigione	2 settimane ma la durata è spesso personalizzata in base al miglioramento clinico.

[a] Un fluorochinolonico viene di solito somministrato a pazienti che portano lenti a contatto perché *Pseudomonas aeruginosa* è spesso l'agente patogeno causale. Per la maggior parte dei pazienti, il trattamento orario è indicato per le prime 24-48 ore. I colliri sono preferibili perché gli unguenti hanno scarsa penetrazione corneale. Tuttavia, gli unguenti possono essere utilizzati al momento di coricarsi per consentire al paziente di dormire tutta la notte, ma solo dopo una risposta positiva al trattamento intensivo iniziale con colliri.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Cellulite orbitale

Definizione

La cellulite orbitale è un'infezione che colpisce i tessuti oculari dietro il setto orbitale all'interno dell'orbita ossea (il tessuto adiposo e i muscoli oculari all'interno dell'orbita).

A causa della complessità di questa infezione, il suo trattamento non è affrontato nell'AWaRe book. Nella sezione successiva sono riportate informazioni di carattere generale.

Epidemiologia

La cellulite orbitale è più comune nei bambini e nella maggior parte dei casi rappresenta una complicanza della sinusite batterica.

Agenti patogeni più probabili

I patogeni causali più comuni della cellulite orbitale sono mostrati nella Tabella 10.10.

Tabella 10.10 - Patogeni più frequentemente associati alla cellulite orbitale (in ordine decrescente di frequenza)

Tipo di organismo	Patogeno
Batteri	**Negli adulti** *Staphylococcus aureus* *Streptococcus* spp. *Bacteroides* spp. **Nei bambini** *Haemophilus influenzae* (raro nei bambini vaccinati *(100)*) **A seguito di trauma oculare** *Pseudomonas aeruginosa* *Escherichia coli* **A seguito di un ascesso dentale** Infezione polimicrobica (compresi gli anaerobi)
Funghi[a]	**Principalmente in pazienti immunocompromessi, es. con diabete, in chemioterapia e con infezione da HIV** Zygomycetes (es. *Mucor*) *Aspergillus* spp.

[a] Le infezioni micotiche sono rare, ma devono essere considerate nei pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti con diabete scarsamente controllato.

Manifestazione clinica

I pazienti con cellulite orbitale in genere presentano segni locali unilaterali di flogosi intorno all'occhio interessato. Le palpebre sono di solito gonfie, arrossate, calde e dolorabili. A volte è presente febbre (> 38,0 °C). Questi reperti sono presenti anche nei casi di cellulite periorbitale (o presettale) (vedi sezione successiva); tuttavia, oltre a questi sintomi, i pazienti con cellulite orbitale presentano una ridotta mobilità extraoculare con dolore al tentativo di movimento oculare, chemosi congiuntivale (cioè gonfiore) e iperemia (ossia arrossamento) come segni critici. Di solito questa condizione è accompagnata da protrusione dell'occhio (cioè proptosi) e può essere presente calo della vista *(101)*. Nei casi gravi possono essere presenti segni di neuropatia ottica (ad esempio difetto pupillare afferente e discromatopsia). Nei casi trascurati, la cellulite orbitale può portare a trombosi sinusale cavernosa, ascesso cerebrale e persino a morte.

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Le emocolture e le colture di campioni possono essere prese in considerazione (Tabella 10.11).

Tabella 10.11 - Test microbiologici da considerare quando si sospetta cellulite orbitale, come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostici	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Microscopia (colorazione di Gram), coltura e test di sensibilità antimicrobica di materiale ascessuale	Morfologia microbica e rilevazione e identificazione di specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Per rilevare infezioni batteriche e micotiche del flusso ematico	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco OMS dei test diagnostici essenziali.

Altri test

I test di laboratorio (diversi da quelli microbiologici) di solito non sono utili.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

Se disponibile, è necessaria una TC delle orbite e dei seni (visioni assiali, coronali e parasagittali, con contrasto, se possibile). La TC serve a valutare la presenza o l'assenza di coinvolgimento orbitale quando la diagnosi è incerta e la presenza di possibili complicanze, ad esempio ascesso subperiosteale o orbitale, trombosi sinusale cavernosa ed estensione intracranica.

Trattamento antibiotico

Nota
Nell'AWaRe book vengono fornite informazioni generali ma non il trattamento.

I pazienti con cellulite orbitale devono essere ricoverati in ospedale e occorre consultare un infettivologo e un otorinolaringoiatra. La maggior parte dei pazienti con cellulite orbitale semplice può essere trattata solo con antibiotici *(102,103)*.

La chirurgia per il controllo della fonte (ad esempio il drenaggio delle raccolte purulente) può essere necessaria in casi gravi e complicati (ad esempio nei casi di ascesso) in combinazione con il trattamento antibiotico sistemico *(104,105)*. La chirurgia è quasi sempre indicata nei pazienti con estensione intracranica dell'infezione.

Cellulite periorbitale (o presettale)

Definizione

La cellulite periorbitale (o presettale) è un'infezione dei tessuti palpebrali sottocutanei anteriori al setto orbitale; in questo caso, il globo oculare e i tessuti all'interno dell'orbita ossea non sono coinvolti.

Epidemiologia

Di solito è una patologia lieve che colpisce più comunemente i bambini. La maggior parte dei casi sono esogeni e derivano da infezioni adiacenti (orzaiolo, dacriocistite, infezione dei seni periorbitali, infezione dentale grave) o a seguito di punture di animali e insetti o traumi della palpebra. La cellulite periorbitale (o presettale) è molto più comune della cellulite orbitale *(106)*.

I patogeni più comuni associati alla cellulite periorbitale (o presettale) sono mostrati nella Tabella 10.12.

Tabella 10.12 - Patogeni più frequentemente associati alla cellulite periorbitale (o presettale) (in ordine decrescente di frequenza)

Tipo di organismo	Patogeno
Batteri	*Staphylococcus aureus* (compresi MRSA) *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* (raro nei bambini vaccinati *(100)*) *Moraxella catarrhalis* Anaerobi (sospettati se vi è anamnesi di morso animale o umano o se è presente necrosi)
Virus	Se l'infezione è associata a un rash cutaneo vescicolare, sospettare: Virus dell'herpes simplex Virus varicella-zoster

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

Manifestazione clinica

È molto importante distinguere la cellulite periorbitale (o presettale) da quella orbitale. I pazienti con cellulite periorbitale (o presettale) tipicamente presentano segni unilaterali locali di infiammazione intorno all'occhio interessato, ma non hanno movimenti oculari ristretti o dolorosi, come accade in caso di cellulite orbitale. Le palpebre sono generalmente gonfie, arrossate, calde e dolenti e talvolta è presente febbre (> 38,0°C). Nei casi più gravi, può verificarsi anche chemosi (gonfiore) congiuntivale. La vista è normale, mentre in caso di cellulite orbitale può essere presente calo della vista *(101)*. Nella cellulite periorbitale (o presettale), le complicanze gravi sono rare *(107)*.

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Di solito non è richiesto alcun test. Le colture sono difficili da ottenere e le emoculture, quando eseguite, sono di solito negative.

Altri test

I test di laboratorio (diversi da quelli microbiologici) di solito non sono utili.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

Si può considerare una TC delle orbite e dei seni (visioni assiali, coronali e parasagittali, con contrasto, se possibile). La TC serve a valutare la presenza o l'assenza di coinvolgimento orbitale quando la diagnosi è incerta e la presenza di possibili complicanze, ad esempio ascesso subperiosteale o orbitale, trombosi sinusale cavernosa ed estensione intracranica.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico sistemico è indicato ed è di solito somministrato empiricamente sulla base dei più probabili patogeni causali perché le colture sono difficili da ottenere e le colture ematiche quando eseguite sono generalmente negative (tabella 10.13). Il trattamento empirico degli MRSA può essere preso in considerazione in alcuni casi sulla base di fattori di rischio individuali (ad esempio la colonizzazione nota di MRSA) e sulla prevalenza locale di MRSA acquisita in comunità. In questi casi, la letteratura suggerisce l'uso di clindamicina o sulfametossazolo+trimetoprim; tuttavia, nessuna raccomandazione formale può essere fatta nell'AWaRe book poiché queste opzioni non sono attualmente elencate nell'EML e EMLc per questa indicazione.

La maggior parte dei casi di cellulite periorbitale (o presettale) può essere gestita con un trattamento antibiotico orale; tuttavia, nei pazienti gravemente malati o nei bambini molto piccoli, può essere preso in considerazione il trattamento per via endovenosa *(105)*.

Adulti e bambini di età superiore a 1 anno con cellulite periorbitale (o presettale) lieve e nessun segno di tossicità sistemica possono generalmente essere trattati come pazienti ambulatoriali con antibiotici per via orale, a condizione che sia possibile garantire un attento follow-up.

I bambini di età inferiore a 1 anno, i pazienti che non sono in grado di collaborare per effettuare un esame, che sono gravemente malati o in caso di miglioramento evidente o peggioramento dopo 24-48 ore di antibiotici per via orale, dovrebbero essere ricoverati in ospedale e gestiti secondo le raccomandazioni per la cellulite orbitale.

Tabella 10.13 - Trattamento antibiotico empirico per la cellulite periorbitale (o presettale)[a]

Importante

Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Nota

La cloxacillina ha uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto all'amoxicillina+acido clavulanico e alla cefalexina con una copertura limitata di batteri Gram-negativi delle vie aeree superiori che possono causare cellulite periorbitale (o presettale) (es. *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*). Pertanto, quando si sospetta questa infezione, amoxicillina+acido clavulanico o cefalexina sono le opzioni preferite.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina+acido clavulanico EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 500 mg + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cloxacillina**[b] EV: 2 g ogni 6 ore Orale: 500 mg ogni 6 ore	**Amoxicillina+acidoclavulanico**[c]: EV: Prima settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore Dopo la prima settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Orale: 80–90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 125 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 250 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 375 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 500 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 625 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE**	10-14 giorni (a seconda della gravità)

	Cloxacillina[c] EV: • Neonati: 25–50 mg/kg/dose, ogni 12 ore • Bambini: 25 mg/kg/dose, ogni 6 ore Orale: 15 mg/kg/dose ogni 6 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore

EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Si noti che queste raccomandazioni specifiche non sono incluse nell'EML e nell'EMLc *(8,9)*. Le opzioni presentate si basano sulle raccomandazioni relative alle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli.
[b] Se la cloxacillina non è disponibile, può essere usata qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV. Per somministrazione locale; dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale.
[c] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Uveite infettiva

Definizione

L'uveite è un'infezione dell'uvea, che è composta da:

- iride — la parte colorata dell'occhio a forma di anello posta dietro la cornea
- corpo ciliare — la parte che si estende intorno all'iride, ha una componente muscolare e produce l'umor acqueo e che mantiene la pressione endoculare
- coroide — uno strato vascolare.

Epidemiologia

L'uveite infettiva può essere causata da un gran numero di agenti patogeni e la maggior parte dei casi sono associati a infezioni sistemiche, ma può anche verificarsi come una condizione isolata. Pertanto, l'epidemiologia dipende dall'infezione sottostante. In generale, alcuni fattori possono aumentare il rischio di infezioni specifiche, ad esempio il citomegalovirus è principalmente associato all'uveite in pazienti immunocompromessi.

Agenti patogeni più probabili

La tabella 10.14 mostra gli agenti patogeni causali più comuni dell'uveite.

Tabella 10.14 - Patogeni più frequentemente associati all'uveite[a] (in ordine alfabetico)

Tipo di organismo	Patogeno
Batteri	*Bartonella henselae* (con malattia dei graffi di gatto) *Mycobacterium tuberculosis*[b] *Treponema pallidum* (con neurosifilide)
Parassiti	*Toxoplasma gondii*
Virus	Cytomegalovirus Virus dell'herpes simplex Virus varicella-zoster

[a] Di solito nell'ambito di patologie sistemiche infettive o autoimmuni o infiammatorie. Pertanto, considerare i singoli fattori di rischio e la presentazione per identificare l'agente patogeno causale più probabile.
[b] La tubercolosi oculare di solito deriva dalla diffusione ematogena dell'infezione da siti polmonari o extrapolmonari.

Manifestazione clinica

I sintomi dell'uveite sono non specifici e dipendono dalla porzione del tratto uveale che è coinvolta. I risultati differiscono anche a seconda della localizzazione e il calo visivo può verificarsi con la localizzazione anteriore, intermedia o posteriore. L'uveite anteriore è circa quattro volte più comune dell'uveite posteriore *(108)*. I pazienti con uveite di solito presentano un occhio arrossato dolorante e un calo della vista. Le forme infettive di uveite sono per lo più di origine virale (es. virus herpes simplex, citomegalovirus) o possono verificarsi come riattivazione della toxoplasmosi.

Quando si sospetta uveite, i pazienti devono essere visitati da un oftalmologo, se disponibile, perché le patologie potenzialmente associate all'uveite sono numerose e perché in alcuni casi l'uveite può portare a cecità.

Esami di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

La necessità di test microbiologici dipende dal tipo di infezione oculare sospettata (vedere Tabella 10.15 per i test da prendere in considerazione).

Tabella 10.15 - Test microbiologici da considerare quando si sospetta uveite come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostici	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Microscopia (colorazione di Gram) e coltura[a]	Morfologia microbica e rilevamento e identificazione di specie batteriche per la selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
Nota. I test di amplificazione dell'acido nucleico (es. PCR) per l'eziologia virale (ad esempio il virus herpes simplex) possono essere considerati sulla base della manifestazione clinica e dei singoli fattori di rischio.
[a] A seconda del tipo di infezione: tamponi congiuntivali, raschiamento corneale o biopsia corneale e aspirato di umor acqueo o vitreo.

Altri test

I test di laboratorio (diversi da quelli microbiologici) di solito non sono utili.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

L'esame oculistico specialistico può essere considerato a seconda del tipo di infezione.

Trattamento antibiotico

Nota
Nell'AWaRe book vengono fornite informazioni generali ma non il trattamento.

Il trattamento dell'uveite dipende dall'eziologia (comprese le cause non infettive), dalla posizione e dalla gravità clinica. A causa delle numerose patologie associate all'uveite, una revisione delle opzioni di trattamento esula dallo scopo di questo capitolo.

11. Tracoma

Messaggi chiave

- Il tracoma è una patologia oculare causata da sierotipi specifici (da A a C) del batterio *Chlamydia trachomatis.*
- Infezioni ripetute nel corso degli anni possono portare a danni corneali permanenti e cecità.
- Il trattamento dipende dallo stadio della malattia. Può richiedere un intervento chirurgico agli occhi per prevenire la cecità, se si è già verificato un danno corneale.
- I programmi di somministrazione di antibiotici di massa nelle aree endemiche mirano a ridurre il serbatoio di *Chlamydia trachomatis.*

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Trachoma – fact sheet *(109)*.
- Risoluzione WHA51.11. Global elimination of blinding trachoma, 1998 *(110)*.
- The simplified trachoma grading system, amended, 2020 *(111)*.
- Trachoma control: a guide for programme managers, 2006 *(112)*.

Definizione

Il tracoma è una patologia oculare causata da sierotipi specifici (da A a C) del batterio *Chlamydia trachomatis* (altri sierotipi causano malattie urogenitali, vedere il capitolo sulle infezioni sessualmente trasmesse - infezioni urogenitali da Chlamydia). La trichiasi è la conseguenza clinica avanzata del tracoma caratterizzata dall'introflessione delle ciglia che porta nel tempo a danni corneali permanenti. La trichiasi è una patologia pericolosa per la vista che richiede un trattamento chirurgico.

ADULTI

Tracoma

Definizione

Patologia oculare causata da sierotipi specifici (A, B e C) del batterio *Chlamydia trachomatis* (altri sierotipi causano malattie urogenitali, vedere il capitolo "Infezioni sessualmente trasmesse — infezioni urogenitali da Chlamydia")

Patogeno

- *Chlamydia trachomatis*, un batterio intracellulare obbligato Gram-negativo
- I ceppi associati al tracoma sono i sierotipi A, B, Ba e C

Diagnosi

Manifestazione clinica

Acuto:
• Di solito segni e sintomi di congiuntivite con arrossamento dell'occhio, fastidio agli occhi, essudato mucopurulento e fotosensibilità
• Raro negli adulti

Avanzato:
• Cicatrici congiuntivali, segni di infiammazione congiuntivale cronica e ciglia introflesse
• Per lo più riscontrato negli adulti a causa di infezioni recidivate nel tempo

L'OMS ha un sistema di classificazione del tracoma utilizzato nelle valutazioni sul campo per valutare l'entità della malattia durante l'esame medico (Riferimento: Solomon AW et al. The simplified trachoma grading system, amended. Bull World Health Organ. 2020;98(10):698-705)

Test microbiologici

- Di solito non necessari
- Analisi di un campione congiuntivale (test di coltura o di amplificazione dell'acido nucleico per Chlamydia trachomatis) per decidere se interrompere o continuare il trattamento antibiotico a livello di popolazione

Altri test di laboratorio

Imaging

Di solito non necessario

Trattamento

Considerazioni cliniche

• Il trattamento antibiotico viene spesso somministrato come parte di programmi di somministrazione massiva di farmaci nelle aree endemiche, per ridurre il serbatoio di *Chlamydia trachomatis.*

• Se si è già verificato danno corneale dovuto all'introflessione delle ciglia, è necessario un intervento chirurgico per correggere la rotazione palpebrale e prevenire la cecità

• Infezioni ripetute nel corso degli anni possono portare a danni corneali permanenti e cecità

Importante: maggiore educazione sulle misure igieniche personali e comunitarie
- L'infezione si diffonde attraverso le mani attraverso il contatto diretto con persone o oggetti contaminati
- Le mosche inoltre possono trasportare secrezioni contaminate oculari/nasali a persone non infette
- I fattori di rischio del tracoma includono la vita in condizioni sovraffollate e scarse condizioni igienico-sanitarie, e la maggior parte delle trasmissioni avviene in ambito familiare

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento è variabile, pertanto fare riferimento alla sezione antibiotici per la durata del trattamento

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH
Azitromicina 20 mg/kg (max 1 g) **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

Somministrato una volta all'anno per 3 anni nell'ambito di programmi di somministrazione di massa di farmaci

Trattamento topico

WATCH
Azitromicina 1,5% **COLLIRIO**
• 1 goccia in entrambi gli occhi q12h

OPPURE

ACCESS
Tetraciclina 1% **UNGUENTO OCULARE**
• 1 cm in entrambi gli occhi q12h
Durata del trattamento 6 settimane

Il trattamento topico è usato in aree in cui l'azitromicina orale non è prontamente disponibile. L'azitromicina topica può essere efficace quanto l'azitromicina orale

BAMBINI

Tracoma

Definizione

Patologia oculare causata da sierotipi specifici (A, B e C) del batterio *Chlamydia trachomatis*

Patogeno

- *Chlamydia trachomatis*, un batterio intracellulare obbligato Gram-negativo
- I ceppi associati al tracoma sono i sierotipi A, B, Ba e C

Diagnosi

Manifestazione clinica

Acuto:
• Di solito segni e sintomi di congiuntivite con arrossamento dell'occhio, fastidio agli occhi, essudato mucopurulento e fotosensibilità
• Più comune nei bambini che vivono in aree endemiche

Avanzato:
• Cicatrici congiuntivali, segni di infiammazione congiuntivale cronica e ciglia introflesse
• Per lo più riscontrato negli adulti a causa di infezioni recidivate nel tempo

L'OMS ha un sistema di classificazione del tracoma utilizzato nelle valutazioni sul campo per valutare l'entità della malattia durante l'esame medico (Riferimento: Solomon AW et al. The simplified trachoma grading system, amended. Bull World Health Organ. 2020;98(10):698-705)

Test microbiologi

• Di solito non necessari

• Analisi di un campione congiuntivale (test di coltura o di amplificazione dell'acido nucleico per *Chlamydia trachomatis*) per decidere se interrompere o continuare il trattamento antibiotico a livello di popolazione

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario

Trattamento

Considerazioni cliniche

• Il trattamento antibiotico viene spesso somministrato come parte di programmi di somministrazione massiva di farmaci nelle aree endemiche, per ridurre il serbatoio di *Chlamydia trachomatis.*

• Se si è già verificato danno corneale dovuto all'introflessione delle ciglia, è necessario un intervento chirurgico per correggere la rotazione palpebrale e prevenire la cecità

• Infezioni ripetute nel corso degli anni possono portare a danni corneali permanenti e cecità

Importante: Maggiore educazione sulle misure igieniche personali e comunitarie
• L'infezione si diffonde attraverso le mani attraverso il contatto diretto con persone o oggetti contaminati
• Le mosche inoltre possono trasportare secrezioni contaminate oculari/nasali a persone non infette
• I fattori di rischio del tracoma includono la vita in condizioni sovraffollate e scarse condizioni igienico-sanitarie, e la maggior parte delle trasmissioni avviene in ambito familiare

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento è variabile, pertanto fare riferimento alla sezione antibiotici per la durata del trattamento

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH
Azitromicina 20 mg/kg (max 500 mg) **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

Somministrato una volta all'anno per 3 anni nell'ambito di programmi di somministrazione di massa di farmaci

Trattamento topico

WATCH
Azitromicina 1,5% **COLLIRIO**
• 1 goccia in entrambi gli occhi q12h
Durata del trattamento 3giorni

OPPURE

ACCESS
Tetraciclina 1% **UNGUENTO OCULARE**
• 1 cm in entrambi gli occhi q12h
Durata del trattamento 6 settimane

Il trattamento topico è usato in aree in cui l'azitromicina orale non è prontamente disponibile. L'azitromicina topica può essere efficace quanto l'azitromicina orale

Agenti patogeni più probabili

Il tracoma è causato da *Chlamydia trachomatis*, un batterio intracellulare obbligato Gram-negativo. Ci sono diversi ceppi di *Chlamydia trachomatis*, alcuni associati al tracoma e alcuni associati a malattie urogenitali sessualmente trasmisse. I ceppi associati al tracoma sono i sierotipi A, B, Ba e C.

Fisiopatologia

L'infezione da *Chlamydia trachomatis* si diffonde attraverso le mani attraverso il contatto diretto con persone o oggetti contaminati. Anche le mosche possono diffondere l'infezione trasportando secrezioni contaminate oculari e/o del naso da persone infette a persone non infette. L'infiammazione cronica della congiuntiva causata da infezioni recidivate nel corso degli anni può causare introflessione delle ciglia con potenziali danni corneali permanenti a causa di formazione di cicatrici sulla cornea. Questo potenzialmente può compromettere la visione e portare a cecità *(113)*.

Epidemiologia

Il tracoma è la principale causa di cecità infettiva nel mondo ed è responsabile di circa l'1% dei casi di cecità. Secondo le più recenti stime dell'OMS, più di 137 milioni di persone in tutto il mondo vivono con il tracoma *(109)*. L'infezione è un problema di salute pubblica in oltre 40 paesi, la maggior parte dei quali si trovano in Africa *(109)*.

I fattori di rischio del tracoma includono la vita in condizioni sovraffollate e scarse condizioni igienico-sanitarie, e la maggior parte della trasmissione avviene all'interno delle famiglie. La malattia attiva (cioè congiuntivite) è più comune nei bambini piccoli che vivono in aree endemiche. I bambini di età inferiore ai 10 anni e quelli con tracoma infiammatorio intenso rappresentano la principale fonte di infezione da *Chlamydia trachomatis* oculare nelle comunità endemiche *(114)*. Le cicatrici corneali sono per lo più osservate negli adulti perché le infezioni ripetute nel tempo devono verificarsi prima che venga stabilito un danno corneale permanente. Gli individui con cicatrici corneali sono ad aumentato rischio di cecità.

Nel 1993, l'OMS ha adottato la strategia SAFE per l'eliminazione del tracoma:

- **S**urgery (chirurgia) per il trattamento di malattie avanzate,
- **A**ntibiotici per eliminare l'infezione,
- **F**acial cleanliness (pulizia facciale) e
- **E**nvironmental improvement (miglioramento ambientale) per ridurre la trasmissione.

Nel 1996, l'OMS ha istituito l'alleanza per l'eliminazione globale del tracoma, il cui obiettivo era quello di eliminare il tracoma come problema di salute pubblica entro il 2020 (Box 11.1).Inoltre, nel 1998, l'Assemblea mondiale della sanità ha adottato una risoluzione sul tracoma per esortare gli Stati membri dell'OMS ad attuare misure miranti all'eradicazione del tracoma*(110)*. A partire da luglio 2020, 13 paesi su 30 che stanno attuando la strategia SAFE hanno raggiunto gli obiettivi di eradicazione dell'OMS. Come parte della strategia di eliminazione, i dati riferiti all'OMS per il 2019 indicano che circa 92000 persone hanno subito un intervento chirurgico correttivo per la trichiasi e 95 milioni di persone hanno ricevuto un trattamento antibiotico, ovvero il 57% delle persone che necessitavano di antibiotici per il tracoma ha ricevuto il trattamento antibiotico *(109)*.

Box 11.1. Definizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità relative al tracoma

L'OMS definisce il tracoma come un problema di salute pubblica quando:

- la prevalenza del tracoma follicolare nei bambini di età compresa tra 1 e 9 anni è ≥ 10 % (vedere la sezione relativa alla manifestazione clinica per la classificazione del tracoma), o
- la prevalenza della trichiasi tracomatosa nelle persone di età ≥ 15 anni è pari ad almeno l'1%.

I criteri dell'OMS per definire l'eliminazione del tracoma come problema di salute pubblica sono *(115)*:

- prevalenza di tracoma follicolare nei bambini di età compresa tra 1 e 9 anni è < 5% o
- prevalenza della trichiasi tracomatosa nelle persone di età ≥ 15 anni è < 0,2 % e
- ci sono evidenze che il sistema sanitario può identificare e gestire i casi di trichiasi tracomatosa.

Manifestazione clinica

La diagnosi di tracoma si basa su segni clinici. Il tracoma si presenta come una malattia attiva (cioè congiuntivite) con sintomi come arrossamento dell'occhio, fastidio agli occhi, essudato mucopurulento e fotosensibilità.

L'altra presentazione è la malattia avanzata con presenza d cicatrici congiuntivali, segni di infiammazione congiuntivale cronica e ciglia introflesse.

Il sistema OMS di classificazione del tracoma è utilizzato nelle valutazioni sul campo per definire l'entità della malattia durante l'esame *(111)*.

Il sistema di classificazione comprende:

- Infiammazione tracomatosa, follicolare — cinque o più follicoli > 0,5 mm su una determinata area della congiuntiva tarsale superiore
- Infiammazione tracomatosa, intensa — ipertrofia papillare e ispessimento infiammatorio della congiuntiva tarsale superiore che oscura più della metà dei vasi tarsali profondi
- Cicatrici congiuntivali tracomatose — cicatrici grossolanamente visibili sulla congiuntiva tarsale
- Trichiasi tracomatosa — almeno una ciglia incarnita che tocca il globo dell'occhio o evidenza di epilazione (rimozione delle ciglia)
- Opacità corneale — opacità corneale che offusca parte del margine della pupilla.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

La diagnosi di tracoma è per lo più clinica e i test microbiologici non vengono eseguiti di routine. Tuttavia, tali test possono essere considerati (Tabella 11.1) per decidere se interrompere o continuare il trattamento antibiotico a livello di popolazione, ad esempio su un sottogruppo selezionato di persone *(113)*.

Tabella 11.1 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetto tracoma come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostici	Scopo del test	Contesto in cui il test dovrebbe essere disponibile
Test qualitativo per *Chlamydia trachomatis* (test di amplificazione dell'acido nucleico)[a]	Per diagnosticare l'infezione da clamidia	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia (colorazione di Gram) e coltura[a]	Fase iniziale per rilevare e identificare le specie batteriche ai fini della selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Potenziali campioni: tamponi congiuntivali.

Altri test

Quando si sospetta il tracoma in base ai segni clinici e all'epidemiologia della comunità, di solito non sono necessari test di laboratorio.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

Quando si sospetta il tracoma, l'imaging di solito non è necessario.

Trattamento antibiotico

Il trattamento appropriato del tracoma dipende dallo stadio della malattia.

Se la trichiasi si è già sviluppata, è necessario un intervento chirurgico per prevenire la cecità fermando l'erosione della cornea da parte delle ciglia *(112,116)*.

Il trattamento antibiotico è generalmente somministrato per trattare l'infezione da C*hlamydia trachomatis* con una maggiore educazione sulle misure igieniche personali e comunitarie. Di solito, il trattamento antibiotico viene somministrato una volta all'anno per almeno 3 anni come parte di un programma di somministrazione di antibiotici di massa nelle aree endemiche per ridurre il serbatoio di *Chlamydia trachomatis* (Tabella 11.2) *(112)*.

Tabella 11.2. Trattamento antibiotico empirico per il tracoma

Adulti e bambini	Durata totale del trattamento
Azitromicina (orale): 20 mg/kg (max 1 g (adulti); 500 mg (bambini))	Dose singola (azitromicina)
OPPURE **Azitromicina** (collirio)[a]: 1,5%, 1 goccia in entrambi gli occhi ogni 12 ore	3 giorni (trattamento topico con azitromicina)
OPPURE **Tetraciclina** (unguento oculare): 1 % 1 cm in entrambi gli occhi ogni 12 ore Il trattamento topico è usato in aree in cui l'azitromicina orale non è prontamente disponibile.	6 settimane (trattamento topico con tetraciclina)

Nota: il trattamento antibiotico viene somministrato per lo più una volta all'anno per almeno 3 anni nell'ambito dei programmi di somministrazione di massa nelle aree endemiche.
[a] Un collirio a base di azitromicina può essere efficace quanto l'azitromicina orale *(117)*.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Per la prevenzione del tracoma, fare riferimento alla sezione epidemiologia in cui viene descritta la strategia WHO SAFE.

12. Polmonite acquisita in comunità - lieve

Messaggi chiave

- Decidere rapidamente se il paziente ha una polmonite lieve acquisita in comunità (PAC), che può essere gestita in contesto di assistenza sanitaria di base mediante trattamento antibiotico orale, o PAC grave, che presenta un rischio di mortalità a breve termine più elevato e richiede il ricovero ospedaliero. I punteggi possono aiutare nella distinzione.
- La resistenza ai beta-lattamici clinicamente rilevante in *Streptococcus pneumoniae* (la principale causa batterica della PAC) è rara nella maggior parte dei paesi e le penicilline del gruppo Access orale (amoxicillina, fenossimetilpenicillina) rimangono di prima scelta per i casi lievi e moderati della PAC.
- I test di laboratorio di solito non sono necessari in casi lievi.
- La durata della terapia può essere limitata a 5 giorni nella maggior parte dei casi (3 giorni nei bambini in aree a bassa prevalenza del virus dell'immunodeficienza umana (HIV)).

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.
- Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries *(118)*.
- Coronavirus disease (COVID-19) pandemic *(32)*.
- Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance, 23 November 2021 *(33).*
- Therapeutics and COVID-19: living guideline, 16 September 2022 *(34).*
- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper –February 2019 *(35)*.
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper - July 2013: Introduction *(36)*.
- Vaccines against influenza WHO position paper - May 2022 *(37)*.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment *(119)*.

Definizione

La polmonite acquisita in comunità (PAC) è una malattia acuta che colpisce i polmoni causata da agenti patogeni (più spesso batteri e virus). Si presenta generalmente con febbre, tosse, espettorato (negli adulti), respirazione rapida e difficile con infiltrato polmonare nuovo o in peggioramento all'imaging del torace.

ADULTI

Polmonite acquisita in comunità

Definizione

Patologia acuta che colpisce i polmoni, si presenta generalmente con tosse, espettorato, tachipnea e dispnea con infiltrato polmonare nuovo o in peggioramento alla radiografia del torace

Agenti patogeni più probabili

Batteri "tipici":
- ***Streptococcus pneumoniae***(maggioranza dei casi)
- *Haemophilus influenzae* (patologie polmonari croniche, fumo)
- *Moraxella catarrhalis* (patologie polmonari croniche, fumo)
- *Staphylococcus aureus* (spesso associato con l'influenza)
- *Enterobacterales* (comorbidità gravi, es. patologie polmonari croniche, demenza, ictus)

Batteri "atipici":
- *Mycoplasma pneumoniae* (più frequente nei giovani adulti)
- *Chlamydia pneumoniae e psittaci* (più frequente nei giovani adulti)
- *Legionella* spp. (patologie polmonari croniche o altre patologie sottostanti, viaggi, esposizione a vasche idromassaggio)
- *Coxiella burnetii* (aree rurali, contatto col bestiame)

Virus respiratori:
- Influenza virus (A e B)
- Virus respiratorio sinciziale (VRS)
- Metapneumovirus
- Virus parainfluenzale
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Adenovirus
- Rinovirus
- Altri virus respiratori

Altri patogeni da considerare in contesti specifici:
- *Burkholderia pseudomallei* (Sud-est asiatico, Australia)
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Pneumocystis jirovecii* (pazienti con HIV o altra forma di immunosoppressione)

Analisi per la tubercolosi (TB)

- Considerare analisi specifiche per la tubercolosi in contesti endemici, specialmente in pazienti ad alto rischio (es. HIV)
- Un test molecolare rapido eseguito su un singolo campione di espettorato è attualmente il test diagnostico di prima linea preferito per TB polmonare e per rilevare la resistenza alla rifampicina
- Consideraretest urinario LAM antigenico rapido in pazienti affetti da HIV gravemente immunocompromessi con segni e sintomi di tubercolosi

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Tosse di nuova insorgenza (<2 settimane) o in peggioramento con febbre (≥38,0°C), espettorato, dispnea, tachipnea, ridotta saturazione di ossigeno, crepitii all'auscultazione polmonare, dolore/fastidio toracico senza spiegazione alternativa
- Caratteristiche extrapolmonari (es. confusione, disorientamento) possono essere prevalenti negli anziani e nei pazienti immunosoppressi e la febbre può essere assente

Test microbiologici

Casi lievi: di solito non necessari

Casi gravi (per guidare il trattamento antimicrobico): emoculture, antigeni urinari per *L. pneumophila* e *S. pneumoniae*.

Casi selezionati (a seconda dell'epidemiologia e dei fattori di rischio): test molecolare rapido dell'espettorato per *M. tuberculosis*, tampone rinofaringeo per virus influenzali e SARS-CoV-2, test HIV in ambienti con elevata prevalenza di HIV e in caso di polmonite ricorrente e/o grave

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia: livelli ematici di azoto ureico (vedere il riquadro CURB-65 Scoring System), pH e gas ematici, conta dei leucociti
Differenziare batteri e virus (tenendo conto della probabilità pre-test): proteina C-reattiva e/o procalcitonina
Nota: i test dipendono dalla disponibilità e dalla gravità clinica (es. l'emogasanalisi viene eseguita solo in casi gravi)

Imaging

- Rx torace non necessaria nei casi lievi
- L'infiltrato potrebbe non essere sempre evidente (es. disidratazione) e le eziologie non infettive possono mimare gli infiltrati (es. edema polmonare, embolia polmonare)
- L'aspetto radiologico non può essere utilizzato per prevedere con precisione l'agente patogeno

ADULTI

Polmonite acquisita in comunità

Pagina 2 di 2

CURB-65 Severity Scoring System

Segni e Sintomi (1 punto ciascuno)

- **C**onfusione (nuova insorgenza)
- **U**rea >19 mg/dL (oppure >7 mmol/L)*
- **R**espiro (frequenza respiratoria) >30 atti respiratori/min
- **B**lood pressure: pressione arteriosa sistolica <90 mmHg (<12 kPa) o pressione arteriosa diastolica ≤60 mmHg (<8 kPa)
- Età ≥**65** anni

Punteggio 0-1
- Considerare trattamento ambulatoriale

Punteggio 2
- Considerare il trattamento ospedaliero
- **Considerare l'aggiunta di claritromicina ai beta-lattamici per copertura atipica**
- Effettuare test microbiologici

Punteggio ≥3
- Trattamento ospedaliero (considerare ricovero in terapia intensiva)
- **Considerare l'aggiunta di claritromicina**

Altri fattori da prendere in considerazione come gravi comorbidità o incapacità di seguire la terapia orale. CURB-65 non è stato ampiamente convalidato in contesti a basso reddito.

È possibile usare anche il **punteggio CRB-65, che non richiede valori di laboratorio per il calcolo, in quanto l'interpretazione del valore del punteggio è la stessa di CURB-65*

Casi da lievi a moderati

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS — Amoxicillina 1 g q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS — Fenossimetilpenicillina 500 mg (800 000 UI) q6h **ORALE**

Seconda scelta

ACCESS — Amoxicillina+acido clavulanico 875 mg+125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS — Doxiciclina 100 mg q12h **ORALE**

Trattamento

Durata del trattamento antibiotico

Trattare per **5 giorni**

Se forma grave, considerare un trattamento più lungo e ricercare complicanze come empiema se paziente non clinicamente stabile al giorno 5

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

WATCH — Cefotaxima2 g q8h **EV/IM**

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 2 g q24h **EV** (1 g q24h **IM***)

** Un volume maggiore è doloroso per via intramuscolare*

SE CURB-65 ≥ 2 CONSIDERARE AGGIUNTA DI

WATCH — Claritromicina 500 mg q12h **ORAL (o EV)**

La claritromicina ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

Seconda scelta

ACCESS — Amoxicillina+acido clavulanico 1 g+200 mg q8h **EV**
- Si può considerare una dose maggiore: 1 g+200 mg q6h

SE CURB-65 ≥ 2 CONSIDERARE AGGIUNTA DI

WATCH — Claritromicina 500 mg q12h **ORAL (o EV)**

La claritromicina ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

BAMBINI

Polmonite acquisita in comunità

Pagina 1 di 2

Definizione

Patologia acuta che colpisce i polmoni, si presenta generalmente con tosse, espettorato, tachipnea e dispnea con infiltrato polmonare nuovo o in peggioramento alla radiografia del torace

Agenti patogeni più probabili

Batteri "tipici":
- ***Streptococcus pneumoniae*** (più comune causa di PAC dopo la prima settimana di vita)
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterobacterales*

Patogeni "atipici" *(più frequenti nei bambini > 5 anni rispetto ai bambini più piccoli)*:
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*

Virus respiratori:
- Virus respiratorio sinciziale (VRS)
- Influenza virus (A e B)
- Metapneumovirus
- Virus parainfluenzale
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Adenovirus
- Rinovirus
- Altri virus respiratori

Analisi per la tubercolosi (TB)

- Considerare analisi specifiche per la tubercolosi in contesti endemici, specialmente in pazienti ad alto rischio (es. HIV)
- Un test molecolare rapido eseguito su un singolo campione di espettorato è attualmente il test diagnostico di prima linea preferito per TB polmonare e per rilevare la resistenza alla rifampicina

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Tosse di nuova insorgenza (<2 settimane) o in peggioramento con febbre (≥38,0°C), dispnea, tachipnea, ridotta saturazione di ossigeno, crepitii, cianosi, grunting, alitamento delle pinne nasali, pallore
- La polmonite viene diagnosticata con: tachipnea per l'età e/o rientramento toracico
- Controllare l'ipossia con saturimetro, se disponibile
- I bambini con rinorrea e tosse e senza segni di gravità di solito non hanno la polmonite e non dovrebbero ricevere un antibiotico, soltanto consulenza per assistenza domiciliare

Test microbiologici

Casi lievi: di solito non necessari
Casi gravi (per guidare il trattamento antimicrobico): emocolture
I test per COVID-19 e influenza possono essere considerati se clinicamente indicati e disponibili

Altri test di laboratorio

Nessun test differenzia chiaramente la PAC virale o batterica

Considerare: emocromo completo e proteina C-reattiva

Nota: i test dipendono dalla disponibilità e dalla gravità clinica (es. l'emogasanalisi verrà eseguita solo in casi gravi)

Imaging

- Rx torace non necessaria nei casi lievi
- Cercare consolidamento lobare o versamento pleurico
- L'aspetto radiologico non può essere utilizzato per prevedere con precisione l'agente patogeno

BAMBINI

Polmonite acquisita in comunità

Pagina 2 di 2

Valutazione della gravità e Considerazioni

Bambini con **polmonite:**

• Trattamento a domicilio con amoxicillina orale con consulenza per assistenza domiciliare

• La polmonite viene diagnosticata con:
1. Tachipnea (frequenza respiratoria > 50 atti respiratori/minuto nei bambini tra 2-11 mesi; frequenza respiratoria > 40 atti respiratori/min nei bambini tra 1 e 5 anni)
2. Rientramento toracico

Bambini con **polmonite grave** (o un bambino con polmonite che non tollera gli antibiotici orali):

• **Ricovero in ospedale e trattamento con antibiotici per via endovenosa**

• La polmonite grave è caratterizzata dai segni di polmonite:
  • Tachipnea (+/- rientramento toracico)
  CON
  • Un segno di pericolo generale:
    • Incapacità di bere o di nutrirsi al seno
    • Convulsioni
    • Letargia o ridotto livello di coscienza

Durata del trattamento antibiotico

3 giorni: in aree a bassa prevalenza di HIV e senza rientramento toracico
5 giorni: in aree ad alta prevalenza di HIV e in presenza di rientramento toracico
Se forma grave, considerare un trattamento più lungo e ricercare complicanze come empiema se paziente non clinicamente stabile al giorno 5

Casi da lievi a moderati

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS
Amoxicillina 80-90 mg/kg/die **ORALE**
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg q12h
6-<10 kg	375 mg q12h
10-<15 kg	500 mg q12h
15-<20 kg	750 mg q12h
≥20 kg	500 mg q8h or 1 g q12h

Trattamento

Casi gravi

Vedi Valutazione di gravità e Considerazioni per la diagnosi dei casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS
Amoxicillina 50 mg/kg/dose **EV/IM**
• ≤1sett. di virta: q12h
• >1sett. di vita: q8h

OPPURE

ACCESS
Ampicillina 50 mg/kg/dose**EV/IM**
• ≤1sett. di virta: q12h
• >1sett. di vita: q8h

OPPURE

ACCESS
Benzilpenicillina 30 mg/kg (50 000 UI/kg) q8h EV

IN ASSOCIAZIONE CON

ACCESS
Gentamicina **EV/IM**
• Neonati: 5 mg/kg/dose q24h
• Bambini: 7,5 mg/kg/dose q24h

SE HIV POSITIVO E <1 ANNO
Trattare possibile polmonite da Pneumocystis jirovecii,
AGGIUNGERE

WATCH
Sulfametossazolo+trimetoprim 40 mg/kg SMX+8 mg/kg TMP q8h **EV/ORALE** per 3 settimane

Seconda scelta
Se NON risposta clinica a prima scelta dopo 48-72 ore

WATCH
Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV/IM**

OPPURE

WATCH
Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV/IM**

Fisiopatologia

La PAC si verifica quando i patogeni microbici (di solito inalati nelle vie aeree superiori) raggiungono le vie aeree inferiori e proliferano negli alveoli. Con minore frequenza, questi agenti patogeni possono raggiungere gli alveoli anche per via ematica o per diffusione diretta (ad esempio, a partire da un'infezione dello spazio pleurico o intra-addominale). Raggiunti gli alveoli, le difese immunitarie dell'ospite si attivano per eliminare gli agenti patogeni. Solo quando tali difese risultano inefficaci, la polmonite si manifesta a causa del danno tissutale e della risposta infiammatoria innescata dalla proliferazione di microrganismi nei polmoni colpiti.

Epidemiologia

La PAC è diffusa in tutto il mondo ed è una delle principali cause di morbilità e mortalità, con un impatto particolarmente elevato nei paesi a basso reddito *(120)*. Secondo lo studio Global Burden of Disease, nel 2017 ci sono stati 471 milioni di nuovi casi di infezioni delle vie aeree inferiori a livello globale tra tutte le età e in ambo i sessi. Questa cifra comprendeva i casi di PAC, ma anche la maggior parte dei casi di bronchite virale — pertanto è necessaria cautela nella sua interpretazione *(44)* L'incidenza della PAC varia a seconda dell'età e del livello di reddito di un paese. Gli agenti patogeni responsabili più comuni a livello globale sono *Streptococcus pneumoniae* e alcuni virus (vedere paragrafo sottostante); possono verificarsi co-infezioni batteriche-virali.

Nei paesi a basso reddito, le infezioni delle vie aeree inferiori (inclusa la PAC) sono state la principale causa di morte nel 2016 con una mortalità imputabile annua lorda di circa 75 per 100.000 abitanti *(121)*. In generale, in questi paesi l'incidenza della PAC è più alta nei bambini di età inferiore a 5 anni. Si stima che nel 2015 0,9 milioni di bambini sotto i 5 anni siano morti di polmonite e di questi, circa 0,5 milioni nell'Africa sub-sahariana *(122)*. La denutrizione, l'infezione da HIV, l'esposizione al fumo e l'inquinamento atmosferico sono fattori di rischio comuni per la PAC grave nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Grazie a un migliore accesso alle cure mediche, a una migliore alimentazione e a una maggiore copertura vaccinale, dal 2000 i tassi di mortalità globale nei bambini sono diminuiti di oltre il 30%. Nei paesi ad alto reddito, la PAC colpisce principalmente gli adulti di età pari o superiore a 65 anni e, in generale, l'incidenza della PAC e il rischio di morte aumentano con l'età *(123)*.

Agenti patogeni più probabili

Nei **neonati**, la polmonite è causata principalmente da *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* di gruppo B, Enterobacterales o *Staphylococcus aureus*.

Nei **bambini di età compresa tra 2 mesi e 5 anni**, è più probabile che la polmonite sia di origine virale, ad esempio virus respiratorio sinciziale, virus influenzali e parainfluenzali. L'agente patogeno batterico più importante nei bambini di età inferiore a 5 anni è *Streptococcus pneumoniae*.

Nei **bambini di età superiore a cinque anni** *Streptococcus pneumoniae* è ancora comune, ma batteri atipici come *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* possono essere la causa. I cosiddetti batteri atipici hanno una resistenza intrinseca agli antibiotici beta-lattamici e non possono essere visualizzati con colorazione di Gram. Anche *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* e*Staphylococcus aureus* sono causa di PAC in alcuni bambini (Tabella 12.1).

Negli **adulti**, i virus sono cause comuni di PAC, provocando direttamente la polmonite o favorendo la sovrinfezione batterica. Tra i batteri, gli agenti patogeni più comuni sono *Streptococcus pneumoniae*, seguito da batteri atipici (vedi definizione nel paragrafo precedente) come *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila.* Abbastanza comuni sono anche *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus* (Tabella 12.1).

Tuttavia, determinare la causa della polmonite batterica è difficile in tutte le fasce di età e nella maggior parte dei casi non viene identificato alcun agente patogeno responsabile, pur eseguendo test microbiologici approfonditi, che non vengono di solito eseguiti in casi lievi. Inoltre, l'eziologia della polmonite potrebbe essere influenzata da fattori geografici; ad esempio, *Burkholderia pseudomallei* è una causa di PAC nel Sud-est asiatico, mentre *Coxiella burnetii* è più comune nelle regioni dove maggiore è il contatto col bestiame.

Tabella 12.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati a polmonite acquisita in comunità (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri tipici	Batteri atipici[b]	Virus respiratori	Altri patogeni da considerare in contesti specifici
Streptococcus pneumoniae[a] *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Staphylococcus aureus* Enterobacterales (es. *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae)*	*Mycoplasma pneumoniae*[b] *Chlamydia pneumoniae*[b] *e Chlamydia psittaci*[b] *Legionella* spp. *Coxiella burnetii*	Influenza virus (A e B) Virus respiratorio sinciziale[c] Metapneumovirus Parainfluenza virus Coronavirus (compreso SARS-CoV-2) Adenovirus Rhinovirus Altri virus respiratori	*Burkholderia pseudomallei* (Sud-est asiatico, Australia) *Mycobacterium tuberculosis* *Pneumocystis jirovecii* (in soggetti con HIV o altri tipi di immunosoppressione cellulare)

HIV: virus dell'immunodeficienza umana; SARS-CoV-2: sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.
[a] L'agente eziologico più comune della polmonite acquisita dalla comunità in tutte le fasce di età (oltre la prima settimana di vita) è *Streptococcus pneumoniae*.
[b] I batteri "atipici" non si colorano col Gram. Presentano inoltre una resistenza intrinseca ai beta-lattamici. *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia* spp. sono più frequenti nei bambini > 5 anni (rispetto ai bambini più piccoli) e nei giovani adulti. I fattori di rischio per *Chlamydia psittaci* includono l'esposizione agli uccelli.
[c] Fino al 50% dei casi di polmonite nei bambini sotto i 5 anni sono causati da un virus, più comunemente il virus respiratorio sinciziale.

Polmonite acquisita in comunità provocata da agenti patogeni resistenti agli antibiotici

La resistenza antimicrobica rappresenta (AMR) un problema potenziale con tutti gli agenti patogeni associati alla PAC. Tuttavia, la resistenza clinicamente rilevante ai beta-lattamici di alto livello in *Streptococcus pneumoniae* è ancora rara a livello globale. La resistenza ai macrolidi in *Streptococcus pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* è molto prevalente in alcuni contesti *(124,125)*.

Nota
La PAC causata da resistenza pneumococcica alla penicillina di livello medio e basso può essere trattata con successo con dosi più elevate degli antibiotici Access amoxicillina o penicillina nei bambini e negli adulti.

Non vi sono evidenze di risultati clinici migliorati nei pazienti con polmonite pneumococcica in ambito sanitario primario trattati con cefalosporine orali, amoxicillina+acido clavulanico o macrolidi rispetto all'amoxicillina e alla penicillina, e questi antibiotici sono associati a tassi più elevati di tossicità.

Manifestazione clinica

Quasi tutte le malattie respiratorie possono mimare i sintomi della PAC. È spesso impossibile distinguere, sulla base delle sole caratteristiche cliniche, la polmonite batterica da quella virale o da altre cause non infettive; l'epidemiologia locale e i test di laboratorio possono essere di aiuto.

Le caratteristiche cliniche ben consolidate della PAC includono una combinazione di nuova insorgenza (meno di 2 settimane) di sintomi, peggioramento della tosse con o senza produzione di espettorato, dispnea (difficoltà nella respirazione), tachipnea (tassi respiratori anormali per diagnosticare una tachipnea variano con l'età), ridotta saturazione di ossigeno, crepitazioni su auscultazione polmonare, o dolore toracico o malessere generale senza una spiegazione alternativa. Di solito è presente febbre ≥ 38,0 °C per 3-4 giorni, ma può essere assente, specialmente negli anziani. Caratteristiche extrapolmonari come confusione o disorientamento possono essere i sintomi principali negli anziani, nei pazienti immunocompromessi e nei bambini malnutriti. La gravità dei segni e dei sintomi può

variare da una malattia lieve, che può essere gestita in modo sicuro in ambito ambulatoriale con un trattamento antibiotico orale, alla polmonite grave con stress respiratorio, sepsi che richiede terapia intensiva e trattamento antibiotico per via endovenosa e presenta un'elevata mortalità associata.

Nel bambino l'OMS definisce polmonite con tachipnea un'alta frequenza respiratoria per la sua età (> 50 atti respiratori/minuto nei bambini di 2-11 mesi; > 40 atti respiratori/minuto nei bambini di 1-5 anni). Possono presentare o meno rientramenti toracici.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Nei casi lievi che possono essere gestiti in ambito ambulatoriale, i test microbiologici di solito non sono necessari. Si possono considerare i test per COVID-19 e influenza se clinicamente indicati e disponibili. Il test urinario antigenico rapido LAM per TB deve essere preso in considerazione nei pazienti affetti da HIV gravemente immunocompromessi e che presentano segni e sintomi di tubercolosi.

Per ulteriori informazioni su questo argomento, il lettore interessato può fare riferimento all'aggiornamento delle politiche dell'OMS 2019: *Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update 2019 (126)*.

Altri test

In casi lievi, di solito non sono necessari test di laboratorio. Se disponibile, il test point-of-care per la proteina C-reattiva può essere preso in considerazione nei pazienti adulti, se c'è incertezza diagnostica.

In generale, la proteina C-reattiva ha un buon valore predittivo negativo e un test negativo può essere utilizzato per escludere la polmonite batterica, a meno che la probabilità pre-test sia alta o la manifestazione clinica sia grave.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La grande maggioranza degli episodi di PAC in ambito di assitenza primaria è causata da isolati pneumococcici che rispondono clinicamente alle penicilline orali. Pertanto, la sorveglianza di routine della microbiologia clinica della PAC non aiuta a informare gli orientamenti empirici locali.

Imaging

Quando la PAC lieve è sospettata clinicamente, una radiografia toracica di solito non è necessaria.

Punteggi per determinare la gravità della malattia e orientare le decisioni terapeutiche

L'OMS raccomanda che i bambini che soddisfano i criteri di polmonite grave siano ricoverati in ospedale (vedere la sezione della struttura ospedaliera per la gestione dei casi gravi).

Come regola generale per i bambini, il ricovero è indicato in caso di malattia grave (ad esempio, tosse e grave sofferenza respiratoria, marcata tachipnea e tachicardia) e/o se il bambino non è in grado di assumere la terapia orale.

Nei bambini, la polmonite grave è caratterizzata da segni di polmonite (tachipnea con o senza rientramento toracico) più un segno di pericolo generale, come l'incapacità di bere o nell'allattamento al seno, convulsioni, letargia o ridotto livello di coscienza *(118)*.

Negli adulti esistono diversi punteggi che misurano la gravità e contribuiscono a prevedere la mortalità a 30 giorni. Questi punteggi, unitamente al giudizio clinico, possono essere utilizzati per determinare la necessità di ricovero in

adulti immunocompetenti con diagnosi di PAC. Data la sua semplicità, uno dei punteggi più frequentemente utilizzati è il CURB-65 *(127)*, o la sua variante, CRB-65, che non richiede valori di laboratorio per il suo calcolo (Tabella 12.2). Tuttavia, va notato che questi punteggi non sono stati ampiamente convalidati in contesti di paesi a reddito medio-basso e per questo motivo non esiste un consenso evidente sul loro utilizzo in questi contesti *(128)*. Oltre ai punteggi di gravità, nel determinare la necessità di ricovero ospedaliero devono sempre essere presi in considerazione altri fattori, come gravi malattie concomitanti (ad esempio, infezione da HIV) o l'incapacità di assumere la terapia orale.

Tabella 12.2 - Criteri e punteggio CURB-65 e decisioni terapeutiche per PAC

Criterio	Punteggio
Confusione (nuova insorgenza)	1
Urea > 19 mg/dL (oppure > 7 mmol/L)[a]	1
Frequenza respiratoria > 30 atti respiratori/min	1
Pressione arteriosa sistolica lt; 90 mmHg (& 12 kPa) o pressione arteriosa diastolica ≤ 60 mmHg (& 8 kPa)	1
Età ≥ 65 anni	1
Punteggio CURB-65/Punteggio CRB-65	**Dove effettuare il trattamento**
0–1	**Candidato al trattamento ambulatoriale** Basso rischio di mortalità a 30 giorni (< 1,5%)
2	**Considerare il trattamento ospedaliero** Rischio di mortalità a 30 giorni ≈ 10% Considerare l'aggiunta di claritromicina (vedere Polmonite acquisita in comunità — grave) Se sono disponibili test, prendere in considerazione i test per gli agenti patogeni atipici (ad esempio, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp.)
≥ 3	**Trattamento ospedaliero (considerare il ricovero in terapia intensiva)** Alto rischio di mortalità a 30 giorni (≈ 20%) Considerare l'aggiunta di claritromicina (vedere Polmonite acquisita in comunità — grave) Considerare i test per gli agenti patogeni atipici (ad esempio, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp.)

Nota: il punteggio CURB-65 non è convalidato nei paesi a basso e medio reddito.
[a] L'urea non è richiesta per il calcolo del punteggio CRB-65, una variante del punteggio CURB-65 che non richiede test di laboratorio.

Escludere la tubercolosi

La tubercolosi è una causa di infezione subacuta delle vie aeree inferiori e deve essere considerata in contesti endemici per la tubercolosi, specialmente nei pazienti ad alto rischio (ad esempio, bambini o adulti con HIV), con sintomi a lenta insorgenza e tosse persistente, o in quelli che non rispondono al trattamento antibiotico iniziale. In tali casi, si devono effettuare indagini specifiche per la tubercolosi. Un test molecolare rapido (saggio GeneXpert® MTB/RIF) eseguito su un singolo campione di espettorato è attualmente il test diagnostico di prima linea preferito per la tubercolosi polmonare e per rilevare la resistenza alla rifampicina sia nei bambini che negli adulti. In caso di non disponibilità di questo test rapido, si può considerare l'esame microscopico degli strisci di espettorato per rilevare la presenza di bacilli acido-resistenti*(129)*. Per la gestione e il trattamento della tubercolosi, consultare le linee guida *WHO consolidated guidelines on tuberculosis (119)*.

Trattamento sintomatico

I pazienti e/o i loro caregivers nell'ambito dell'assistenza sanitaria di base dovrebbero essere informati sul corso naturale della PAC, tra cui la possibilità di un'eziologia virale che non trarrebbe beneficio dal trattamento antibiotico e che la tosse e altri sintomi richiedono spesso 2-3 settimane per guarire completamente. I pazienti devono essere consigliati in modo chiaro nella ricerca di assistenza medica in presenza di qualsiasi peggioramento dei sintomi e ricevere il trattamento sintomatico (es. antipiretici) (Tabella 12.3).

Tabella 12.3 - Farmaci da considerare per il trattamento sintomatico della polmonite acquisita in comunità

Importante

I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari.

Medicinale	Formulazione	Dosaggio e frequenza
Ibuprofene[a]	Soluzione orale: 200 mg/5 mL Compresse: 200 mg; 400 mg; 600 mg	**Adulti** 200-400 mg ogni 6-8 ore (dose massima di 2,4 g al giorno) **Bambini** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg ogni 6-8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti
Paracetamolo (acetaminofene)[b]	Soluzione orale: 120 mg/5 mL125 mg/5 mL Supposte: 100 mg Compresse: da 100 mg a 500 mg	**Adulti** 500 mg - 1 g ogni 4-6 ore (dose massima di 4 g al giorno)[c] **Bambini** • Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 10-15 mg/kg ogni 6 ore 3–< 6 kg: 60 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 6 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 6 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

[a] Non raccomandato nei bambini < 3 mesi.
[b] Non raccomandato per l'uso come antinfiammatorio in quanto non è stato dimostrato tale effetto.
[c] Nei pazienti con compromissione epatica o cirrosi, la dose massima giornaliera deve essere di 2 g.

Trattamento antibiotico

L'obiettivo primario del trattamento antibiotico empirico nella PAC è quello di fornire un trattamento efficace e tempestivo per l'infezione da *Streptococcus pneumoniae* perché questo è il patogeno batterico predominante e la polmonite pneumococcica non trattata è associata ad alta mortalità (vedere Tabella 12.4 per gli adulti e Tabella 12.5 per i bambini per le raccomandazioni di trattamento). L'amoxicillina o la fenossimetilpenicillina (a volte chiamata anche penicillina V) sono le opzioni di prima scelta raccomandate per la PAC da lieve a moderata.

Il trattamento empirico deve essere riferito all'età del paziente, alla gravità dei sintomi, alla presenza di comorbidità e al precedente trattamento antibiotico. Il miglioramento clinico dovrebbe essere evidente entro 48-72 ore dall'inizio della terapia antibiotica. In mancanza di risposta al trattamento, va considerata la presenza di una complicanza (come l'empiema). La durata del trattamento deve essere guidata da misure di miglioramento clinico (es. cessazione della febbre); di solito sono sufficienti 5 giorni di trattamento per gli adulti e 3-5 giorni per i bambini.

Tabella 12.4 - Trattamento antibiotico empirico per i casi lievi di polmonite acquisita in comunità negli adulti

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

	Adulti	Durata totale del trattamento *(130,131)*
Prima scelta	Amoxicillina (orale): 1 g ogni 8 ore **OPPURE** Fenossimetilpenicillina (orale): 500 mg (800 000 UI[a]) ogni 6 ore	5 giorni
Seconda scelta	Amoxicillina+acido clavulanico (orale): 875 mg + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** Doxiciclina (orale): 100 mg ogni 12 ore	5 giorni

UI: Unità internazionali.
Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Unità del sale di potassio.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Tabella 12.5 - Trattamento antibiotico empirico per casi lievi di polmonite acquisita in comunità nei bambini

	Bambini	Durata totale del trattamento
Polmonite (tachipnea e/o rientramento toracico) — trattare a casa con antibiotici per via orale	Amoxicillina (orale): 80–90 mg/kg/die Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 8 ore oppure 1 g ogni 12 ore I bambini con polmonite e tachipnea che non rispondono al trattamento di prima linea con amoxicillina dovrebbero avere la possibilità di rivolgersi a una struttura in cui sia possibile un trattamento di seconda linea appropriato.	3 giorni per i bambini in aree a bassa prevalenza di HIV e senza rientramento toracico 5 giorni se il bambino presenta rientramento toracico o vive in una regione di maggiore prevalenza dell'HIV

HIV: virus dell'immunodeficienza umana.
Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

La vaccinazione può prevenire molti casi di PAC. I vaccini disponibili sono attivi contro l'infezione da pneumococco, la malattia da *Haemophilus influenzae* di tipo b e l'influenza e sono disponibili diversi vaccini contro SARS-CoV-2. I vaccini non sono mai efficaci al 100% e, poiché sono sierogruppo-specifici, non proteggono contro tutti i ceppi di batteri o virus. Anche la durata della protezione è variabile. Di conseguenza, anche le persone vaccinate possono sviluppare la PAC. I vaccini coniugati *Haemophilus influenzae* di tipo b e i vaccini coniugati pneumococcici devono essere inclusi in tutti i programmi di immunizzazione infantile di routine in quanto hanno avuto molto successo nel ridurre le malattie invasive e, in molti paesi, nel ridurre i tassi di resistenza pneumococcica. I diversi paesi devono prendere in considerazione l'inclusione della vaccinazione annuale contro l'influenza stagionale per le popolazioni ad alto rischio (donne in gravidanza, anziani, pazienti con patologie croniche e operatori sanitari) nel loro piano di vaccinazione.

13. Riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Messaggi chiave

- **Gli antibiotici non sono necessari** nella maggior parte dei casi lievi.
- Evitare la coltura di espettorato di routine nei casi lievi in quanto i pazienti possono essere colonizzati da più batteri, rendendo i risultati difficili da interpretare.
- Ossigeno supplementare e beta-2-agonisti inalatori a breve durata d'azione sono la base del trattamento. Anche i farmaci steroidei sono raccomandati in molte linee guida in quanto possono migliorare la funzione polmonare e ridurre il tempo di guarigione.
- Considerare gli antibiotici solo nei casi più gravi che richiedono il ricovero ospedaliero. La maggior parte delle riacutizzazioni non sono dovute a infezioni batteriche acute.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) - scheda informativa (132).
- Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach (133).
- Coronavirus disease (COVID-19) pandemic *(32*).
- Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance, 23 November 2021 *(33).*
- Therapeutics and COVID-19: living guideline, 16 September 2022 *(34).*
- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper –February 2019 (35).
- Vaccines against influenza WHO position paper - May 2022 (37).

Definizione

Una riacutizzazione della BPCO è un evento acuto caratterizzato da un peggioramento dei sintomi respiratori del paziente che va oltre le normali variazioni quotidiane e porta a un cambiamento della terapia farmacologica nei pazienti con BPCO sottostante *(134)*.

ADULTI

Riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Definizione

Peggioramento acuto dei sintomi respiratori del paziente oltre le normali variazioni giornaliere che si traduce in una terapia aggiuntiva nei pazienti con sottostante broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). La BPCO si riferisce a un gruppo di malattie che bloccano il flusso d'aria e alterano la respirazione e comprende l'enfisema e la bronchite cronica

Agenti patogeni più probabili

Virus respiratori (maggioranza dei casi):

- Virus dell'influenza (A e B)
- Virus respiratorio sinciziale (VRS)
- Virus parainfluenzale
- Rinovirus
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Altri virus respiratori

Batteri (raramente):

- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- Batteri Gram-negativi compreso *Pseudomonas aeruginosa*(compresi ceppi multiresistenti)

Prevenzione

Si raccomanda di smettere di fumare, riduzione dell'inquinamento atmosferico interno, uso di beta-2-agonisti inalati a lunga durata d'azione (con o senza anticolinergici) e la vaccinazione (es. contro influenza, *S. pneumoniae* e SARS-CoV-2)

Diagnosi

Manifestazione clinica

Peggioramento recente e prolungato della dispnea e della tosse con aumento della produzione di espettorato rispetto al basale dei pazienti con BPCO

Importante: i sintomi sono sovrapponibili con la polmonite (polmonite più probabile se sono presenti tachicardia, tachipnea a riposo e crepitazioni che persistono dopo la tosse)

Test microbiologici

Di solito non necessari ma da considerare nei casi gravi; le vie aeree delle persone con BPCO possono essere colonizzate da batteri (es. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) e una coltura positiva può indicare una colonizzazione piuttosto che un'infezione acuta

Altri test di laboratorio

Considerare proteina C-reattiva e/o procalcitonina, emocromo completo, ed emogasanalisi

Imaging

Considerare una radiografia toracica nei pazienti che necessitano di ricovero ospedaliero al fine di escludere altre diagnosi e in pazienti ambulatoriali se si sospetta polmonite

ADULTI

Riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Trattamento

Nessuna terapia antibiotica

- In questa sede non sono trattati i dettagli sulla gestione delle riacutizzazioni della BPCO, fare riferimento alle linee guida specifiche
- Ossigeno supplementare e beta-2-agonisti inalatori a breve durata d'azione (± anticolinergici)
- Di solito sono raccomandati gli steroidi sistemici (migliorano la funzione polmonare e favoriscono una guarigione più rapida)

Considerazioni

Gli antibiotici non sono necessari nella maggior parte dei casi.

- Il loro uso può essere considerato in pazienti con dispnea e un aumentato volume di espettorato purulento
- In caso di riacutizzazioni frequenti considerare il rischio di infezioni causate da patogeni multiresistenti e precedente colonizzazione del tratto respiratorio

Durata del trattamento antibiotico

5 giorni

Casi da lievi a moderati

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella grande maggioranza dei casi (vedi "Considerazioni cliniche" per i casi in cui sono indicati gli antibiotici)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS Amoxicillina 500 mg q8h **ORALE**

Seconda scelta

ACCESS Cefalexina 500 mg q12h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Doxiciclina 100 mg q12h **ORALE**

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg+125 mg q8h **ORALE**

Fisiopatologia

Le riacutizzazioni della BPCO rappresentano un peggioramento dell'infiammazione cronica sottostante delle vie aeree e sono causate nella maggior parte dei casi da fattori irritanti (es. inquinamento, fumo, polveri e sostanze chimiche) o da infezioni del tratto respiratorio. Le riacutizzazioni possono accelerare il declino della funzione polmonare (cioè la progressione della malattia). La frequenza delle riacutizzazioni della BPCO è variabile tra gli individui con BPCO, ma esse si verificano più spesso in caso di BPCO grave *(135)*.

Epidemiologia

Secondo lo studio Global Burden of Diseases, nel 2017, ci sono stati 299 milioni di casi prevalenti di BPCO e 3,19 milioni di decessi causati dalla BPCO *(44,136)*. Nel 2014, oltre il 90% dei decessi si è verificato nei paesi a reddito medio e basso *(137)*.

La BPCO comprende enfisema e bronchite cronica. Il fattore di rischio più diffuso è l'esposizione al fumo di tabacco e l'inquinamento atmosferico domestico *(138)*. L'incidenza di riacutizzazioni aumenta con l'età, specialmente nei fumatori, e la mortalità è più alta negli episodi gravi.

Agenti patogeni più probabili

Le riacutizzazioni della BPCO risultano innescate da infezioni virali, nella maggior parte dei casi in cui viene identificato un agente patogeno (Tabella 13.1). Tuttavia, nella maggior parte dei casi di esacerbazione della BPCO, non viene identificato alcun agente patogeno *(139,140)*.

Tabella 13.1 - Patogeni più frequentemente associati alle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva (in ordine decrescente di frequenza)

Virus respiratori (maggioranza dei casi)	Batteri (meno frequentemente)
Influenza virus (A e B) Virus respiratorio sinciziale Parainfluenza virus Rhinovirus Coronavirus (compreso SARS-CoV-2) Altri virus respiratori	*Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Streptococcus pneumoniae* Batteri gram-negativi, tra cui *Pseudomonas aeruginosa* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi)

ESBL: beta-lattamasi ad ampio spettro; SARS-CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.

Manifestazione clinica

Una riacutizzazione della BPCO deve essere sospettata nei casi di peggioramento recente e prolungato della dispnea e della tosse con aumento della produzione di espettorato rispetto al basale dei pazienti con BPCO, cioè bronchite cronica ed enfisema. Tuttavia, tachicardia, tachipnea a riposo e crepitazioni persistenti dopo la tosse suggeriscono polmonite.

La decisione di ricoverare una persona con esacerbazione della BPCO deve dipendere dalla gravità dei sintomi, dalla valutazione delle comorbilità e dalla disponibilità di supporto domiciliare.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Quando si sospetta clinicamente una riacutizzazione della BPCO, la colorazione di Gram e la coltura dell'espettorato non sono raccomandate di routine. Nelle persone con BPCO, le vie aeree possono ad esempio essere colonizzate con *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxellacatarrhalis* e *Pseudomonas aeruginosa*, e una coltura positiva può indicare colonizzazione piuttosto che infezione acuta.

Altri test

Quando si sospettano riacutizzazioni della BPCO a livello clinico, si possono considerare alcuni test di laboratorio, in particolare test che permettono di identificare i pazienti con infezioni batteriche e valutare la gravità della riacutizzazione. Questi pazienti trarrebbero maggior beneficio dal trattamento antibiotico. Ad esempio, possono essere utili la proteina C-reattiva*(141,142)*, la procalcitonina, la conta ematica completa e l'analisi dei gas ematici. Tuttavia, non vi è consenso definito tra le linee guida sui test da eseguire di routine in ambito ospedaliero e inoltre questi potrebbero non essere disponibili in molti contesti.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine degli isolati clinici da pazienti che presentano riacutizzazioni della BPCO non è utile per orientare le indicazioni di prescrizione locali o nazionali.

Imaging

Si può considerare di effettuare una radiografia toracica nei pazienti che necessitano di ricovero ospedaliero al fine di escludere altre diagnosi (es. polmonite, edema polmonare) o in pazienti ambulatoriali se si sospetta polmonite e se è disponibile la radiografia toracica.

Nessun trattamento antibiotico

Il trattamento principale di un episodio di riacutizzazione consiste in ossigeno supplementare e beta-2-agonisti inalatori a breve durata d'azione (con o senza anticolinergici). La maggior parte delle linee guida attualmente raccomandano l'uso di steroidi sistemici perché aiutano a migliorare la funzione polmonare e a ridurre il tempo per la guarigione.

Una discussione dettagliata sulla gestione non antibiotica della BPCO esula dallo scopo di questo capitolo. Ulteriori informazioni sono disponibili sul sito dell'OMS *(132)*.

Trattamento antibiotico

La maggior parte delle riacutizzazioni della BPCO non sono innescate da infezioni batteriche, quindi solo in alcuni casi sarà di beneficio il trattamento antibiotico.

Nota

Il trattamento antibiotico non è richiesto nella maggior parte dei casi di riacutizzazione di BPCO.

Gli antibiotici non sono necessari nella maggior parte dei casi. Il loro uso potrebbe essere considerato in caso di riacutizzazioni gravi di BPCO. La maggior parte delle linee guida suggeriscono il trattamento antibiotico per i pazienti ospedalizzati a causa di riacutizzazione grave della BPCO, soprattutto se è presente un aumento del volume e della purulenza dell'espettorato, perché questi casi sono più probabilmente causati da un'infezione batterica. Le riacutizzazioni gravi beneficiano maggiormente del trattamento antibiotico (vedere Tabella 13.2 per le opzioni antibiotiche). In base alle evidenze attuali, il beneficio in termini di riduzione della mortalità a breve termine e di

riduzione del fallimento del trattamento è limitato ai pazienti ospedalizzati nelle unità di terapia intensiva *(143)*. La precedente colonizzazione delle vie aeree (es. con *Pseudomonas aeruginosa*) deve essere presa in considerazione quando si sceglie il trattamento empirico. I pazienti con frequenti episodi di riacutizzazioni della BPCO possono aver ricevuto più cicli di trattamento antibiotico durante l'anno e presentano un rischio più elevato di infezioni causate da agenti patogeni multiresistenti.

Tabella 13.2 - Trattamento antibiotico empirico per la riacutizzazione di BPCO

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Gravità	Prima scelta	Seconda scelta	Durata totale del trattamento
Casi da lievi a moderati	**Amoxicillina** (orale): 500 mg ogni 8 ore	**Cefalexina** (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Doxiciclina** (orale): 100 mg ogni 12 ore	5 giorni
Casi gravi	**Amoxicillina+acido clavulanico** (orale): 500 mg + 125 mg ogni 8 ore	–	5 giorni

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Le misure appropriate per prevenire ulteriori riacutizzazioni comprendono la cessazione del fumo, la riduzione dell'inquinamento atmosferico interno, l'uso di beta-2-agonisti inalatori a lunga durata d'azione (con o senza anticolinergici) e le vaccinazioni contro l'influenza, contro l'infezione da *Streptococcus pneumoniae* e contro COVID-19 *(35,37)*. Attualmente, non vi è un consenso unanime sull'uso profilattico di antibiotici (es. macrolidi) in pazienti con BPCO grave e frequenti episodi di esacerbazione *(144)*. Per le misure preventive specifiche per le malattie respiratorie croniche, fare riferimento alla pubblicazione dell'OMS sulla sorveglianza globale, la prevenzione e il controllo delle malattie respiratorie croniche *(133)*.

14. Diarrea infettiva acuta/gastroenterite

Nota
Questo capitolo non comprende la febbre tifoide e l'infezione da *Clostridioides difficile*; fare riferimento ai rispettivi capitoli quando si sospettano queste infezioni.

Messaggi chiave

- **Gli antibiotici non sono necessari** nella maggior parte dei casi di diarrea acquosa con o senza febbre.
- La maggior parte dei casi di diarrea infettiva sono autolimitanti e sono causati da virus.
- Gli antibiotici devono essere utilizzati solo in pazienti con diarrea emorragica grave (dissenteria) o in pazienti immunocompromessi.
- Quando è necessario un antibiotico, la ciprofloxacina è la prima scelta, ma l'azitromicina è preferita in aree con un'alta prevalenza di resistenza alla ciprofloxacina tra specifici batteri che causano diarrea infettiva (es. Salmonella intestinale/non invasiva/diarroica, Shigella spp.).
- Il colera deve essere trattato con antibiotici solo in contesti epidemici per prevenire la trasmissione, ma l'intervento più importante è la reidratazione.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.
- The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers, fourth revision. *(145)*.
- Diarrhoeal disease - fact sheet *(146)*.
- Vaccini contro il colera: WHO position paper - August 2017 *(147)*.
- Task force globale sul controllo del colera. Use of antibiotics for the treatment and control of cholera *(148)*.
- Vaccini contro il rotavirus: WHO position paper - July 2021 *(149)*.
- Schistosomiasis - health topic *(150)*.

Definizione

La malattia diarroica acuta (nota anche come gastroenterite) è una malattia caratterizzata da insorgenza acuta (di solito definita come una durata < 14 giorni) di diarrea. La diarrea è definita come l'emissione di feci insolitamente liquide o acquose che si verifica almeno tre volte al giorno (o più frequentemente di quanto non sia normale per l'individuo). La consistenza piuttosto che la frequenza è il fattore più importante da considerare e l'emissione frequente di feci formate non costituisce diarrea. Nei bambini allattati al seno, feci liquide frequenti di colore pallido non sono considerate diarrea *(145)*. La maggior parte dei casi di diarrea acuta presenta un'origine infettiva, ma sono anche possibili cause non infettive, ad esempio: effetti avversi dei farmaci, inclusi antibiotici e chemioterapia citotossica; malattie endocrine; malattie infiammatorie intestinali; sindrome dell'intestino irritabile. La diarrea acuta può essere ulteriormente sottoclassificata in diarrea **acquosa** e diarrea **emorragica** (cioè con presenza di sangue visibile nelle feci).

ADULTI

Diarrea infettiva acuta e gastroenterite

Questa guida non tratta l'infezione da Clostridioides difficile o la febbre tifoide (vedere capitoli separati)

Definizione

Nuova insorgenza (<14 giorni) di diarrea (≥3 feci non formate/liquide in 24 ore o più di quanto normale per la persona)
La diarrea può essere acquosa o emorragica (dissenteria)

Importante: Sono possibili e devono essere prese in considerazione anche cause non infettive (es. effetti avversi di medicinali tra cui gli antibiotici, malattie intestinali ed endocrine)

Agenti patogeni più probabili

La maggior parte dei casi ha origine virale
Considerare sempre i seguenti fattori di rischio, in quanto possono influenzare gli agenti eziologici più probabili:
- Viaggio recente
- Consumo recente di alimenti potenzialmente non sicuri
- Esposizione recente agli antibiotici (rischio di *C. difficile*)
- Immunosoppressione
- Malnutrizione grave

Diarrea acquosa:
- La causa più probabile è virale (soprattutto rotavirus e norovirus)
- Considerare il colera in contesti endemici o epidemici

Diarrea emorragica (dissenteria)
- La causa più probabile sono i batteri, principalmente:
- *Shigella* spp.
- *Campylobacter* spp.
- *Salmonella* diarroica non tifoide
- *Escherichia coli* enterotossigeno

Considerare parassiti se i sintomi non scompaiono:
- Solitamente i parassiti sono responsabili di diarrea persistente (durata 14-29 giorni) o cronica (durata >30 giorni) piuttosto che di diarrea acuta
- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia intestinalis*
- Altri parassiti protozoali e molto raramente *Schistosoma* (specie intestinale)

Prevenzione

- Accesso ad acqua potabile, migliori servizi igienico-sanitari, lavaggio delle mani con sapone, buona igiene alimentare, educazione sanitaria sulla diffusione di queste infezioni
- Vaccinazione contro il colera nelle aree endemiche e durante le epidemie

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Possono essere presenti anche nausea, vomito, gonfiore, dolore addominale e crampi; la febbre può essere assente
- La maggior parte dei casi è autolimitante in pochi giorni
- I pazienti possono presentare vari gradi di disidratazione e grave malnutrizione (fattore di rischio ma anche conseguenza della diarrea)

Importante:
- Valutare rapidamente il grado di disidratazione (soprattutto negli anziani)
- Segni di disidratazione grave (devono essere presenti due o più segni):
- Letargia e/o incoscienza
- Occhi infossati
- Incapacità di bere
- Alla prova del pizzico, la cute torna molto lentamente nella posizione normale (≥ 2 secondi)

Test microbiologici

Di solito non necessari

Considerare test specifici se:
- Diarrea emorragica
- Pazienti immunocompromessi (per escludere parassitosi)
- Uso recente di antibiotici (per escludere *C. difficile*)
- Sospetta epidemia di colera

Test da considerare:
- Coprocoltura
- Microscopia delle feci (per i parassiti)
- Antigene del Vibrio cholerae (es. nelle epidemie)
- Test per *C. difficile* (se esposizione recente agli antibiotici)

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari ma considerare nei casi gravi (es. controllo degli elettroliti)

Imaging

Di solito non necessario

ADULTI

Diarrea infettiva acuta e gastroenterite

Trattamento

Nessuna terapia antibiotica

Importante: La reidratazione e la reintegrazione elettrolitica sono il trattamento principale per la diarrea infettiva acuta

Le perdite di liquidi possono essere reintegrate bevendo un adeguato volume di liquidi

I farmaci antidiarroici e antiemetici non sono necessari abitualmente (non prevengono la disidratazione e non migliorano lo stato nutrizionale)

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento è variabile, pertanto fare riferimento alla sezione antibiotici per la durata del trattamento

Trattamento antibiotico del colera

Trattare con antibiotici solo in:
- *Pazienti ricoverati con grave disidratazione OPPURE*
- *Indipendentemente dal grado di disidratazione:*
  - *Elevate scariche diarroiche o fallimento del primo ciclo di 4 ore di terapia reidratante OPPURE*
  - *Condizioni coesistenti (es. gravidanza) OPPURE*
  - *Comorbosità (ad esempio malnutrizione acuta grave, infezione da HIV)*

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Prima scelta

WATCH — Azitromicina 1 g **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

L'azitromicina è preferita a causa della suscettibilità decrescente del colera alle tetracicline e ai fluorochinoloni.

OPPURE

ACCESS — Doxiciclina 300 mg dose singola **ORALE**
Durata del trattamento: 3 giorni
- Se dose singola non tollerata: 100 mg q12h

Seconda scelta

WATCH — Ciprofloxacina 1 g **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

Considerazioni cliniche

- **Antibiotici di solito non necessari**, anche in casi di grave disidratazione
- Si consideri trattamento antibiotico SOLO se:
- Diarrea emorragica acuta significativa
- Pazienti gravemente immunocompromessi

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Se i sintomi non si risolvono entro 24-48 ore dal trattamento,considerare somministrazione di metronidazolo per trattamentodi Entamoeba histolytica e Giardia intestinalis

Prima scelta

WATCH — Ciprofloxacina 500 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento 3 giorni

Seconda scelta

WATCH — Azitromicina **ORALE**
- Giorno 1: 500 mg q24h
- Giorno 2-4 250 mg q24h

Durata del trattamento: 4 giorni

L'azitromicina è preferibile nei casi di elevata prevalenza di resistenza alla ciprofloxacina tra i batteri frequentemente associati a diarrea infettiva acuta (es. Salmonella spp., Shigella spp.).

OPPURE

WATCH — Cefixima 400 mg q24h **ORALE**
Durata del trattamento: 3 giorni

OPPURE

ACCESS — Sulfametossazolo+trimetoprim 800 mg + 160 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento 5 giorni

Utilizzare solo se i dati locali suggeriscono suscettibilità
Nei pazienti che assumono sulfametossazolo+trimetoprim in via profilattica, si deve usare un antibiotico diverso per il trattamento, salvo conferma di suscettibilità

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 1 g q24h **EV/IM**
Durata del trattamento: 3 giorni

BAMBINI

Diarrea infettiva acuta e gastroenterite

Definizione

Nuova insorgenza (<14 giorni) di diarrea (≥3 feci non formate/liquide in 24 ore o più di quanto normale per la persona)
La diarrea può essere acquosa o emorragica (dissenteria)

Importante: Sono possibili e devono essere prese in considerazione anche cause non infettive (es. effetti avversi di medicinali tra cui gli antibiotici, malattie intestinali ed endocrine)

Agenti patogeni più probabili

La maggior parte dei casi ha origine virale
Considerare sempre i seguenti fattori di rischio, in quanto possono influenzare gli agenti eziologici più probabili:
- Viaggio recente
- Consumo recente di alimenti potenzialmente non sicuri
- Immunosoppressione
- Malnutrizione grave

Diarrea acquosa:
- La causa più probabile è virale, soprattutto:
  - Rotavirus
  - Norovirus
  - Adenovirus
- Considerare il colera in contesti endemici o epidemici

Diarrea emorragica (dissenteria):
- La causa più probabile sono i batteri, principalmente:
  - *Shigella* spp.
  - *Campylobacter* spp.
  - *Salmonella* diarroica non tifoide
  - *Escherichia coli* enterotossigeno

Considerare parassiti se i sintomi non scompaiono:
- Solitamente i parassiti sono responsabili di diarrea persistente (durata 14-29 giorni) o cronica (durata >30 giorni) piuttosto che di diarrea acuta
- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia intestinalis*
- Altri parassiti protozoari e molto raramente *Schistosoma* (specie intestinale)

Prevenzione

- Accesso ad acqua potabile, migliori servizi igienico-sanitari, lavaggio delle mani con sapone, buona igiene alimentare, educazione sanitaria sulla diffusione di queste infezioni
- Allattamento esclusivo al seno per i primi 6 mesi di vita
- Vaccinazione contro rotavirus e colera (nelle aree endemiche e durante le epidemie)

Questa guida non tratta la febbre tifoide (vedere capitolo a parte)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Possono essere presenti anche nausea, vomito, gonfiore, dolore addominale e crampi; la febbre può essere assente
- La maggior parte dei casi è autolimitante in pochi giorni
- I pazienti possono presentare vari gradi di disidratazione e grave malnutrizione (fattore di rischio ma anche conseguenza della diarrea)

Importante:
- Valutare rapidamente il grado di disidratazione
- Segni di disidratazione grave (devono essere presenti due o più segni):
  - Letargia e/o incoscienza
  - Occhi infossati
  - Incapacità di bere
  - Alla prova del pizzico, la cute torna molto lentamente nella posizione normale (≥ 2 secondi)

Test microbiologici

Di solito non necessari
Considerare test specifici in caso di:
- Diarrea emorragica
- Pazienti immunocompromessi (per escludere parassitosi)
- Sospetta epidemia di colera

Test da considerare:
- Coprocoltura
- Microscopia delle feci (per i parassiti)

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari ma da considerare nei casi gravi (es. controllo degli elettroliti)

Imaging

Di solito non necessario

BAMBINI

Diarrea infettiva acuta e gastroenterite

Trattamento

Nessuna cura antibiotica

Importante: La reidratazione e la reintegrazione elettrolitica sono il trattamento principale per la diarrea infettiva acuta

- Si raccomanda una soluzione reidratante orale a bassa osmolarità (ORS)
- Oltre all'ORS, le compresse di zinco (10-20 mg/die) per 10-14 giorni possono ridurre la durata e la gravità dei sintomi

I farmaci antidiarroici e antiemetici non sono necessari abitualmente (non prevengono la disidratazione e non migliorano lo stato nutrizionale)

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento è variabile, pertanto fare riferimento alla sezione antibiotici per la durata del trattamento

Trattamento antibiotico del colera

Trattare con antibiotici solo in:

- *Pazienti ricoverati con grave disidratazione OPPURE*
- *Indipendentemente dal grado di disidratazione:*
- *Elevate scariche diarroiche o fallimento del primo ciclo di 4 ore di terapia reidratante OPPURE*
- *Comorbilità (ad esempio malnutrizione acuta grave, infezione da HIV) Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale*

Prima scelta

WATCH — Azitromicina 20 mg/kg **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

L'azitromicina è preferita a causa della suscettibilità decrescente del colera alle tetracicline e ai fluorochinoloni.

Seconda scelta

WATCH — Ciprofloxacina 15 mg/kg **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

OPPURE

ACCESS — Doxiciclina **ORALE**
- <45 kg (<12 anni): 2-4 mg/kg
- >45 kg (>12 anni): 300 mg

Durata del trattmento: Dose singola

Considerazioni cliniche

- **Antibiotici di solito non necessari**, anche in casi di febbre e/o grave disidratazione
- Si consideri trattamento antibiotico SOLO se:
  - Diarrea emorragica acuta significativa
  - Pazienti gravemente immunocompromessi

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione
Se i sintomi non si risolvono entro 48 ore dal trattamento,considerare somministrazione di metronidazolo pertrattamento di Entamoeba histolytica e Giardia intestinalis

Prima scelta

WATCH — Ciprofloxacina 15 mg/kg/dose q12h **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h
≥30 kg	500 mg q12h

Durata del trattamento 3 giorni

Seconda scelta

WATCH — Azitromicina 10 mg/kg/dose q24h **ORALE**
Durata del trattamento 4

SOLO per bambini con diarrea emorragica/dissenteria l'azitromicina è preferita se si sospetta resistenza alla ciprofloxacina

OPPURE

WATCH — Cefixima 10 mg q24h **ORALE**
Durata del trattamento: 5 giorni

OPPURE

ACCESS — Sulfametossazolo+trimetoprim 20 mg/kg + 4 mg/kg q12h **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	100 mg+20 mg q12h
6-<10 kg	200 mg+40 mg q12h
10-<30 kg	400 mg+80 mg q12h
≥30 kg	800 mg+160 mg q12h

Durata del trattamento: 5 giorni

Utilizzare solo se i dati locali suggeriscono suscettibilità
Nei pazienti che assumono sulfametossazolo+trimetoprim in via profilattica, si deve usare un antibiotico diverso per il trattamento, salvo conferma di suscettibilità.

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV/IM**
Durata del trattamento 3 giorni

Fisiopatologia

Le malattie diarroiche acute possono essere acquisite attraverso l'ingestione di cibo o acqua contaminata da agenti patogeni virali o batterici (raramente protozoi o patogeni fungini) o attraverso il contatto diretto con un portatore umano dell'agente patogeno. L'infezione enterica dipende dalla capacità dell'agente patogeno di invadere la mucosa e superare le difese dell'ospite. Dipende inoltre da diversi fattori, tra cui l'inoculo, la virulenza dell'organismo e lo stato delle difese dell'ospite. La produzione di enterotossine (cioè proteine batteriche che agiscono sulle cellule intestinali dell'ospite) è un meccanismo patologico di frequente riscontro.

Epidemiologia

Nel 2017, sono stati stimati 6,2 miliardi di episodi di malattia diarroica in tutto il mondo, tra cui 500000 casi di *Salmonella* intestinale/non invasiva/diarroica non tifoide *(44)*.

I bambini di età inferiore ai 5 anni sono colpiti frequentemente. Circa 1,7 miliardi di casi di malattia diarroica acuta si verificano ogni anno in questa fascia di età, e sono una causa rilevante di morte (circa 450000 decessi nel 2016). Malnutrizione acuta, vivere o viaggiare in aree con accesso limitato ad acqua potabile sicura e a servizi igienico-sanitari adeguati rappresentano i principali fattori di rischio per le malattie diarroiche acute *(146,151)*.

Agenti patogeni più probabili

La maggior parte dei casi di diarrea acquosa acuta acquisita in comunità hanno un'origine virale. Tuttavia, una diarrea può essere causata anche da batteri e parassiti *(152)*. Per i viaggiatori che rientrano, è importante considerare la diarrea associata ai viaggi. Nelle tabelle 14.1 e 14.2 vengono menzionati gli agenti patogeni più frequentemente associati alla diarrea acuta (rispettivamente nei bambini e negli adulti) e nella Tabella 14.3 gli agenti patogeni associati alla diarrea cronica o persistente.

Tabella 14.1 - Patogeni più frequentemente associati alla diarrea infettiva acuta nei bambini (in ordine decrescente di frequenza)

Contesto	Virus (maggioranza dei casi)	Batteri	Parassiti
Paesi a basso reddito	Rotavirus Virus del morbillo[a]	*Escherichia coli* *Shigella* spp.	*Cryptosporidium* spp.
Paesi ad alto reddito	Norovirus Rotavirus Adenovirus Virus del morbillo[a]	*Salmonella* intestinale non tifoide/non invasiva/diarroica *Campylobacter* spp.	–

[a] La diarrea è la complicanza più comune nel morbillo.

Tabella 14.2 - Patogeni più frequentemente associati a diarrea infettiva acuta negli adulti (in ordine decrescente di frequenza)

Contesto	Virus (maggioranza dei casi)	Batteri
Paesi a basso reddito	Norovirus	*Campylobacter* spp. *Salmonella* intestinale non tifoide/non invasiva/diarroica *Shigella* spp. *Escherichia coli*
Paesi ad alto reddito	Norovirus	*Salmonella* intestinale non tifoide/non invasiva/diarroica *Campylobacter* spp. *Escherichia coli* *Shigella* spp. *Listeria monocytogenes*

Tabella 14.3 - Agenti patogeni più frequentemente associati a diarrea infettiva persistente (14-29 giorni) o cronica (> 30 giorni) nelle persone affette da HIVa (in ordine decrescente di frequenza)

Parassiti	Virus	Funghi (raramente)[b]
Cryptosporidium spp.	*Cytomegalovirus*	*Histoplasma capsulatum*
Microsporidium spp.		*Coccidioides* spp.
Cystoisospora belli		*Penicillium* spp.

HIV: virus dell'immunodeficienza umana.
[a] Da notare che in questi casi, i pazienti ricevono spesso un trattamento antibiotico non necessario.
[b] Raramente nel contesto delle infezioni diffuse in pazienti con bassa conta di CD4.

Manifestazione clinica

Nella diarrea acuta, il sintomo principale (durata <14 giorni) è l'emissione di feci non formate tre o più volte al giorno, con o senza febbre. Possono essere presenti anche nausea, vomito, gonfiore, dolore addominale e crampi. Nella maggior parte dei casi, la malattia è autolimitante. Poiché alcuni agenti patogeni causali sono endemici in alcuni contesti e assenti in altri, è sempre importante considerare dove il paziente è stato infettato (compresa la storia di viaggi recenti) e il recente consumo di alimenti potenzialmente non sicuri (ad esempio carne cruda o prodotti lattiero-caseari non pastorizzati). Si devono considerare anche l'uso recente di antibiotici (nei 3 mesi precedenti), la chemioterapia citotossica o la presenza di immunosoppressione (es. infezione da HIV).

Cinque presentazioni cliniche comuni possono aiutare a identificare i casi che richiedono un trattamento e una gestione specifici *(145)*.

1. Pazienti con **diarrea acquosa.** In questi pazienti, la causa più probabile è virale, principalmente rotavirus e norovirus. Possono verificarsi anche una lieve febbre e vomito. Il rischio principale è la disidratazione grave e la gestione è sintomatica (es. ripristino dei liquidi).
2. Pazienti con **diarrea emorragica** (dissenteria o diarrea invasiva con danno alla mucosa intestinale). In questi pazienti, la causa più probabile sono i batteri, per lo più *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Salmonella* intestinale/non invasivo/diarroico non-tifoide o *Escherichia coli* enterotossigeno. Questi casi possono trarre beneficio dal trattamento antibiotico. Oltre alla disidratazione, queste infezioni possono essere complicate da sepsi e malnutrizione. *Entamoeba histolytica* può raramente causare diarrea emorragica settimane o mesi dopo l'infezione; spesso queste infezioni sono responsabili di diarrea emorragica cronica piuttosto che acuta. Altri parassiti protozoari e molto raramente *Schistosoma* possono causare diarrea emorragica; solo *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma japonicum*, le specie intestinali.

3. Pazienti con **diarrea persistente** (sintomi di durata > 14 giorni). In questi pazienti, è spesso coinvolto un parassita (es. *Giardia intestinalis, Entamoeba histolytica*) e i principali rischi sono la malnutrizione e la disidratazione.
4. **Diarrea con malnutrizione grave.** In questi pazienti, la malnutrizione è sia una causa che una conseguenza della diarrea.
5. **Diarrea con esposizione recente agli antibiotici** (*Clostridioides difficile*). Si tratta generalmente di una patologia nosocomiale; vedere il capitolo su *Clostridioides difficile,* se si sospetta questa infezione.

I pazienti possono presentare vari gradi di disidratazione e questo deve essere valutato prontamente, soprattutto nei bambini e nelle persone anziane. Nei bambini, il grado di disidratazione può essere valutato su una scala di tre, come indicato nella Tabella 14.4 *(146)*.

Tabella 14.4 - Classificazione della disidratazione

Gravità della disidratazione	Segni
Disidratazione grave: almeno due segni dalla lista a destra devono essere presenti	• Letargia e/o incoscienza • Occhi infossati • Incapacità di bere • Alla prova del pizzico, la cute torna molto lentamente nella posizione normale (≥ 2 secondi)
Disidratazione grave: almeno due segni dalla lista a destra devono essere presenti	• Irrequietezza, irritabilità • Occhi infossati • Beve avidamente, ha sete
Nessuna disidratazione	Troppo pochi segni per classificare come disidratazione semplice o grave

Fonte: WHO Pocket book of hospital care for children *(31)*.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

L'esame routinario delle feci non è necessario in quanto la maggior parte dei casi sono autolimitanti e conoscere l'agente eziologico non ne modificherebbe la gestione. Gli esami possono essere effettuati a scopo di controllo delle infezioni, se vi è un alto rischio di diffusione della malattia in contesti specifici.

Tuttavia, in alcuni casi e in base alla disponibilità locale, si può considerare un esame delle feci (es. microscopia delle feci, coprocoltura, test antigenico e test di amplificazione dell'acido nucleico) (Tabella 14.5), ma il paziente può trarre benificio solo quando si identifica l'agente patogeno causale, ad esempio perché gli si può somministrare un trattamento specifico o può essere rilevato un agente patogeno multiresistente.

I casi selezionati che richiedono test delle feci includono:

- pazienti con diarrea emorragica
- pazienti con sospetto colera nel contesto di epidemie
- pazienti immunocompromessi con diarrea acuta
- anamnesi di diarrea dopo uso di antibiotici (sospetta infezione da *Clostridioides difficile*). Fare riferimento al capitolo sulle infezioni da *Clostridioides difficile* infezione, se si sospetta questa infezione.

Tabella 14.5 - Test microbiologici da considerare in alcuni casi di malattia diarroica come indicato nell'EML OMS *(6)*

Test diagnostici	Scopo del test	Contesto in cui il test dovrebbe essere disponibile
Coprocultura e test di sensibilità antimicrobica	Individuare e identificare le specie batteriche per la selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia delle feci	Rilevare e identificare parassiti e relative uova o cisti	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Vibrio cholerae antigenico[a] (RDT)	Rilevare o escludere un focolaio di colera (non per la gestione dei casi)	Strutture comunitarie e strutture sanitarie senza laboratori

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; RDT: test diagnostico rapido.
[a] I campioni possono includere materiale fecale e tampone rettale.

Altri test

I test di laboratorio di routine di solito non sono necessari. Tuttavia, per i casi gravi, gli elettroliti devono essere controllati, se possibile.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Per orientare la guida antibiotica empirica locale, possono essere utili indagini microbiologiche cliniche mirate sui casi di diarrea emorragica acuta nei bambini e negli adulti, in contesto di assistenza sanitaria di base, concentrandosi in particolare sui tassi di resistenza ai chinolonici e ai macrolidi in *Shigella* e in *Salmonella* non tifoide intestinale/non invasiva/diarroica.

Imaging

L'imaging di routine non è necessario per la malattia diarroica acuta.

Nessun trattamento antibiotico

La reidratazione (orale o endovenosa) è il trattamento principale per la diarrea acuta. Nei bambini, si raccomanda di trattare qualsiasi diarrea con terapia di reidratazione orale utilizzando una soluzione reidratante orale a bassa osmolarità per prevenire la disidratazione *(145)*. Inoltre, sono in genere raccomandate compresse di zinco (10-20 mg/die) per 10-14 giorni per ridurre la durata e la gravità dei sintomi *(31,145)*.

Negli adulti, di solito non è necessaria una soluzione di reidratazione orale e le perdite di liquidi possono essere compensate bevendo i liquidi adeguati. Tuttavia, nei pazienti adulti gravemente disidratati, può essere somministrata una soluzione di reidratazione orale. I farmaci antidiarroici e antiemetici non sono necessari di routine perché non prevengono la disidratazione e non migliorano lo stato nutrizionale *(145)*.

Trattamento antibiotico

Gli antibiotici non sono necessari nella maggior parte dei casi di diarrea acuta perché sono di origine virale e la malattia è solitamente autolimitante indipendentemente dal patogeno causale. La reidratazione è il trattamento principale per la diarrea acuta *(145)*. Anche nei casi di grave disidratazione, il trattamento antibiotico di routine non è necessario.

Tuttavia, a pazienti con importante diarrea emorragica acuta e in pazienti gravemente immunocompromessi, si possono somministrare antibiotici (vedere Tabella 14.6 per le opzioni empiriche in base al rischio di resistenza ai fluorochinoloni). La diarrea emorragica potrebbe essere causata da alcuni ceppi di *Escherichia coli* (*Escherichia coli* produttrice di tossina di Shiga nota anche come *Escherichia coli* enteroemorragica). In questi casi (soprattutto nei bambini), l'uso di antibiotici è controverso perché si teme che teoricamente potrebbero peggiorare i sintomi della sindrome emolitico-uremica, caratterizzata da anemia emolitica, lesioni renali e trombopenia. Tuttavia, in assenza di chiare evidenze di beneficio nella shigellosi, il timore di causare la sindrome emolitico-uremica non consente di escludere il trattamento empirico con antibiotici.

Se i sintomi non si risolvono dopo 24-48 ore di trattamento antibiotico, si può considerare l'aggiunta di un ciclo di metronidazolo per una possibile infezione da *Entamoeba histolytica.*

Inoltre, nel colera si deve considerare il trattamento antibiotico nei seguenti casi (cfr. Tabella 14.7 per le opzioni antibiotiche):

- sospetto colera in pazienti ricoverati con grave disidratazione
- indipendentemente dal grado di disidratazione:
  - elevate scariche diarroiche o fallimento del primo ciclo di 4 ore di terapia di reidratazione o
  - condizioni coesistenti (es. gravidanza) o
  - comorbilità (ad esempio malnutrizione acuta grave, infezione da HIV) che presentano un rischio elevato in caso di colera.

Nota

Solo alcuni casi di malattia diarroica beneficiano del trattamento antibiotico, ovvero pazienti con diarrea emorragica acuta significativa e/o gravemente immunocompromessi.

Tabella 14.6 - Trattamento antibiotico empirico per casi selezionati di diarrea acuta infettiva

Importante

Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Prima scelta	**Ciprofloxacina**[a,b] (orale): 500 mg ogni 12 ore	**Ciprofloxacina**[a]**(orale): 15 mg/kg/dose ogni 12 ore** Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 12 ore 20–<30 kg: 300 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	3 giorni
Seconda scelta	**Opzioni orali** **Azitromicina**[c] (orale): 500 mg una volta al giorno (il giorno 1) seguiti da 250 mg una volta al giorno per 3 giorni **OPPURE** **Cefixima**[d] (orale): 400 mg una volta al giorno **OPPURE** **Sulfametossazolo+trimetoprim**[d,e] (orale): 800 mg + 160 mg ogni 12 ore **Opzione parenterale** **Ceftriaxone**[d] (EV/IM): 1 g una volta al giorno	**Opzioni orali** **Azitromicina**[c] (orale): 10 mg/kg/dose una volta al giorno **OPPURE** **Cefixima**[d] (orale): 10 mg/kg/dose una volta al giorno **OPPURE** **Sulfametossazolo+trimetoprim**[d,e] (orale): 20 mg/kg + 4 mg/kg ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: mg di componente sulfametossazolo/trimetoprim 3–< 6 kg: 100 mg/20 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 200 mg/40 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 400 mg/80 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 400 mg/80 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 400 mg/80 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **Opzione parenterale** **Ceftriaxone**[d] (EV/IM): 80 mg/kg/dose una volta al giorno	**Azitromicina**: 4 giorni **Cefixima**: 3 giorni (adulti) 5 giorni (bambini) **Sulfametossazolo+trimetoprim**: 5 giorni **Ceftriaxone**: 3 giorni

IM: per via intramuscolare; EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[c] Se i sintomi non si risolvono entro 24-48 ore dal trattamento, considerare *Entamoeba histolytica* o *Giardia intestinalis* come possibili cause e trattare in modo appropriato.
[b] L'uso di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali come: (i) disturbi della salute mentale quali disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; e (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).
[c] L'azitromicina è preferibile nei casi di elevata prevalenza di resistenza alla ciprofloxacina tra i batteri frequentemente associati a diarrea infettiva acuta (ad esempio *Salmonella* non tifoide intestinale/non invasiva/diarroica, *Shigella* spp.). L'azitromicina può causare cambiamenti anomali nell'attività elettrica del cuore con ritmo cardiaco irregolare potenzialmente fatale, specialmente nei pazienti con fattori di rischio noti come intervallo QT lungo o aritmie.
[d] Cefixima, ceftriaxone e sulfametossazolo+ trimetoprim non sono attivi contro *Campylobacter* spp.[e] Preferibilmente, sulfametossazolo+ trimetoprim deve essere utilizzato solo se i dati locali suggeriscono sensibilità o se il ceppo isolato è suscettibile. Secondo le linee guida 2005 dell'OMS, questo antibiotico non deve essere usato empiricamente quando si sospetta shigellosi *(145)*. Nei pazienti che assumono sulfametossazolo + trimetoprim in via profilattica, si deve usare un antibiotico diverso per il trattamento a meno che non sia confermata una sensibilità.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Tabella 14.7 - Trattamento antibiotico empirico per il colera

Nota Per indicazioni per l'uso antibiotico, fare riferimento alla nota tecnica sull'uso di antibiotici per il trattamento e il controllo del colera della task force globale sul controllo del colera *(148)*.	
Importante Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.	
Adulti	**Bambini**
Prima scelta **Azitromicina**[a] (orale): 1 g, dose singola **OPPURE** **Doxiciclina** (orale): 300 mg, dose singola (o 100 mg ogni 12 ore per 3 giorni se la dose singola non è tollerata)	**Prima scelta** **Azitromicina**[a] (orale):20 mg/kg, dose singola
Seconda scelta **Ciprofloxacina** (orale): 1 g, dose singola	**Seconda scelta** **Ciprofloxacina** (orale): 15 mg/kg, dose singola **OPPURE** **Doxiciclina** (orale): • < 45 kg (< 12 anni): Da 2 a 4 mg/kg, dose singola • > 45 kg (> 12 anni): 300 mg, dose singola

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] L'azitromicina è preferita a causa della sensibilità decrescente del colera alle tetracicline e ai fluorochinoloni. A causa della lunga emivita dell'azitromicina, deve essere raccomandata solo per le situazioni di focolaio, in cui il trattamento monodose è particolarmente utile.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Le misure fondamentali per prevenire le malattie diarroiche acute sono l'accesso all'acqua potabile sicura, l'uso di migliori servizi igienico-sanitari, il lavaggio delle mani con sapone, l'allattamento esclusivo al seno nei primi 6 mesi di vita, una buona igiene personale e alimentare, l'educazione sanitaria sulla diffusione delle infezioni e la vaccinazione contro il rotavirus, in particolare nei paesi con un alto tasso di mortalità associato al rotavirus *(146)*. La vaccinazione contro il colera deve essere presa in considerazione, soprattutto nelle aree endemiche, nel corso di crisi umanitarie (alto rischio di colera) e durante le epidemie. La vaccinazione contro il colera deve essere sempre accompagnata da altre strategie di prevenzione e controllo. Anche la vaccinazione contro il morbillo può ridurre sostanzialmente l'incidenza e la gravità delle malattie diarroiche e quindi ogni bambino dovrebbe essere immunizzato contro il morbillo all'età raccomandata. Per informazioni aggiornate sulla vaccinazione contro rotavirus, colera e morbillo, fare riferimento ai più recenti *position papers* dell'OMS *(147,149,153)*.

15. Febbre tifoide (febbre enterica)

Messaggi chiave

- La maggior parte dei casi di febbre tifoide sono causati da *Salmonella* Typhi (70-80% dei casi).
- L'accesso all'acqua potabile e un'adeguata igiene di chi manipola alimenti è fondamentale per prevenire l'infezione. La vaccinazione deve essere offerta anche nelle aree endemiche e in corso di epidemia.
- I sintomi sono spesso difficili da distinguere da altre malattie febbrili.
- Le emocolture devono essere effettuate in tutti i casi che richiedono il ricovero in ospedale.
- La scelta del trattamento antibiotico empirico dipende dal rischio di resistenza ai fluorochinoloni da parte di *Salmonella* Typhi.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.
- Vaccini tifoidei: WHO position paper - March 2018 *(154)*.

Definizione

La febbre tifoide è una patologia sistemica grave caratterizzata da febbre e dolore addominale causati dal batterio *Salmonella enterica*, sierotipi Typhi o Paratyphi.

ADULTI

Febbre tifoide

Definizione

- Patologia sistemica grave caratterizzata da febbre e dolore addominale causata infezione dovuta a *Salmonella enterica*
- Si acquisisce attraverso l'ingestione di cibo/acqua contaminati

Gravità

- *Lieve:* Pazienti non gravemente malati, non segni di perforazione intestinale, peritonite, sepsi o shock settico
- *Grave:* Pazienti gravemente malati con sospetta/confermata perforazione intestinale, peritonite, sepsi o shock settico

Patogeno

La febbre tifoide è causata da *Salmonella enterica,* sierotipi Typhi o Paratyphi A, B o C

Diagnosi

Manifestazione clinica

- **La diagnosi differenziale tra febbre tifoide e altre patologie febbrili può essere difficile**
- I sintomi includono febbre prolungata (≥38,0°C per >3 giorni) +/- cefalea, inappetenza e nausea; possono essere presenti anche sintomi gastrointestinali (diarrea più frequente nelle persone con HIV)
- Considerare la peritonite in presenza di dolore forte, diffusa dolorabilità di rimbalzo allla palpazione addominale e tensione muscolare addominale; la peritonite si verifica a seguito di emorragia e perforazione intestinale
- Si può verificare anche encefalopatia nei casi gravi

Test microbiologici

- *Casi lievi:* Di solito non necessari
- *Casi gravi:* Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- La coltura del midollo osseo è il test standard di riferimento ma spesso non è fattibile
- *Nota: la reazione di Widal non è un metodo affidabile per diagnosticare la malattia acuta (un risultato positivo può essere dovuto a un'infezione precedente)*

Altri test di laboratorio

- *Casi lievi:* di solito non necessari
- *Casi gravi:* emocromo completo, creatinina, elettroliti, glucosio, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Imaging

Di solito non necessario

Prevenzione

Accesso all'acqua potabile e a servizi igienico-sanitari adeguati, educazione sanitaria, adeguata igiene di chi manipola alimenti e vaccinazione tifoide

Trattamento

Considerazioni cliniche

- Il trattamento antibiotico deve essere iniziato appena si sospetta la diagnosi; i ritardi sono associati a un rischio più elevato di complicanze e malattie gravi.
- **Il trattamento empirico si basa su:**
  - Gravità della presentazione clinica
  - Prevalenza locale di resistenza ai fluorochinoloni tra *Salmonella enterica* sierotipi Typhi o Paratyphi
- La febbre di solito diminuisce lentamente, dopo circa 3-5 giorni di trattamento
- Se il paziente è trattato inizialmente con antibiotici EV, si suggerisce di passare da EV a via orale quando è migliorato clinicamente, senza febbre e in grado di tollerare il trattamento orale

Durata del trattamento antibiotico

Casi lievi: **7 giorni***
Casi gravi: **10 giorni***
**se miglioramento clinico e paziente è senza febbre da 48 ore*

Basso rischio di resistenza ai fluorochinoloni

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Casi lievi e gravi

WATCH Ciprofloxacina 500 mg q12h **ORALE**

Alto rischio di resistenza ai fluorochinoloni

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Casi lievi

WATCH Azitromicina 1g 1 volta il giorno 1, poi 500 mg q24h **ORALE**

Casi gravi

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

BAMBINI

Febbre tifoide

Definizione

- La febbre tifoide è una patologia sistemica grave caratterizzata da febbre e dolore addominale causata da infezione dovuta a *Salmonella enterica*
- Si acquisisce attraverso l'ingestione di cibo/acqua contaminati

Gravità

- *Lieve:* Pazienti non gravemente malati, non segni di perforazione intestinale, peritonite, sepsi o shock settico
- *Grave:* Pazienti gravemente malati con sospetta/confermata perforazione intestinale, peritonite, sepsi o shock settico

Patogeno

La febbre tifoide è causata da *Salmonella enterica,* sierotipi Typhi o Paratyphi A, B o C

Diagnosi

Manifestazione clinica

- **La diagnosi differenziale tra febbre tifoide e altre patologie febbrili può essere difficile**
- I sintomi includono febbre prolungata (≥38,0°C per >3 giorni) +/- cefalea, inappetenza e nausea; possono essere presenti anche sintomi gastrointestinali
- La diarrea è comune
- Considerare la peritonite in presenza di dolore forte, diffusa dolorabilità di rimbalzo allla palpazione addominale e tensione muscolare addominale; la peritonite si verifica a seguito di emorragia e perforazione intestinale
- Si può verificare anche encefalopatia nei casi gravi

Test microbiologici

- *Casi lievi:* Di solito non necessari
- *Casi gravi:* Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico);
- *Nota: la reazione di Widal non è un metodo affidabile per diagnosticare la malattia acuta (un risultato positivo può essere dovuto a un'infezione precedente)*

Altri test di laboratorio

- *Casi lievi:* Di solito non necessari
- *Casi gravi:* Emocromo completo, creatinina, elettroliti, glucosio, proteina C-reattiva

Imaging

L'imaging di routine non è necessario

Prevenzione

Accesso all'acqua potabile e a servizi igienico-sanitari adeguati, educazione sanitaria, adeguata igiene di chi manipola alimenti e vaccinazione tifoide

Trattamento

Considerazioni cliniche

- Il trattamento antibiotico deve essere iniziato appena si sospetta la diagnosi; i ritardi sono associati a un rischio più elevato di complicanze e malattie gravi.
- **Il trattamento empirico si basa su:**
  - Gravità della presentazione clinica
  - Prevalenza locale di resistenza ai fluorochinoloni tra Paratyphi *Salmonella enterica* sierotipi Typhi o
- La febbre di solito diminuisce lentamente, dopo circa 3-5 giorni di trattamento
- Se il paziente è trattato inizialmente con antibiotici EV, si suggerisce di passare da EV a via orale quando è migliorato clinicamente, senza febbre e in grado di tollerare il trattamento orale

Durata del trattamento antibiotico

Casi lievi: **7 giorni***
Casi gravi: **10 giorni***
**se miglioramento clinico e paziente senza febbre da 48 ore*

Basso rischio di resistenza ai fluorochinoloni

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Casi lievi e gravi

WATCH

Ciprofloxacina 15 mg/kg/dose q12h **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h
≥30 kg	500 mg q12h

Alto rischio di resistenza ai fluorochinoloni

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Casi lievi

WATCH

Azitromicina 20 mg/kg/dose q24h **ORALE**

Casi gravi

WATCH

Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

Patogeno

La febbre tifoide è causata dal batterio Gram-negativo *Salmonella enterica,* sierotipi Typhi o Paratyphi A, B o C. La salmonella non tifoide non è causa di febbre tifoide, ma può causare gastroenterite infettiva, infezioni del flusso ematico, meningite o infezioni ossee e articolari. Fare riferimento ai relativi capitoli se si sospettano tali infezioni.

Fisiopatologia

La febbre tifoide viene acquisita attraverso l'ingestione di cibo o acqua contaminata da *Salmonella* Typhi o Paratyphi o attraverso il contatto diretto con portatori umani dell'agente patogeno. Gli esseri umani sono l'unica fonte di questi batteri. Una volta ingerito, il patogeno invade la mucosa intestinale principalmente attraverso l'ileo distale. A questo punto, le difese immunitarie dell'ospite sono attivate per eliminare l'agente patogeno. Tuttavia, questi globuli bianchi attraverso il sistema linfatico possono anche agire come vettori dell'infezione al fegato, alla milza, al midollo osseo e ai linfonodi e, infine, al flusso ematico. L'infezione naturale non fornisce una protezione completa, quindi è possibile che la patologia sia ricorrente *(155)*.

Epidemiologia

La maggior parte dei casi di febbre tifoide sono causati da *Salmonella* Typhi (70-80% dei casi). Anche se dagli anni '90 il numero assoluto di nuovi casi di febbre tifoide è diminuito del 45% e il numero di decessi del 41%, la malattia è ancora endemica, soprattutto nell'Africa sub-sahariana e nell'Asia meridionale. Sulla base dei dati disponibili, India, Pakistan e Bangladesh sono i paesi con la più alta incidenza di febbre tifoide con > 500 casi per 100.000 abitanti nel 2017. Nel 2017, circa 14,3 milioni di casi di febbre tifoide si sono verificati in tutto il mondo. Nei paesi endemici, i bambini sono i più colpiti - circa il 60% dei casi si verificano in bambini di età inferiore ai 15 anni. Sulla base dei dati disponibili, se adeguatamente trattata con antibiotici, il tasso di mortalità per la febbre tifoide è di circa l'1% *(156)*. Si stima che le complicanze (es. perforazione intestinale) nei pazienti ospedalizzati si verifichino nel 20-30% dei casi, con un rischio più elevato nelle persone che si presentano dopo aver avuto sintomi per più di 10 giorni *(157)*.

Manifestazione clinica

I sintomi della febbre tifoide sono spesso aspecifici, il che rende difficile la diagnosi differenziale tra febbre tifoide ed altre patologie febbrili. Di conseguenza, può verificarsi una diagnosi errata dei casi. Nei pazienti con febbre tifoide, la febbre prolungata (≥38,0°C per più di 3 giorni) è il sintomo principale. È spesso presente cefalea, così come inappetenza e nausea. I sintomi gastrointestinali possono non essere presenti e la diarrea è più frequente nei bambini e nelle persone con HIV. La manifestazione clinica può variare da malattia lieve con febbre bassa e malessere a malattia grave con shock settico e peritonite a causa di emorragia intestinale e perforazione. Si può verificare anche encefalopatia nei casi gravi. Va inolte notato che le caratteristiche cliniche non sono utili per distinguere le infezioni causate da *Salmonella enterica* sierotipo Typhi da quelle causate da *Salmonella enterica* sierotipo Paratyphi.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Nei pazienti con sospetta febbre tifoide, la diagnosi dipende in gran parte dalla manifestazione clinica e dal rilevamento dell'agente patogeno nelle emocolture, anche se la sensibilità è bassa, soprattutto quando il trattamento antibiotico è già stato avviato. **Un'emocoltura deve essere effettuata in tutti i casi con presenza di febbre che richiedono il ricovero, possibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico.** Le colture di midollo osseo sono il metodo diagnostico più sensibile, ma vengono effettuate molto raramente perché sono più difficili da eseguire e invasive. Le coprocolture sono generalmente negative nelle prime fasi dell'infezione e quindi sono di uso diagnostico limitato (Tabella 15.1). La reazione di Widal è un metodo ampiamente in uso nei paesi a reddito medio

e basso; tuttavia, non è un metodo affidabile per diagnosticare la malattia acuta perché un risultato positivo può rappresentare un'infezione precedente, e nei viaggiatori di ritorno la vaccinazione precedente al viaggio influisce sui risultati. In genere la reazione di Widal richiede due campioni prelevati a distanza di 10 giorni per dimostrare la quadruplicazone degli anticorpi anti-*Salmonella* Typhi e questo non è fattibile in molti contesti con scarse risorse.

Tabella 15.1 - Test microbiologici da considerare quando si sospetta febbre tifoide come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostici	Scopo del test	Contesto in cui il test dovrebbe essere disponibile
Emocolture[a] e test di sensibilità antimicrobica	Rilevare le infezioni batteriche e fungine del sangue (sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Coltura[d] di midollo osseo e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Coprocultura[c] e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche per la selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Spesso è il pilastro della diagnosi. Senza trattamento antibiotico, le emocolture sono spesso positive (5-7 pazienti su 10), tuttavia la sensibilità è bassa, se il trattamento antibiotico è già stato iniziato.
[b] Standard di riferimento per la diagnosi, ma spesso non è fattibile.
[c] Bassa sensibilità e non utile nella fase iniziale (prima settimana) della malattia quando il test è spesso negativo.

Altri test

I test di laboratorio di routine non sono sempre necessari, ma possono essere considerati in casi gravi (es. ematologia di routine e biochimica).

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Indagini microbiologiche cliniche mirate sull'infezione del flusso ematico correlata alla febbre tifoide, incentrate sui tassi di resistenza di *Salmonella enterica* sierotipo Typhi e Paratyphi possono orientare la guida antibiotica empirica locale e nazionale.

Imaging

L'imaging di routine non è necessario.

Trattamento antibiotico

Le opzioni di trattamento antibiotico sono indicate nella Tabella 15.2. Nei casi di febbre tifoide, il trattamento antibiotico deve essere iniziato subito perché i ritardi sono associati a un rischio più elevato di complicanze e malattie gravi. In generale, il trattamento antibiotico viene somministrato per ridurre la durata dei sintomi e il rischio di complicanze, come perforazione intestinale e trasporto cronico. I portatori cronici sono persone asintomatiche che continuano ad ospitare l'agente patogeno per mesi o addirittura anni dopo la loro infezione iniziale e possono trasmettere l'infezione. La febbre di solito diminuisce lentamente, dopo circa 3-5 giorni di trattamento efficace. I casi lievi possono essere curati in contesto ambulatoriale con trattamento orale, mentre i casi gravi devono essere trattati in ospedale con trattamento sistemico per via endovenosa.

La scelta dell'antibiotico orale, se possibile, deve essere basata sulla sensibilità dell'agente patogeno isolato. Quando si sceglie il trattamento empirico, si deve considerare la prevalenza locale della resistenza ai fluorochinoloni a causa del crescente numero di isolati resistenti, principalmente in Asia *(158)*. In questi contesti, una cefalosporina di terza generazione o azitromicina sono opzioni appropriate perché la resistenza a questi antibiotici è ancora bassa nella maggior parte dei contesti; <5% per ceftriaxone e solo casi sporadici di resistenza all'azitromicina. Va notato che

antibiotici che erano ampiamente utilizzati negli anni '80 e '90 ma poi caduti in disuso a causa di problemi di resistenza o tossicità (es. ampicillina, cloramfenicolo e sulfametossazolo+trimetoprim) sono di nuovo efficaci in alcuni contesti, per lo più in Asia. Tuttavia, l'uso empirico di queste vecchie opzioni di trattamento è scoraggiato perché può provocare un nuovo aumento di organismi multiresistenti.

Negli ultimi anni, sono stati segnalati focolai di febbre tifoide causata da *Salmonella* Typhi molto resistente agli antibiotici, ad esempio, in Pakistan dal 2016 *(159)*. Questi isolati sono resistenti all'ampicillina, al sulfametossazolo+ trimetoprim, al cloramfenicolo, ai fluorochinoloni e alle cefalosporine di terza generazione e rappresentano una minaccia per la salute pubblica, compreso il rischio di diffusione legata ai viaggi/migrazioni in altri paesi e regioni.

Il **passaggio** al trattamento orale si basa sul miglioramento dei segni e sintomi di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici per via orale che consente la dimissione ospedaliera del paziente e la sua gestione a casa, se clinicamente appropriato.

Tabella 15.2 - Trattamento antibiotico empirico per la febbre tifoide

Rischio di resistenza ai fluorochinoloni[a]	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Basso	**Ciprofloxacina**[b] (orale): 500 mg ogni 12 ore	**Ciprofloxacina** (orale): 15 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	Casi lievi: 7 giorni Casi gravi: 10 giorni se il paziente migliora clinicamente ed è senza febbre da 48 ore
Alto	**Casi lievi:** **Azitromicina**[c] (orale): 1 g una volta al giorno (il primo giorno), poi 500 mg una volta al giorno **Casi gravi** **Ceftriaxone**[d] (EV): 2 g una volta al giorno	**Casi lievi:** **Azitromicina**[c] (orale): 20 mg/kg/dose una volta al giorno **Casi gravi** **Ceftriaxone**[d] (EV): 80 mg/kg/dose una volta al giorno	

EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Va notato che non c'è una prevalenza di resistenza definita chiaramente in un determinto contesto, per indicare un rischio basso o alto di resistenza ai fluorochinoloni.
[b] L'uso di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali come: (i) disturbi della salute mentale quali disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; e (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).
[c] L'azitromicina può causare cambiamenti anomali nell'attività elettrica del cuore con ritmo cardiaco irregolare potenzialmente fatale, specialmente nei pazienti con fattori di rischio noti come intervallo QT lungo o aritmie.
[d] In contesti con aumentata resistenza al ceftriaxone, l'azitromicina deve avere la priorità. I focolai di febbre tifoide causati da *Salmonella* Typhi ampiamente resistenti agli antibiotici sono stati segnalati, ad esempio, in Pakistan dal 2016 *(159)* e in casi correlati ai viaggi in tutto il mondo *(162-164)*. In generale, quando viene utilizzato il ceftriaxone, si deve considerare il passaggio al trattamento orale quando c'è un miglioramento sintomatico. Se disponibile, la scelta delle opzioni orali può essere guidata dai risultati dei test di sensibilità, compresa la possibilità di utilizzare alcune opzioni di prima scelta usate in passato.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Trattamento combinato

Attualmente, è raccomandato un regime con antibiotico singolo. Tuttavia, la combinazione di una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone) e azitromicina è stata segnalata per ridurre la durata dei sintomi. Questo approccio è suggerito in alcune linee guida per i casi gravi *(160,161)*.

Prevenzione

L'accesso all'acqua potabile e a servizi igienico-sanitari adeguati, l'educazione sanitaria, l'adeguata igiene di chi manipola alimenti e la vaccinazione tifoide sono tutte strategie efficaci per la prevenzione e il controllo della febbre tifoide. Per informazioni aggiornate sui vaccini per prevenire la febbre tifoide, fare riferimento al *position paper* 2018 dell'OMS sui vaccini tifoidi *(154)*. La vaccinazione deve essere prioritaria nei paesi con la più alta incidenza di febbre tifoide (soprattutto con elevata antibiotico-resistenza) e in presenza di epidemie confermate. Sono disponibili anche vaccini tifoidi coniugati monodose che possono essere utilizzati nei bambini più piccoli (da 6 mesi in poi) e conferiscono una protezione prolungata. Anche le raccomandazioni su questi vaccini più recenti si trovano nel *position paper* 2018 dell'OMS *(154)*.

16. Infezioni della cute e dei tessuti molli — Impetigine batterica lieve, erisipela e cellulite

Questo capitolo non comprende le infezioni cutanee gravi o le infezioni cutanee causate da agenti patogeni virali, fungini o parassitari, né la gestione di infezioni del piede diabetico. Fare riferimento ai capitoli specifici per altre infezioni della cute e dei tessuti molli — ferite traumatiche (comprese ferite da morso), ferite da ustione, fascite necrotizzante, piomiosite, se si sospettano queste infezioni.

Messaggi chiave

- Il trattamento topico può essere utilizzato per l'impetigine lieve.
- I test diagnostici di solito non sono necessari nei casi lievi (evitare tamponi di cute integra).
- I patogeni causali più frequenti sono *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus spp.*
- Gli antibiotici orali del gruppo Access sono adeguati nella maggior parte dei casi.
- Non c'è bisogno di trattare empiricamente per MRSA nella maggior parte dei casi.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.

Definizione

La terminologia utilizzata per definire le infezioni della cute e dei tessuti molli è cambiata nel corso degli anni. In generale, i termini infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli e infezioni batteriche della cute e delle strutture cutanee sono spesso utilizzati in modo intercambiabile.

Nonostante non ci sia una classificazione universalmente accettata delle infezioni cutanee, esistono numerosi modi per classificare le infezioni della cute e dei tessuti molli in base a determinate caratteristiche dell'infezione come localizzazione anatomica (follicolite, fascite, miosite), localizzazione corporea (es. estremità, viso), durata (acuta, cronica, ricorrente), presenza di necrosi tissutale (necrotizzante o non necrotizzante), presenza macroscopica di pus (purulente o non purulente) o coinvolgimento del tessuto sottocutaneo profondo e/o gravità della malattia (complicata o non complicata). Ulteriori classificazioni si basano sull'origine dell'infezione (morsi, ustioni; vedi i relativi capitoli) o sulle caratteristiche dell'ospite (es. immunosoppressione, diabete).

Una definizione più recente della Food and Drug Administration degli Stati Uniti usa il termine infezioni batteriche acute della cute e delle strutture cutanee (ABSSSI) per includere un sottoinsieme di patologie come cellulite ed erisipela, infezioni da ferite e ascessi cutanei maggiori, a condizione che l'area della superficie cutanea interessata sia di almeno 75 cm^2. Questa definizione è stata introdotta per "essere di ausilio agli sponsor dell'industria nello sviluppo di farmaci per il trattamento delle infezioni cutanee" e ha limitato l'applicabilità clinica al di fuori degli studi clinici *(165)*.

Questo capitolo si concentra sulle forme lievi e superficiali di infezioni cutanee che non influenzano gli strati tissutali più profondi. Per le forme più gravi di infezioni della cute e dei tessuti molli, fare riferimento ai capitoli corrispondenti: fascite necrotizzante, piomiosite, ferite da ustione e infezioni gravi con sepsi. Le seguenti sindromi non sono trattate nella presente edizione dell'AWaRe book: acne, piede diabetico e infezioni del sito chirurgico.

ADULTI

Impetigine / erisipela / cellulite

Infezioni della cute e dei tessuti molli

Definizione

Infezioni batteriche superficiali della cute, che non interessano gli strati tissutali più profondi

Diagnosi

Manifestazione clinica

Impetigine: Insorgenza acuta di lesioni cutanee superficiali di solito senza sintomi sistemici associati
- Maggioranza dei casi: le papule progrediscono a vescicole e pustole che si rompono fino a formare croste (forma non bollosa)
- Minoranza di casi: le vescicole si sviluppano formando bolle più grandi (**forma bollosa**).

Erisipela: Insorgenza acuta di una lesione cutanea arrossata con margini induriti ben definiti, di solito sul viso o sulle gambe
- Possono essere presenti bolle o svilupparsi nei primi giorni.
- Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e altri segni di infezione sistemica

Cellulite: Insorgenza acuta di una lesione cutanea che presenta una combinazione di arrossamento, gonfiore e indurimento, calore al tatto e dolenzia della zona interessata
- Aree più comunemente interessate: gambe e viso
- Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e altri segni di infezione sistemica
- L'arrossamento da solo può non indicare infezione
- **La diagnosi differenziale tra cellulite ed erisipela è spesso difficile**

Test microbiologici

Non necessari nella maggior parte dei casi lievi
- Le colture da tampone tissutale devono essere evitate, soprattutto in caso di cute integra

Altri test di laboratorio

Non necessari nella maggior parte dei casi lievi

Imaging

Non necessario nei casi lievi
- Si può considerare l'ecografia se si sospetta un ascesso o un coinvolgimento subdermico

Agenti patogeni più probabili

Batteri (nella maggior parte dei casi):
- *Streptococcus pyogenes (Streptococcus* di gruppo A) – specialmente in caso di erisipela
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)

Altri batteri (più raramente, es. in pazienti immunocompromessi e/o diabetici, lesioni cutanee traumatiche):
- *Enterobacterales*
- *Pseudomonas* spp.
- Anaerobi

Questa guida non tratta le infezioni cutanee causate da agenti patogeni virali, fungini o parassiti; piede diabetico; fascite necrotizzante; piomiosite; infezioni gravi con sepsi e infezioni del sito chirurgico

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Le opzioni antibiotiche empiriche** devono avere una buona attività contro *Streptococcus pyogenes* (gruppo A *Streptococcus*) e MRSA
- **Trattamento empirico contro MRSA acquisito in comunità** Considerare in casi specifici in base a fattori di rischio individuali, colonizzazione nota e prevalenza locale:
- **Infezioni lievi:** Il trattamento orale è adeguato
- **Antibiotici per via endovenosa:** Possono essere necessari se l'infezione si diffonde rapidamente e non risponde agli antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

Trattare per **5 giorni**
Trattamento per durata maggiore necessario in assenza di miglioramento clinico o con patologia sottostante

Trattamento topico

Impetigine non bollosa localizzata: Il trattamento topico è preferito rispetto a un antibiotico orale, quando possibile. Ad esempio, un ciclo di 5 giorni con un unguento di mupirocina 2%.

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg+125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cefalexina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 500 mg q6h **ORALE**

Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Dal punto di vista della stewardship antibiotica, queste sono le opzioni preferite, laddove possibile

Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina

BAMBINI

Impetigine/ erisipela / cellulite

Infezioni della cute e dei tessuti molli

Questa guida non tratta le infezioni cutanee causate da agenti patogeni virali, fungini o parassiti; fascite necrotizzante; piomiosite; infezioni gravi con sepsi e infezioni del sito chirurgico

Definizione

Infezioni batteriche superficiali della cute, che non interessano gli strati tissutali più profondi

Agenti patogeni più probabili

Batteri (nella maggior parte dei casi):

- *Streptococcus pyogenes (Streptococcus* di gruppo A)) - specialmente in caso di erisipela
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)

Diagnosi

Manifestazione clinica

Impetigine: Insorgenza acuta di lesioni cutanee superficiali di solito senza sintomi sistemici associati

- Maggioranza dei casi: le papule progrediscono a vescicole e pustole che si rompono fino a formare croste (**forma non bollosa**)
- Minoranza di casi: le vescicole si sviluppano formando bolle più grandi (**forma bollosa**).

Erisipela: Insorgenza acuta di una lesione cutanea arrossata con margini induriti ben definiti, di solito sul viso o sulle gambe

- Possono essere presenti bolle o svilupparsi nei primi giorni.
- Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e altri segni di infezione sistemica

Cellulite: Insorgenza acuta di una lesione cutanea che presenta una combinazione di arrossamento, gonfiore e indurimento, calore al tatto e dolenzia della zona interessata

- Aree più comunemente interessate: gambe e viso
- Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e altri segni di infezione sistemica
- L'arrossamento da solo può non indicare infezione
- **La diagnosi differenziale tra cellulite ed erisipela è spesso difficile**

Test microbiologici

Non necessaria nella maggior parte dei casi lievi

- Le colture da tampone tissutale devono essere evitate, soprattutto in caso di cute integra

Altri test di laboratorio

Non necessaria nella maggior parte dei casi lievi

Imaging

Non necessario nei casi lievi

- Si può considerare l'ecografia se si sospetta un ascesso o un coinvolgimento subdermico

BAMBINI

Impetigine / erisipela / cellulite

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Le opzioni antibiotiche empiriche** devono avere una buona attività contro *Streptococcus pyogenes* di gruppo A e MRSA
- **Trattamento empirico contro MRSA acquisito in comunità:** Considerare in casi specifici in base a fattori di rischio individuali, colonizzazione nota e prevalenza locale
- **Infezioni lievi:** Il trattamento orale è adeguato
- **Antibiotici per via endovenosa:** Possono essere necessari se l'infezione si diffonde rapidamente e non risponde agli antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

Trattare per **5 giorni**

Trattamento per durata maggiore necessario in assenza di miglioramento clinico o con patologia sottostante

Trattamento topico

Impetigine non bollosa localizzata: Il trattamento topico è preferito rispetto a un antibiotico orale, quando possibile. Ad esempio, un ciclo di 5 giorni con un unguento di mupirocina 2%.

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina + acido clavulanico 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina **ORALE**
Fasce di peso per somministrazione orale:

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

OPPURE

ACCESS

Cefalexina 25 mg/kg/dose q12h **ORALE**
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	125 mg q12h
6-<10 kg	250 mg q12h
10-<15 kg	375 mg q12h
15-<20 kg	500 mg q12h
20-<30 kg	625 mg q12h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

ACCESS

Cloxacillina 15 mg/kg/dose q6h **ORALE**
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	62.5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥20 kg	500 mg q6h

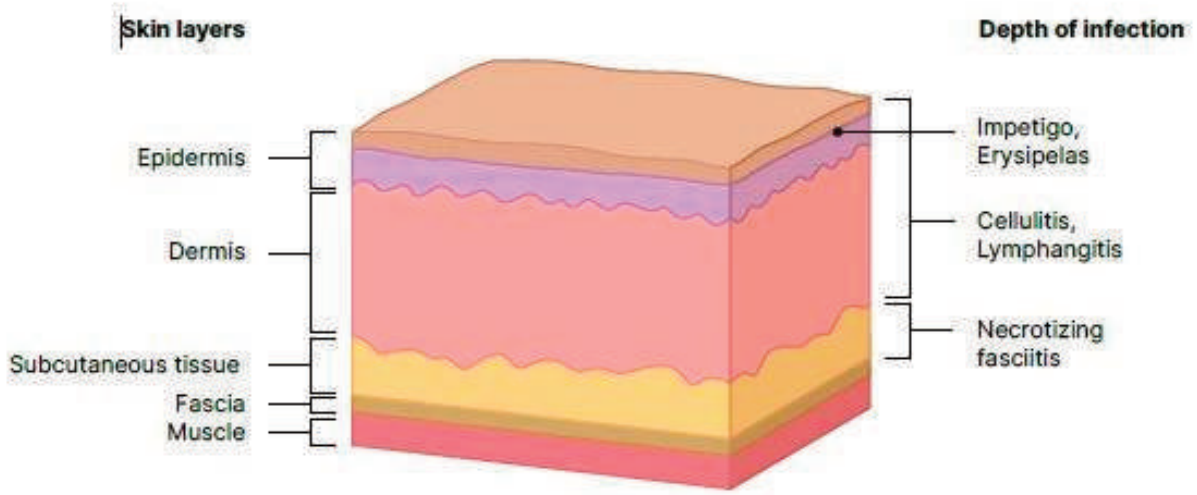
Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Dal punto di vista della stewardship antibiotica, queste sono le opzioni preferite, laddove possibile (ad eccezione delle ferite da morso)

Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina

Fisiopatologia

Il danno cutaneo può portare a infezioni degli strati più profondi sotto l'epidermide. Quando tale danno si verifica, sia gli agenti patogeni endogeni che quelli esogeni possono penetrare l'epidermide e diffondersi a strutture più profonde attraverso il sistema linfatico. A seconda della profondità dell'infezione, possono verificarsi diverse malattie cliniche: impetigine ed erisipela (infezioni dello strato superiore della cute) e cellulite (infezione del derma profondo e del tessuto sottocutaneo) (Figura 16.1). La cellulite del viso può verificarsi anche come conseguenza della diffusione locale di un'infezione dentale, ad esempio un ascesso dentale diffuso ai tessuti molli circostanti può tradursi in cellulite.

Figura 16.1 - Anatomia della cute e localizzazione delle infezioni comuni



Epidemiologia

Le infezioni batteriche della cute si verificano in tutto il mondo e possono colpire tutte le fasce di età; l'erisipela è più frequente nei bambini e nei pazienti anziani. Nel 2013, le patologie della cute (non limitate alle infezioni batteriche) sono state la quarta causa principale di malattie non mortali *(166)*. La cellulite, l'infezione cutanea più comune, rappresentava nel 2013 lo 0,04% (4 su 10000) del totale di tutte le malattie. Essa è stata l'unica patologia cutanea ad aver mostrato una diminuzione significativa (-13,2%) tra il 2005 e il 2013 di anni di vita aggiustati per disabilità (DALY), un indicatore di morbosità e mortalità. Questa diminuzione è stata attribuita alla riduzione della mortalità *(166)*. Nel 2017, lo studio Global Burden of Disease ha segnalato 43 milioni di nuovi casi di cellulite in tutto il mondo *(44)*. Il diabete, la malattia arteriosa periferica, l'infezione da HIV e altre cause di immunosoppressione sono fattori di rischio per le infezioni cutanee gravi.

Agenti patogeni più probabili

Gli agenti patogeni più comuni che causano infezioni cutanee sono elencati nella Tabella 16.1.

Tabella 16.1 - Patogeni più frequentemente associati a infezioni cutanee (in ordine decrescente di frequenza)

Maggioranza dei casi	Più raramente (ad esempio in pazienti immunocompromessi e/o diabetici, lesioni cutanee traumatiche)	Casi con esposizioni ambientali specifiche
Streptococcus pyogenes (*Streptococcus* di gruppo A), soprattutto nel caso di erisipela *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)	Enterobacterales (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemi) *Pseudomonas aeruginosa* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) Anaerobi	*Aeromonas hydrophila* (esposizione all'acqua dolce) *Erysipelothrix rhusiopathiae* (contatto con animali colonizzati con l'organismo, principalmente suini e pesci) *Vibrio vulnificus* (esposizione all'acqua di mare)

ESBL: beta-lattamasi ad ampio spettro; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

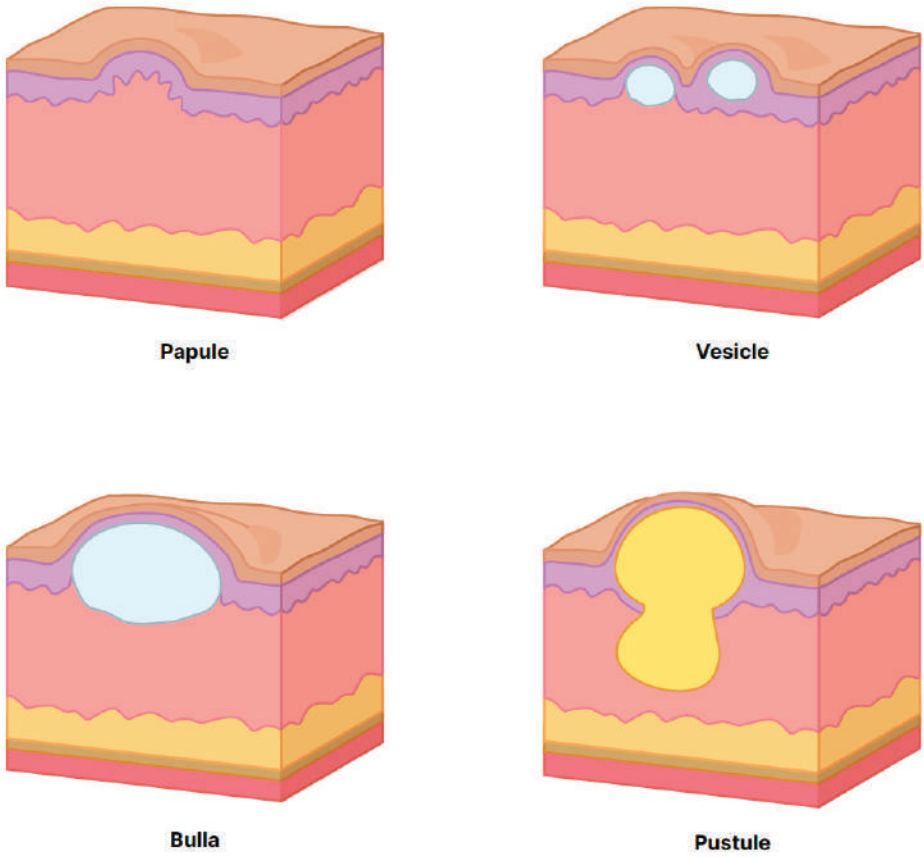
Manifestazione clinica (solo casi lievi)

La morfologia delle diverse lesioni cutanee è descritta nella Tabella 16.2 e illustrata nella Figura 16.2.

Tabella 16.2 - Morfologia delle lesioni cutanee

Tipo di lesione cutanea	Morfologia
Bolla	Vescicole ripiene di liquido più grandi di 10 mm
Papule	Lesione sollevata piccola (< 10 mm), palpabile
Pustole	Vescicola piccola (< 10 mm) contenente pus
Vescicola	Vescicola piccola (< 10 mm) a contenuto liquido

Figura 16.2 - Tipi e morfologia delle lesioni cutanee



Impetigine

L'impetigine è caratterizzata da insorgenza acuta di lesioni cutanee superficiali di solito senza sintomi sistemici associati. Nella maggior parte dei casi, l'impetigine si presenta con papule che progrediscono a vescicole e pustole che si rompono fino a formare croste (forma non bollosa) (Figura 16.3). In una minoranza di casi (per lo più nei bambini piccoli), le vescicole si sviluppano formando bolle più grandi (forma bollosa).

Figura 16.3 - Caso di impetigine sul mento

Fonte: © James Heilman, MD, CC BY-SA 4.0, via Wikimedia Commons

Erisipela

L'erisipela è caratterizzata da insorgenza acuta di una lesione cutanea arrossata con margini induriti ben definiti, di solito sul viso o sulle gambe (figura 16.4). Possono essere presenti bolle o svilupparsi nei primi giorni. La lesione è solitamente dolorosa. Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e altri segni (es. tachicardia, leucocitosi).

Figura 16.4 - Caso di erisipela sulla guancia

Fonte: CDC Public Health Image Library/Dr Thomas F. Sellers, Emory University

Cellulite

Mentre l'erisipela colpisce solo gli strati superficiali della cute e ha confini chiaramente delimitati, la cellulite colpisce anche i tessuti sottocutanei. La cellulite è caratterizzata dall'insorgenza acuta di una lesione cutanea che presenta una combinazione di arrossamento, gonfiore e indurimento, calore e dolenzia della zona interessata (vedi Figura 16.5). La patologia può verificarsi in qualunque distretto corporeo, ma colpisce prevalentemente la cute della parte inferiore delle gambe e dei piedi o il viso.

Nei pazienti con cellulite, possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e altri segni di infezione sistemica (es. tachicardia, leucocitosi). Il solo rossore cutaneo può non indicare un'infezione, ad esempio il rossore è spesso presente in pazienti con stasi venosa cronica — il coinvolgimento bilaterale vs unilaterale può indicare un'eziologia non infettiva, anche se la cellulite bilaterale può verificarsi occasionalmente. La gravità dell'infezione deve essere sempre attentamente valutata, soprattutto per escludere la possibilità di coinvolgimento della fascia muscolare (fascite). La cellulite del viso e del collo, comunemente derivante da un'infezione dentale, può portare a infezioni dello spazio profondo potenzialmente fatali come angina di Ludwig. La cellulite del viso può diffondersi al cervello e portare a gravi complicanze come la trombosi del seno cavernoso. Si tratta di emergenze mediche, ma nel complesso rare.

Figura 16.5 - Caso di cellulite nella parte inferiore della gamba

Fonte: John Campbell, CC0 1.0 Universal (CC0 1.0), via Flickr

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

La maggior parte dei casi lievi di impetigine, erisipela e cellulite non richiedono test microbiologici di routine. Non devono essere effettuati tamponi superficiali di cute integra in caso di erisipela o cellulite per evitare di rilevare agenti patogeni che colonizzano normalmente la cute, con successivo inutile trattamento antibiotico.

Le colture di tampone tissutale possono essere considerate in alcuni casi (Tabella 16.3). Ad esempio, le colture sono valide per lesioni chiaramente purulente (quindi molto probabilmente causate da *Staphylococcus aureus*) per diagnosticare o escludere la presenza di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). Tuttavia, in molti contesti eseguire colture di tamponi tissutali è una pratica limitata soltanto alla sala operatoria. Quando vengono effetuati tamponi, la lesione deve essere sempre pulita prima della raccolta del campione per identificare gli agenti patogeni che causano l'infezione e non gli organismi colonizzatori. Per una corretta interpretazione delle colture, è molto importante che l'origine della coltura (ubicazione esatta, coltura da tampone superficiale o ottenuto in sede intraoperatoria) sia adeguatamente documentata.

Le colture possono essere prese in considerazione per lesioni croniche come le infezioni del piede diabetico (non contemplate in questo capitolo) per escludere la presenza di organismi multiresistenti, ad esempio quelli che producono beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL).

Tabella 16.3 - Test microbiologici da considerare per la diagnosi di infezioni cutanee in alcuni casi come indicato nell'EDL OMS (6)

Test diagnostici	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Coltura del tampone tissutale e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Altri test

I test di laboratorio di routine non sono richiesti in casi lievi *(167)*.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

L'imaging di routine di casi lievi di impetigine, erisipela e cellulite non è necessario. Tuttavia, l'imaging iniziale (ad esempio ultrasuoni, raggi X) può essere considerato se si sospetta un ascesso o un coinvolgimento subdermico. In questi casi, la gestione richiede spesso un approccio chirurgico, ad esempio incisione e drenaggio in caso di ascesso e gestione della causa odontoiatrica primaria.

Trattamento topico (solo per impetigine non bollosa localizzata)

Per l'impetigine non bollosa localizzata, il trattamento topico può essere considerato come un'alternativa agli antibiotici per via orale. Questo trattamento può essere efficace quanto il trattamento antibiotico orale e ha il vantaggio che il rischio di eventi avversi è minimo a causa di un minore assorbimento sistemico *(168)*.

Dei diversi trattamenti topici disponibili, la mupirocina unguento (2%) può essere considerata per un breve ciclo di trattamento (5 giorni). Tuttavia, l'uso diffuso di mupirocina può aumentare rapidamente la resistenza alla

mupirocina da parte di *Staphylococcus aureus* e limitarne l'utilità per scopi preventivi nei portatori di *Staphylococcus aureus*; la mupirocina è attiva sia contro *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina che contro MRSA. Sono disponibili trattamenti alternativi, ma non sono inclusi nella EML e nella EMLc *(8,9).* Queste alternative sono acido fusidico e perossido di idrogeno crema (1 %). I corticosteroidi topici non devono essere usati di routine in questi casi.

Trattamento antibiotico (per impetigine diffusa, erisipela e cellulite)

Nella maggior parte dei casi di infezioni lievi, il trattamento antibiotico orale è adeguato (Tabella 16.4). Le opzioni antibiotiche empiriche devono avere una buona attività contro i patogeni più probabili (*Streptococcus* spp. e *Staphylococcus aureus*). Il trattamento empirico contro MRSA acquisito in comunità può essere considerato in alcuni casi (es. lesioni purulente) sulla base di fattori di rischio individuali (es. colonizzazione nota di MRSA) e sulla prevalenza locale di MRSA acquisito in comunità. In questi casi, la letteratura suggerisce l'uso di clindamicina o sulfametossazolo+ trimetoprim; Tuttavia, queste opzioni non sono attualmente elencate nell'EML e nell'EMLc per questa indicazione.

Tabella 16.4 - Trattamento antibiotico empirico per infezioni cutanee lievi

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Nota
Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Pertanto, dal punto di vista della stewardship antibiotica, questi due antibiotici sono le opzioni preferite quando possibile.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina+acido clavulanico (orale): 500 mg + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cloxacillina**[a] (orale) 500 mg ogni 6 ore	**Amoxicillina+acido clavulanico**[b] (orale): 80-90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 125 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 250 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 375 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 500 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 625 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Cloxacillina**[a,c] (orale): 15 mg/kg/dose ogni 6 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore	5 giorni[d]

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina.

[b] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.
[c] Il *WHO Pocket book of hospital care for children (31)* consiglia amoxicillina più cloxacillina. Tuttavia, la cloxacillina può essere utilizzata in modo sicuro come singola opzione antibiotica perché ha una buona attività sia contro *Staphylococcus aureus* che contro *Streptococcus pyogenes* (spesso indicato come *Streptococcus* di gruppo A). L'amoxicillina da sola non è adatta perché ha un'attività variabile contro *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina.
[d] La durata ottimale del trattamento antibiotico non è nota *(169)*; la durata è spesso individualizzata in base alla risposta clinica.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

17. Infezioni da ustione

Messaggi chiave

- Le ferite da ustione predispongono ad infezioni (danni della barriera protettiva cutanea, immunosoppressione nei casi gravi) e devono essere monitorate per identificare segni di cellulite (rossore, dolore e gonfiore intorno alla ferita).
- Evitare l'uso routinario di antibiotici per prevenire le infezioni, se non ci sono segni di infezione sistemica e in pazienti sani.
- Le infezioni lievi devono essere trattate con antibiotici con buona attività contro gli agenti patogeni più probabili (batteri Gram-positivi del microbiota cutaneo).
- Gli organismi multiresistenti sono una delle preoccupazioni maggiori nei pazienti con ferite da ustione gravi, a causa del ricovero prolungato e della frequente esposizione agli antibiotici.
- La sepsi e lo shock settico sono una complicanza frequente delle ustioni gravi.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.
- Burns - fact sheet *(170)*.

Definizione

Una ferita da ustione è una lesione della cute o di altri tessuti causata principalmente dal calore o da radiazioni, radioattività, elettricità, attrito o contatto con sostanze chimiche. Le ustioni possono essere classificate in base alla causa e alla profondità.

ADULTI

Infezioni da ustioni e ferite

Definizione

Lesione della cute o di altri tessuti organici causata principalmente dal calore o da radiazioni, radioattività, elettricità, attrito o contatto con sostanze chimiche. Le ustioni possono essere classificate in base alla causa e alla profondità

Diagnosi

Manifestazione clinica

La diagnosi di infezione da ferita richiede un esame clinico
- Le ferite da ustione devono essere monitorate per identificare segni di infezione, quali aumento del dolore, arrossamento o gonfiore della zona circostante la ferita
- L'arrossamento da solo può non indicare infezione
- I segni di infezione invasiva (es. modificazione del colore della ferita, segni di sepsi) devono essere attentamente monitorati

Test microbiologici

- Nei casi lievi senza segni di infezione sistemica, non sono necessari test di routine, comprese le colture delle ferite.
- L'identificazione del patogeno causale nei casi lievi cambia di rado la gestione del paziente.
- Nei casi gravi, in caso di sospetta sepsi, consultare la relativa infografica

Altri test di laboratorio

- Nei casi lievi senza segni di infezione sistemica, non sono necessari test di routine
- A causa della risposta infiammatoria associata all'ustione, i biomarcatori non sono utili per la diagnosi di infezione batterica

Imaging

Non necessario nei casi lievi

Agenti patogeni più probabili

Per lo più polimicrobico. Gli organismi multiresistenti nosocomiali sono una delle principali preoccupazioni nei pazienti ustionati spesso a causa del ricovero prolungato e della frequente esposizione agli antibiotici

Poco dopo l'infortunio:
- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus aureus* (compresi ceppi MRSA)
- *Staphylococcus* spp. diverso da *S. aureus*
- *Enterobacterales**

Durante l'ospedalizzazione:
- *Pseudomonas aeruginosa**
- *Acinetobacter baumannii**
- Funghi (es. *Candida* spp.)

**Compresi ceppi multiresistenti*

Questa guida non tratta le infezioni gravi

Trattamento

Considerazioni cliniche

- Osservazione meticolosa delle procedure di controllo delle infezioni per prevenire la trasmissione di organismi multiresistenti
- Irrigazione e sbrigliamento del tessuto necrotico per prevenire l'infezione della ferita
- Corretta pulizia quotidiana e medicazione della ferita
- Solo le ferite infette devono essere trattate con antibiotici
- La copertura contro MRSA può essere presa in considerazione sulla base di fattori di rischio individuali della prevalenza locale

Durata del trattamento antibiotico

Trattare per **5 giorni (casi lievi)**
(Potenzialmente più a lungo se infezioni sistemiche gravi)

Profilassi antibiotica

Evitare l'uso routinario di antibiotici per prevenire le infezioni (nessuna evidenza di beneficio e aumento del rischio di colonizzazione con batteri resistenti)

Trattamento topico

Gli antisettici topici possono essere considerati sulla base di protocolli locali

Trattamento antibiotico

Solo le ferite infette devono essere trattate

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg+125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cefalexina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 500 mg q6h **ORALE**

Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli.
Dal punto di vista della stewardship antibiotica, queste sono le opzioni preferite, laddove possibile
Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina

BAMBINI

Infezioni da ustioni e ferite

Pagina 1 di 2

Questa guida non tratta le infezioni gravi

Definizione

- Lesione della cute o di altri tessuti organici causata principalmente dal calore o da radiazioni, radioattività, elettricità, attrito o contatto con sostanze chimiche
- Le ustioni possono essere classificate in base alla causa e alla profondità

Agenti patogeni più probabili

Per lo più polimicrobico. Gli organismi multiresistenti nosocomiali sono una delle principali preoccupazioni nei pazienti ustionati spesso a causa del ricovero prolungato e della frequente esposizione agli antibiotici

Poco dopo l'infortunio:

- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus aureus* (compresi ceppi MRSA)
- *Staphylococcus* spp. diverso da *S. aureus*
- *Enterobacterales**

Durante l'ospedalizzazione:

- *Pseudomonas aeruginosa**
- *Acinetobacter baumannii**
- Funghi (es. Candida spp.)

**Compresi ceppi multiresistenti*

Diagnosi

Manifestazione clinica

La diagnosi di infezione da ferita richiede un esame clinico

- Le ferite da ustione devono essere monitorate per identificare segni di infezione, quali aumento del dolore, arrossamento o gonfiore della zona circostante la ferita
- L'arrossamento da solo può non indicare infezione
- I segni di infezione invasiva (es. modificazione del colore della ferita, segni di sepsi) devono essere attentamente monitorati

Test microbiologici

- Nei casi lievi senza segni di infezione sistemica, non sono necessari test di routine, comprese le colture delle ferite.
- L'identificazione del patogeno causale nei casi lievi cambia di rado la gestione del paziente.
- Nei casi gravi, in caso di sospetta sepsi, consultare la relativa infografica

Altri test di laboratorio

- Nei casi lievi senza segni di infezione sistemica non sono necessari test di routine
- A causa della risposta infiammatoria associata all'ustione, i biomarcatori di infezione sono di uso limitato

Imaging

Non necessario nei casi lievi

BAMBINI

Infezioni da ustioni e ferite

Trattamento

Considerazioni cliniche

- Osservazione meticolosa delle procedure di controllo delle infezioni per prevenire la trasmissione di organismi multiresistenti
- Irrigazione e sbrigliamento del tessuto necrotico per prevenire l'infezione della ferita
- Corretta pulizia quotidiana e medicazione della ferita
- Solo le ferite infette devono essere trattate con antibiotici
- La copertura contro MRSA può essere presa in considerazione sulla base di fattori di rischio individuali della prevalenza locale

Durata del trattamento antibiotico

Trattare per **5 giorni (casi lievi)**

(Potenzialmente più a lungo se presenti infezioni sistemiche gravi)

Profilassi antibiotica

Evitare l'uso routinario di antibiotici per prevenire le infezioni (nessuna evidenza di beneficio e aumento del rischio di colonizzazione con batteri resistenti)

Trattamento topico

Gli antisettici topici possono essere considerati sulla base di protocolli locali

Trattamento antibiotico

Solo le ferite infette devono essere trattate

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina+acido clavulanico 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

OPPURE

ACCESS

Cefalexina 25 mg/kg/dose q12h **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	125 mg q12h
6-<10 kg	250 mg q12h
10-<15 kg	375 mg q12h
15-<20 kg	500 mg q12h
20-<30 kg	625 mg q12h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

ACCESS

Cloxacillina 15 mg/kg/dose q6h **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	62,5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥20 kg	500 mg q6h

Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli
Dal punto di vista della stewardship antibiotica, queste sono le opzioni preferite, laddove possibile
Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina

Fisiopatologia

Le ustioni predispongono all'infezione perché consentono l'ingresso di agenti patogeni dal microbiota cutaneo del paziente e dall'ambiente esterno nella ferita. Le ustioni possono anche causare immunosoppressione che consente una rapida colonizzazione batterica e proliferazione. La sepsi e lo shock settico sono una complicanza frequente delle ustioni gravi.

Epidemiologia

Le ferite da ustione sono un importante problema di salute pubblica nei paesi a reddito medio e basso, dove sono tra le principali cause di perdita di DALY. Si stima che 180000 decessi ogni anno siano causati da ustioni e la maggior parte si verificano nei paesi a reddito medio e basso *(170)*. Le infezioni (comprese ma non limitate alla cute) sono le complicanze più frequenti riscontrate nei pazienti con lesioni da ustione e sono la principale causa di morte nei pazienti con ferite gravi. Le infezioni cutanee (es. cellulite) sono in generale le prime infezioni a verificarsi, di solito nella prima settimana dalla lesione.

Agenti patogeni più probabili

La Tabella 17.1 indica gli agenti patogeni che spesso infettano le ferite da ustione. Nella maggior parte dei casi, l'infezione è causata da diversi agenti patogeni. Gli organismi multiresistenti sono una delle principali preoccupazioni nei pazienti ustionati, spesso a causa del ricovero prolungato e della frequente esposizione agli antibiotici *(171)*.

Tabella 17.1 - Patogeni più frequentemente associati a ferite da ustione infette (in ordine decrescente di frequenza)

Tempo infezione contratta	Batteri	Funghi
Poco dopo l'infortunio	*Streptococcus* spp. *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) *Staphylococcus* spp. diverso da *Staphylococcus aureus* Enterobacterales (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi)	Non frequente
Inoltre, durante l'ospedalizzazione	*Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter baumannii* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi)	*Candida* spp.

ESBL: beta-lattamasi ad ampio spettro; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

Manifestazione clinica

La diagnosi di infezione da ustione richiede un esame clinico. Per questo motivo, le ferite da ustione devono essere monitorate per identificare segni di infezione, quali aumento del dolore e arrossamento o gonfiore della zona circostante la ferita. L'arrossamento da solo può rappresentare l'infiammazione e non indica necessariamente infezione. Anche i segni di infezione invasiva (es. modificazione del colore della ferita, segni di sepsi) devono essere

attentamente monitorati. In caso di sospetto, consultare il capitolo sulla sepsi. I pazienti con lesioni da ustione possono anche sviluppare altre complicanze dipendenti dalla loro cura di supporto come polmonite, IVU o infezioni da catetere.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Nei casi lievi di infezione di una ferita da ustione in cui non ci sono segni di infezione sistemica, non è richiesto un test di routine (compresi gli esami colturali delle ferite). Questi test non sono necessari perché identificare l'agente patogeno causale nei casi lievi non cambia la gestione del paziente. Nei casi più gravi, si possono considerare le emocolture. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Altri test

Non sono necessari test di routine in casi lievi senza segni di infezione sistemica. Inoltre, a causa della risposta infiammatoria associata all'ustione stessa, i risultati dei test di laboratorio (es. biomarcatori di infezione) possono essere di aiuto limitato.

Nei casi gravi, alcuni test di laboratorio possono essere considerati per fare una valutazione iniziale del paziente e per guidare la durata del trattamento antibiotico. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Studi clinici a livello locale, mirati a isolamenti da infezioni del torrente circolatorio possono essere utili a guidare un trattamento empirico. Le raccomandazioni empiriche di solito non devono essere orientate da tamponi cutanei routinari superficiali.

Imaging

L'imaging di routine non è necessario a meno che non si sospetti una complicanza.

Gestione

Si suggerisce l'irrigazione e lo sbrigliamento del tessuto necrotico per prevenire l'infezione della ferita da ustione. La corretta pulizia quotidiana e la medicazione della ferita sono la pietra angolare del trattamento.

Le procedure di controllo delle infezioni devono essere meticolosamente osservate per prevenire la trasmissione di organismi multiresistenti.

Trattamento topico

Gli antisettici locali possono essere considerati sulla base di protocolli locali.

Uso profilattico di antibiotici

L'uso di routine di antibiotici per prevenire l'infezione nelle ferite da ustione deve essere evitato se non ci sono segni di infezione sistemica o in pazienti sani. L'uso di antibiotici come trattamento preventivo è controverso perché non ci sono evidenze chiare sulla loro capacità di prevenire l'infezione *(172,173)*. Inoltre, tale uso può portare alla colonizzazione con microrganismi resistenti, quindi è necessaria cautela.

Trattamento antibiotico

Il trattamento empirico delle infezioni lievi deve comprendere antibiotici con buona attività contro i patogeni più probabili, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. Le opzioni di trattamento antibiotico sono indicate nella Tabella 17.2. Si può considerare il trattamento empirico contro MRSA acquisito in comunità, basato sulla prevalenza locale di isolati invasivi e singoli fattori di rischio del paziente (es. colonizzazione nota di MRSA).

È importante notare che, poiché gli organismi multiresistenti nosocomiali sono frequenti nei reparti per ustionati, i risultati delle colture microbiologiche devono, laddove possibile, guidare il trattamento antibiotico. Tuttavia, l'uso empirico degli antibiotici del gruppo RESERVE deve essere generalmente evitato, salvo elevato sospetto di infezione causata da microrganismi multiresistenti. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Nota

Solo le ferite infette devono essere trattate con antibiotici.

Tabella 17.2 - Trattamento antibiotico empirico per infezioni da ustione lievi

Importante

Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Nota

Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+ acido clavulanico con buona efficacia nelle infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Pertanto, dal punto di vista della stewardship antibiotica, questi due antibiotici sono le opzioni preferite quando possibile.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina+acido clavulanico (orale): 500 mg + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cloxacillina**[a] (orale) 500 mg ogni 6 ore	**Amoxicillina+acido clavulanico**[b] (orale): 80–90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 125 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 250 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 375 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 500 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 625 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Cloxacillina**[a,c] (orale): 15 mg/kg/dose ogni 6 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore	5 giorni

	6–< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore

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

[a] Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina.

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

[c] Il *WHO Pocket book of hospital care for children* consiglia la cloxacillina; tuttavia, la cloxacillina può essere utilizzata in modo sicuro come singola opzione antibiotica poiché ha una buona attività sia contro *Staphylococcus aureus* che contro *lo Streptococcus pyogenes.* L'amoxicillina da sola non è adatta perché ha un'attività variabile contro *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina.

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

18. Infezioni associate a ferite o a morso

Nota

Questo capitolo non comprende infezioni gravi, ferite chirurgiche e gestione di morsi di animali velenosi o artropodi (insetti, zecche, acari).

Fare riferimento ai capitoli specifici relativi ad altre infezioni della cute e dei tessuti molli — ferite da ustione, impetigine/erisipela/cellulite, fascite necrotizzante, piomiosite, se si sospettano queste infezioni.

Messaggi chiave

- In generale, le ferite non infette **non richiedono trattamento antibiotico,** se non in casi specifici.
- Le ferite cutanee predispongono alle infezioni (es. cellulite), ma non tutte le ferite diventano infette. Infatti, solo una minoranza di ferite diviene infetta in persone immunocompetenti.
- Un'adeguata pulizia e sbrigliamento (debridememnt) della ferita cutanea è il fondamento del trattamento iniziale.
- La necessità di profilassi post-esposizione per alcune malattie infettive (es. tetano, rabbia) deve essere sempre valutata caso per caso.
- La presenza di segni di infezione invasiva deve sempre essere valutata con attenzione.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Prevention and management of wound infections, 2013 *(174)*.
- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.
- Snakebite envenoming - health topic *(175)*.
- Snakebite envenoming: a strategy for prevention and control, 2019 *(176)*.
- Global status report on road safety, 2018 *(177)*.
- Vaccini antitetanici: WHO position paper - February 2017 *(178)*.
- Vaccini antirabbici: WHO position paper - April 2018 *(179)*.
- Vaccini contro l'epatite B: WHO position paper - July 2017 *(180)*.
- Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021 update *(181)*.

Definizione

Le ferite cutanee comprendono ogni lesione traumatica caratterizzata da danni ed esposizione del tessuto cutaneo più profondo. Esempi di ferite cutanee sono quelle causate da ustioni o da morsi umani o animali, lesioni stradali, ferite da arma da fuoco e ferite da taglio. La gravità dei reperti clinici può variare da ferite lievi senza coinvolgimento sistemico a infezioni gravi tra cui il tetano (infezione da *Clostridium tetani*) e la gangrena gassosa (infezione da batteri che producono gas come *Clostridium perfringens*).

ADULTI

Infezioni da ferite o morso

Questa guida non tratta infezioni gravi, ferite chirurgiche e gestione di morsi di artropodi e animali velenosi

Definizione

Qualsiasi lesione traumatica caratterizzata da danni ed esposizione del tessuto cutaneo più profondo

Diagnosi

Manifestazione clinica

L'infezione può essere presente o meno al momento della valutazione clinica.

- *Infezioni superficiali:* Sintomi di cellulite (arrossamento, gonfiore, calore, linfangite, dolore intorno alla ferita)
- *Infezione invasiva:* modificazione del colore della ferita, segni di sepsi devono essere attentamente monitorati

Test di laboratorio

Nei casi lievi senza segni di infezione sistemica non sono necessari test di routine

Imaging

Imaging di routine non necessario

- Può essere considerato in casi specifici in base all'estensione e alla profondità della lesione

Agenti patogeni più probabili

Infezione di solito polimicrobica (mix di microbiota di cute umana e orale animale e organismi ambientali)

Ferite

Maggioranza dei casi
- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus aureus* (compreso ceppi MRSA)

Più raramente:
- Anaerobi
- Enterobacterales
- *Enterococcus* spp.
- *Clostridium tetani* (contaminante del suolo)

Morsi

Uomo:
- *Anaerobi*
- *Streptococcus spp.*
- *Staphylococcus aureus*

Gatto
- *Anaerobi*
- *Pasteurella multocida*
- *Staphylococcus aureus*

Cane:
- *Anaerobi*
- *Capnocytophaga canimorsus*
- *Pasteurella multocida*
- *Staphylococcus aureus*

Scimmia:
- *Anaerobi*
- *Streptococcus spp.*
- *Staphylococcus aureus*

Rettili:
- *Anaerobi*
- *Enterobacterales*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Roditori:
- *Pasteurella multocida*

ADULTI

Infezioni da ferite o morso

Trattamento

Considerazioni

- **Subito dopo l'infortunio**: lavare accuratamente la ferita per circa 15 minuti con sapone o detergente e molta acqua pulita, con successivi sbrigliamento e immobilizzazione
- **Rischio di tetano e rabbia**: valutare rapidamente la necessità di un'adeguata profilassi post-esposizione
- **Segni/Sintomi di infezione:** Il trattamento empirico delle infezioni lievi deve includere antibiotici con buona attività contro i patogeni più probabili, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. e anaerobi
- **Morsi umani/animali** Necessario trattamento empirico contro batteri aerobi e anaerobi; trattamento empirico contro MRSA acquisito in comunità di solito non richiesto.

Guida OMS

- Rabies: https://apps.who.int/iris/handle/10665/272372
- Tetanus: https://apps.who.int/iris/handle/10665/254583

Durata del trattamento

Trattare per **5 giorni**

Profilassi antibiotica

- Evitare gli antibiotici per prevenire l'infezione nelle ferite da ustione se non segni di infezione sistemica o in pazienti sani
- Nessuna evidenza che gli antibiotici possano prevenire l'infezione
- Considerare in casi selezionati (es. pazienti gravemente immunocompromessi) e/o aree cliniche ad alto rischio (viso, mani, in prossimità delle articolazioni)
- Durata: 3 giorni

Ferite da morso

Solo le ferite infette devono essere trattate
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg + 125 mg q8h **ORALE**

Amoxicillina+acido clavulanico è l'opzione terapeutica preferita per le infezioni delle ferite da morso per la sua attività contro i batteri anaerobi

Ferite non da morso

Solo le ferite infette devono essere trattate
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg + 125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cefalexina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 500 mg q6h **ORALE**

Amoxicillina+acido clavulanico è l'opzione di trattamento preferita per le infezioni delle ferite da morso per la sua attività contro i batteri anaerobi. Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto all'amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia in altri casi di infezioni lievi della pelle e dei tessuti molli. Pertanto, dal punto di vista della gestione antibiotica, queste sarebbero le opzioni preferite quando possibile, ad eccezione delle ferite da morso.
Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina

BAMBINI

Infezioni da ferite o morso

Questa guida non tratta infezioni gravi, ferite chirurgiche e gestione di morsi di artropodi e animali velenosi

Definizione

Qualsiasi lesione traumatica caratterizzata da danni ed esposizione del tessuto cutaneo più profondo

Diagnosi

Presentazione

L'infezione può essere presente o meno al momento della valutazione clinica

- *Infezioni superficiali:* Sintomi di cellulite (arrossamento, gonfiore, calore, linfangite, dolore intorno alla ferita)
- *Infezione invasiva:* modificazione del colore della ferita, segni di sepsi devono essere attentamente monitorati

Test di

Nei casi lievi senza segni di infezione sistemica non sono necessari test di routine

Imaging

Imaging di routine non necessario

- Può essere considerato in casi specifici in base all'estensione e alla profondità della lesione

Agenti patogeni più probabili

Infezione di solito polimicrobica (mix di microbiota di cute umana e orale animale e organismi ambientali)

Ferite

Maggioranza dei casi:
- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus aureus* (compreso ceppi MRSA)

Più raramente:
- Anaerobi
- Enterobacterales
- *Enterococcus* spp.
- *Clostridium tetani* (contaminante del suolo)

Morsi

Uomo:
- *Anaerobi*
- *Streptococcus spp.*
- *Staphylococcus aureus*

Gatto
- *Anaerobi*
- *Pasteurella multocida*
- *Staphylococcus aureus*

Cane:
- *Anaerobi*
- *Capnocytophaga canimorsus*
- *Pasteurella multocida*
- *Staphylococcus aureus*

Scimmia:
- *Anaerobi*
- *Streptococcus spp.*
- *Staphylococcus aureus*

Rettili:
- *Anaerobi*
- *Enterobacterales*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Roditori:
- *Pasteurella multocida*

BAMBINI

Infezioni da ferite o morso

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Subito dopo l'infortunio**: lavare accuratamente la ferita per circa 15 minuti con sapone o detergente e molta acqua pulita, con successivi sbrigliamento e immobilizzazione
- **Rischio di tetano e rabbia**: valutare rapidamente la necessità di un'adeguata profilassi post-esposizione
- **Segni/Sintomi di infezione:** Il trattamento empirico delle infezioni lievi deve includere antibiotici con buona attività contro i patogeni più probabili, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. e anaerobi
- **Morsi umani/animali**: Necessario trattamento empirico contro batteri aerobi e anaerobi; trattamento empirico contro MRSA acquisito in comunità di solito non necessario

Guida OMS

- Rabies: https://apps.who.int/iris/handle/10665/272372
- Tetanus: https://apps.who.int/iris/handle/10665/254583

Profilassi antibiotica

- Evitare gli antibiotici per prevenire l'infezione nelle ferite da ustione se non segni di infezione sistemica o in pazienti sani
- Nessuna evidenza che gli antibiotici possano prevenire l'infezione
- Considerare in casi selezionati (es. pazienti gravemente immunocompromessi) e/o aree cliniche ad alto rischio (viso, mani, vicino alle articolazioni)
- Durata: 3 giorni

Ferite da morso

Solo le ferite infette devono essere trattate
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Amoxicillina + acido clavulanico 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o1g di amox/dose q12h

Amox=amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione
Amoxicillina+acido clavulanico è l'opzione terapeutica preferita per le infezioni delle ferite da morso per la sua attività contro i batteri anaerobi

Durata del trattamento antibiotico

Treat for **5 days**

Ferite non da morso

Solo le ferite infette devono essere trattate
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina + acido clavulanico 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o1g di amox/dose q12h

Amox=amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

OPPURE

ACCESS Cefalexina 25 mg/kg/dose q12h **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	125 mg q12h
6-<10 kg	250 mg q12h
10-<15 kg	375 mg q12h
15-<20 kg	500 mg q12h
20-<30 kg	625 mg q12h
≥ 30 kg	500 mg q8h

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 15 mg/kg/dose q6h **ORALE**
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	62,5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥ 20 kg	500 mg q6h

Amoxicillina+acido clavulanico è l'opzione di trattamento preferita per le infezioni delle ferite da morso per la sua attività contro i batteri anaerobi. Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ristretto di attività antibatterica rispetto all'amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia in altri casi di infezioni lievi della pelle e dei tessuti molli. Pertanto, dal punto di vista della gestione antibiotica, queste sarebbero le opzioni preferite quando possibile, ad eccezione delle ferite da morso.

Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina

Fisiopatologia

Le ferite cutanee predispongono all'infezione perché facilitano l'ingresso nella ferita di agenti patogeni dal microbiota cutaneo del paziente e dall'ambiente esterno. Inoltre con i morsi, i patogeni provenienti dalla cavità orale dell'animale che morde possono penetrare nella cute.

Epidemiologia

Ferite traumatiche

Le lesioni stradali si verificano in tutto il mondo, ma la maggior parte dei decessi (> 90%) si verificano nei paesi a reddito medio e basso. Complessivamente ogni anno circa 1,3 milioni di persone muoiono a causa di incidenti stradali e molti altri subiscono ferite non mortali (tra 20 e 50 milioni di persone) *(177,182)*. Questa è la principale causa di morte tra le persone di età inferiore ai 30 anni.

Nel 2016, lo studio Global Burden of Disease ha riportato circa 251000 decessi dovuti a lesioni da armi da fuoco a livello globale (senza considerare i contesti bellici), la maggior parte dei quali causata da omicidi (64%), seguiti da suicidi (27%) e morti involontarie da arma da fuoco (9%). Nel complesso, il tasso globale standardizzato per età di decessi per arma da fuoco è diminuito di circa lo 0,9% all'anno tra il 1990 e il 2016, con differenze tra i vari paesi. La maggior parte dei decessi per lesioni da arma da fuoco avviene tra persone di età compresa tra 20 e 24 anni *(183)*.

Ferite da morso

I morsi umani e animali si verificano in tutto il mondo; la maggioranza dei casi è causata da animali (cani in > 90% dei casi) *(184)*. Meno frequentemente, i morsi sono causati da altri mammiferi come gatti, roditori (es. ratti, topi) e pipistrelli. In alcuni paesi (ad esempio in Africa e nel Sud-Est asiatico), vengono spesso segnalati morsi di serpente e scimmia. I bambini hanno maggiori probabilità di subire morsi di animali *(185)*. Il rischio di sviluppare un'infezione batterica da un morso di cane non è chiaro e dipende da molti fattori diversi legati al paziente (la persona morsa), dalle caratteristiche del morso (profondità, posizione) e dalla gestione iniziale del morso. Tuttavia, i dati disponibili suggeriscono che nel 10-20% dei casi di morso di cane, la ferita si infetta *(185,186)*. A confronto, le ferite causate da morsi di gatto hanno un rischio maggiore di infettarsi (fino al 50%) a causa della capacità dei loro denti di penetrare più profondamente nella cute *(185,186)*.

I morsi di animali sono un fattore di rischio significativo per la trasmissione della rabbia, specialmente in contesti in cui non è abituale la profilassi con il vaccino antirabbico negli animali domestici e selvatici. Lo studio Global Burden of Disease ha stimato 13400 nuovi casi di rabbia in tutto il mondo nel 2017 *(44)*. I decessi per rabbia e morsi di cane sono un problema soprattutto nei paesi a reddito medio e basso in cui possono essere carenti il trattamento post-esposizione e l'accesso appropriato all'assistenza sanitaria *(184)*.

I piccoli roditori sono vettori di numerosi patogeni e rappresentano un serbatoio per molte patologie zoonotiche. I roditori (soprattutto i ratti) sono inoltre responsabili di una percentuale rilevante di morsi agli esseri umani *(187)*. I morsi di ratto colpiscono principalmente le persone (soprattutto bambini < 5 anni) che vivono in condizioni di povertà in ambienti infestati da ratti, anche nei paesi ad alto reddito. La maggior parte dei morsi si verificano sul viso e sulle mani, in genere di notte durante il sonno. Per quanto raro, i morsi di ratto possono causare infezioni gravi, come la febbre da morso di ratto, causata da *Streptobacillus moniliformis* o da *Spirillum minus*. Anche il tetano può anche essere causato da morsi e deve essere considerato nei pazienti non immunizzati contro l'infezione tetanica. Nel 2019 sono stati segnalati a livello globale quasi 15000 casi di tetano *(188)*.

Agenti patogeni più probabili

Ferite traumatiche

Nella maggior parte dei casi, le infezioni da ferite traumatiche sono polimicrobiche con un mix di microbiota della cute umana e di organismi ambientali (Tabella 18.1).

Tabella 18.1 - Patogeni più frequentemente associati a ferite cutanee traumatiche (in ordine decrescente di frequenza), ad eccezione dei morsi, cfr. Tabella 18.2

Maggioranza dei casi[a]	Più raro
Streptococcus spp.	Anaerobi
Staphylococcus aureus (compreso MRSA)	Enterobacterales
	Enterococcus spp.
	Clostridium tetani (contaminante del suolo)

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.
[a] In prevalenza patogeni Gram-positivi del microbiota cutaneo.

Ferite da morso

Nelle infezioni da morsi, gli agenti patogeni causali possono anche provenire dal microbiota orale animale/umano con differenze tra le specie (Tabella 18.2)*(187)*.

Tabella 18.2 - Patogeni più frequentemente associati ai morsi

Specie causa del morso	Agenti patogeni
Uomo	**Patogeni batterici comuni** Anaerobi del microbiota orale come *Prevotella* e *Fusobacterium* spp. *Streptococcus* spp. *Staphylococcus aureus* **Agenti patogeni non batterici** Virus dell'epatite B Virus dell'epatite C HIV
Gatto	**Patogeni batterici comuni** Anaerobi come *Bacteroides* spp., *Cutibacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Prevotella* spp. *Pasteurella multocida* *Staphylococcus aureus* **Altri patogeni batterici** *Bartonella henselae* (agente della malattia da graffio di gatto) *Francisella tularensis* (agente della tularaemia) **Agenti patogeni non batterici** Virus della rabbia **Contaminanti del suolo** *Clostridium tetani*

Cane	**Patogeni batterici comuni** Anaerobi come *Bacteroides* spp., *Cutibacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Prevotella* spp. *Capnocytophaga canimorsus* *Pasteurella multocida* *Staphylococcus aureus* **Altri patogeni batterici** *Francisella tularensis* (agente della tularaemia) *Leptospira* spp. (agente della leptospirosi) **Agenti patogeni non batterici** Virus della rabbia **Contaminanti del suolo** *Clostridium tetani* (agente del tetano)
Scimmia	**Patogeni batterici** Anaerobi come *Bacteroides* spp., *Cutibacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. e *Prevotella* spp. *Streptococcus* spp. *Staphylococcus aureus* **Agenti patogeni non batterici** Virus dell'epatite B (macachi) Virus dell'herpes B Virus del vaiolo delle scimmie Virus della rabbia **Contaminanti del suolo** *Clostridium tetani* (agente del tetano)
Roditori (es. topi, ratti)	**Patogeni batterici** *Francisella tularensis* (agente della tularaemia) *Leptospira* spp. *Pasteurella multocida* *Spirillum minor* (agente della febbre da morso di ratto in Asia) *Streptobacillus moniliformis* (agente della febbre da morso di ratto in Nord America) **Agenti patogeni non batterici** Virus della rabbia Virus del vaiolo delle scimmie **Contaminanti del suolo** *Clostridium tetani* (agente del tetano)
Rettili (es. coccodrilli, lucertole, serpenti, tartarughe)	**Patogeni batterici** Anaerobi come *Prevotella* e *Fusobacterium* spp. Enterobacterales *Pseudomonas aeruginosa* *Salmonella* spp. non tifoide **Contaminanti del suolo** *Clostridium tetani* (agente del tetano)

Manifestazione clinica (solo casi lievi)

Le ferite variano in gravità da abrasioni superficiali minori a ferite profonde con coinvolgimento e distruzione dei tessuti profondi. Un'infezione può essere presente o meno al momento della valutazione clinica. Di solito, segni e sintomi di infezione appaiono > 12 ore dopo la lesione. Le infezioni superficiali possono manifestarsi con segni e sintomi di cellulite caratterizzati da arrossamento, gonfiore, calore, linfangite e dolore dell'area circostante la ferita. Può essere presente febbre (> 38,0° C). I pazienti devono inoltre essere attentamente monitorati per distinguere i segni di infezione invasiva, ad esempio cambiamenti di colore della ferita dovuti a necrosi e segni di sepsi.

Test di laboratorio

Esami microbiologici del paziente

Nei casi lievi senza segni di infezione sistemica, non sono necessari test di routine, comprese le colture delle ferite. Questi test non sono necessari perché nei casi lievi l'identificazione dell'agente patogeno causale è rara anche quando vengono eseguiti test microbiologici, in quanto la maggior parte delle infezioni sono polimicrobiche e i risultati microbiologici non influenzano la gestione nella maggior parte dei casi.

Altri test

Non sono necessari test di routine in casi lievi senza segni di infezione sistemica.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare la guida empirica.

Imaging

L'imaging di routine non è necessario. L'imaging può essere considerato in alcuni casi in base alle dimensioni e alla profondità della ferita, in particolare se si sospetta una complicanza, come lo sviluppo di un ascesso o di un'infezione necrotizzante.

Nessun trattamento antibiotico

Gestione iniziale delle ferite

È importante fornire un trattamento rapido e appropriato di una ferita per ridurre al minimo il rischio di infezione. Per la prevenzione e la gestione delle infezioni da ferite, fare riferimento alle linee guida OMS del 2013 *(174).*

Un'adeguata pulizia e sbrigliamento della ferita è la base del trattamento iniziale. È importante lavare accuratamente la ferita per circa 15 minuti con sapone o detergente e molta acqua pulita, con successivi sbrigliamento e immobilizzazione.

Profilassi post-esposizione

Ferite traumatiche

Dopo qualsiasi ferita, il rischio di tetano deve essere valutato tempestivamente per fornire un'adeguata profilassi post-esposizione mediante vaccinazione con o senza immunizzazione passiva utilizzando, se necessario, immunoglobulina tetanica secondo le raccomandazioni locali/internazionali.

Per la profilassi post-esposizione del tetano, fare riferimento al position paper OMS sui vaccini antitetanici *(178)*.

Ferite da morso

Con i morsi di animali, oltre al rischio di tetano, deve essere valutato rapidamente anche il rischio di rabbia in base alla categoria di esposizione, per fornire un'adeguata profilassi post-esposizione, quando necessario (Tabella 18.3).

Per la profilassi post-esposizione della rabbia, fare riferimento al position paper OMS sui vaccini antirabbici *(179)*.

Con i morsi umani, bisogna valutare anche il rischio di virus dell'epatite B e C e di trasmissione dell'HIV, nonché la profilassi post-esposizione, se opportuno *(180,181)*.

Tabella 18.3 - Rischio di esposizione alla rabbia in base al tipo di contatto con l'animale sospettato portatore di rabbia *(179)*

Categoria[a]	Tipo di contatto	Rischio di esposizione
I	Toccare o nutrire animali, leccate di animali su cute intatta	Nessuna esposizione
II	Rosicchiatura di cute scoperta, piccoli graffi o abrasioni senza emorragia	Esposizione
III	Morsi o graffi transdermici singoli o multipli, contaminazione della mucosa o cute lesionata con saliva da leccate di animali, esposizioni dovute al contatto diretto con i pipistrelli	Esposizione grave

[a] La categoria dell'esposizione determina la procedura di profilassi post-esposizione.

Uso profilattico di antibiotici

L'uso di antibiotici per prevenire l'infezione della ferita non è richiesto di routine nella maggior parte dei casi (a meno che non ci siano segni sistemici di infezione, nel qual caso gli antibiotici verrebbero usati come terapia e non come profilassi) e deve essere scoraggiato.

L'uso profilattico di antibiotici può essere considerato in pochissimi casi specifici in cui il potenziale rischio di infezione è giudicato superiore al rischio di uso eccessivo degli antibiotici.

Questi casi comprendono:

- Ferite in aree cliniche ad alto rischio (es. viso, mani, aree vicino a un'articolazione);
- Pazienti gravemente immunocompromessi.

Tuttavia, non ci sono prove chiare che l'uso di antibiotici possa prevenire l'infezione dopo che sia occorsa una ferita, comprese le ferite da morso. Inoltre, tale uso espone il paziente agli effetti negativi degli antibiotici, ad esempio l'alterazione del microbiota intestinale e la selezione di microrganismi resistenti.

Trattamento antibiotico

Se sono presenti segni e sintomi di infezione, il trattamento empirico deve comprendere antibiotici con buona attività contro i patogeni più probabili, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. e organismi anaerobi. Con i morsi di animale, anche il tipo di animale deve essere preso in considerazione (vedere Tabella 18.2), ma in generale è necessario un trattamento empirico contro i batteri aerobi e anaerobi, poiché la maggior parte delle infezioni sono causate da patogeni multipli (infezioni polimicrobiche). Il trattamento empirico contro MRSA acquisito in comunità di solito non è richiesto. Se si sviluppa cellulite intorno alla ferita, fare riferimento al capitolo su impetigine batterica, erisipela e cellulite. Le opzioni antibiotiche per il trattamento empirico sono indicate nella Tabella 18.4.

Nota

Solo le ferite infette devono essere trattate con antibiotici.

Tabella 18.4 - Trattamento antibiotico empirico per infezioni lievi da ferite traumatiche e morsi

Importante

Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Nota

Amoxicillina+acido clavulanico è l'opzione di trattamento preferita per le infezioni delle ferite da morso per la sua attività contro i batteri anaerobi.

Cloxacillina e cefalexina hanno uno spettro più ridotto di attività antibatterica rispetto ad amoxicillina+acido clavulanico con buona efficacia in altri casi di infezioni lievi della cute e dei tessuti molli. Pertanto, dal punto di vista della stewardship antibiotica, queste sono le opzioni preferite, laddove possibile, ad eccezione delle ferite da morso.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina+acido clavulanico (orale): 500 mg + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cloxacillina**[a] (orale): 500 mg ogni 6 ore	**Amoxicillina+acido clavulanico**[b] (orale): 80–90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 125 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 250 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 375 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 500 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 625 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Cloxacillina**[a] (orale): 15 mg/kg/dose ogni 6 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore	3 giorni (trattamento preventivo di ferite ad alto rischio di infezione) 5 giorni (trattamento delle ferite infette)

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Se la cloxacillina non è disponibile, si possono usare dicloxacillina o flucloxacillina.
[b] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

19. Infezioni sessualmente trasmesse - infezione urogenitale da clamidia

Nota

Il presente capitolo si applica in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una infezione sessualmente trasmessa (IST), è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale.

Messaggi chiave

- L'infezione urogenitale da *Chlamydia trachomatis* è un'infezione sessualmente trasmessa (IST) comune a livello globale, in particolare tra i giovani sessualmente attivi.
- I sintomi sono sovrapponibili a quelli dell'infezione gonococcica e la co-infezione è frequente. Pertanto, i pazienti devono essere sottoposti simultaneamente a test per rilevare entrambi gli agenti patogeni, laddove possibile, oltre ad essere esaminati per altre IST (ad esempio infezione da virus dell'immunodeficienza umana - HIV, sifilide, tricomoniasi).
- Anche le persone asintomatiche devono essere trattate, in quanto possono trasmettere l'infezione ad altri.
- Devono essere offerti strumenti di prevenzione (ad esempio preservativi, educazione sintetica sulla sessualità, profilassi pre-esposizione per HIV a persone ad alto rischio di infezione da HIV) e i partner sessuali devono essere informati e sottoposti a trattamento.
- Si incoraggia la notifica di queste infezioni che va fatta secondo le normative locali.

Ulteriori risorse dell'OMS (controllare regolarmente gli aggiornamenti)

- Sexually transmitted infections (STIs) – fact sheets *(189)*.
- WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis (190)*.
- WHO guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections *(191)*.
- Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections including human immunodeficiency virus *(192)*.
- Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 *(193)*.

Definizione

L'infezione urogenitale da clamidia è una IST causata da alcune varianti biochimiche del batterio denominato *Chlamydia trachomatis*.

ADULTI

Infezione urogenitale da clamidia

Infezione sessualmente trasmessa

Le presenti linee guida si applicano in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una IST, è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale.

Definizione

Infezione sessualmente trasmessa (IST) causata da alcuni ceppi del batterio *Chlamydia trachomatis*

Patogeno

Chlamydia trachomatis è un batterio Gram-negativo intracellulare; i ceppi associati all'infezione urogenitale sono soprattutto varianti biochimiche del tratto genitale (sierotipi D - K) e, raramente, varianti biochimiche del linfogranuloma venereo (sierotipi L1, L2, L3)

Per le infezioni oculari da clamidia (tracoma) fare rifermento alla relativa infografica

Prevenzione

Strumenti importanti ai fini della prevenzione comprendono:
- educazione sessuale
- promozione dell'uso costante del preservativo
- assistenza pre e post test
- consulenza su rapporti sessuali sicuri e sulla riduzione dei rischi
- interventi destinati a gruppi ad alto rischio

Importante:
- I partner sessuali devono essere informati della malattia e sottoposti a trattamento
- Si incoraggia la notifica di questa infezioni agendo secondo le normative locali

Diagnosi

Manifestazione clinica

- La maggior parte delle persone rimane asintomatica, sebbene possa ancora trasmettere l'infezione
- Se si manifestano, i sintomi sono spesso sovrapponibili a quelli dell'infezione gonococcica (la co-infezione è possibile ed è comune)

Sintomi più comuni:
- *Negli uomini:* uretrite acuta con secrezione uretrale "chiara" e disuria
- *Nelle donne*: perdita vaginale, dispareunia (rapporti sessuali dolorosi) e disuria
- *Inoltre, in entrambi i sessi:*
  - Sintomi di proctite acuta accompagnata da dolore, prurito, secrezione e sanguinamento anale
- Sintomi del linfogranuloma venereo (uomini > donne):
  - Lesione ulcerosa o papula solitamente su genitali o retto, nonché linfoadenopatia inguinale o femorale (di solito unilaterale)
  - Lesione passa spesso inosservata nelle donne o se localizzata nel retto

Imaging

Di solito non necessario

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Test microbiologici

- Vedere linee guida OMS "Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections" https://apps.who.int/iris/handle/10665/85343
- **Importante:** tutti i pazienti con sospetta infezione urogenitale da clamidia devono essere sottoposti a test anche per infezione gonococcica (a causa di sintomi sovrapponibili) e altre IST (es. HIV, sifilide)

Standard di riferimento:
- Test di amplificazione dell'acido nucleico (disponibile sia per *Chlamydia* sia per *Neisseria gonorrhoeae*)
  - Campioni da utilizzare: tampone urinario (sensibilità e specificità ridotte nelle donne), uretrale, vulvovaginale, endocervicale o anorettale
  - test per genovarianti di *Chlamydia* per identificare il linfogranuloma venereo nei campioni anorettali di uomini che hanno rapporti sessuali con uomini

Altri test da considerare:
- Microscopia (colorazione di Gram)
  - In un paziente sintomatico, può essere usata per escludere *Neisseria gonorrhoeae* (il che suggerisce un'uretrite non gonococcica)
  - Di solito sono presenti leucociti ma non si tratta di un risultato specifico dell'infezione da clamidia
- Coltura: se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato (effettuata raramente)
- *Nota: i campioni di urina non sono utili ai fini della microscopia e della coltura*

ADULTI

Infezione urogenitale da clamidia

Trattamento

Considerazioni cliniche

Il trattamento rispetta le linee guida 2016 dell'OMS per le infezioni urogenitali da clamidia (https://apps.who.int/iris/handle/10665/246165) e le linee guida 2021 dell'OMS per la gestione delle infezioni sessualmente trasmesse sintomatiche (https://apps.who.int/iris/handle/ 10665/342523), ma sono riportate solo le opzioni presenti nell'EML 2021

Il trattamento è sempre indicato quando viene diagnosticata l'infezione, anche nel caso di persone asintomatiche poiché possono trasmettere l'infezione ad altri

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento varia a seconda dell'antibiotico usato, pertanto fare riferimento alla sezione antibiotici per la durata del trattamento

Linfogranuloma venereo

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Doxiciclina 100 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento: 21 giorni

Infezione anorettale

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Doxiciclina 100 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento: 7 giorni

Infezione in donne in gravidanza

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH Azitromicina 1 g **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

Infezione urogenitale senza complicazioni

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Doxiciclina 100 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento: 7 giorni

OPPURE

WATCH Azitromicina 1 g **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

Secondo dati recenti, la doxiciclina è più efficace, pertanto potrebbe essere considerata in via prioritaria se l'aderenza al trattamento non è motivo di preoccupazione (ad eccezione delle donne in gravidanza per le quali è controindicata)

Agente patogeno

L'infezione urogenitale da clamidia è causata da *Chlamydia trachomatis*, un batterio Gram-negativo intracellulare. Esistono diversi ceppi di *Chlamydia trachomatis* e non tutti sono associati a IST (vedere il capitolo sul tracoma). Le infezioni urogenitali da clamidia associate a IST sono principalmente dovute a varianti biochimiche del tratto genitale (sierotipi D-K) e, più raramente, a varianti biochimiche del linfogranuloma venereo (sierotipi L1, L2, L3). Il linfogranuloma venereo è una malattia ulcerosa che si estende ai linfonodi regionali (spesso l'area inguinale e anorettale) ed è più comune negli uomini (vedere il paragrafo sul linfogranuloma venereo più avanti in questo capitolo). Questa malattia è endemica in molte regioni tropicali e subtropicali; in altri contesti, l'infezione è più comune tra gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini.

Fisiopatologia

Chlamydia trachomatis infetta la mucosa del tratto urogenitale durante il contatto sessuale e produce una risposta infiammatoria locale che causa perdite vaginali, uretrali o anali. Infezioni invasive provocate da sierotipi più invasivi di *Chlamydia trachomatis* possono anche diffondersi ai linfonodi regionali.

Epidemiologia

L'infezione urogenitale da clamidia è una delle malattie sessualmente trasmesse più comuni in tutto il mondo, anche in contesti a basso reddito in cui è probabilmente sottostimata *(194,195)*. I giovani adulti sessualmente attivi sono a rischio particolarmente elevato. Se non diagnosticate e non trattate, le infezioni urogenitali da clamidia possono portare a complicanze come la malattia infiammatoria pelvica (infezione del tratto riproduttivo femminile superiore), la gravidanza ectopica e l'infertilità nelle donne *(196,197)*. L'infezione della madre può causare gravi problemi di salute al bambino, come parto pretermine, basso peso alla nascita o congiuntivite. La relazione globale 2021 dell'OMS sullo stato di avanzamento dell'HIV, dell'epatite virale e delle IST riferisce che nel 2020 sono state circa 128 milioni le nuove infezioni da clamidia riscontrate tra persone di età compresa tra 15 e 49 anni *(193)*.

Manifestazione clinica

I segni e i sintomi dell'infezione da clamidia sono sovrapponibili per lo più a quelli dell'infezione gonococcica.

Nella maggior parte dei casi, l'infezione è asintomatica ed è quindi impossibile stabilire da quanto tempo una persona è infetta. Anche in assenza di sintomi, i soggetti infetti possono trasmettere l'infezione.

Quando compaiono i sintomi (di solito da 1 a 2 settimane dopo l'infezione), in particolare negli uomini, la manifestazione clinica più comune è l'uretrite acuta, caratterizzata da secrezione uretrale abbondante solitamente chiara e disuria. La maggior parte delle donne con infezione cervicale da clamidia è asintomatica. Le persone che possono essere sintomatiche presentano perdita vaginale, dispareunia (rapporti sessuali dolorosi) e disuria. Alcune donne possono presentare dolore addominale basso o dolorabilità pelvica a causa di infezione ascendente, che provoca malattia infiammatoria pelvica.

In entrambi i sessi (ma con maggiore frequenza negli uomini), possono manifestarsi sintomi di proctite acuta accompagnata da dolore, prurito, secrezione e sanguinamento del retto. Faringite (soprattutto sotto forma di mal di gola lieve) e congiuntivite sono altre condizioni che di solito coesistono con l'infezione genitale.

Il **linfogranuloma venereo** è caratterizzato da linfoadenopatia inguinale o femorale (solitamente unilaterale), con o senza lesione primaria associata. Quella classica è una lesione transitoria, ulcerosa o una papula che di solito è localizzata sui genitali o sul retto. In molti casi, la lesione può passare inosservata. Ad esempio, l'infezione può essere completamente asintomatica nelle donne se è localizzata sulla cervice o a volte può manifestarsi come uretrite acuta negli uomini. Se l'infezione è avvenuta per via rettale c'è proctite accompagnata da dolore, prurito, secrezione e sanguinamento del retto.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

I test molecolari hanno notevolmente migliorato l'identificazione di *Chlamydia trachomatis* (e *Neisseria gonorrhoeae*) in uomini e donne sia sintomatici che asintomatici. I test molecolari sono diventati la metodologia standard di riferimento raccomandata per diagnosticare e sottoporre a screening le popolazioni di *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. La Tabella 19.1 mostra i tipi di campioni che possono essere utilizzati per questo scopo.

Per informazioni più complete sulla diagnosi dell'infezione da clamidia, fare riferimento alle più recenti linee guida dell'OMS (2013) per la diagnosi di laboratorio delle infezioni sessualmente trasmesse *(192)*. Controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti.

Ai pazienti con infezione urogenitale da clamidia deve essere offerta la possibilità di sottoporsi a un test per l'HIV e per altre IST, come l'epatite B, l'epatite C, l'infezione gonococcica e la sifilide. Nelle donne in gravidanza può essere preso in considerazione un test di guarigione (ossia un test post-trattamento) 3-4 settimane dopo la fine del trattamento.

I test da considerare quando si sospetta l'infezione da clamidia sono elencati nella Tabella 19.1. Ulteriori test per rilevare altre IST che potrebbero essere presi in considerazione in caso di infezione urogenitale da clamidia confermata o sospetta sono mostrati nella Tabella 19.2. La sorveglianza, compresi gli studi eziologici sulle sindromi da IST, sarà essenziale per informare le linee guida locali e nazionali.

Se i sintomi persistono al momento della visita di controllo, verificare che il partner sia stato informato e controllare la storia del trattamento. Le persone con infezione ricorrente o persistente devono essere indirizzate verso un centro con strumenti di laboratorio in grado di diagnosticare *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e *Trichomonas vaginalis* e di verificare la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* e *Mycoplasma genitalium* resistenti agli antibiotici.

Tabella 19.1 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta infezione da clamidia come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Test qualitativo per le infezioni da *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* (test di amplificazione dell'acido nucleico)[a,b] **Standard di riferimento raccomandato**	Diagnosticare la malattia urogenitale da clamidia e/o da gonorrea e l'infezione extragenitale	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia (colorazione di Gram)[c] La colorazione di Gram della secrezione vaginale e uretrale di solito mostrerà la presenza di leucociti (>10 leucociti/campo ad alta risoluzione per la secrezione uretrale e >20 leucociti/campo ad alta risoluzione per la secrezione vaginale), sebbene questo risultato non sia specifico per le infezioni da clamidia. Se effettuata da una persona esperta, una colorazione di Gram negativa per la presenza di diplococchi intracellulari (*Neisseria gonorrhoeae* è un diplococco intracellulare) che mostri una presenza > 5 leucociti/campo ad alta risoluzione nella secrezione uretrale di un uomo può essere presumibilmente indicativa di uretrite non-gonococcica.	Valutare la morfologia microbica e la presenza o l'assenza di globuli bianchi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Coltura[c,d] e test di sensibilità antimicrobica (raramente eseguiti)	Fase iniziale per rilevare e identificare le specie batteriche per la selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

[a] Solitamente i test per le infezioni da clamidia e le infezioni gonococciche sono effettuati simultaneamente poiché le manifestazioni cliniche di queste infezioni sono molto simili.
[b] Per le donne si possono utilizzare campioni vulvovaginali che possono essere raccolti autonomamente. Un tampone endocervicale può anche essere un'alternativa ma richiede uno speculum. Un prelievo di urina del primo mitto è un'altra opzione, ma la sensibilità e la specificità tendono a essere più basse nelle donne. Tra gli uomini, i possibili campioni sono urina del primo mitto o tamponi uretrali. Anche i campioni anorettali e faringei sono adeguati. Per i campioni anorettali tra gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini, deve essere condotto un test per le genovarianti di Chlamydia per individuare il linfogranuloma venereo al fine di orientare il regime di trattamento appropriato per questa condizione.
[c] Possibili campioni: tamponi uretrali, tamponi endocervicali, tamponi vaginali, tamponi rettali, tamponi orofaringei e tamponi congiuntivali.
Nota: i campioni di urina non sono utili ai fini della microscopia e della coltura.
[d] Prendere in considerazione la coltura se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato: da notare che i campioni di urina non sono utili ai fini della coltura. La coltura di *Chlamydia trachomatis* richiede la presenza di laboratori e di tecnici altamente specializzati ed è un'attività estremamente complessa, laboriosa e dispendiosa per avere valore economico. Al giorno d'oggi è raramente eseguita nei paesi a medio o alto reddito, tranne per scopi particolari.

Tabella 19.2 - Ulteriori test per altre infezioni sessualmente trasmesse da considerare in pazienti con infezione urogenitale da clamidia confermata o sospetta come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Infezione	Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Gonorrea	NAAT per *Neisseria gonorrhoeae*	Diagnosticare la malattia urogenitale gonorroica e l'infezione extragenitale	Strutture sanitarie con laboratori clinici
HIV	Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT)	Auto-test per lo screening per l'HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
HIV	Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT e saggio immunologico)	Screening dell'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
HIV	Associazione anticorpo anti-HIV-1/HIV-2 e antigene p24 (RDT e saggio immunologico)	Screening dell'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Epatite B	Antigene di superficie del virus dell'epatite B (RDT, saggio immunologico)	Screening dell'infezione da virus dell'epatite B acuta e cronica nelle persone di età > 12 mesi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Epatite B	Anticorpi specifici per l'IgM diretti contro l'antigene core dell'epatite B (saggio immunologico)	Contribuire a diagnosticare l'infezione da HBV acuta nell'ambito dell'analisi dell'epidemia	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Epatite C	Anticorpo anti-epatite C (RDT, saggio immunologico)	Screening dell'infezione da virus dell'epatite C nelle persone di età > 18 mesi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Sifilide	Anticorpi contro *Treponema pallidum*[b] (RDT)	Diagnosticare o contribuire a diagnosticare *Treponema pallidum*	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Sifilide e HIV (test combinato)	Anticorpi combinati contro *Treponema pallidum* e HIV-1 e HIV-2 (RDT)	Diagnosticare o contribuire a diagnosticare l'HIV e/o *Treponema pallidum*	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Tricomoniasi	Microscopia	Valutare la morfologia microbica e la presenza o l'assenza di globuli bianchi	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; RDT: test diagnostico rapido.

[a] Per strutture territoriali e sanitarie senza laboratori si intendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili presso le strutture sanitarie con laboratori.
[b] Solitamente per lo screening viene utilizzato un test non treponemico (ad esempio, reagina plasmatica rapida, test VDRL -*Venereal Disease Research Laboratory*). Per maggiori informazioni sui test, fare riferimento al capitolo sulla sifilide.

Altri test

In caso di sospetta infezione urogenitale da clamidia, di solito non sono necessari test di laboratorio diversi da quelli microbiologici.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza mirata può contribuire a orientare le politiche di trattamento.

Imaging

In caso di sospetta infezione urogenitale da clamidia, di solito l'imaging non è necessario.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico è sempre indicato quando viene diagnosticata l'infezione. La Tabella 19.3 fornisce raccomandazioni tratte dalle linee guida 2016 dell'OMS sul trattamento delle infezioni da clamidia *(190)* e dalle linee guida 2021 dell'OMS sulla gestione delle malattie sessualmente trasmesse sintomatiche *(191)*. Controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti. Le raccomandazioni contenute nell'EML si sovrappongono alle linee guida dell'OMS (le opzioni di trattamento raccomandate sono azitromicina o doxiciclina), ma nell'EML è indicato un minor numero di alternative di trattamento *(8)*.

Se i sintomi persistono al momento della visita di controllo:

- verificare che il partner sia stato informato e controllare la storia del trattamento;
- in caso di soggetto con secrezione uretrale ricorrente o persistente, rivolgersi a un centro con capacità di laboratorio per diagnosticare *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e *Trichomonas vaginalis* e verificare la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* e *Mycoplasma genitalium* resistenti agli antibiotici.

Prevenzione

Strumenti importanti ai fini della prevenzione comprendono consulenza e approcci comportamentali, tra cui educazione sessuale generale, assistenza pre e post test, consulenza su rapporti sessuali sicuri e sulla riduzione dei rischi nonché promozione dell'uso costante del preservativo. Possono essere presi in considerazione interventi rivolti a gruppi ad alto rischio (ad esempio uomini che hanno rapporti sessuali con uomini, persone transgender, lavoratori del sesso, persone che fanno uso di droghe). Considerare anche la profilassi pre-esposizione per HIV in persone ad alto rischio di infezione da HIV. I partner sessuali devono essere sempre informati dell'infezione e sottoposti a trattamento *(189)*. Deve essere effettuata anche la notifica di queste infezioni alle autorità sanitarie secondo le normative locali.

Tabella 19.3 - Trattamento antibiotico per le infezioni urogenitali da clamidia secondo quanto indicato nelle linee guida dell'OMS più recenti *(190,191)*

Controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti

Tipo di infezione da clamidia	Trattamento	Durata totale del trattamento
Infezione urogenitale senza complicanze[a]	**Doxiciclina**[b] (orale): 100 mg ogni 12 ore **OPPURE** **Azitromicina** (orale): 1 g	7 giorni (doxiciclina) Dose singola (azitromicina)
Infezione anorettale[c]	**Doxiciclina** (orale): 100 mg ogni 12 ore	7 giorni
Infezione in donne in gravidanza[d]	**Azitromicina** (orale): 1 g	Dose singola
Linfogranuloma venereo[e]	**Doxiciclina** (orale): 100 mg ogni 12 ore	21 giorni
Oftalmia dei neonati[f] (congiuntivite da clamidia)	**Azitromicina** (orale): 20 mg/kg una volta al giorno	3 giorni
Profilassi oculare[g] (trattamento topico per la prevenzione dell'oftalmia dei neonati sia gonococcica che da clamidia)	**Eritromicina** (unguento oculare): 0,5%	L'antibiotico deve essere applicato su entrambi gli occhi subito dopo la nascita (dose singola)

EML: Elenco dei medicinali essenziali; EMLc: Elenco dei medicinali essenziali per bambini.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Le alternative indicate nelle linee guida 2021 dell'OMS ma non incluse nell'EML dell'OMS per questa indicazione sono: eritromicina (orale): 500 mg ogni 6 ore; ofloxacina (orale): 200-400 mg ogni 12 ore. La durata raccomandata del trattamento è di 7 giorni per entrambe le opzioni.
[b] Secondo dati recenti, la doxiciclina è più efficace dell'azitromicina e potrebbe essere considerata in via prioritaria se l'aderenza al trattamento non è motivo di preoccupazione (*198–200*). Le linee guida 2021 dell'OMS per la gestione delle infezioni sessualmente trasmesse sintomatiche raccomandano di usare doxiciclina come opzione di prima linea e azitromicina come sostituto efficace *(191)*. Pertanto, eccezionalmente in questo caso, le alternative antibiotiche non sono presentate in ordine alfabetico ma doxiciclina è menzionata per prima nella tabella.
[c] Le alternative indicate nelle linee guida 2021 dell'OMS ma non incluse nell'EML per questa indicazione sono: eritromicina (orale): 500 mg ogni 6 ore. La durata raccomandata del trattamento è di 14 giorni.
[d] Le alternative indicate nelle linee guida 2021 dell'OMS ma non incluse nell'EML per questa indicazione sono: eritromicina (orale): 500 mg ogni 6 ore. La durata raccomandata del trattamento è di 7 giorni.
[e] Le alternative indicate nelle linee guida 2021 dell'OMS ma non incluse nell'EML per questa indicazione sono: eritromicina (orale): 500 mg ogni 6 ore. La durata raccomandata del trattamento è di 21 giorni.
[f] Le alternative indicate nelle linee guida 2016 dell'OMS ma non incluse nell'EMLc per questa indicazione sono: eritromicina (orale): 50 mg/kg al giorno suddivisa in 4 dosi per 14 giorni.
[g] Le alternative indicate nelle linee guida 2016 dell'OMS ma non incluse nell'EMLc per questa indicazione sono: tetraciclina cloridrato (unguento oftalmico) 1%; iodopovidone (soluzione acquosa. Non utilizzare soluzioni alcoliche) 2,5%; argento nitrato (soluzione) 1%; cloramfenicolo (unguento oftalmico) 1%.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

20. Infezioni sessualmente trasmesse — infezione gonococcica

Nota
Il presente capitolo si applica in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una IST, è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale.

Messaggi chiave

- *Neisseria gonorrhoeae* è un'infezione sessualmente trasmessa (IST) comune e curabile; tuttavia, la resistenza agli antibiotici (compresi ceppi con resistenza estesa) è un crescente problema di salute pubblica.
- I sintomi si sovrappongono a quelli dell'infezione urogenitale da *Chlamydia trachomatis* e la co-infezione è frequente. Pertanto, i pazienti devono essere sottoposti simultaneamente a test per rilevare entrambi gli agenti patogeni, laddove possibile, oltre ad essere esaminati per altre IST (infezione da virus dell'immunodeficienza umana - HIV, sifilide, tricomoniasi).
- Anche le persone asintomatiche devono essere trattate, in quanto possono trasmettere l'infezione ad altri.
- Devono essere offerti strumenti di prevenzione (ad esempio preservativi, educazione sessuale sintetica, profilassi pre-esposizione per HIV a persone ad alto rischio di infezione da HIV) e i partner sessuali devono essere informati e sottoposti a trattamento.
- Si incoraggia la notifica di queste infezioni che va fatta secondo le normative locali.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Sexually transmitted infections (STIs) - fact sheets *(189)*.
- Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae (201)*.
- WHO guidelines for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae (89)*.
- WHO guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections *(191)*.
- Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections including human immunodeficiency virus *(192)*.
- Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 *(193)*.
- Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2021 *(202)*.

Definizione

L'infezione gonococcica è una IST causata dal batterio *Neisseria gonorrhoeae*.

ADULTI

Infezione gonococcica

Infezione sessualmente trasmessa

Le presenti linee guida si applicano in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una IST, è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale

Definizione

Infezione sessualmente trasmessa (IST) causata dal batterio *Neisseria gonorrhoeae*

Patogeno

- *Neisseria gonorrhoeae* è un batterio Gram-negativo che può sviluppare facilmente resistenza agli antibiotici, portando a infezioni che sono difficili da trattare e che rappresentano un crescente problema di salute pubblica in tutto il mondo.
- I dati sulla resistenza di *Neisseria gonorrhoeae* sono disponibili tramite il sistema di sorveglianza GLASS (*Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*) e il programma di sorveglianza GASP (*Gonococcal AMR surveillance program*) dell'OMS https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/who-gonococcal-amr-surveillance-programme-who-gasp

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Alcune persone rimangono asintomatiche, sebbene possano ancora trasmettere l'infezione
- Se si manifestano, i sintomi sono spesso sovrapponibili a quelli dell'infezione da clamidia (la co-infezione è possibile ed è comune)

Sintomi più comuni (di solito si verificano alcuni giorni dopo l'infezione):

- *Negli uomini:* uretrite acuta con profusa secrezione uretrale mucopurulenta e disuria; possibile disagio testicolare
- *Nelle donne:* secrezione uretrale mucopurulenta e disuria; possibile vaginite accompagnata da dolore e infiammazione vaginale e dolore addominale basso; possono verificarsi anche secrezione cervicale, ectopia e fragilità della cervice e facile sanguinamento al contatto
- *Inoltre, in entrambi i sessi:*
  - sintomi di proctite acuta accompagnata da dolore, prurito, secrezione e sanguinamento anale
  - altre possibili manifestazioni: faringite e congiuntivite
  - l'infezione può diffondersi raramente, portando di solito a infezione localizzata a una o più articolazioni
- *Nelle donne in gravidanza:*
  - l'infezione può essere trasmessa al bambino durante il parto vaginale
- *Nei neonati:*
  - alcuni giorni dopo la nascita possono manifestarsi infezione oculare acuta e faringite
  - può verificarsi anche infezione disseminata con artrite settica (di solito in più articolazioni)

Test microbiologici

- Vedere linee guida OMS "Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections" https://apps.who.int/iris/handle/10665/85343
- **Importante:** tutti i pazienti con sospetta infezione gonococcica devono essere sottoposti a test anche per infezione urogenitale da clamidia (a causa di sintomi sovrapponibili) e altre IST (es. HIV, sifilide)

Standard di riferimento:

Test di amplificazione dell'acido nucleico (disponibile sia per *N. gonorrhoeae* sia per *Chlamydia*)

- campioni da utilizzare: tampone urinario (sensibilità e specificità ridotte nelle donne), uretrale, vulvovaginale, endocervicale o anorettale

Altri test da considerare:

- coltura e test di sensibilità antimicrobica: se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato e a fini della sorveglianza della resistenza di *Neisseria gonorrhoeae*
- microscopia (colorazione di Gram)
- campioni da utilizzare: tampone urinario, uretrale, vulvovaginale, endocervicale o anorettale
- emocolture: se si sospetta infezione disseminata

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario

ADULTI

Infezione gonococcica

Prevenzione

Strumenti importanti ai fini della prevenzione comprendono:
- educazione sessuale
- promozione dell'uso costante del preservativo
- assistenza pre e post test
- consulenza su rapporti sessuali sicuri e sulla riduzione dei rischi
- interventi destinati a gruppi ad alto rischio

Importante:
- I partner sessuali devono essere informati della malattia e sottoposti a trattamento
- Si incoraggia la notifica di queste infezioni che va fatta agendo secondo le normative locali

Trattamento (Paragrafo 1 di 2)

Raccomandazioni di trattamento

- Il trattamento rispetta le linee guida 2016 dell'OMS per il trattamento dell'infezione gonococcica (https://apps.who.int/iris/handle/10665/246114) e le linee guida 2021 dell'OMS per la gestione delle infezioni sessualmente trasmesse sintomatiche (https://apps.who.int/iris/handle/10665/34252), ma di seguito sono riportate solo le opzioni presenti nell'EML 2021
- L'OMS è in fase di revisione delle raccomandazioni di trattamento e dei dosaggi correnti. Si prega di controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti.

Considerazioni cliniche

- Il trattamento è sempre indicato quando viene diagnosticata l'infezione, anche nel caso di pazienti asintomatici poiché possono trasmettere l'infezione ad altri
- I dati sulla resistenza a livello locale devono determinare la scelta della terapia più appropriata; se tali dati non sono disponibili, si opta per la doppia terapia
- Se i sintomi non si risolvono entro circa 5 giorni, si deve sospettare un'infezione resistente o una diagnosi alternativa

Durata del trattamento antibiotico

Dose singola

Infezioni genitali e anorettali

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Terapia doppia

Prima scelta

WATCH Ceftriaxone 250 mg **IM**

IN ASSOCIAZIONE A

WATCH Azitromicina 1 g **ORALE**

Seconda scelta

WATCH Cefixima 400 mg **ORALE**

IN ASSOCIAZIONE A

WATCH Azitromicina 1 g **ORALE**

Terapia singola

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

WATCH Cefixima 400 mg **ORALE**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 250 mg **IM**

Alcune linee guida internazionali raccomandano una singola dose di 500 mg o 1 g di ceftriaxone (IM)

OPPURE

ACCESS Spectinomicina 2 g **IM**

ADULTI

Infezione gonococcica

Trattamento (Paragrafo 2 di 2)

Durata del trattamento

Dose singola

Ritrattamento dopo fallimento del trattamento

Considerare il fallimento del trattamento se i sintomi persistono dopo 5 giorni di trattamento adeguato

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

WATCH Cefixima 800 mg **ORALE**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 500 mg **IM**

OPPURE

ACCESS Gentamicina 240 mg **IM**

OPPURE

ACCESS Spectinomicina 2 g **IM**

Non utilizzare spectinomicina per le infezioni orofaringee

IN ASSOCIAZIONE A

WATCH Azitromicina 2 g **ORALE**

Infezioni orofaringee

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Terapia doppia

Prima scelta

WATCH Ceftriaxone 250 mg **IM**

IN ASSOCIAZIONE A

WATCH Azitromicina 1 g **ORALE**

Seconda scelta

WATCH Cefixima 400 mg **ORALE**

IN ASSOCIAZIONE A

WATCH Azitromicina 1 g **ORALE**

Terapia singola

Ricorrere alla terapia singola solo se i dati di resistenza locali confermano la sensibilità all'antibiotico

WATCH Ceftriaxone 250 mg **IM**

Alcune linee guida internazionali raccomandano una singola dose di 500 mg o 1 g di ceftriaxone (IM)

Agente patogeno

Neisseria gonorrhoeae, l'organismo che causa la gonorrea, è un batterio Gram-negativo.

Sviluppa facilmente resistenza agli antibiotici e ciò ha portato a infezioni che sono difficili da trattare. Di conseguenza, la resistenza agli antibiotici utilizzati per il trattamento (comprese le cefalosporine di terza generazione) è un grave problema in tutto il mondo. Per questo motivo, nel 2012 l'OMS ha avviato un piano d'azione globale per monitorare la diffusione e l'impatto della resistenza in *Neisseria gonorrhoeae (201)*.

I dati sulla resistenza di *Neisseria gonorrhoeae* sono raccolti attraverso il sistema dell'OMS *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) e il programma dell'OMS *Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme* (network GASP), e vengono pubblicati regolarmente *(202-205)*.

Fisiopatologia

Neisseria gonorrhoeae penetra solitamente nella mucosa (per lo più del tratto genitale) durante il contatto sessuale. A causa dei numerosi fattori di virulenza, questo batterio può adattarsi all'ambiente locale, eludere i meccanismi di risposta immunitaria e proliferare innescando una risposta infiammatoria locale e la malattia e, più raramente, l'infezione sistemica (batteriemia gonococcica). Se non trattata, o se trattata in modo inappropriato, possono verificarsi complicanze. In particolare, nelle donne possono verificarsi malattia infiammatoria pelvica (ossia un'infezione dell'apparato riproduttivo femminile superiore) con infiammazione delle tube uterine (salpingite), dell'endometrio (endometrite) o formazione di ascesso nelle ovaie o nelle tube. Negli uomini, le complicanze comprendono epididimite e periuretrite con formazione di ascesso. Queste complicanze possono portare all'infertilità.

L'infezione gonococcica disseminata può verificarsi a seguito di batteriemia secondaria all'infezione della mucosa (per lo più del tratto genitale) e può portare ad artrite, manifestazioni cutanee e altre complicanze.

I neonati di madri con infezione gonococcica possono essere contagiati al momento del parto, con conseguente congiuntivite neonatale che si manifesta sotto forma di secrezione oculare purulenta e palpebre tumefatte. La congiuntivite non trattata può portare a formazione di cicatrici e cecità.

Epidemiologia

L'infezione gonococcica è una delle malattie sessualmente trasmesse più comuni in tutto il mondo.

La relazione globale 2021 dell'OMS sullo stato di avanzamento dell'HIV, dell'epatite virale e delle IST riferisce che nel 2020 sono state circa 82 milioni le nuove infezioni gonococciche riscontrate tra persone di età compresa tra 15 e 49 anni *(193)*.

La più alta incidenza di infezione gonococcica si registra nelle regioni dell'Africa e del Pacifico occidentale, comprese anche Cina e Australia *(206)*. L'infezione gonococcica aumenta del doppio o del triplo il rischio di infezione da HIV.

I fattori di rischio dell'infezione gonococcica comprendono infezione da HIV, giovane età, rapporti sessuali con più partner o con un nuovo partner, partner affetti da IST, precedente infezione gonococcica e/o altre IST, nonché vari fattori socioeconomici, tra cui basso livello socioeconomico o basso grado di istruzione o abuso di sostanze. Poiché l'infezione non induce l'immunità protettiva, la reinfezione è possibile. La resistenza di *Neisseria gonorrhoeae* agli antibiotici usati per trattare l'infezione è motivo di preoccupazione (consultare la sezione relativa all'agente patogeno *(204)* per ulteriori informazioni sulla resistenza*)*.

Manifestazione clinica

I segni e i sintomi dell'infezione gonococcica variano negli uomini e nelle donne e si sovrappongono a quelli dell'infezione da clamidia. Alcune persone con infezione gonococcica possono essere asintomatiche, ma possono ancora trasmettere l'infezione. Quando compaiono i sintomi (di solito pochi giorni dopo l'infezione), la manifestazione clinica più comune negli uomini è l'uretrite acuta caratterizzata da profusa secrezione uretrale mucopurulenta e disuria; può verificarsi anche disagio testicolare. Nelle donne i sintomi più comuni sono secrezioni vaginali mucopurulente e disuria. Alcune donne possono presentare dolore addominale basso a causa di un'infezione ascendente che provoca malattia infiammatoria pelvica. La gonorrea causa infezione cervicale che si presenta con secrezione cervicale, ectopia e fragilità della cervice e facile sanguinamento al contatto.

In entrambi i sessi (con maggiore frequenza negli uomini piuttosto che nelle donne), possono manifestarsi sintomi di proctite acuta accompagnata da dolore, prurito, secrezione e sanguinamento del retto. Faringite (soprattutto sotto forma di mal di gola lieve) e congiuntivite sono altre condizioni che di solito coesistono con l'infezione genitale.

Raramente, l'infezione può diffondersi (batteriemia gonococcica), portando di solito a infezione localizzata a una o più articolazioni (artrite gonococcica). Per ulteriori informazioni sull'argomento, fare riferimento al capitolo sull'artrite settica.

Nelle donne in gravidanza l'infezione può essere trasmessa al bambino durante il parto vaginale. Nei neonati l'infezione gonococcica può presentarsi con infezione oculare acuta (congiuntivite) o faringite che si manifestano pochi giorni dopo la nascita. L'infezione disseminata con artrite settica (di solito con il coinvolgimento di più articolazioni) può verificarsi anche nei neonati.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

I test molecolari hanno notevolmente migliorato la rilevazione di *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* tra uomini e donne sia sintomatici che asintomatici. I test molecolari sono diventati la metodologia di riferimento raccomandata per la diagnosi e lo screening delle popolazioni di *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. La Tabella 20.1 indica i tipi di campioni che possono essere utilizzati per questo scopo.

La coltura di *Neisseria gonorrhoeae* è ancora il metodo standard per eseguire test di sensibilità agli antibiotici. Tuttavia, questo microorganismo non è semplice da coltivare in laboratorio e richiede una formazione specifica e terreni di coltura specifici. Per questo motivo, la coltura di *Neisseria gonorrhoeae* non viene eseguita di routine nell'ambito della gestione delle persone con infezione gonococcica in un contesto con risorse limitate.

Neisseria gonorrhoeae può anche essere identificata mediante microscopia ottica di campioni colorati con Gram ed è possibile effettuare una diagnosi presuntiva se si osservano diplococchi Gram-negativi intracellulari nei leucociti polimorfonucleari, che sono ben visibili nelle secrezioni uretrali. Gli strisci cervicali colorati con Gram sono considerati positivi ai fini della diagnosi presuntiva di gonorrea nelle donne se si osservano diplococchi Gram-negativi intracellulari nei leucociti polimorfonucleari. La colorazione di Gram dei campioni di uretra nelle donne ha un rendimento basso e potrebbe non essere costo-efficace.

Per informazioni più complete sulla diagnosi dell'infezione gonococcica, fare riferimento alle più recenti linee guida dell'OMS (2013) per la diagnosi di laboratorio delle infezioni sessualmente trasmesse *(192)*. Controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti. I pazienti con infezione gonococcica sono di solito sottoposti a test per individuare anche altre IST, come l'infezione da clamidia, l'epatite B, l'epatite C, l'infezione da HIV e la sifilide.

I test da considerare quando si sospetta l'infezione gonococcica sono elencati nella Tabella 20.1. Ulteriori test da considerare per rilevare altre IST in caso di infezione gonococcica confermata o sospetta sono mostrati nella Tabella 20.2.

Table 20.1 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta infezione gonococcica come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Test qualitativo per le infezioni da *Neisseria gonorrhoeae e Chlamydia trachomatis* (test di amplificazione dell'acido nucleico)[a,b] **Standard di riferimento raccomandato**	Diagnosticare la malattia urogenitale gonorroica e/o da clamidia e l'infezione extragenitale	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia (colorazione di Gram)[c]	Valutare la morfologia microbica e la presenza o l'assenza di globuli bianchi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Coltura[d] e test di sensibilità antimicrobica Considerare se i sintomi persistono nonostante un trattamento adeguato e a fini di sorveglianza.	Fase iniziale per rilevare e identificare le specie batteriche per la selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emocolture Considerare se si sospetta un'infezione disseminata.	Rilevare le infezioni batteriche del sangue (sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Solitamente i test per le infezioni gonococciche e le infezioni da clamidia sono effettuati simultaneamente poiché le manifestazioni cliniche di queste infezioni sono molto simili.
[b] Possibili campioni per le donne comprendono i campioni vulvovaginali che possono essere raccolti autonomamente. Un tampone endocervicale può essere un'alternativa ma richiede uno speculum. Un prelievo di urina del primo mitto è un'altra opzione, ma la sensibilità e la specificità tendono ad essere più basse nelle donne. Per gli uomini, sono campioni adeguati l'urina del primo mitto o i tamponi uretrali. Sono adeguati anche i campioni anorettali e faringei. I test di amplificazione dell'acido nucleico funzionano anche con campioni faringei e anorettali.
[c] Possibili campioni: tamponi uretrali, tamponi endocervicali e tamponi congiuntivali.
Nota: i campioni di urina non sono utili ai fini della microscopia.
[d] Possibili campioni: tamponi uretrali, tamponi endocervicali, tamponi vaginali, tamponi rettali, tamponi orofaringei e tamponi congiuntivali.
Nota: i campioni di urina non sono utili ai fini della coltura. La coltura è il metodo standard per eseguire test di sensibilità agli antibiotici.

Tabella 20.2 - Ulteriori test per altre infezioni sessualmente trasmesse da considerare in pazienti con infezione gonococcica confermata o sospetta come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Infezione	Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Infezione urogenitale da clamidia	NAAT *Chlamydia trachomatis*	Diagnosticare la malattia urogenitale da clamidia e l'infezione extragenitale	Strutture sanitarie con laboratori clinici
HIV	Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT)	Auto-test per lo screening per l'HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
HIV	Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT e saggio immunologico)	Screening dell'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
HIV	Associazione anticorpo anti-HIV-1/HIV-2 e antigene p24 (RDT e saggio immunologico)	Screening dell'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)

Epatite B	Antigene di superficie del virus dell'epatite B (RDT, saggio immunologico)	Screening dell'infezione da virus dell'epatite B acuta e cronica nelle persone di età > 12 mesi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Epatite B	Anticorpi specifici per l'IgM diretti contro l'antigene core dell'epatite B (saggio immunologico)	Supportare la diagnosi dell'infezione da HBV acuta nell'ambito dell'analisi dell'epidemia	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Epatite C	Anticorpo anti-epatite C (RDT, saggio immunologico)	Screening dell'infezione da virus dell'epatite C nelle persone di età > 18 mesi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Sifilide	Anticorpi contro *Treponema pallidum*[b] (RDT)	Diagnosticare o contribuire a diagnosticare *Treponema pallidum*	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Sifilide e HIV (test combinato)	Anticorpi combinati contro *Treponema pallidum* e HIV-1 e HIV-2 (RDT)	Diagnosticare o contribuire a diagnosticare l'HIV e/o *Treponema pallidum*	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Tricomoniasi	Microscopia	Valutare la morfologia microbica e la presenza o l'assenza di globuli bianchi	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; RDT: test diagnostico rapido.
[a] Per strutture territoriali e sanitarie senza laboratori si intendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.
[b] Solitamente per lo screening viene utilizzato un test non treponemico (ad esempio, reagina plasmatica rapida, test VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*). Per maggiori informazioni sui test, fare riferimento al capitolo sulla sifilide.

Altri test

In caso di sospetta infezione gonococcica, in genere non sono necessari test di laboratorio diversi da quelli microbiologici. Tuttavia, la microscopia delle secrezioni vaginali o uretrali di solito mostrerà la presenza di leucociti (> 10 leucociti/campo).

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Si raccomanda di monitorare la resistenza agli antibiotici in *Neisseria gonorrhoeae* per orientare le linee guida locali, nazionali e globali.

Imaging

In caso di sospetta infezione gonococcica, di solito l'imaging non è necessario.

Trattamento antibiotico

Le raccomandazioni sul trattamento antibiotico qui riportate si basano sulle più recenti linee guida dell'OMS per il trattamento della gonorrea e sulla gestione delle IST sintomatiche *(89,191)*. A causa dell'aumento della resistenza all'azitromicina in *Neisseria gonorrhoeae* e *Mycoplasma genitalium* e della ridotta sensibilità di *Neisseria*

gonorrhoeae alle cefalosporine, **l'OMS sta attualmente rivedendo le raccomandazioni di trattamento e i dosaggi (controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti)**.

Tutte le persone (comprese le donne in gravidanza) con diagnosi di gonorrea devono ricevere un adeguato trattamento antibiotico. Le opzioni di trattamento antibiotico sono indicate nella Tabella 20.3.

Quando si sceglie il trattamento, i dati sulla resistenza a livello locale devono determinare la scelta della terapia più appropriata. Se i dati non sono disponibili, deve essere somministrata una terapia doppia (due antibiotici). Se i sintomi non si risolvono entro circa 5 giorni di trattamento antibiotico adeguato, si deve sospettare un'infezione resistente o si deve ottenere una diagnosi alternativa.

Tabella 20.3 - Trattamento antibiotico per l'infezione gonococcica come indicato nelle linee guida 2016 dell'OMS per il trattamento della gonorrea *(89)*

Importante
L'OMS sta attualmente rivedendo le raccomandazioni di trattamento e i dosaggi (controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti).
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Tipo di infezione gonococcica	Trattamento	Durata totale del trattamento
Infezioni genitali e anorettali (**terapia doppia**[a])	**Prima scelta** **Ceftriaxone** (IM): 250 mg **E** **Azitromicina** (orale): 1 g **Seconda scelta** **Cefixima** (orale): 400 mg **E** **Azitromicina** (orale): 1 g	Dose singola
Infezioni genitali e anorettali (**terapia singola**), se i dati di resistenza locali confermano la sensibilità all'antibiotico	**Cefixima** (orale): 400 mg **OPPURE** **Ceftriaxone** (IM): 250 mg[b] **OPPURE** **Spectinomicina** (IM): 2 g	Dose singola
Infezioni orofaringee[c] (**terapia doppia**[a])	**Prima scelta** **Ceftriaxone** (IM): 250 mg **E** **Azitromicina** (orale): 1 g **Seconda scelta** **Cefixima** (orale): 400 mg **E** **Azitromicina** (orale): 1 g	Dose singola
Infezioni orofaringee[c] (**terapia singola**), se i dati di resistenza locali confermano la sensibilità all'antibiotico	**Ceftriaxone** (IM): 250 mg[b]	Dose singola
Oftalmia gonococcica dei neonati (congiuntivite gonococcica)	**Ceftriaxone**[d] (IM): 50mg/kg	Dose singola
Profilassi oculare[g] (trattamento topico per la prevenzione dell'oftalmia dei neonati sia gonococcica che da clamidia)	**Eritromicina** (unguento oculare): 0,5%	L'antibiotico deve essere applicato su entrambi gli occhi subito dopo la nascita (dose singola)
Ritrattamento dopo fallimento del trattamento Considerare il fallimento del trattamento se i sintomi persistono dopo 5 giorni di trattamento adeguato	**Cefixima** (orale): 800 mg **E** **Azitromicina** (orale): 2 g **OPPURE** **Ceftriaxone** (IM): 500 mg **E** **Azitromicina** (orale): 2 g **OPPURE** **Gentamicina** (IM): 240 mg **E** **Azitromicina** (orale): 2 g **OPPURE** **Spectinomicina**[d] (IM): 2 g **E** **Azitromicina** (orale): 2 g	Dose singola

IM: per via intramuscolare

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] La terapia doppia deve essere somministrata se non sono disponibili dati locali affidabili sulla resistenza.
[b] Alcune linee guida internazionali raccomandano una singola dose di 500 mg o 1 g di ceftriaxone (IM) *(207-209)*.
[c] Non utilizzare spectinomicina per trattare i casi di infezione orofaringea.
[d] Ceftriaxone non deve essere somministrato nei neonati che ricevono fluidi endovenosi contenenti calcio e deve essere evitato nei neonati con iperbilirubinemia. Cefotaxima può essere utilizzata come alternativa. Le alternative a ceftriaxone indicate nelle linee guida dell'OMS del 2016 comprendono kanamicina (IM) 25 mg/kg o spectinomicina (IM) 25 mg/kg *(89)*.
[e] Le alternative indicate nelle linee guida 2016 dell'OMS comprendono tetraciclina cloridrato (unguento oftalmico) 1%, iodopovidone (soluzione acquosa. Non utilizzare soluzioni alcoliche) 2,5%, argento nitrato (soluzione) 1%, cloramfenicolo (unguento oftalmico) 1%.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Non è disponibile alcun vaccino efficace contro *Neisseria gonorrhoeae*. La prevenzione è quindi uno degli elementi chiave compresi nel piano d'azione globale 2012 dell'OMS per controllare la diffusione e l'impatto della resistenza antimicrobica in *Neisseria gonorrhoeae (201)*.

Strumenti importanti ai fini della prevenzione comprendono consulenza e approcci comportamentali, tra cui educazione sessuale generale, assistenza pre e post test, consulenza su rapporti sessuali sicuri e sulla riduzione dei rischi nonché promozione dell'uso costante del preservativo. Possono essere presi in considerazione interventi rivolti a gruppi ad alto rischio (ad esempio uomini che hanno rapporti sessuali con uomini, persone transgender, lavoratori del sesso, persone che fanno uso di droghe), oltre all'offerta di profilassi pre-esposizione HIV a persone ad alto rischio di infezione da HIV. I partner sessuali devono essere sempre informati dell'infezione e sottoposti a trattamento. Deve essere effettuata anche la notifica di queste infezioni alle autorità sanitarie secondo le normative locali.

21. Infezioni sessualmente trasmesse — sifilide

Nota

Il presente capitolo si applica in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una IST, è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale.

Messaggi chiave

- La sifilide è caratterizzata da diverse fasi di infezione con diverse manifestazioni cliniche e continua ad essere presente in tutto il mondo.
- Tutte le donne in gravidanza devono essere sottoposte a screening per la sifilide e a trattamento se infette, al fine di prevenire la trasmissione della malattia al bambino.
- Anche le persone asintomatiche devono essere trattate poiché possono trasmettere l'infezione ad altri, e tutti soggetti con sifilide devono essere valutati anche per altre infezioni sessualmente trasmesse.
- Devono essere offerti strumenti di prevenzione (ad esempio preservativi, educazione sessuale sintetica, profilassi pre-esposizione per HIV a persone ad alto rischio di infezione da HIV) e i partner sessuali devono essere informati e sottoposti a trattamento.
- Si incoraggia la notifica di queste infezioni che va fatta secondo le normative locali.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Sexually transmitted infections (STIs) -– fact sheets *(189)*.
- Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 *(193)*.
- WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) *(210)*.
- WHO guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections *(191)*.
- Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections including human immunodeficiency virus *(192)*.
- WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women *(211)*.

Definizione

La sifilide è una IST causata dal batterio *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum*. La sifilide è una tra le altre treponematosi, cioè malattie causate da spirochete della specie *Treponema pallidum*. Altre sottospecie di *Treponema pallidum* che provocano malattie nell'uomo comprendono la sottospecie *pertenue*, agente patogeno responsabile della framboesia *(212)*, la sottospecie *endemicum*, agente patogeno responsabile della sifilide endemica o bejel, e la sottospecie *carateum*, agente patogeno responsabile della pinta *(213)*. Nel presente capitolo si affronterà solo la malattia causata da *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum* (sifilide). Informazioni su altre treponematosi sono disponibili sul sito dell'OMS *(212)*.

La sifilide può essere classificata come precoce o tardiva in base al tempo trascorso dall'infezione. Di solito le infezioni di durata ≤ 2 anni sono definite come precoci e quelle di durata > 2 anni sono definite come tardive. Inoltre, le infezioni possono essere classificate come primarie, secondarie o terziarie in base alla manifestazione *(210)*. Tra l'infezione secondaria e terziaria intercorre di solito una lunga fase di latenza senza manifestazioni cliniche; la fase terziaria si sviluppa solo in presenza di infezioni non trattate o trattate in modo inadeguato. Esiste una sovrapposizione tra queste definizioni, in quanto l'infezione precoce comprende la sifilide primaria e secondaria, mentre l'infezione tardiva comprende la fase latente e la sifilide terziaria.

La fase latente può anche essere suddivisa in due fasi: latente precoce e latente tardiva. La sifilide latente precoce è solitamente definita come infezione da < 2 anni, mentre la sifilide latente tardiva è definita come presenza della malattia da ≥ 2 anni *(210)*. Tuttavia, questa distinzione è difficile da applicare poiché è spesso impossibile stabilire il momento di inizio dell'infezione.

ADULTI

Sifilide

Infezione sessualmente trasmessa

Le presenti linee guida si applicano in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una IST, è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale.

Definizione

- Infezione sessualmente trasmessa (IST) causata dal batterio *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum*
- L'infezione può essere trasmessa dalla madre al feto dal momento che l'agente patogeno può attraversare la placenta

Classificazione basata su:

- Tempo dall'acquisizione
  - *Precoce*: ≤2 anni (comprende infezioni primarie e secondarie e la fase latente precoce)
  - *Tardiva*: >2 anni (comprende la fase latente tardiva e le infezioni terziarie)
- Manifestazione clinica (vedere sotto)

Patogeno

Treponema pallidum sottospecie *pallidum,* batterio del *phylum Spirochaetes*

- A crescita lenta, di difficile coltura *in vitro*, sottile

Diagnosi

Manifestazione clinica

Sifilide precoce

- *Infezione primaria:* spesso asintomatica, lesione ulcerativa non dolorosa localizzata con margini induriti (solitamente su genitali, bocca o retto) +/- linfoadenopatia locale
- *Infezione secondaria:*
  - manifestazioni cutanee e delle mucose sul tronco e agli arti, compresi palmi delle mani e piante dei piedi
  - eruzione cutanea comunemente maculopapulare e non irritante
  - possibili lesioni sulle mucose di bocca/perineo
  - febbre (≥ 38,0 °C), linfoadenopatia generalizzata e malessere
  - possibile meningite, epatite e coinvolgimento oculare

Sifilide tardiva

- *Infezione terziaria:* possibile interessamento di apparati diversi
  - sistema cardiovascolare: di solito, aortite
  - cute/tessuti molli/ossa: lesioni nodulari (gomma luetica)
  - sistema nervoso centrale: demenza spesso progressiva, sintomi psichiatrici, problemi di coordinamento dei movimenti

Test microbiologici

- Vedere linee guida OMS "Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections" https://apps.who.int/iris/handle/10665/85343
- **Importante:** tutti i pazienti con sospetta sifilide devono essere sottoposti a test anche per altre IST (es. HIV, infezione gonococcica)

Metodi di rilevamento diretto

- È possibile rilevare l'agente patogeno nei campioni ottenuti da lesioni cutanee e tissutali

Test sierologici

- *Test treponemici*: rilevano gli anticorpi agli antigeni treponemici; di solito rimangono positivi dopo l'infezione anche dopo il successo del trattamento
  - Tipo di test: **FTA-ABS, TPPA, TPHA**
- *Test non treponemici*: rilevano gli anticorpi che reagiscono ai lipidi rilasciati in risposta al danno cellulare provocato dall'infezione; di solito diventano negativi con il successo del trattamento
  - Tipi di test: **VDRL, RPR**
- All'inizio nell'infezione primaria tutti i test sono negativi
- **Sia i test treponemici sia i test non treponemici devono essere positivi per confermare la diagnosi**
- Ai fini di un maggiore accesso e del trattamento lo stesso giorno, si raccomanda di eseguire un test treponemico rapido seguito (se positivo) da un test non treponemico; tuttavia, è possibile anche iniziare con un test non treponemico e confermare il risultato positivo con un test treponemico

Altri test di laboratorio

Sifilide primaria: di solito non necessari

Sifilide secondaria o terziaria: possono essere necessari a seconda della manifestazione clinica

Imaging

Di solito non necessario a meno che non si sospetti una complicazione da sifilide tardiva

ADULTI

Sifilide

Infezione sessualmente trasmessa

Le presenti linee guida si applicano in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una IST, è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale.

Definizione

- Infezione sessualmente trasmessa (IST) causata dal batterio *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum*
- L'infezione può essere trasmessa dalla madre al feto dal momento che l'agente patogeno può attraversare la placenta

Classificazione basata su:

- Tempo dall'acquisizione
  - *Precoce*: ≤2 anni (comprende infezioni primarie e secondarie e la fase latente precoce)
  - *Tardiva*: >2 anni (comprende la fase latente tardiva e le infezioni terziarie)
- Manifestazione clinica (vedere sotto)

Patogeno

Treponema pallidum sottospecie *pallidum,* batterio del *phylum Spirochaetes*

- A crescita lenta, di difficile coltura *in vitro*, sottile

Diagnosi

Manifestazione clinica

Sifilide precoce

- *Infezione primaria:* spesso asintomatica, lesione ulcerativa non dolorosa localizzata con margini induriti (solitamente su genitali, bocca o retto) +/- linfoadenopatia locale
- *Infezione secondaria:*
  - manifestazioni cutanee e delle mucose sul tronco e agli arti, compresi palmi delle mani e piante dei piedi
  - eruzione cutanea comunemente maculopapulare e non irritante
  - possibili lesioni sulle mucose di bocca/perineo
  - febbre (≥ 38,0 °C), linfoadenopatia generalizzata e malessere
  - possibile meningite, epatite e coinvolgimento oculare

Sifilide tardiva

- *Infezione terziaria:* possibile interessamento di apparati diversi
  - sistema cardiovascolare: di solito, aortite
  - cute/tessuti molli/ossa: lesioni nodulari (gomma luetica)
  - sistema nervoso centrale: demenza spesso progressiva, sintomi psichiatrici, problemi di coordinamento dei movimenti

Test microbiologici

- Vedere linee guida OMS "Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections" https://apps.who.int/iris/handle/10665/85343
- **Importante:** tutti i pazienti con sospetta sifilide devono essere sottoposti a test anche per altre IST (es. HIV, infezione gonococcica)

Metodi di rilevamento diretto

- È possibile rilevare l'agente patogeno nei campioni ottenuti da lesioni cutanee e tissutali

Test sierologici

- *Test treponemici*: rilevano gli anticorpi agli antigeni treponemici; di solito rimangono positivi dopo l'infezione anche dopo il successo del trattamento
  - Tipo di test: **FTA-ABS, TPPA, TPHA**
- *Test non treponemici*: rilevano gli anticorpi che reagiscono ai lipidi rilasciati in risposta al danno cellulare provocato dall'infezione; di solito diventano negativi con il successo del trattamento
  - Tipi di test: **VDRL, RPR**
- All'inizio nell'infezione primaria tutti i test sono negativi
- **Sia i test treponemici sia i test non treponemici devono essere positivi per confermare la diagnosi**
- Ai fini di un maggiore accesso e del trattamento lo stesso giorno, si raccomanda di eseguire un test treponemico rapido seguito (se positivo) da un test non treponemico; tuttavia, è possibile anche iniziare con un test non treponemico e confermare il risultato positivo con un test treponemico

Altri test di laboratorio

Sifilide primaria: di solito non necessari

Sifilide secondaria o terziaria: possono essere necessari a seconda della manifestazione clinica

Imaging

Di solito non necessario a meno che non si sospetti una complicazione da sifilide tardiva

Agente patogeno

La sifilide è causata da *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum*, un batterio del *phylum* spirochete; appartengono a questo *phylum* anche *Leptospira* e *Borrelia.*

Treponema pallidum è caratterizzato da una crescita lenta, dalla difficoltà di coltura in vitro e dalle sue dimensioni ridotte (0,2 µm rispetto a circa 0,5 µm di un batterio come *Escherichia coli*) che ne rendono difficile l'osservazione al microscopio tradizionale.

Poiché non è stata segnalata resistenza alla penicillina, questa rimane l'antibiotico di scelta per il trattamento della sifilide. La resistenza all'azitromicina è stata segnalata in alcuni contesti *(214)*.

Fisiopatologia

La sifilide si trasmette di solito tramite rapporto sessuale attraverso il contatto con lesioni infettive sulla mucosa o sulla cute o, molto più raramente, attraverso il flusso sanguigno. L'infezione può anche essere trasmessa dalla madre al feto, dal momento che *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum* può attraversare la placenta e causare morte fetale e infezione congenita.

Con la trasmissione sessuale, una volta che *Treponema pallidum* sottospecie *pallidum* penetra nel tessuto sottocutaneo, l'infezione si sviluppa entro 2-6 settimane (di solito circa 3 settimane), con formazione di una lesione ulcerosa localizzata nella sede dell'inoculo. Di solito, il sistema immunitario è in grado di controllare l'infezione precoce e, anche se non trattata, la lesione ulcerosa primaria (complesso primario) si risolve. Tuttavia, la diffusione di *Treponema pallidum* attraverso il flusso sanguigno può verificarsi al momento dell'infezione primaria e, in assenza di un trattamento adeguato, questo può portare nel tempo a sifilide secondaria o terziaria. In particolare, la sifilide terziaria è caratterizzata da un lungo periodo di incubazione (fino ad anni o decenni dopo l'infezione iniziale) e si sviluppa in circa un terzo dei pazienti con sifilide non trattata. Nel 2017 sono stati segnalati in tutto il mondo 370 000 casi prevalenti di sifilide terziaria, ma questo numero è probabilmente una sottostima della reale portata della malattia *(44)*.

La sifilide congenita può verificarsi a seguito della trasmissione verticale dell'agente patogeno da una madre infetta al feto. Il rischio di trasmissione dipende da una combinazione di fattori, tra cui titoli materni di test non treponemici (vedere Tabella 21.1 per una panoramica dei test), tempistica, adeguatezza del trattamento della madre e stadio dell'infezione nella madre. Il numero totale stimato di casi di sifilide congenita in tutto il mondo nel 2016 è stato di 661 000, o 473 per 100 000 nati vivi *(215)*.

Epidemiologia

La sifilide è una comune IST curabile e la sua incidenza è in aumento a livello globale. L'OMS stima che nel 2020 si siano verificati 7 milioni di nuovi casi *(193)*. Altre IST batteriche si verificano più frequentemente, ad esempio, nel 2020 sono stati segnalati più di 82 milioni di nuovi casi di gonorrea e circa 128 milioni di nuovi casi di infezione da clamidia *(193)*. Tuttavia, la sifilide ha un importante impatto sulla salute pubblica a causa delle potenziali conseguenze gravi se non trattata, tra cui la trasmissione dalla madre al feto con conseguente sifilide congenita e morte fetale, e complicanze come la neurosifilide e la sifilide cardiovascolare.

Inoltre, come per altre infezioni sessualmente trasmesse, la sifilide influisce sulla qualità della vita e aumenta il rischio di trasmettere o acquisire altre IST, tra cui l'infezione da HIV. Il rischio di HIV è di particolare preoccupazione perché le IST caratterizzate dalla presenza di lesioni ulcerose presentano il rischio più elevato di trasmissione dell'HIV *(216)*.

I fattori di rischio della sifilide comprendono: rapporti sessuali con più partner o con un nuovo partner, partner affetti da IST, precedente IST, come pure vari fattori socioeconomici, tra cui basso livello socioeconomico o basso grado di istruzione o abuso di sostanze e giovane età *(217,218)*. La mancanza di accesso a cure prenatali adeguate è un importante fattore di rischio della sifilide congenita.

Manifestazione clinica

I segni e i sintomi della sifilide variano a seconda della fase della malattia (precoce o tardiva).

La sifilide precoce presenta i seguenti segni e sintomi:

- infezione primaria (malattia localizzata): presenza di una lesione ulcerosa non dolorosa localizzata (complesso primario) con indurimento dei margini, solitamente associata a linfoadenopatia locale. La lesione è localizzata di norma sui genitali, sulla bocca o sul retto, ma sono possibili altre sedi, a seconda della sede dell'inoculo. La lesione è spesso asintomatica e può passare inosservata, in particolare tra le donne. Se non trattata, la lesione di solito si risolve entro poche settimane senza lasciare alcuna cicatrice;
- infezione secondaria (malattia disseminata): manifestazioni cutanee e mucose. Generalmente, compare un'eruzione cutanea maculopapulare non irritante che di solito è diffusa e si estende bilateralmente al tronco e alle estremità. Una caratteristica particolare è il coinvolgimento dei palmi delle mani e delle piante dei piedi. Analogamente, le mucose della bocca e del perineo possono presentare lesioni (soprattutto lesioni piatte) che sono altamente infettive. Di solito sono presenti manifestazioni sistemiche (ad esempio febbre > 38,0 °C, linfoadenopatia generalizzata e malessere). In questa fase possono verificarsi anche manifestazioni neurologiche (ad esempio meningite), epatite e coinvolgimento oculare.

La sifilide tardiva presenta i seguenti segni e sintomi:

- sifilide terziaria (malattia disseminata): si può verificare a seguito di una sifilide precoce non trattata dopo un periodo di latenza, senza manifestazioni cliniche, che può durare anni. Di solito si sviluppa più rapidamente nei pazienti con HIV. In questa fase possono essere interessati diversi apparati, in particolare: sistema cardiovascolare (in genere con segni e sintomi di aortite), cute, tessuti molli e ossa (in genere con lesioni granulomatose o nodulari, note anche come gomme luetiche) e sistema nervoso centrale (in genere con sintomi di demenza progressiva, sindrome psichiatrica e tabe dorsale, caratterizzata da problemi di coordinazione dei movimenti, dolore che si irradia dalla colonna vertebrale e alterata risposta delle pupille alla luce).

La sifilide congenita acquisita durante la gravidanza può portare all'aborto spontaneo o alla nascita prematura. La maggior parte dei bambini con sifilide congenita è asintomatica alla nascita, ma quando i sintomi sono presenti, di solito si sviluppano giorni o settimane dopo la nascita. Questi sintomi comprendono spesso anemia, trombocitopenia, eruzione cutanea (maculopapulare, eruzione cutanea desquamativa in particolare sopra i palmi delle mani, le piante dei piedi, la bocca e l'ano), linfoadenopatia generalizzata, epatomegalia e ittero, secrezione nasale (che può diventare sanguinolenta), osteite dolorosa (soprattutto nelle ossa lunghe) e anomalie dei denti. Il liquido cerebrospinale è anomalo, ad indicare una malattia neurologica, in fino alla metà di tutti i bambini. Si noti che le conseguenze neurologiche possono manifestarsi più in là nella vita e questo deve sempre essere preso in considerazione con la sifilide congenita.

Test di laboratorio

Per informazioni più complete sulla diagnosi della sifilide, fare riferimento alle più recenti linee guida dell'OMS (2013) per la diagnosi di laboratorio delle infezioni sessualmente trasmesse *(192)*. Controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti.

Test microbiologici del paziente

Nei pazienti con sospetta sifilide, i test microbiologici possono supportare la diagnosi (Tabella 21.1). Alcuni test microbiologici sono utilizzati anche per lo screening delle donne in gravidanza asintomatiche. Per lo screening durante la gravidanza, fare riferimento alle più recenti linee guida dell'OMS (2017) sullo screening e il trattamento della sifilide nelle donne in gravidanza *(211)*.

Metodi di rilevamento diretto

Questi metodi possono essere utilizzati per rilevare l'agente patogeno in campioni ottenuti da lesioni cutanee o tissutali (Tabella 21.1). I metodi di rilevamento diretto comprendono la microscopia in campo scuro dove può essere osservato *Treponema pallidum* da lesioni di sifilide primaria (si noti che un risultato negativo del campo scuro non esclude la sifilide) e il test di amplificazione dell'acido nucleico per rilevare sequenze di DNA specifiche di *Treponema pallidum.* Il rilevamento diretto è considerato lo standard di riferimento, ma oggi è usato con molta meno frequenza perché richiede più tempo rispetto ai test sierologici.

Test sierologici

Possono essere utilizzati due tipi di test sierologici, treponemici e non treponemici.

- I test treponemici rilevano gli anticorpi agli antigeni treponemici e di solito rimangono positivi dopo l'infezione anche dopo il successo del trattamento. Questi test comprendono: reazione di immunofluorescenza treponemica, test di agglutinazione delle particelle di *Treponema pallidum* e test di emoagglutinazione di *Treponema pallidum*. Sono disponibili test diagnostici rapidi treponemici per la sifilide prequalificati dall'OMS.
- I test non treponemici rilevano anticorpi che reagiscono ai lipidi, ad esempio, la cardiolipina rilasciata durante il danno cellulare che si verifica in risposta a *Treponema pallidum*. Si tratta di test qualitativi e quantitativi che possono essere utilizzati anche per monitorare la risposta al trattamento perché i titoli tendono a diminuire dopo un trattamento adeguato e possono diventare negativi (non reattivi) nel tempo. Questi test comprendono: reagina plasmatica rapida e VDRL.

Inizialmente, per verificare la presenza di sifilide, è utilizzato un approccio in due fasi ed entrambi i tipi di test (treponemici e non treponemici) devono essere positivi per confermare la diagnosi. Per garantire un maggiore accesso ai test e assicurare la somministrazione del trattamento lo stesso giorno, l'OMS raccomanda di usare un test treponemico rapido seguito (in caso di risultato positivo) da un test non treponemico.

Tuttavia, si può anche iniziare con un test non treponemico e confermare i risultati positivi con un test treponemico.

Tutti i test sierologici per la sifilide (test non treponemici e treponemici) sono negativi nella fase iniziale della malattia primaria e necessitano da 1 a 4 settimane dopo che il complesso primario sembra diventare reattivo. Sia i test treponemici che quelli non treponemici sono reattivi nella sifilide secondaria o terziaria.

I test non treponemici possono raramente dare risultati falsi positivi, ad esempio durante la gravidanza o durante una malattia febbrile acuta. La Figura 21.1, la Figura 21.2 e la Tabella 21.2 possono essere utilizzate per interpretare i risultati dei test sierologici.

Ulteriori test per altre IST che possono essere presi in considerazione in caso di sifilide confermata o sospetta sono indicati nella Tabella 21.3.

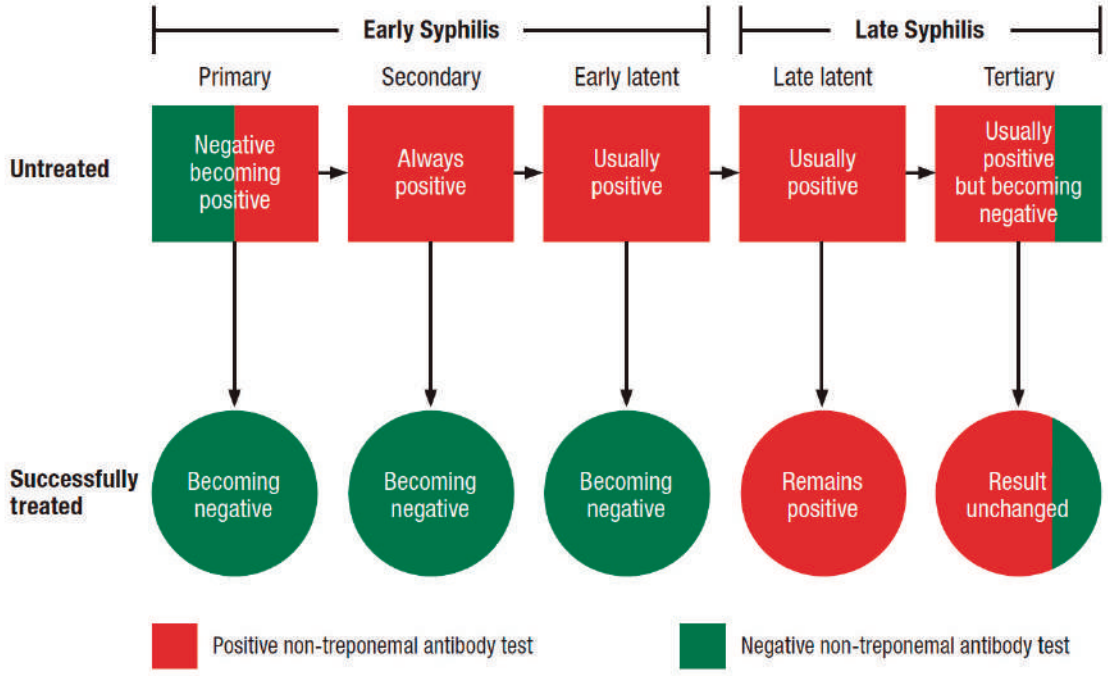
Tabella 21.1 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta sifilide come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Microscopia di campioni ottenuti da lesioni cutanee e tissutali[a]	Valutare la morfologia microbica	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Anticorpi contro *Treponema pallidum* (RDT)	Diagnosticare o contribuire a diagnosticare *Treponema pallidum*	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[b]
Anticorpi combinati contro *Treponema pallidum* e HIV-1 e HIV-2 (RDT)	Diagnosticare o contribuire a diagnosticare HIV e/o *Treponema pallidum*	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[b]
Test non treponemico; reagina plasmatica rapida	Screening della sifilide e monitoraggio dell'efficacia del trattamento	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Test non treponemico: test VDLR[c]	Screening della sifilide e monitoraggio dell'efficacia del trattamento e anche	Strutture sanitarie con laboratori clinici

	screening, diagnosi e conferma della neurosifilide[c]	
Test treponemico: test TPHA[d]	Confermare la sifilide e diagnosticare la sifilide precoce e tardiva	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Test treponemico: test TPPA[d]	Confermare la sifilide e diagnosticare la sifilide precoce e tardiva	Strutture sanitarie con laboratori clinici

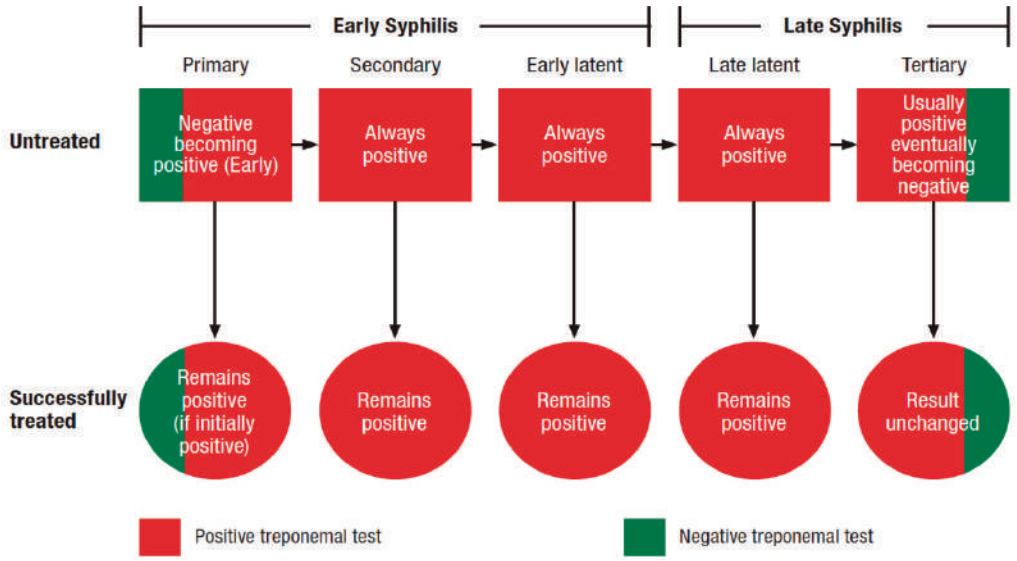
EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; RDT: test diagnostico rapido; TPHA emagglutinazione di *Treponema pallidum*; TPPA: agglutinazione delle particelle di *Treponema pallidum*; VDRL: test *Venereal Disease Research Laboratory*.
[a] Laddove disponibili, possono anche essere presi in considerazione test di amplificazione dell'acido nucleico (ad es. reazione a catena della polimerasi, PCR) di campioni ottenuti da lesioni cutanee e tissutali.
[b] Per strutture territoriali e sanitarie senza laboratori si intendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.
[c] In caso di sospetta neurosifilide (questo può verificarsi in qualsiasi fase dell'infezione anche nei primi mesi), il test VDRL può essere utilizzato anche sul liquido cerebrospinale in presenza di serologia per sifilide positiva. Il test ha un'alta specificità (pochi risultati falsi positivi) ma una bassa sensibilità (molti risultati falsi negativi). L'esame del liquido cerebrospinale è raccomandato quando vi è evidenza clinica di coinvolgimento neurologico. È anche altamente consigliabile in tutti i pazienti con sifilide di durata superiore a 2 anni o di durata incerta al fine di valutare la possibile presenza di neurosifilide asintomatica (*219*).
[d] I test treponemici di solito rimangono positivi dopo che l'infezione è stata eliminata.

Figura 21.1 - Reattività dei test sierologici non treponemici per stadio di sifilide ed effetto del trattamento



Fonte: *Diagnosi di laboratorio di infezioni sessualmente trasmesse, compreso il virus dell'immunodeficienza umana*, 2013 *(192)*.

Figura 21.2 - Reattività dei test sierologici treponemici per stadio di sifilide ed effetto del trattamento



Fonte: *Diagnosi di laboratorio di infezioni sessualmente trasmesse, compreso il virus dell'immunodeficienza umana*, 2013 *(192)*.

Tabella 21.2 - Possibile interpretazione dei risultati combinati di test non treponemici e treponemici

Test non treponemico (RPR o VDRL)	Test treponemico (FTA-ABS, TPPA, TPHA, RDT)	Interpretazione
Positivo	Positivo	Supporta la diagnosi di sifilide (lo stadio della malattia e la necessità di un trattamento devono essere determinati caso per caso). Nota. Tali casi devono essere notificati all'autorità locale secondo le linee guida nazionali per la notifica della malattia.
Negativo	Positivo	Di solito questo può verificarsi a seguito di un'infezione precedente trattata con successo perché i test treponemici tendono a rimanere positivi. Altrimenti potrebbe trattarsi di una fase molto precoce (o tardiva) dell'infezione.
Positivo	Negativo	Di solito questo può essere considerato un risultato falso positivo (ad esempio durante la gravidanza).
Negativo	Negativo	Di solito la diagnosi di sifilide può essere esclusa.

FTA-ABS: reazione di immunofluorescenza treponemica; RDT: test diagnostico rapido; RPR: reagina plasmatica rapida; *TPHA:* test di emagglutinazione di *Treponema pallidum*; TPPA: agglutinazione delle particelle di *Treponema pallidum*; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*.

Tabella 21.3 - Ulteriori test per altre infezioni sessualmente trasmesse da considerare in pazienti con sifilide confermata o sospetta come indicato nell'EDL OMS (*6*)

Infezione	Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Infezione urogenitale da clamidia e infezione gonococcica	Test qualitativo per le infezioni da *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* (NAAT)	Diagnosticare la malattia urogenitale da clamidia e/o da gonorrea e l'infezione extragenitale	Strutture sanitarie con laboratori clinici
HIV	Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT)	Auto-test per lo screening per l'HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
HIV	Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT e saggio immunologico)	Screening dell'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
HIV	Associazione anticorpo anti-HIV-1/HIV-2 e antigene p24 (RDT e saggio immunologico)	Screening dell'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Epatite B	Antigene di superficie del virus dell'epatite B (RDT, saggio immunologico)	Screening dell'infezione da virus dell'epatite B acuta e cronica nelle persone di età >12 mesi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Epatite B	Anticorpi specifici per l'IgM diretti contro l'antigene core dell'epatite B (saggio immunologico)	Supportare la diagnosi dell'infezione da HBV acuta nell'ambito dell'analisi dell'epidemia	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Epatite C	Anticorpo anti-epatite C (RDT, saggio immunologico)	Screening dell'infezione da virus dell'epatite C nelle persone di età > 18 mesi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Tricomoniasi	Microscopia	Valutare la morfologia microbica e la presenza o l'assenza di globuli bianchi	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; RDT: test diagnostico rapido.
[a] Per strutture territoriali e sanitarie senza laboratori si intendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.

Altri test

In caso di sospetta sifilide primaria, di solito non sono necessari esami del sangue diversi dal test sierologico. Tuttavia, in caso di sifilide secondaria o terziaria, possono essere necessari test di laboratorio. Se sono presenti segni e sintomi di malattia neurologica (neurosifilide), è indicata una puntura lombare per testare il liquido cerebrospinale, se disponibile (Tabella 21.4).

Tabella 21.4 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare in caso di sospetta sifilide tardiva come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Profilo di base del LCS: conta dei leucociti[a] del LCS, conta dei leucociti differenziali del LCS e proteina[b] e glucosio[c] del LCS	Contribuire alla diagnosi di neurosifilide	Strutture sanitarie con laboratori clinici

LCS: liquido cerebrospinale; EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Conta dei leucociti del LCS: di solito > 5 globuli bianchi/µL (> 0,005 × 10^9/L), oppure un cut-off più alto > 20 cellule/µL (> 0,02 × 10^9/L) in pazienti HIV-positivi, anche se questi risultati non sono specifici per la neurosifilide.
[b] Livelli di proteine del LCS: la concentrazione proteica è solitamente aumentata (> 45 mg/dL o > 0,45 g/L) ma ciò non è specifico per la neurosifilide.
[c] Livelli di glucosio del LCS: le concentrazioni di glucosio sono di solito diminuite, ma ciò non è specifico per la neurosifilide.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare le linee guida empiriche.

Imaging

In caso di sospetta sifilide, l'imaging di solito non è necessario a meno che non si sospetti una complicanza di sifilide tardiva.

Trattamento antibiotico

Tutti i pazienti, comprese le donne in gravidanza, con diagnosi di sifilide devono ricevere un ciclo completo di trattamento antibiotico. La risposta sierologica al trattamento può essere valutata ripetendo un test quantitativo non treponemico (preferibilmente lo stesso tipo di test non treponemico utilizzato al momento della diagnosi), per rilevare una riduzione del titolo. Una riduzione di quattro volte, o superiore, dei titoli deve essere considerata come conferma della risposta adeguata al trattamento per la sifilide precoce. Di solito le valutazioni vengono ripetute 3, 6 e 12 mesi dopo la fine del trattamento.

In caso di sifilide precoce (primaria o secondaria), i partner delle persone infette devono essere sottoposti a trattamento anche se hanno avuto rapporti sessuali con la persona infetta nei 90 giorni precedenti la diagnosi di sifilide. Se sono trascorsi più di 90 giorni, sono di solito consigliati test sierologici e il trattamento deve essere somministrato di conseguenza.

Le raccomandazioni sul trattamento antibiotico qui riportate (Tabella 21.5) sono coerenti con le linee guida più recenti dell'OMS per il trattamento della sifilide e la gestione delle IST sintomatiche *(191,210)*.

Tabella 21.5 - Trattamento antibiotico per la sifilide in base alla fase della malattia, come indicato nelle linee guida più recenti dell'OMS per il trattamento della sifilide *(210)*

Controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti

Tipo di infezione	Trattamento	Durata totale del trattamento
Sifilide precoce (adulti e adolescenti) La sifilide precoce comprende sifilide primaria, secondaria e precoce latente di durata non superiore a 2 anni	**Prima scelta** **Benzilpenicillina benzatinica**[a] (IM): 2,4 milioni di UI (≈1,8 g) **Seconda scelta** **Benzilpenicillina procaina** (IM): 1,2 milioni di UI (1,2 g) una volta al giorno	Benzilpenicillina benzatinica: dose singola Benzilpenicillina procaina: 10-14 giorni
Sifilide tardiva o stadio sconosciuto (adulti e adolescenti) Include l'infezione da oltre 2 anni senza evidenza di infezione treponemica (infezione asintomatica)	**Prima scelta** **Benzilpenicillina benzatinica**[b] (IM): 2,4 milioni di UI (≈1,8 g) **Seconda scelta** **Benzilpenicillina procaina** (IM): 1,2 milioni di UI (1,2 g) una volta al giorno	Benzilpenicillina benzatinica: una dose a settimana per 3 settimane consecutive (ad esempio nei giorni 1, 8 e 15). L'intervallo tra le dosi non deve superare 14 giorni Benzilpenicillina procaina: 20 giorni
Sifilide congenita Neonati con malattia confermata o neonati clinicamente normali in cui la madre ha avuto sifilide non trattata o non adeguatamente trattata[c] Per trattamento inadeguato si intende un trattamento ricevuto < 30 giorni prima del parto e/o un trattamento non a base di penicillina	Benzilpenicillina (EV): 50 000–75 000 UI/kg/dose (30–45 mg/kg/dose) ogni 12 ore **OPPURE** **Benzilpenicillina procaina** (IM): 50 000 UI/kg (50 mg/kg) una volta al giorno Se è disponibile l'accesso EV, la benzilpenicillina è preferibile rispetto alla benzilpenicillina procaina.	10-15 giorni
Neurosifilide[d]	**Benzilpenicillina**[e] (EV): 2-4 milioni di UI (1,2-2,4 g) ogni 4 ore **OPPURE** **Benzilpenicillina procaina**[f] (IM): 1,2 milioni di UI (1,2 g) una volta al giorno **E** probenecid (orale): 500 mg ogni 6 ore	14 giorni
Sifilide in gravidanza	**Sifilide precoce** **Benzilpenicillina benzatinica** (IM): 2,4 milioni di UI (≈1,8 g) Opzioni alternative (non incluse nell'EML) in caso di allergia alla penicillina (o carenze): Ceftriaxone 1 g per 10-14 giorni Possono essere utilizzare anche azitromicina (2 g dose singola) o eritromicina (500 mg ogni 6 ore per 14 giorni), ma nessuna di queste attraversa completamente la barriera placentare, quindi viene trattata solo la madre e non il feto. **Sifilide tardiva o stadio sconosciuto** **Benzilpenicillina benzatinica** (IM): 2,4 milioni di UI (≈1,8 g) Opzioni alternative (non incluse nell'EML) in caso di allergia alla penicillina (o carenze): eritromicina 500 mg ogni 6 ore per 30 giorni; poiché l'eritromicina non attraversa completamente la barriera placentare, viene trattata solo la madre e non anche il feto.	**Sifilide precoce** Dose singola **Sifilide tardiva o stadio sconosciuto** Una dose a settimana per 3 settimane consecutive (ad esempio nei giorni 1, 8 e 15). L'intervallo tra le dosi non deve superare i 14 giorni.

EML: Elenco dei medicinali essenziali; IM: per via intramuscolare; UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa;
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Le opzioni alternative in caso di allergia alla penicillina o carenze sono indicate nelle linee guida 2016 dell'OMS, ma non sono incluse nella EML per questa indicazione. Si tratta di doxiciclina (orale) 100 mg ogni 12 ore (eccetto nelle donne in gravidanza) per 14 giorni, o ceftriaxone 1 g (IM) per 10-14 giorni *(210)*. In circostanze particolari (ossia quando è probabile la sensibilità, in base all'epidemiologia locale) può essere somministrata

azitromicina 2 g (orale) come singola dose. Se la penicillina non può essere utilizzata, la doxiciclina è la scelta preferita (tranne nelle donne in gravidanza) per il costo inferiore e la somministrazione per via orale *(210)*.

[b] Un'opzione alternativa in caso di allergia alla penicillina o carenze, è indicata nelle linee guida 2016 dell'OMS, ma non è inclusa nella EML per questa indicazione. Si tratta di doxiciclina (orale) 100 mg ogni 12 ore (eccetto nelle donne in gravidanza) per 30 giorni *(210)*.

[c] Se la madre è stata adeguatamente trattata e il bambino è clinicamente normale, si suggerisce un attento monitoraggio del bambino. Se viene fornito il trattamento, le linee guida 2016 dell'OMS indicano come opzione la benzilpenicillina benzatinica (IM) 50 000 UI/kg (37,5 mg/kg) al giorno dose singola.

[d] Linee guida dell'OMS sulla gestione delle infezioni sessualmente trasmesse *(219)*.

[e] Le opzioni alternative sono indicate nelle linee guida 2003 dell'OMS relative alle pazienti non in gravidanza allergiche alla penicillina, ma non sono incluse nella EML. Le opzioni sono: doxiciclina (orale) 200 mg ogni 12 ore; tetraciclina (orale) 500 mg ogni 6 ore. La durata del trattamento è di 30 giorni in entrambi i casi.

[f] Alcune autorità raccomandano di aggiungere benzilpenicillina benzatinica 2,4 milioni UI (≈1,8 g) mediante iniezione intramuscolare, in tre dosi consecutive somministrate una volta alla settimana dopo aver completato questo regime, sebbene non vi siano dati a supporto di questo approccio. Benzilpenicillina benzatinica 2,4 milioni UI (≈1,8 g) mediante iniezione intramuscolare non fornisce livelli terapeutici adeguati nel liquido cerebrospinale *(210)*.

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

Prevenzione

La trasmissione sessuale si verifica in genere solo con l'infezione primaria, secondaria e latente precoce. È stato documentato che la trasmissione dalla madre al figlio può verificarsi fino a diversi anni dopo l'infezione iniziale *(210)*.

La prevenzione dell'infezione è fondamentale; poiché non esiste ancora un vaccino efficace contro *Treponema pallidum*, possono essere utilizzate altre misure di prevenzione.

Strumenti importanti a tal fine comprendono: educazione sessuale generale, assistenza pre e post test, consulenza su rapporti sessuali sicuri e sulla riduzione dei rischi, promozione dell'uso costante del preservativo. Devono essere presi in considerazione interventi rivolti a gruppi che sono a rischio più elevato di infezione (ad esempio uomini che hanno rapporti sessuali con uomini, persone transgender, lavoratori del sesso, persone che fanno uso di droghe, comunità indigene e persone in carcere). Può essere presa in considerazione altresì l'offerta di profilassi pre-esposizione HIV a persone ad alto rischio di infezione da HIV.

L'accesso delle donne in gravidanza ad un'assistenza prenatale precoce e adeguata, compreso lo screening durante la prima visita e l'inizio immediato del trattamento, se necessario, sono fondamentali per prevenire la sifilide congenita.

I partner sessuali devono essere sempre informati dell'infezione e sottoposti a trattamento *(189)*. Deve essere effettuata anche la notifica di queste infezioni alle autorità sanitarie secondo le normative locali.

22. Infezioni sessualmente trasmesse — tricomoniasi

Nota

Il presente capitolo si applica in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una IST, è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale.

Messaggi chiave

- La tricomoniasi è la più diffusa infezione sessualmente trasmessa curabile; nelle donne può manifestarsi sotto forma di secrezione vaginale mentre gli uomini sono di solito asintomatici.
- Le persone asintomatiche devono essere sottoposte a trattamento poiché possono trasmettere l'infezione ad altri, e tutti i soggetti con tricomoniasi devono essere valutati anche per altre IST.
- Devono essere offerti strumenti di prevenzione (ad esempio preservativi, educazione sessuale sintetica, profilassi pre-esposizione per HIV a persone ad alto rischio di infezione da HIV) e i partner sessuali devono essere informati e sottoposti a trattamento.
- Si incoraggia la notifica di queste infezioni che va fatta secondo le normative locali.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Sexually transmitted infections (STIs) - fact sheets *(189)*.
- WHO guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections *(191)*.
- Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections including human immunodeficiency virus *(192)*.
- Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 *(193)*.

Definizione

La tricomoniasi è una IST provocata dal protozoo *Trichomonas vaginalis*.

ADULTI

Tricomoniasi

Infezione sessualmente trasmessa

Le presenti linee guida si applicano in generale agli adulti e ai giovani di età superiore a 12 anni. Per i bambini è opportuno richiedere una consulenza specialistica, laddove possibile. Si tenga presente che, se un bambino presenta una IST, è possibile che sia stato oggetto di violenza sessuale

Definizione

Infezione sessualmente trasmessa (IST) causata da *Trichomonas vaginalis*

Diagnosi

Manifestazione clinica

• La maggior parte delle persone presenta sintomi lievi o rimane asintomatica (in particolare gli uomini), sebbene possa ancora trasmettere l'infezione

Infezione sintomatica

• *Nelle donne*: insorgenza acuta di infiammazione e perdita vaginale (cattivo odore e aspetto spumoso), disuria e dolore pelvico
• *Negli uomini:* secrezione uretrale, disuria e disagio o dolore testicolare; raramente, epididimite e prostatite

Test microbiologici

• Vedere linee guida OMS "Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections" https://apps.who.int/iris/handle/10665/85343
• **Importante:** tutti i pazienti con sospetta tricomoniasi devono essere sottoposti a test anche per altre IST (es. HIV, sifilide, infezione gonococcica)

Test da considerare:
• microscopia a fresco (facile e non costoso ma deve essere effettuato entro 10 minuti dalla raccolta del campione)
• test di amplificazione dell'acido nucleico per *T. vaginalis* (sensibilità molto elevata; preferire laddove disponibile)
• coltura (buona sensibilità ma richiede una lunga incubazione)
• campioni da utilizzare: tamponi urinari, endocervicali e vaginali

Altri test di laboratorio

Di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario

Patogeno

Trichomonas vaginalis è un protozoo flagellato anaerobico

Prevenzione

Strumenti importanti ai fini della prevenzione comprendono:
• educazione sessuale
• promozione dell'uso costante del preservativo
• assistenza pre e post test
• consulenza su rapporti sessuali sicuri e sulla riduzione dei rischi
• interventi destinati a gruppi ad alto rischio

Importante:
• I partner sessuali devono essere informati della malattia e sottoposti a trattamento
• Si incoraggia la notifica di queste infezioni agendo secondo le normative locali

Trattamento

Considerazioni cliniche

Il trattamento rispetta le linee guida 2021 dell'OMS per la gestione delle infezioni sessualmente trasmesse sintomatiche (https:// apps.who.int/iris/handle/10665/342523)

Il trattamento è sempre indicato quando viene diagnosticata l'infezione, anche nel caso di persone asintomatiche poiché possono trasmettere l'infezione ad altri

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento è variabile, pertanto fare riferimento alla sezione antibiotici per la durata del trattamento

• Le evidenze supportano la maggiore efficacia di un ciclo di trattamento di 7 giorni (valutare se l'aderenza non costituisce un problema)

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS
Metronidazolo 2 g **ORALE**
Durata del trattamento: dose singola

OPPURE

ACCESS
Metronidazolo 400 o 500 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento: 7 giorni

Agente patogeno

La tricomoniasi è causata da *Trichomonas vaginalis*, un protozoo flagellato anaerobico.

Fisiopatologia

Trichomonas vaginalis infetta la mucosa del tratto urogenitale durante il contatto sessuale e produce una risposta infiammatoria locale che causa secrezione vaginale o uretrale.

Epidemiologia

La tricomoniasi è la IST più diffusa al mondo, con circa 156 milioni di nuovi casi nel 2020, come riportato dall'OMS (*193)*.

L'infezione colpisce più comunemente le donne di età superiore ai 40 anni. Come per altre IST, il rischio di contrarre o trasmettere l'HIV è più elevato nei casi di tricomoniasi e l'infezione è associata a esiti avversi in gravidanza, quali parto pretermine, rottura precoce delle membrane e basso peso alla nascita (*220)*. Se non trattata, la tricomoniasi può persistere per mesi o anni e nelle donne in gravidanza può essere trasmessa al bambino durante il parto. I fattori di rischio comuni dell'infezione comprendono rapporti sessuali con partner diversi, anamnesi di altre IST (ad esempio l'infezione da HIV) e abuso di sostanze.

Manifestazione clinica

Nella maggior parte dei casi la tricomoniasi è asintomatica, soprattutto negli uomini, o è caratterizzata da sintomatologia lieve. Nelle donne, i sintomi comprendono insorgenza acuta di infiammazione e secrezione vaginale (di solito contraddistinta da cattivo odore e aspetto spumoso), disuria e dolore pelvico. Negli uomini, l'infezione sintomatica di solito si presenta con secrezione uretrale, disuria e disagio o dolore testicolare. In un numero ridotto di casi possono manifestarsi anche epididimite e prostatite.

Test di laboratorio

Per informazioni più complete sulla diagnosi di tricomoniasi, fare riferimento alle più recenti linee guida dell'OMS (2013) sulla diagnosi di laboratorio delle infezioni sessualmente trasmesse (*192)*. Si prega di controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti.

Test microbiologici del paziente

Tutti i soggetti con tricomoniasi sono di solito valutati anche per altre IST, come l'infezione da clamidia, l'infezione gonococcica, l'epatite B e l'epatite C, l'infezione da HIV e la sifilide.

I test da considerare quando si sospetta la tricomoniasi sono indicati nella Tabella 22.1.

Fra tutti i metodi diagnostici, i test molecolari come quelli di amplificazione dell'acido nucleico sono i più sensibili a *Trichomonas vaginalis*, ma al momento non sono molto diffusi come i test rapidi presso il punto di cura. Tuttavia, se disponibili, devono essere utilizzati. I tamponi vaginali sono i campioni preferibili, sebbene anche i campioni endocervicali e l'urina possano essere utilizzati per alcuni test.

Storicamente, la tricomoniasi viene diagnosticata eseguendo un esame microscopico a fresco. Sebbene non si tratti della tecnica di riferimento, si ricorre spesso al campione a fresco perché è veloce, poco costoso e facile da eseguire.

Tuttavia, per avere una buona probabilità di identificare con successo i *Trichomonas* mobili, lo striscio deve essere esaminato entro 10 minuti dal prelievo del campione, poiché i Trichomona perdono rapidamente la loro mobilità. Le cellule non mobili non possono essere diagnosticate come *Trichomonas* a causa di possibili errori di identificazione; è difficile distinguere *Trichomonas* non mobili dal nucleo di una cellula epiteliale vaginale.

La coltura di *Trichomonas vaginalis*, che presenta una sensibilità maggiore rispetto all'esame microscopico a fresco, è stato il test di riferimento per la rilevazione di questo microorganismo prima dell'avvento dei test antigenici presso i punti di cura e dei test di amplificazione dell'acido nucleico. Sebbene in commercio esista un terreno di coltura, le colture di campioni prelevati da donne con tricomoniasi sono generalmente positive nei primi 3 giorni di inoculo, ma devono essere incubate per un massimo di 7 giorni per escludere l'infezione. I metodi di coltura di routine che rilevano *Trichomonas vaginalis* non sono più eseguiti su vasta scala.

Ulteriori test per altre IST che potrebbero essere presi in considerazione in caso di tricomoniasi confermata o sospetta sono indicati nella Tabella 22.2.

Tabella 22.1 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta tricomoniasi come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Microscopia[a,b]	Valutare la morfologia microbica e la presenza o assenza di globuli bianchi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Coltura[b]	Fase iniziale per rilevare e identificare le specie batteriche ai fini della selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Se disponibili, i test di amplificazione dell'acido nucleico per *Trichomonas vaginalis* possono essere considerati, soprattutto se l'esame microscopico è negativo. I test dell'acido nucleico per la tricomoniasi non sono elencati nella terza versione dell'EDL.
[b] Possibili campioni sono i tamponi uretrali, i tamponi endocervicali e i tamponi vaginali.

Tabella 22.2 - Ulteriori test per altre infezioni sessualmente trasmesse da considerare in pazienti con tricomoniasi confermata o sospetta come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Infezione	Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Infezione urogenitale da clamidia e infezione gonococcica	Test qualitativo per le infezioni da *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* (NAAT)	Diagnosticare la malattia urogenitale da clamidia e/o da gonorrea e l'infezione extragenitale	Strutture sanitarie con laboratori clinici
HIV	Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT)	Auto-test per lo screening per l'HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
HIV	Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT e saggio immunologico)	Screening dell'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
HIV	Associazione anticorpo anti-HIV-1/HIV-2 e antigene p24 (RDT e saggio immunologico)	Screening dell'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)

Epatite B	Antigene di superficie del virus dell'epatite B (RDT, saggio immunologico)	Screening dell'infezione da virus dell'epatite B cronica e acuta in persone di età > 12 mesi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Epatite B	Anticorpi specifici per l'IgM diretti contro l'antigene core dell'epatite B (saggio immunologico)	Supportare la diagnosi dell'infezione da HBV acuta nell'ambito dell'analisi dell'epidemia	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Epatite C	Anticorpo anti-epatite C (RDT, saggio immunologico)	Screening dell'infezione da virus dell'epatite C nelle persone di età >18 mesi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a] (RDT) Strutture sanitarie con laboratori clinici (saggio immunologico)
Sifilide	Anticorpi contro *Treponema pallidum*[b] (RDT)	Diagnosticare o contribuire a diagnosticare *Treponema pallidum*	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Test combinato per sifilide e HIV	Anticorpi combinati contro *Treponema pallidum* e HIV-1/HIV-2 (RDT)	Diagnosticare o contribuire a diagnosticare l'HIV e/o *Treponema pallidum*	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; RDT: test diagnostico rapido.
[a] Per strutture territoriali e sanitarie senza laboratori si intendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali, autotest e test a domicilio. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.
[b] Solitamente per lo screening viene utilizzato un test non treponemico, come la reagina plasmatica rapida, test VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*. Per maggiori informazioni sui test, fare riferimento al capitolo sulla sifilide.

Altri test

In caso di sospetta tricomoniasi, di solito non sono necessari test di laboratorio (diversi da quelli microbiologici).

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per orientare le linee guida empiriche.

Imaging

In caso di sospetta tricomoniasi, di solito l'imaging non è necessario.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico, anche nei pazienti asintomatici, è sempre indicato quando viene diagnosticata la tricomoniasi per fermarne la trasmissione (Tabella 22.3). Anche i partner sessuali devono essere sottoposti a esame e trattati in caso di infezione.

Tabella 22.3 - Trattamento antibiotico per la tricomoniasi come indicato nelle linee guida 2021 dell'OMS per la gestione delle infezioni sessualmente trasmesse sintomatiche *(191)*

Si prega di controllare regolarmente il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti

Trattamento	Durata totale del trattamento
Metronidazolo (orale): 2 g	Dose singola
OPPURE	
Metronidazolo (orale): 400 o 500 mg ogni 12 ore[a]	7 giorni

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Se la compliance non è un problema, considerare la somministrazione di 500 mg (orale) ogni 12 ore per 7 giorni. Le evidenze supportano una maggiore efficacia di un ciclo di trattamento di 7 giorni rispetto alla singola dose *(221)*.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Non esiste un vaccino efficace contro *Trichomonas vaginalis*. La prevenzione dell'infezione è pertanto una strategia chiave. Strumenti importanti ai fini della prevenzione comprendono consulenza e approcci comportamentali, tra cui educazione sessuale generale, assistenza pre e post test, consulenza su rapporti sessuali sicuri e sulla riduzione dei rischi nonché promozione dell'uso costante del preservativo. Possono essere presi in considerazione interventi rivolti a gruppi ad alto rischio (ad esempio uomini che hanno rapporti sessuali con uomini, persone transgender, lavoratori del sesso, persone che fanno uso di droghe). Può essere presa in considerazione altresì l'offerta di profilassi pre-esposizione HIV a persone ad alto rischio di infezione da HIV.

I partner sessuali devono essere sempre informati dell'infezione e sottoposti a trattamento *(189)*. Deve essere effettuata anche la notifica di queste infezioni alle autorità sanitarie secondo le normative locali.

23. Infezione delle vie urinarie inferiori

Nota
Il presente capitolo affronta la cistite acuta acquisita in comunità.

Messaggi chiave

- Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono più comuni nelle donne e aumentano con l'età e la frequenza dell'attività sessuale.
- La maggior parte delle infezioni è causata da *Escherichia coli*.
- L'urinocoltura deve essere considerata nei bambini e nelle persone ad alto rischio di infezioni complicate (ad esempio uomini, donne in gravidanza) o in caso di infezioni ricorrenti.
- Nitrofurantoina orale per 5 giorni è il principale trattamento raccomandato per le infezioni del tratto urinario inferiore.
- Nella maggior parte dei casi un'urinocoltura positiva nei pazienti asintomatici non determina il trattamento antibiotico.

Ulteriori risorse dell'OMS (*controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- *Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 (31)*.

Definizione

Le infezioni delle vie urinarie inferiori sono infezioni acute che interessano solo la parte inferiore del tratto urinario, come la vescica (ad esempio, cistite). Queste infezioni sono spesso classificate come complicate o non complicate in base alla presenza di fattori di rischio che le rendono più difficili da trattare.

A causa di specifici fattori di rischio correlati al paziente, in corso di infezioni delle basse vie urinarie si possono verificare complicanze. Sebbene non esista una definizione universalmente accettata di "IVU complicata", le infezioni delle vie urinarie inferiori nei soggetti con determinate condizioni delle vie urinarie (ad esempio, anomalie anatomiche e calcoli renali) sono generalmente complicate. Anche le infezioni nelle donne in gravidanza sono di solito comprese in questa categoria. Esempi, non esaustivi, di fattori che possono aumentare il rischio di un'infezione complicata del tratto urinario inferiore sono riportati nel Box 23.1.

Box 23.1 - Fattori che possono aumentare il rischio di infezione complicata delle vie urinarie inferiori

- Ostruzione in qualsiasi sito delle vie urinarie
- Corpo estraneo (ad esempio cateteri urinari e stent)
- Minzione incompleta
- Reflusso vescico-ureterale
- Storia recente di uso di dispositivi urinari
- Sesso maschile
- Gravidanza
- Diabete
- Immunosoppressione

Nota: l'elenco fornisce solo alcuni esempi, ma non è esaustivo. Attualmente non esiste una definizione ampiamente accettata di infezione complicata delle vie urinarie. Alcuni esperti suggeriscono che l'elenco di cui sopra è troppo lungo e può portare a diagnosticare un'infezione complicata in un numero molto elevato di pazienti. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio non significa che l'infezione sia complicata e che sia necessario un diverso approccio terapeutico.

Fonte: *Guidelines on urological infections of the European Association of Urology (222)*.

ADULTI

Infezione delle vie urinarie inferiori

Infezione delle vie urinarie

Definizione

- Infezione della parte bassa delle vie urinarie (es. vescica - cistite)
- Le infezioni delle vie urinarie (IVU) nei soggetti con anomalie strutturali delle vie urinarie o che sono immunocompromessi e nelle donne in gravidanza si considerano generalmente a rischio più elevato di evoluzione complicata (IVU complicate)

Agenti patogeni più probabili

Batteri:

- **Più comune:**
  - *Enterobacterales* (soprattutto *Escherichia coli* e ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL)
- **Più raramente:**
  - Stafilococchi coagulasi-negativi: *S. saprophyticus* (in particolare nelle giovani donne)
  - *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B)
  - *Enterococcus* spp.
  - *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL in particolare in pazienti con recente esposizione antibiotica)

Diagnosi

Manifestazione clinica

Disuria acuta (< 1 settimana), aumento dell'urgenza e della frequenza della minzione, dolore o disagio addominale inferiore, e talvolta ematuria marcata

- Nelle donne deve essere esclusa in primo luogo una fonte vaginale dei sintomi (perdita o irritazione vaginale)
- Nei pazienti anziani con sintomi urinari pre-esistenti, i sintomi più indicativi dell'infezione sono cambiamenti urinari acuti rispetto al basale

Test microbiologici

- Pazienti sintomatici:

  urinocoltura incaso di rischio di IVU complicate e/o ricorrenti (per confermare la diagnosi e adattare il trattamento empirico)

Importante:

- Una urinocoltura positiva in un paziente asintomatico indica colonizzazione batterica e non richiede trattamento se non in donne in gravidanza o in pazienti sottoposti a procedure urologiche in cui è previsto sanguinamento
- L'assenza di leucociti urinari ha un buon valore predittivo negativo, mentre il valore predittivo positivo della leucocituria è subottimale

Altri test di laboratorio

Pazienti sintomatici:

- analisi delle urine (strisce - stick o microscopia) per rilevare batteriuria e/o segni indiretti di infezione (positività a esterasi leucocitaria e nitriti)
- esami del sangue di solito non necessari

Imaging

Di solito non necessario salvo per indagare possibili anomalie sottostanti delle vie urinarie

ADULTS

Infezione delle vie urinarie inferiori

Trattamento

Considerazioni cliniche

Trattamento antibiotico raccomandato in caso di manifestazione clinica compatibile E test positivo (leucociti urinari/esterasi leucocitaria positivi o urinocoltura positiva)

- Se non è possibile condurre i test, trattare in base alla manifestazione clinica
- Il miglioramento clinico dovrebbe essere evidente entro 48-72 ore
- Gli antibiotici riducono la durata dei sintomi di 1-2 giorni

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento varia a seconda dell'antibiotico utilizzato - fare riferimento alla corrispondente sezione sugli antibiotici

Nota: in generale considerare trattamenti più lunghi per donne in gravidanza (di solito 5 giorni) e uomini (di solito 7 giorni)

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

ACCESS
Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg+125 mg q8h **ORALE**
Durata del trattamento: 3-5 giorni

Attivi contro alcuni isolati che producono ESBL

OPPURE

ACCESS
Nitrofurantoina **ORALE**
- 100 mg q12h (formulazione a rilascio modificato)
- 50 mg q6h (formulazione a rilascio immediato)

Durata del trattamento: 5 giorni

Nitrofurantoina è l'opzione di trattamento preferita per le infezioni del tratto urinario inferiore acute ed è attiva contro la maggior parte degli isolati che producono ESBL

OPPURE

ACCESS
Sulfametossazolo+trimetoprim 800 mg+160 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento: 3 giorni

La resistenza è maggiore in molti setting e NON è attivo contro la maggior parte degli isolati che producono ESBL

OPPURE

ACCESS
Trimethoprim 200 mg q12h **ORALE**
Durata del trattamento: 3 giorni

La resistenza è maggiore in molti setting e NON è attivo contro la maggior parte degli solati che producono ESBL

BAMBINI

Infezione delle vie urinarie inferiori

Infezione delle vie urinarie

Definizione

- Infezione della parte bassa delle vie urinarie (es. vescica - cistite)
- Le infezioni delle vie urinarie (IVU) nei bambini con anomalie strutturali delle vie urinarie (es. reflusso vescico-ureterale o altre anomalie congenite) o che sono immunocompromessi si considerano generalmente a rischio più elevato di evoluzione complicata (IVU complicate)

Agenti patogeni più probabili

Batteri

- **Più comune:**
  - *Enterobacterales* (soprattutto *Escherichia coli* e ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL)
- **Più raramente:**
  - *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B)
  - *Enterococcus* spp.
  - *Pseudomona aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL in particolare in pazienti con recente esposizione antibiotica)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Disuria acuta (< 1 settimana), aumento dell'urgenza e della frequenza della minzione, incontinenza/enuresi, dolore o disagio addominale inferiore, e talvolta ematuria
- Generalmente senza segni/sintomi sistemici (es. febbre)
- Nelle bambine, deve essere esclusa in primo luogo una fonte vaginale dei sintomi (secrezione o irritazione vaginale)

Altri test di laboratorio

Pazienti sintomatici:

- analisi delle urine (strisce-stick o microscopia) per rilevare batteriuria e/o segni indiretti di infezione (positività a esterasi leucocitaria e nitriti)
- esami del sangue di solito non necessari

Test microbiologici

Pazienti sintomatici:

- urinocoltura (sempre nei bambini) per confermare la diagnosi e adattare il trattamento empirico

Importante:

- Una urinocoltura positiva in un paziente asintomatico indica colonizzazione batterica e non richiede trattamento se non in pazienti sottoposti a procedure urologiche in cui è previsto sanguinamento
- L'assenza di leucociti urinari ha un buon valore predittivo negativo, mentre il valore predittivo positivo della leucocituria è subottimale

Imaging

Di solito non necessario salvo per indagare possibili anomalie sottostanti del tratto urinario

BAMBINI

Infezione delle vie urinarie inferiori

Trattamento

Considerazioni cliniche

Trattamento antibiotico raccomandato in caso di manifestazione clinica compatibile E test positivo (leucociti urinari/esterasi leucocitaria positivi o urinocoltura positiva)

- Se non è possibile condurre i test, trattare in base alla manifestazione clinica
- Il miglioramento clinico dovrebbe essere evidente entro 48-72 ore
- Gli antibiotici riducono la durata dei sintomi di circa 2 giorni

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento varia a seconda dell'antibiotico utilizzato - fare riferimento alla corrispondente sezione sugli antibiotici

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina+acido clavulanico 80-90 mg/kg/die del componente amoxicillina **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	50 0 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1g di amox/dose q12h

Durata del trattamento: 3-5 giorni

Amox = amoxicillina
Attivi contro alcuni isolati che producono ESBL
Refrigerare il liquido orale dopo la ricostituzione

OPPURE

ACCESS

Nitrofurantoina 2 mg/kg/dose q12h
OPPURE 1 mg/kg/dose q6h
(formulazione a rilascio immediato) **ORALE**
Durata del trattamento: 5 giorni

Nitrofurantoina è l'opzione di trattamento preferita per le infezioni delle vie urinarie inferiori acute e attivo contro la maggior parte degli isolati che producono ESBL

OPPURE

ACCESS

Sulfametossazolo+trimetoprim 20 mg/kg + 4 mg/kg q12h **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	100 mg+20 mg q12h
6-<10 kg	200 mg+40 mg q12h
10-<30 kg	400 mg+80 mg q12h
≥30 kg	800 mg+160 mg q12h

Durata del trattamento: 3 giorni

La resistenza è maggiore in molti setting e NON è attivo contro la maggior parte degli isolati che producono ESBL

OPPURE

ACCESS

Trimetoprim 4 mg/kg q12h **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	20 mg q12h
6-<10 kg	40 mg q12h
10-<30 kg	80 mg q12h
≥30 kg	200 mg q12h

Durata del trattamento: 3 giorni

La resistenza è maggiore in molti setting e NON è attivo contro la maggior parte degli isolati che producono ESBL

Fisiopatologia

Le infezioni del tratto urinario inferiore si verificano quando gli agenti patogeni, che di solito risalgono l'uretra dal perineo, raggiungono la vescica e superano le difese immunitarie, con conseguenti danni parenchimali e risposta infiammatoria. I microrganismi presenti nelle urine non portano inevitabilmente all'infezione. L'infezione dipenderà dall'interazione tra il microrganismo (ad esempio, a causa di fattori di virulenza dell'agente patogeno), il paziente (che può avere più infezioni a causa di malattie sottostanti) e l'ambiente (ad esempio, la presenza di un catetere urinario).

Epidemiologia

Le infezioni del tratto urinario inferiore sono molto comuni in tutto il mondo e possono colpire persone di qualsiasi età. Secondo lo studio *Global Burden of Disease*, nel 2017 si sono registrati 274 milioni di nuovi casi di infezioni del tratto urinario (inferiore e superiore) a livello globale, considerando tutte le età ed entrambi i sessi *(44)*.

L'incidenza delle IVU è più alta nelle donne e aumenta con l'età (ad esempio, le IVU aumentano dopo la menopausa) e la frequenza dell'attività sessuale. Queste infezioni sono particolarmente comuni nelle donne a causa dell'anatomia del loro tratto urinario inferiore. Le donne hanno un'uretra più corta rispetto agli uomini e quindi i microrganismi che colonizzano la cute della zona perineale possono raggiungere più facilmente la vescica. Tuttavia, dopo i 65 anni di età, il tasso di infezioni del tratto urinario inferiore negli uomini e nelle donne tende ad essere più simile (*223)*. Si stima che oltre il 50% delle donne manifesti almeno un episodio di infezione del tratto urinario inferiore nella propria vita. Dopo un primo episodio, il rischio di recidiva nelle giovani donne è di circa il 70% entro un anno *(224)*. I fattori di rischio delle IVU comprendono anomalie anatomiche e funzionali del tratto urinario, ad esempio condizioni che predispongono allo svuotamento incompleto della vescica, insufficienza renale e incontinenza urinaria. Anche un sistema immunitario deficitario (ad esempio diabete o neutropenia scarsamente controllati) e l'uso di dispositivi urinari (ad esempio cateteri urinari e stent) sono fattori predisponenti.

Agenti patogeni più probabili

Le infezioni delle vie urinarie inferiori sono di solito causate da batteri che fanno parte del microbiota intestinale umano, il più delle volte *Escherichia coli*. Generalmente, nella pratica clinica l'agente patogeno responsabile è identificato solo in casi più gravi quando si ottengono colture urinarie. Gli agenti patogeni che causano più frequentemente IVU sono indicati nella Tabella 23.1. I dati sui microrganismi responsabili delle IVU relativi ai paesi a basso e medio reddito sono limitati. Tuttavia, anche se esiste una differenza percentuale di agenti patogeni meno comuni, è improbabile che ciò influenzi la gestione dell'infezione. In Africa e in Medio Oriente *Schistosoma haematobium* può manifestarsi con ematuria e segni di IVU, in particolare nei bambini.

Tabella 23.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati a infezioni delle vie urinarie (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri
Enterobacterales (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL)
• *Escherichia coli* (responsabile > 80% dei casi)
• *Klebsiella pneumoniae*
• *Proteus mirabilis*
Stafilococchi coagulasi-negativi
• *Staphylococcus saprophyticus* (nelle giovani donne)
Streptococcus agalactiae (*Streptococcus* di gruppo B)
Enterococcus spp.
Pseudomonas aeruginosa[a] (compresi ceppi multiresistenti)
Acinetobacter baumannii[a] (compresi ceppi multiresistenti)

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso.
[a] Soprattutto nei pazienti con recente esposizione agli antibiotici.

Manifestazione clinica

I sintomi classici di infezione delle vie urinarie inferiori comprendono una combinazione di disuria acuta (< 1 settimana), aumento dell'urgenza e della frequenza della minzione, dolore o disagio addominale inferiore, e talvolta ematuria marcata, ossia con sangue visibile nelle urine. Nelle donne, prima di stabilire una diagnosi di infezione delle vie urinarie inferiori, devono essere escluse le perdite vaginali o l'irritazione vaginale. Nei pazienti anziani con sintomi urinari preesistenti (ad esempio, incontinenza urinaria), la valutazione può essere più difficile. Tuttavia, i sintomi più indicativi in questi casi sono ancora i cambiamenti urinari acuti rispetto al basale. Sintomi atipici, come cadute e stato mentale alterato, non sono affidabili. Inoltre, urine torbide e urine maleodoranti da sole non sono segnali attendibili di IVU.

Nei bambini i sintomi possono comprendere vomito, febbre leggera, aumento dell'urgenza e della frequenza della minzione, disuria, nuova incontinenza, urina maleodorante o dolore e disagio addominale inferiore.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Nei pazienti sintomatici a più alto rischio di complicanze e nei bambini, può essere eseguita una urinocoltura (Tabella 23.2). Ciò serve a confermare la diagnosi e regolare il trattamento empirico in base ai risultati di sensibilità.

Nei bambini è difficile ottenere un campione in condizioni di sterilità, ma è preferibile rispetto a un campione ottenuto da un sacchetto per la raccolta delle urine. Urinocolture positive in pazienti senza sintomi (batteriuria asintomatica) sono frequenti e non indicativi di cistite batterica. Fatta eccezione per casi molto specifici (ad esempio, donne in gravidanza o prima di interventi urologici invasivi), la batteriuria asintomatica non deve essere trattata con antibiotici.

Tabella 23.2 -Test microbiologici da considerare in caso di sospette infezioni delle vie urinarie inferiori come indicato nell'EDL dell'OMS (*6*)

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Urinocoltura e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

[a] **Una urinocoltura positiva in un paziente asintomatico indica colonizzazione batterica e non richiede trattamento se non in donne in gravidanza o in pazienti sottoposti a procedure urologiche in cui è previsto sanguinamento.** La colonizzazione batterica delle urine è comune, soprattutto nelle donne, negli anziani (di entrambi i sessi) e nei soggetti con anomalie urologiche sottostanti. Si noti che l'assenza di leucociti urinari ha un buon valore predittivo negativo, mentre il valore predittivo positivo della leucocituria è basso.

Altri test

Nei pazienti con sintomi di IVU, può essere effettuata un'analisi delle urine (strisce - stick o microscopia) per rilevare la presenza di batteriuria e piuria (tabella 23.3), mentre gli esami del sangue non sono generalmente utilizzati per confermare l'infezione (i risultati dei test sarebbero normali in caso di infezione del tratto urinario inferiore). In un paziente **sintomatico**, la leucocituria (> 10 leucociti/µL, $0{,}01 \times 10^9$/L), la presenza di esterasi leucocitaria e/o nitriti positivi sono segni indiretti di infezione. Da notare che la leucocituria o la presenza di esterasi leucocitaria senza sintomi non è un'indicazione per il trattamento antibiotico.

Tabella 23.3 - Test di laboratorio da prendere in considerazione per la diagnosi di infezioni delle vie urinarie inferiori come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Strisce per l'analisi delle urine	Rilevare le infezioni delle vie urinarie	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Per strutture territoriali e sanitarie senza laboratori si intendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

In linea di principio il trattamento empirico si baserebbe sugli ultimi dati di sorveglianza microbiologia a livello locale clinicamente rilevanti, tuttavia questi dati non sono disponibili regolarmente. Ciò comprenderebbe indagini di microbiologia clinica dei dati di urinocoltura provenienti da pazienti con infezione delle vie urinarie inferiori nell'ambito di assistenza primaria/strutture territoriali, e non i dati di pazienti ambulatoriali che probabilmente sopravvalutano la prevalenza della resistenza. Queste indagini dovrebbero comprendere in teoria informazioni sul trattamento antibiotico attuale e precedente recente, sulla gravità della malattia clinica, sui fattori di rischio del paziente e sugli esiti clinici. L'attenzione dovrebbe essere incentrata sugli isolati batterici urinari significativi resistenti agli antibiotici raccomandati nella EML e nella EMLc, come la nitrofurantoina.

Imaging

L'imaging iniziale (ad esempio, ecografia) del tratto urinario non è necessario per diagnosticare un'infezione delle vie urinarie inferiori. L'imaging potrebbe essere preso in considerazione per analizzare possibili anomalie sottostanti del tratto urinario, principalmente nei bambini e nei pazienti maschi.

Nessuna terapia antibiotica

Il trattamento analgesico deve supportare il trattamento antibiotico per alleviare il dolore associato a infezioni delle vie urinarie inferiori (Tabella 23.4). Nelle giovani donne che non sono in gravidanza, che stanno bene da un punto di vista clinico, che hanno un'infezione lieve e che potrebbero voler evitare o ritardare il trattamento antibiotico, potrebbe essere considerato solo il trattamento sintomatico (con prescrizione antibiotica di riserva).

Tabella 23.4. Medicinali da considerare per il controllo del dolore delle infezioni delle vie urinarie inferiori

Importante
I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari.

Medicinale	Formulazione	Dosaggio e frequenza
Ibuprofene[a]	Liquido orale: 200 mg/5 mL Compressa: 200 mg; 400 mg; 600 mg	**Adulti** 200-400 mg ogni 6-8 ore (dose massima di 2,4 g al giorno) **Bambini** Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 5-10 mg/kg ogni 6-8 ore Fasce di peso: 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

Paracetamolo (acetaminofene)[b]	Liquido orale: 120 mg/5 mL; 125 mg/5 mL Supposta: 100 mg Compressa: da 100 mg a 500 mg	**Adulti** 500 mg - 1 g ogni 4-6 ore (dose massima di 4 g al giorno)[c] **Bambini** Controllo del dolore/trattamento antipiretico: 10-15 mg/kg ogni 6 ore Fasce di peso: 3–< 6 kg: 60 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 6 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 6 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

[a] Non è indicato nei bambini < 3 mesi.
[b] Non è raccomandato per l'uso come antinfiammatorio in quanto tale effetto non è stato dimostrato.
[c] Nei pazienti con compromissione epatica o cirrosi, la dose massima giornaliera deve essere di 2 g.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico è di solito somministrato empiricamente se vi sono segni e sintomi compatibili con un'IVU **E** in presenza di test positivo (esame delle urine o urinocoltura). Se non è possibile eseguire test diagnostici, il trattamento può essere prescritto sulla base della sola presentazione clinica. Se viene eseguita una urinocoltura, il trattamento empirico deve essere rivalutato una volta disponibili i risultati dei test di sensibilità.

Il miglioramento clinico deve avvenire entro 48-72 ore dall'inizio del trattamento. In generale, gli antibiotici riducono la durata dei sintomi di circa 2 giorni *(225)*. È opportuno adoperarsi per ridurre l'automedicazione da parte del paziente con gli antibiotici, in quanto l'automedicazione è ancora molto comune in alcune situazioni *(226)*.

Quando disponibili, i dati locali di sorveglianza della AMR, per lo più verso *Escherichia coli*, devono essere presi in considerazione, ma devono essere interpretati con cautela. Nella maggior parte dei casi, i rapporti di prevalenza relativi alla resistenza riportata dai laboratori ospedalieri di microbiologia probabilmente non saranno rappresentativi delle prime infezioni nell'ambito dell'assistenza sanitaria primaria e possono sopravvalutare la vera prevalenza della resistenza per le infezioni delle vie urinarie inferiori a causa del *bias* di selezione. La maggior parte delle urinocolture sono effettuate su pazienti in recidiva dopo il primo trattamento empirico e che vengono ritrattati o che presentano una situazione sottostante che li porta ad essere a rischio più elevato di infezioni resistenti. La maggior parte delle infezioni delle vie urinarie inferiori nei pazienti che non sono a rischio di complicanze sono ancora provocate da agenti patogeni che sono sensibili agli antibiotici comunemente usati. Tuttavia, quando disponibili, devono essere presi in considerazione schemi di resistenza basati su dati locali di buona qualità e su fattori di rischio individuali (ad esempio, precedenti risultati di urinocoltura e recente esposizione ad antibiotici) *(227–229)*. In particolare, *Escherichia coli* presenta vari livelli di resistenza agli antibiotici di prima scelta *(230)* e la resistenza è associata a tassi più elevati di fallimento clinico *(15)*.

Nitrofurantoina per 5 giorni è il principale antibiotico raccomandato per la cistite acuta. Tuttavia, la formulazione pediatrica (sciroppo) potrebbe non essere ampiamente disponibile ed è attualmente costosa, anche nei contesti ad alto reddito. La nitrofurantoina è ancora attiva contro la maggior parte degli isolati che producono ESBL *(231)*.

Nella tabella 23.5 sono presentati vari antibiotici per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie inferiori.

La durata del trattamento dipende dall'antibiotico utilizzato, dall'età e dal sesso del paziente e, nel caso delle donne, dall'eventuale stato di gravidanza.

Tabella 23.5 - Trattamento antibiotico empirico per infezioni delle vie urinarie inferiori

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento[d]
Amoxicillina + acido clavulanico[a] (orale): 500 mg + 125 mg ogni 8 ore	**Amoxicillina+acido clavulanico**[a,c] (orale): 80–90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore	3-5 giorni
Nitrofurantoina (orale): • 100 mg ogni 12 ore (formulazione a rilascio modificato) • 50 mg ogni 6 ore (formulazione a rilascio immediato)	**Nitrofurantoina** (orale): • 2 mg/kg/dose ogni 12 ore • 1 mg/kg/dose ogni 6 ore (formulazione a rilascio immediato)	5 giorni
Sulfametossazolo+trimetoprim[b] (orale): 800 mg + 160 mg ogni 12 ore	**Sulfametossazolo+trimetoprim** (orale): 4 mg/kg (di componente trimetoprim) ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: mg di sulfametossazolo/componente trimetoprim 3–< 6 kg: 100 mg/20 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 200 mg/40 mg ogni 12 ore 10–< 30 kg: 400 mg/80 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	3 giorni
Trimetoprim (orale): 200 mg ogni 12 ore	**Trimetoprim** (orale): 4 mg/kg ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 20 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 40 mg ogni 12 ore 10–< 30 kg: 80 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	3 giorni

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Amoxicillina+acido clavulanico: i tassi di resistenza di *Escherichia coli* ad amoxicillina+acido clavulanico sono inferiori rispetto alla sola amoxicillina. Questa associazione presenta ancora attività contro alcuni isolati che producono beta-lattamasi a spettro estesoe può essere considerata un'opzione accettabile, in particolare nei bambini piccoli.
[b] La resistenza a sulfametossazolo+trimetoprim è alta in molti contesti *(232,233)*. È inefficace contro la maggior parte degli isolati che producono beta-lattamasi a spettro esteso. Non è raccomandato nel primo trimestre di gravidanza.
[c] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambiente elevate.
[d] In generale, per i bambini o per le donne non in gravidanza sono indicati trattamenti più brevi (3-5 giorni a seconda dell'antibiotico), mentre per le donne in gravidanza o per gli uomini sono indicati trattamenti più lunghi (rispettivamente, 5 giorni e 7 giorni).
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

pagina bianca per esigenze tipografiche

Parte 2
Struttura Ospedaliera

pagina bianca per esigenze tipografiche

24. Sepsi negli adulti (compreso shock settico)

Messaggi chiave

- La sepsi è una condizione acuta pericolosa per la vita, caratterizzata da disfunzione d'organo dovuta a una risposta disregolata all'infezione. La sua forma più grave, associata ad un'elevata mortalità, è lo shock settico.
- Di solito, i segni e i sintomi sono aspecifici e la presenza di eventuali segnali di rischio di malattia grave deve sempre essere valutata per orientare la gestione clinica.
- In caso di sospetta sepsi, il trattamento antibiotico deve essere iniziato prima possibile. Tuttavia, non tutti i pazienti con un'infezione hanno sepsi, pertanto il termine sepsi deve essere usato con attenzione.
- I test diagnostici e l'imaging non devono ritardare il trattamento e devono essere orientati dal sito sospetto di infezione primaria.
- Il trattamento antibiotico deve essere regolarmente rivalutato, prevedendo la possibilità di semplificarlo o interromperlo.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Sepsis - fact sheet *(234)*.
- Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions *(235)*.
- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper - Febbraio 2019 *(35).*
- Typhoid vaccines: WHO position paper - Marzo 2018 *(154)*.
- Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, Febbraio 2015 *(236)*.

Definizione

In alcuni pazienti con sepsi, una risposta immunitaria disregolata all'infezione contribuisce alla gravità della malattia e alla disfunzione d'organo. Questi pazienti sono a maggior rischio di morte e di gravi sequele e devono essere identificati e trattati rapidamente. Definire la sepsi continua a essere arduo, in quanto la sepsi non è una singola entità (ad esempio, gli agenti patogeni e i siti primari di infezione che causano sepsi variano in grande misura), ma un insieme di varie manifestazioni cliniche diverse.

A causa delle gravi conseguenze cliniche della sepsi (vedere il paragrafo sull'epidemiologia), si è tentato a lungo di fornire ai medici criteri semplici e facili da usare per identificare i pazienti con sepsi.

Nota

La sepsi negli adulti è stata definita da ultimo nel 2016 dal *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock*, noto come SEPSIS-3 *(237)*. Secondo questa definizione, la sepsi è una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata all'infezione.

Rispetto alle definizioni precedenti (SEPSIS-1 nel 1991 e SEPSIS-2 nel 2001), SEPSIS-3 ha eliminato i criteri della "sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)" dalla definizione, in quanto tali criteri mancavano di specificità. La SIRS faceva riferimento a un'esagerata risposta infiammatoria dell'organismo a una causa nociva caratterizzata da una combinazione di sintomi come febbre o ipotermia, aumento della frequenza cardiaca e/o respiratoria e aumento della conta dei globuli bianchi. SEPSIS-3 ha eliminato anche il termine sepsi grave perché il concetto di sepsi non grave non era utile (la sepsi è sempre una malattia grave), e poteva essere fuorviante e distogliere l'attenzione dal fornire un trattamento rapido ed efficace. Invece, SEPSIS-3 distingue solo tra sepsi e shock settico. Lo shock settico è definito come un tipo di sepsi in cui le anomalie circolatorie e le anomalie cellulari e/o

metaboliche sottostanti sono abbastanza gravi da aumentare in modo significativo la mortalità. I pazienti con shock settico presentano ipotensione persistente che richiede farmaci vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media di 65 mmHg o più, e un livello di lattato sierico superiore a 2 mmol/L (> 18 mg/dL) in assenza di ipovolemia *(238)*.

Si noti che la definizione di sepsi non comprende la rilevazione di batteri nelle emocolture (batteriemia). Vedere Box 24.1 per i termini e le definizioni relativi alle infezioni del sangue.

Box 24.1 - Batteriemia

La batteriemia (ossia la presenza di batteri nelle emocolture) non rientra nella definizione di sepsi. Sebbene molti pazienti con sepsi presentino batteriemia, questa risultanza non è generale e la maggior parte dei pazienti con batteriemia non soddisfa i criteri per la sepsi. Il termine setticemia deve essere evitato. I termini batteriemia e infezione del torrente circolatorio sono spesso utilizzati in modo intercambiabile. Tuttavia, le infezioni del torrente circolatorio possono anche essere provocate da agenti patogeni diversi dai batteri (ad esempio, funghi).

Il *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) utilizza la seguente definizione di sospetta infezione del sangue *(239)*:

Presenza di due o più dei seguenti segni clinici in un paziente adulto:

- ipertermia (> 38,0 °C) o ipotermia (< 36,0 °C)
- frequenza respiratoria ≥ 20 atti respiratori/minuto
- frequenza cardiaca > 90 battiti/minuto

Un'infezione del sangue confermata richiede l'isolamento di un agente patogeno clinicamente rilevante a partire da un campione di sangue di un paziente (di tutte le età) che necessita di assistenza sanitaria presso una struttura sanitaria.

I criteri per identificare la sepsi secondo SEPSIS-3 sono difficili da applicare nei paesi a basso e medio reddito perché la gravità si basa su criteri e test che potrebbero non essere regolarmente disponibili in questi contesti, ad esempio l'uso di inotropi e la determinazione della pressione parziale dell'ossigeno arterioso, dei livelli di bilirubina, delle concentrazioni di creatinina e della conta piastrinica. Inoltre, il punteggio di valutazione sequenziale di insufficienza d'organo (punteggio SOFA) (cfr. Tabella 24.1) è stato convalidato principalmente nei paesi ad alto reddito. La sua validità non è chiara nei paesi a medio e basso reddito, dove sono frequenti le cause di sepsi che invece si incontrano raramente nella maggior parte dei paesi ad alto reddito (ad esempio, dengue e malaria) e l'infezione da HIV è più diffusa.

Per implementare la definizione di SEPSIS-3, ai segni clinici e di laboratorio è attribuita una valutazione che permetta di ottenere un punteggio SOFA totale; un cambiamento acuto nel punteggio al basale di due o più punti identifica una disfunzione d'organo dovuta all'infezione ed è associato a un rischio di mortalità a breve termine *(237)*.

Il punteggio SOFA (che varia da 0 a 24) comprende sei parametri, due clinici e quattro di laboratorio. Ogni parametro può assumere un valore da 0 a 4 (Tabella 24.1). Il punteggio SOFA al basale può essere considerato pari a zero nei pazienti senza preesistente disfunzione d'organo nota.

Tabella 24.1 - Valutazione sequenziale di insufficienza d'organo (punteggio SOFA)

Parametro	Punteggio				
	0	1	2	3	4
PaO_2/FiO_2, mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	300 - 399 (40,0 - 53,2)	200 - 299 (26,7 - 39,9)	100 - 199 (13,3 – 26,6)	< 100 (13,3)
PAM mmHg (kPa) e dosi di catecolamine necessarie, µg/kg/min per ≥ 1 h	PAM: ≥ 70 (9,3)	PAM: < 70 (9,3)	Dopamina: < 5 **OPPURE** Dobutamina qualsiasi dose	Dopamina: 5,1–15 **OPPURE** Epinefrina/ norepinefrina ≤ 0,1	Dopamina: > 15 **OPPURE** Epinefrina/ norepinefrina > 0,1
Piastrine, x 10^3/µL (oppure × 10^9/L)	≥ 150	100 - 149	50 - 99	20 - 49	< 20
Bilirubina, mg/dL (µmol/L)	< 1,2 (20)	1,2–1,9 (20–32)	2–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	> 12,0 (204)
Glasgow Coma Scale[a]	15	13–14	10–12	6–9	< 6

Creatinina, mg/dL (µmol/L)	< 1,2 (110)	1,2–1,9 (110–170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440)	> 5,0 (440)
Produzione di urina, mL/giorno				< 500	< 200

FIO_2: frazione inspirata di ossigeno; PAM: pressione arteriosa media; PaO_2: pressione parziale dell'ossigeno arterioso.
[a] La *Glasgow Coma Scale* è una scala clinica impiegata per misurare il livello di coscienza di una persona sulla base della valutazione di tre parametri: risposta di apertura degli occhi (massimo 4 punti assegnati), migliore risposta verbale (massimo 5 punti assegnati) e migliore risposta motoria (massimo 6 punti assegnati). Il punteggio totale può variare da 3 (completamente non responsivo) a 15 (responsivo). Punteggi inferiori a 8 di solito indicano uno stato comatoso. Per calcolare la *Glasgow Coma Scale* esistono diversi calcolatori online.

Esiste una versione semplificata rapida del punteggio SOFA, nota come qSOFA (Tabella 24.2) che include solo tre criteri clinici (stato mentale, pressione sanguigna e frequenza respiratoria) e un aumento di due punti può essere utilizzato nelle fasi precoci del soccorso per l'identificazione rapida della sepsi, anche in condizioni di scarsa disponibilità di risorse *(240)*. Un'analisi retrospettiva di studi di coorte condotti in 17 ospedali presenti in 10 paesi a basso e medio reddito dell'Africa subsahariana, dell'Asia e delle Americhe ha rilevato che un alto punteggio qSOFA identificava pazienti che presentavano infezioni ed erano ad alto rischio di morte (oltre al rischio derivante dai rispettivi fattori di rischio al basale), con una certa variabilità tra le coorti *(241)*.

Tabella 24.2 - Valutazione sequenziale rapida di insufficienza d'organo (qSOFA)

Parametro	Valore
Frequenza respiratoria	≥ 22 atti respiratori/min
Alterazione dello stato mentale	Glasgow coma scale < 15[a]
Pressione arteriosa sistolica	≤ 100 mmHg (≤ 13,3 kPa)

[a] La *Glasgow Coma Scale* è una scala clinica impiegata per misurare il livello di coscienza di una persona sulla base della valutazione di tre parametri: risposta di apertura degli occhi (massimo 4 punti assegnati), migliore risposta verbale (massimo 5 punti assegnati) e migliore risposta motoria (massimo 6 punti assegnati). Il punteggio totale può variare da 3 (completamente non responsivo) a 15 (responsivo). Punteggi inferiori a 8 di solito indicano uno stato comatoso. Per calcolare la *Glasgow Coma Scale* esistono diversi calcolatori online.

ADULTI

Sepsi e shock settico

Definizione

Sepsi (Sepsi 3):
- Disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata all'infezione

Shock settico:
- Tipo di sepsi in cui le anomalie circolatorie e le anomalie cellulari e/o metaboliche sottostanti aumentano in modo significativo la mortalità
- I pazienti presentano ipotensione persistente e necessitano di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media ≥65 mmHg (8,7 kPa), e presentano altresì un livello di lattato sierico >2 mmol/L (> 18 mg/dL) in assenza di ipovolemia

Importante: la batteriemia non rientra nella definizione di sepsi; anche se molti pazienti con sepsi presentano batteriemia, la maggior parte dei pazienti con batteriemia non soddisfa i criteri per la sepsi

Agenti patogeni più probabili

- La sepsi può avere origine da qualsiasi tipo di infezione in qualsiasi apparato; batteri, virus, funghi e protozoi possono provocare la sepsi (in questa sede, tuttavia, si tratterà solo di sepsi di origine batterica)
- Considerare agenti patogeni diversi dai batteri sulla base dell'epidemiologia locale (es. malaria, febbri emorragiche virali, influenza, COVID-19)

Comunità (in ordine alfabetico):
- *Enterobacterales*
  - *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* e altri
  - *Salmonella* non tifoide invasiva (in pazienti anziani e in pazienti affetti da HIV)
  - *Salmonella* Typhi e Paratyphi (responsabile di febbre tifoide)
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- *Streptococcus pyogenes (Streptococcus* di gruppo A)
- *Streptococcus pneumoniae* (compresi ceppi non sensibili alla penicillina)

Altri da considerare:
- *Burkholderia pseudomallei* (agenti patogeni che causano melioidosi, endemica nel sud-est asiatico e in Australia)
- *Neisseria meningitidis*

Ospedale (in ordine alfabetico):
- *Acinetobacter baumannii**
- *Enterobacterales** (*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* e altri)
- *Pseudomonas aeuroginosa**
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)

**compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi*

Sepsi materna
- Considerare *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*, sebbene le vie urinarie rappresentino la fonte principale di infezione

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Individuare precocemente la fonte di infezione e il trattamento è fondamentale e incide sulla mortalità
- I sintomi sono estremamente variabili e soprattutto aspecifici
- I pazienti presentano spesso febbre (>38,0 °C) o ipotermia (<36,0 °C); tachicardia, sofferenza respiratoria, stato mentale alterato acuto e ipotensione; può essere presente ridotta produzione di urina

Importante:
- L'identificazione accurata dei pazienti con sepsi è difficile e non esiste un unico test standard di riferimento
- L'adozione e l'uso di definizioni accettate a livello internazionale sono fondamentali per evitare sovradiagnosi e sovratrattamento
- È importante trattare tempestivamente i pazienti con sepsi e shock settico con antibiotici, ma occorre considerare che solo una piccola percentuale di pazienti con infezione presenta sepsi

Test microbiologici

- Devono basarsi sul sospetto sito primario di infezione ma devono sempre prevedere emocolture (preferibilmente due set)
- Se possibile i test devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento antibiotico

Altri test di laboratorio

Per identificare un'infezione batterica:
- Conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina
- Alla valutazione iniziale del paziente, i marcatori infiammatori nell'intervallo di normalità non escludono la sepsi in caso di alta probabilità pre-test

Per identificare una disfunzione d'organo:
- **Bilirubina, emogasanalisi**, azoto ureico ematico (richiesto per il calcolo del punteggio CURB-65 in caso di sospetta polmonite), emocromo completo compresi **piastrine**, **creatinina**, elettroliti, glucosio, lattato nel sangue inteso
- *I test in grassetto sono necessari per il calcolo del punteggio SOFA*

Imaging

L'imaging deve basarsi sul sito primario di infezione sospetto

Prevenzione

- La prevenzione delle infezioni comprende vaccinazioni, alimentazione adeguata, accesso ad acqua sicura e servizi igienico-sanitari
- Impedire che l'infezione evolva in sepsi dipende da una diagnosi tempestiva e dal trattamento adeguato dell'infezione sottostante

ADULTI

Sepsi e shock settico

Punteggi per la valutazione di insufficienza d'organo

Valutazione sequenziale di insufficienza d'organo (SOFA)

Parametro	Punteggio 0	1	2	3	4
PaO2/FiO2, mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	300 - 399 (40,0 - 53,2	200 - 299 (26,7 - 39,9)	100 - 199 (13,3 - 26,6)	< 100 (13,3)
PAM mmHg (kPa) e dosi di catecolamine necessarie, µg/kg/min per ≥ 1 h)	PAM ≥ 70 (9,3)	PAM < 70 (9,3)	Dopamina < 5 OPPURE dobutamina qualsiasi dose	Dopamina 5,1–15 OPPURE epinefrina (adrenalina)/ noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 OPPURE epinefrina/ noradrenalina > 0,1
Piastrine (x 10^3/µL, x 10^9/L)	≥ 150	100 - 149	50 - 99	20 - 49	< 20
Bilirubina mg/dL (µmol/L)	< 1,2 (20)	1,2 - 1,9 (20 - 32)	2,0 - 5,9 (33-101)	6,0 - 11,9 (102 - 204)	> 12,0 (204)
Glasgow Coma Scale	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Creatinina mg/dL (µmol/L)	< 1,2 (110)	1,2 - 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300-440)	> 5,0 (440)
Produzione di urina, mL/giorno				< 500	< 200

Definizioni FiO_2: frazione inspirata di ossigeno; PaO_2: pressione parziale dell'ossigeno arterioso; PAM: pressione arteriosa media

SOFA rapido (qSOFA)

Parametro	Valore
Frequenza respiratoria	≥ 22 atti respiratori/min
Alterazione dello stato mentale	Glasgow Coma Scale < 15
Pressione arteriosa sistolica	≤ 100 mmHg

Interpretazione

Una variazione acuta di ≥ 2 punti rispetto al punteggio al basale indica una disfunzione d'organo dovuta a infezione

Questi punteggi non sono stati ampiamente convalidati per l'uso nei paesi a medio e basso reddito

ADULTI

Sepsi e shock settico

Trattamento (Paragrafo 1 di 2)

Considerazioni cliniche

- Il trattamento comprende il trattamento dell'infezione sottostante, il controllo della fonte e interventi salvavita (non trattati in questa sede)
- Molte infezioni richiedono un controllo chirurgico della fonte; in questi casi, gli antibiotici sono complementari
- Iniziare quanto prima il trattamento antibiotico per via endovenosa se si sospetta sepsi; i risultati del test non devono ritardare l'inizio del trattamento
- Per scegliere il trattamento empirico migliore considerare il sito di infezione e gli agenti patogeni più probabili, la prevalenza locale della resistenza agli antibiotici, le comorbidità e il rischio di organismi multiresistenti
- Se sono noti gli agenti patogeni e le sensibilità, riesaminare gli antibiotici e adattare il trattamento

Importante:
- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione nonché sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

- Varia a seconda della malattia sottostante, del grado di immunosoppressione e della risposta clinica
- Sepsi clinica di origine sconosciuta: **7 giorni**
- Meningite: **10 giorni** (può differire nelle epidemie e con diversi agenti patogeni)
- Infezione delle vie respiratorie: **5 giorni**

Sepsi clinica di origine sconosciuta

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Amikacina 15 mg/kg q24h **EV**

OPPURE

ACCESS Gentamicina 5 mg/kg q24h **EV**

Amikacina (e in misura minore gentamicina) mantiene un'attività contro i ceppi che producono ESBL e puòessere considerate come un'opzione per la razionalizzazione dei carbapenemi

Sebbene (per ciascuna infezione) gli antibiotici siano elencati in ordine alfabetico, devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari

Meningite

Fare riferimento anche all'infografica sulla meningite batterica.
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Considerare la seconda scelta solo quando le opzioni di prima scelta non sono disponibili

Prima scelta

WATCH Cefotaxima 2 g q6h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q12h **EV**

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina 2 g q4h **EV**

OPPURE

ACCESS Ampicillina 2 g q4h **EV**

OPPURE

ACCESS Benzilpenicillina 4 milioni di UI (2,4 g) q4h **EV**

OPPURE

ACCESS Cloramfenicolo 1 g q6h **EV**

Utilizzare cloramfenicolo solo se non sono disponibili altre opzioni

Infezione delle vie aeree inferiori

Fare riferimento all'infografica sulla polmonite acquisita in comunità
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

WATCH Claritromicina 500 mg q12h **EV**

ADULTI

Sepsi e shock settico

Trattamento (Paragrafo 2 di 2)

Durata del trattamento antibiotico

- Varia a seconda della malattia sottostante, del grado di immunosoppressione e della risposta clinica
- Febbre tifoide: **10 giorni**
- Infezioni intra-addominali e della pelle e dei tessuti molli: **generalmente 7 giorni** a seconda del tipo di infezione se viene raggiunto un adeguato controllo chirurgico della fonte e del recupero clinico
- Infezione delle vie urinarie: **7 giorni**

Febbre tifoide

Fare riferimento anche all'infografica sulla febbre tifoide. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

Alcuni paesi possono avere problemi legati all'aumento della resistenza a ceftriaxone

Infezione intra-addominale

Fare riferimento anche all'infografica su appendicite, colecistite/colangite, diverticolite e ascesso epatico
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV**

OPPURE

WATCH Piperacillina+tazobactam 4 g+500 mg q6h **EV**

Le opzioni di prima scelta non forniscono un'attività adeguata contro molti isolati che producono ESBL; considerare meropenem

Seconda scelta

WATCH Meropenem 2 g q8h **EV**

Sebbene (per ciascuna infezione) gli antibiotici siano elencati in ordine alfabetico, devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento alla pari

Infezione dellacute e dei tessuti molli

Fare riferimento anche all'infografica sulla fascite necrotizzante. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV**

In caso di sospetta fascite necrotizzante, ceftriaxone e metronidazolo devono essere usati SOLO se è stato escluso Streptococcus pyogenes

OPPURE

WATCH Piperacillina+tazobactam 4 g+500 mg q6h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Clindamicina 900 mg q8h **EV**

SE SI SOSPETTA MRSA, **AGGIUNGERE**

WATCH Vancomicina 15-20 mg/kg q12h **EV**

Infezione delle vie urinarie

Fare riferimento anche all'infografica sulle ITU. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Amikacina 15 mg/kg q24h **EV**

Amikacina mantiene un'attività contro i ceppi che producono ESBL e può essere considerata come un'opzione per la razionalizzazione dei carbapenemi

Fisiopatologia

La sepsi è una condizione clinica grave e complessa causata da una complicata interazione tra un agente infettivo e una risposta immunologica sistemica disregolata da parte del paziente, che potrebbe potenzialmente portare a disfunzione multiorganica e talora anche alla morte. I fattori di rischio della sepsi si sovrappongono per lo più a quelli che predispongono i pazienti all'infezione, ad esempio età molto avanzata o molto giovane, immunosoppressione dovuta a infezione da HIV, neoplasia, assunzione di farmaci, cirrosi, abuso di alcol, diabete poco controllato, cateteri permanenti e malnutrizione. Anche i fattori genetici possono concorrere allo sviluppo della sepsi nei pazienti con infezione *(242)*.

Epidemiologia

La sepsi è un importante problema di salute globale che può essere difficile da diagnosticare e gestire, soprattutto nei contesti a basso reddito *(234,243)*. Secondo lo studio *Global Burden of Disease*, nel 2017 nel mondo si sono verificati circa 49 milioni di nuovi casi di sepsi, in diminuzione di quasi il 19% rispetto al 1990 *(244)*. La più comune causa di base della sepsi continua a essere la malattia diarroica - 9 milioni di casi attribuibili nel 2017. Dal 2017, il numero di decessi legati alla sepsi è diminuito in tutto il mondo (calo del 29% rispetto al 1990), ma i decessi sono stati ancora elevati (11 milioni nel 2017); l'impatto maggiore della malattia è stato registrato nell'Africa subsahariana. La causa di base più comune dei decessi legati alla sepsi sono le infezioni delle vie aeree inferiori (1,8 milioni di decessi attribuibili nel 2017). I bambini sono stati più colpiti dalla sepsi rispetto agli adulti; nel 2017 20 milioni di nuovi casi di sepsi riguardavano bambini con meno di 5 anni di età (vedere il capitolo sulla sepsi nei bambini e nei neonati). Tuttavia, è stato segnalato un secondo picco di incidenza negli anziani. Si stima che circa un caso su quattro sia sepsi nosocomiale con alti tassi di mortalità *(245)*.

La sepsi può anche svilupparsi durante la gravidanza o nelle prime settimane dopo il parto. Questa forma di sepsi è chiamata sepsi materna. Nel 2017, sono stati segnalati circa 12 milioni di nuovi casi di sepsi materna *(244)*. Nel periodo 2003-2009 la sepsi è stata la terza causa di morte materna in tutto il mondo (10,7% di tutte le morti materne o circa 260 000 morti) dopo emorragie e disturbi ipertensivi *(246)*. Sulla base dei risultati dello studio globale sulla sepsi materna condotto in oltre 700 strutture in 52 paesi, 70 donne in gravidanza su 1000 nati vivi nella coorte di studio sono state ricoverate in ospedale con un'infezione, per lo più di origine batterica (77% dei casi in era stato identificato l'agente patogeno) *(247)*. Le infezioni con esiti materni gravi (ad esempio la morte) sono state frequenti (11 su 1000 nati vivi). Tuttavia, esistevano grandi variazioni tra i paesi - 15 casi su 1000 nati vivi nei paesi a basso e medio reddito e 0,6 su 1000 nati vivi nei paesi ad alto reddito. Le infezioni hanno avuto origine più spesso dai genitali (endometrite e corioamnionite) o dal tratto urinario, seguite da infezioni della cute, delle vie aeree e infezioni correlate all'aborto *(247)*.

Le infezioni da batteri resistenti agli antibiotici sono una causa sempre più rilevante di sepsi in tutto il mondo con importanti implicazioni ai fini della gestione, soprattutto in contesti con risorse limitate. La resistenza agli antibiotici può influenzare gli esiti per i pazienti, aumentando la mortalità a breve termine, soprattutto perché in questi casi un trattamento antibiotico efficace attivo contro l'agente patogeno resistente potrebbe non essere disponibile o potrebbe essere somministrato in ritardo. In uno studio europeo del 2015, 170 DALY (*disability-adjusted life year*) su 100 000 abitanti erano dovuti a infezioni causate da batteri resistenti agli antibiotici, di cui circa il 70% era dovuto a infezioni del sangue *(248)*.

Nel 2017 l'Assemblea mondiale della sanità ha adottato una risoluzione sulla sepsi per esortare gli Stati membri dell'OMS ad attuare misure volte a ridurre l'impatto della malattia, aumentando gli sforzi per migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento della sepsi, anche attraverso una maggiore ricerca, la formazione degli operatori sanitari e le campagne di sensibilizzazione dell'opinione pubblica *(234,249)*.

Agenti patogeni più probabili

La sepsi può avere origine da qualsiasi tipo di infezione (batterica, virale, fungina e protozoaria) in qualsiasi apparato. Le infezioni possono essere acquisite in comunità o in ospedale (o associate all'assistenza sanitaria). Gli agenti patogeni batterici associati alla sepsi variano ampiamente a seconda del sito primario di infezione, area geografica e luogo di acquisizione (comunità o ospedale, vedere Tabella 24.3).

Gli agenti patogeni diversi dai batteri devono essere considerati in base all'epidemiologia locale. Ad esempio, in alcuni contesti è endemico *Plasmodium* spp., l'agente patogeno responsabile della malaria, e questo deve essere sempre preso in considerazione, se del caso, anche dopo un viaggio nelle aree endemiche. Inoltre, laddove appropriato, si deve tenere conto anche di molti altri agenti patogeni, tra cui virus che causano febbri emorragiche virali o virus respiratori come il virus dell'influenza e SARS-CoV-2 e le infezioni fungine (infezioni comunitarie e nosocomiali).

La mortalità da sepsi è più elevata in presenza di infezioni provocate da batteri multiresistenti, che di solito sono individuati nelle infezioni nosocomiali.

Tabella 24.3 - Batteri più frequentemente identificati nelle emocolture di pazienti con sepsi (cfr. anche il Box 24.1 sulla batteriemia)

Setting di acquisizione dell'infezione	Batteri (in ordine alfabetico)
Comunità	*Enterobacterales*[a] (es. *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* e altri) Salmonella non tifoide invasiva (pazienti anziani e pazienti affetti da HIV) Salmonella *Typhi* e *Paratyphi* (agente responsabile della febbre tifoide) *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) *Streptococcus pneumoniae* (compresi ceppi non sensibili alla penicillina) *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A) **Altri agenti patogeni da considerare** *Burkholderia pseudomallei* (agente responsabile della melioidosi, endemica nel Sud-est asiatico e in Australia) *Neisseria meningitidis* (compresi i ceppi resistenti alle cefalosporine di terza generazione)
Ospedale	*Acinetobacter baumannii*[a] *Enterobacterales*[a] (es. *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* e altri) *Pseudomonas aeuroginosa*[a] *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
Sepsi materna (altri agenti patogeni da considerare)[b]	*Listeria monocytogenes* *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B)

HIV: virus dell'immunodeficienza umana; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.
Nota: la maggior parte dei dati sugli agenti patogeni associati alla sepsi provengono da contesti ad alto reddito.
[a] Compresi i ceppi multiresistenti come quelli che producono beta-lattamasi a spettro esteso e carbapenemasi.
[b] Nei casi di sepsi materna, tuttavia, le vie urinarie rappresentano la fonte di infezione principale (vedere sezione sull'epidemiologia).

Manifestazione clinica

Nota

I segni e i sintomi e il decorso clinico della sepsi sono altamente variabili e dipendono dall'agente patogeno sottostante, dall'organo principale interessato e dalla risposta del paziente. Il riconoscimento e il trattamento precoci della sepsi sono essenziali e possono influenzare la mortalità. Pertanto, i segni di infezione grave e disfunzione d'organo devono essere prontamente identificati.

I pazienti con sepsi di solito presentano segni e sintomi aspecifici. I sintomi più frequenti comprendono febbre (> 38,0 °C) o ipotermia (< 36,0 °C), un certo grado di sofferenza respiratoria (ad esempio aumento della frequenza respiratoria), tachicardia, stato mentale alterato acuto (ad esempio disorientamento e agitazione) e ipotensione. Può anche essere presente oliguria (ossia ridotta produzione di urina).

La sepsi può essere più difficile da diagnosticare nei paesi in cui le malattie trasmesse da vettori (ad esempio malaria e dengue) sono endemiche. Pertanto, la sepsi deve sempre essere presa in considerazione se sono presenti segni e sintomi di sepsi in questi paesi.

Come indicato in precedenza, si può avere batteriemia (rilevazione di batteri nelle emocolture) a seconda del tipo di agente patogeno, del sito primario di infezione e se è stato somministrato un trattamento antibiotico prima di ottenere le colture ematiche. Tuttavia, non tutti i pazienti con sepsi presentano batteriemia e la maggior parte dei pazienti con batteriemia non presenta sepsi.

Nota

Identificare con accuratezza i pazienti con sepsi è difficile e non esiste un unico test di riferimento. Pertanto, l'adozione e l'uso di definizioni di caso accettate a livello internazionale (ad esempio la definizione SEPSIS-3) sono fondamentali per evitare la sovradiagnosi e il sovratrattamento. Non tutti i pazienti con infezione hanno sepsi: in realtà, solo una piccola percentuale di pazienti con infezione presenta sepsi. Il termine sepsi deve quindi essere usato con cautela.

Sepsi di origine sconosciuta. Il trattamento di questo tipo di sepsi si basa sulla situazione clinica più probabile. I pazienti devono essere attentamente visitati per individuare la fonte di infezione, tra cui ulcere da pressione, ascessi profondi e cateteri vascolari e urinari a permanenza. Nei pazienti con linee centrali, deve essere considerata la possibilità di un'infezione ematica associata a linea centrale con una emocoltura positiva e nessun'altra fonte apparente di infezione. Le infezioni ematiche possono anche essere associate a linee vascolari periferiche.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Nota

I test diagnostici devono essere orientati dal sospetto sito primario di infezione. I test e la gestione, che sono delineati nei paragrafi seguenti, saranno diversi a seconda di sospetta polmonite, infezione intra-addominale, infezione delle vie urinarie, meningite o sepsi di origine sconosciuta. Fare riferimento ai capitoli specifici dell'AWaRe book basati sulla sospetta infezione sottostante.

I test microbiologici contribuiscono a formulare una diagnosi definitiva di sepsi e a identificare l'agente patogeno responsabile e l'infezione sottostante. L'isolamento di un agente patogeno da un sito del corpo normalmente sterile (ad esempio sangue, liquido cerebrospinale) che è compatibile con i segni e i sintomi clinici di solito conferma la diagnosi. Tuttavia, l'agente patogeno responsabile non viene identificato in una percentuale rilevante di casi, soprattutto nei pazienti pretrattati con antibiotici.

I test da considerare quando si sospetta sepsi di origine batterica comprendono quelli elencati nella Tabella 24.4. Questi test dovrebbero essere effettuati preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico.

Tabella 24.4 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta sepsi di origine batterica a seconda della fonte più probabile di infezione come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Sospetta infezione sottostante	Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Tutti i casi di sospetta sepsi	Emocolture e test di sensibilità antimicrobica	Rilevare le infezioni batteriche del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Infezione delle vie aeree inferiori	Microscopia dell'espettorato (colorazione di Gram)	Esaminare la morfologia microbica e l'adeguatezza del campione per la coltura identificando i globuli bianchi e le cellule epiteliali squamose	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Infezione delle vie aeree inferiori	Coltura dell'espettorato e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Meningite	Colorazione di Gram del liquido cerebrospinale, coltura batterica e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Meningite	Microscopia del liquido cerebrospinale	Valutare la morfologia microbica, il numero di globuli bianchi e rossi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Malattia diarroica, febbre tifoide[c]	Coprocultura e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare le specie batteriche ai fini della selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Ascesso (ad esempio nell'ambito di infezioni intra-addominali, infezioni della cute e dei tessuti molli e infezioni dentali)	Coltura e test di sensibilità antimicrobica di ascessi e/o fluidi che possono essere drenati	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Infezione delle vie urinarie	Urinocoltura e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[c] Se si sospetta febbre tifoide, le coprocolture hanno una bassa sensibilità e non sono utili nella fase iniziale (prima settimana) della malattia quando il test risulta spesso negativo.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi. La Tabella 24.5 e la Tabella 24.6 indicano i test che potrebbero essere presi in considerazione per effettuare una valutazione iniziale del paziente e per contribuire a orientare la durata del trattamento antibiotico. Ulteriori test di laboratorio possono essere presi in considerazione sulla base della disponibilità locale e della fonte più probabile di infezione. Altri test sono descritti nel dettaglio nel capitolo corrispondente.

Tabella 24.5 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare in caso di sospetta sepsi per identificare un'infezione batterica come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici ma anche in strutture di assistenza primaria
Proteina C-reattiva[a]	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (ad es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina[a]	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo in strutture sanitarie di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] I biomarcatori proteina C-reattiva e procalcitonina possono contribuire a stabilire se un'infezione è provocata da batteri. La regolare misurazione seriale di questi biomarcatori può anche contribuire a decidere quando interrompere la terapia antibiotica *(250–252)*. È importante notare che deve essere considerata la probabilità di sepsi sulla base della valutazione clinica iniziale del paziente prima del test (probabilità pre-test). Se la probabilità pre-test è alta, i marcatori infiammatori nel range di normalità non escludono la sepsi.

Tabella 24.6 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare in caso di sospetta sepsi per identificare una disfunzione d'organo come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico[a]	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Bilirubina	Rilevare o monitorare malattie del fegato, disturbi dei dotti biliari e distruzione dei globuli rossi **Richiesto per il calcolo del punteggio SOFA**	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[b]
Emogasanalisi	Valutare la funzionalità polmonare e i disturbi metabolici o renali e monitorare l'ossigenoterapia **Richiesto per il calcolo del punteggio SOFA** (per PaO_2/FiO_2)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Azoto ureico ematico	Valutare la funzionalità renale **Richiesto per il calcolo del punteggio CURB-65** (in caso di sospetta polmonite[c])	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emocromo completo	Rilevare una vasta gamma di disturbi, comprese le infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Creatinina	Monitorare la funzionalità renale per la gestione delle infezioni gravi (sepsi) e regolare il regime antimicrobico **Richiesto per il calcolo del punteggio SOFA**	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Elettroliti	Monitorare l'equilibrio dei fluidi, degli elettroliti e dell'acido-base	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Glucosio	Diagnosticare iperglicemia e ipoglicemia	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[b]
Emoglobina	Diagnosticare e monitorare l'anemia Marcatore clinico per alcune infezioni gravi (ad esempio, malaria e febbri emorragiche virali)	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[b]
Conta delle piastrine	Diagnosticare trombocitopenia o trombocitosi Marcatore per gestire le infezioni gravi associate alla sepsi (ad esempio, febbre emorragica virale e meningococcemia) **Richiesto per il calcolo del punteggio SOFA**	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Conta leucocitaria	Diagnosticare le infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Lattato nel sangue intero	Valutare l'acidosi metabolica, la sepsi e la disidratazione	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[b]

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; FiO_2: frazione inspirata di ossigeno; PaO_2: pressione parziale dell'ossigeno arterioso; SOFA: valutazione sequenziale di insufficienza d'organo.
[a] I test sono elencati in ordine alfabetico.
[b] Per strutture territoriali e sanitarie senza laboratori si intendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili presso le strutture sanitarie con laboratori.
[c] Per maggiori informazioni vedere il capitolo sulla polmonite acquisita in comunità.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Le linee guida empiriche fornite dall'AWaRe book potrebbero essere riviste e adattate sulla base di dati locali di sorveglianza microbiologica clinicamente rilevanti.

Imaging

Nota

L'imaging deve essere orientato dal sito primario di infezione sospetto. Si prega anche di fare riferimento ai capitoli specifici dell'AWaRe book per la sospetta infezione sottostante.

In caso di sospetta sepsi e in presenza di sofferenza respiratoria, è indicata una radiografia del torace (o ecografia del polmone) per confermare un'infezione delle vie respiratorie inferiori. In caso di sospetta fonte di infezione a livello addominale, nel setting in cui è disponibile, può essere presa in considerazione una TC dell'addome, ad esempio, per confermare un'infezione intra-addominale. Una TC a basso dosaggio è un'opzione accettabile, anche nelle donne in gravidanza *(253)*. Tuttavia, poiché l'ecografia addominale è ampiamente disponibile, può essere un'alternativa molto utile a seconda del sito esatto di infezione. In caso di sospetta sepsi causata da un'infezione delle vie urinarie, l'imaging iniziale (ad esempio ecografia) del tratto urinario o durante il follow-up potrebbe essere preso in considerazione se si sospetta un'ostruzione all'efflusso (ad esempio a causa di urolitiasi) o un ascesso. Se si sospetta un'infezione dentale, si raccomanda una radiografia, come specificato nel capitolo corrispondente.

Trattamento

Il trattamento della sepsi comprende il trattamento dell'infezione sottostante, il controllo della fonte e interventi salvavita come la rianimazione con liquidi e il supporto degli organi vitali che esulano dall'ambito dell'AWaRe book. Per indicazioni più specifiche sul trattamento della sepsi, fare riferimento alle linee guida internazionali del 2016 per la gestione della sepsi e dello shock settico *(254)*. Consultare anche la revisione del 2016 sulla fisiopatologia e la gestione clinica della sepsi *(255)*.

Trattamento antibiotico (in caso di sospetta sepsi batterica)

Nota

Il trattamento antibiotico per via endovenosa deve essere iniziato il prima possibile quando si sospetta sepsi di origine batterica. La possibilità di effettuare test di laboratorio e test microbiologici o l'attesa dei risultati non deve ritardare la somministrazione della prima dose di trattamento antibiotico.

Quando si seleziona il trattamento antibiotico empirico, devono essere considerati diversi fattori, come il sito di infezione primaria più probabile, gli agenti patogeni infettivi e il modello locale di AMR. Le comorbidità del paziente,

tra cui malnutrizione e immunosoppressione (ad esempio, a causa di infezione da HIV o neutropenia) e altri fattori, come colonizzazione nota e/o precedente infezione con organismi multiresistenti, sono altri fattori importanti da considerare. Per offrire il trattamento migliore ai pazienti con sepsi si deve tenere conto di molte variabili.

La Tabella 24.7 delinea i regimi di trattamento empirico suggeriti per i siti primari di infezione comuni. In molte infezioni (ad esempio fascite necrotizzante e infezioni intra-addominali), il controllo della fonte (ad esempio, drenaggio di un ascesso, sbrigliamento chirurgico) è essenziale.

Se viene identificato l'agente patogeno responsabile e nel momento in cui sono note le sensibilità agli antibiotici, gli antibiotici devono essere rivisti e modificati di conseguenza. Tuttavia, anche se sono stati ottenuti e testati campioni idonei in numero sufficiente, un agente patogeno è identificato solo in una minoranza di pazienti con sepsi *(256)*. Quando non viene identificato alcun agente patogeno, il trattamento antibiotico deve essere orientato dai risultati di laboratorio disponibili e dalla risposta clinica. Se è stata identificata una causa alternativa ai batteri per la sepsi, deve essere valutata la possibilità di interrompere il trattamento.

La durata del trattamento è spesso stabilita su base individuale secondo la risposta clinica e, se disponibili, i cambiamenti nei marcatori di laboratorio dell'infezione.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (spesso chiamato anche *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati di test microbiologici. In generale, la via endovenosa è preferita per la fase iniziale del trattamento.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Nei pazienti con sospetta sepsi di origine batterica, è necessario effettuare una valutazione del rischio basata su fattori clinici, seguita da test e indagini idonei per scegliere il miglior trattamento antibiotico empirico. I fattori di rischio a livello di paziente e di contesto per le infezioni causate da batteri resistenti devono essere attentamente considerati.

- **Pazienti a basso rischio**: pazienti senza fattori di rischio clinici per gli esiti avversi. Questi pazienti presentano un basso rischio di infezioni provocate da batteri multiresistenti.
- **Pazienti ad alto rischio**: pazienti con comorbidità preesistenti maggiori o immunocompromessi e/o precedente colonizzazione o infezione con un agente patogeno resistente. Questi pazienti hanno un rischio più elevato di sviluppare infezioni causate da batteri multiresistenti.

Tabella 24.7 - Trattamento antibiotico empirico per la sepsi acquisita in comunità di origine batterica negli adulti

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Fonte più probabile di infezione	Trattamento antibiotico empirico	Durata totale del trattamento (può variare anche in base al grado di immunosoppressione)
Sepsi clinica di origine sconosciuta[a]	**Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone**[b] (EV): 2 g una volta al giorno **IN ASSOCIAZIONE A** **Amikacina**[c] (EV): 15 mg/kg una volta al giorno **OPPURE** **Gentamicina**[c] (EV): 5 mg/kg una volta al giorno	7 giorni Ma la durata dipende dalla malattia di base del paziente, dal grado di immunosoppressione, dall'agente patogeno responsabile (se identificato in seguito) e dalla progressione clinica.
Febbre tifoide	**Ceftriaxone**[d] (EV): 2 g una volta al giorno	10 giorni

Infezione intra-addominale	**Prima scelta** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam**[e] (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[f] (EV): 2 g ogni 8 ore	Generalmente 7 giorni. La durata dipende dal tipo di infezione, dal fatto che sia stato raggiunto un adeguato controllo chirurgico della fonte, dal grado di immunosoppressione e dal recupero clinico. Si prega anche di fare riferimento ai capitoli specifici dell'AWaRe book basati sulla sospetta infezione sottostante.
Meningite	**Prima scelta** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 6 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g ogni 12 ore **Seconda scelta (solo quando le opzioni di prima scelta non sono disponibili)** **Amoxicillina** (EV): 2 g ogni 4 ore **OPPURE** **Ampicillina** (EV): 2 g ogni 4 ore **OPPURE** **Benzilpenicillina** (EV): 4 milioni UI (2,4 g) ogni 4 ore **OPPURE** **Cloramfenicolo**[g] (EV): 1 g ogni 6 ore	10 giorni[h]
Infezione delle vie aeree inferiori	**Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Claritromicina** (EV): 500 mg ogni 12 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Claritromicina** (EV): 500 mg ogni 12 ore	5 giorni
Infezione della cute e dei tessuti molli	**Ceftriaxone**[i] (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo**[i] (EV): 500 mg ogni 8 ore (In caso di fascite necrotizzante, utilizzare questa opzione di trattamento solo se l'infezione da *Streptococcus pyogenes* è stata già esclusa) **Se si sospetta MRSA, AGGIUNGERE** **Vancomicina** (EV): 15-20 mg/kg ogni 12 ore **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam**[j] (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore **E** **Clindamicina**[j] (EV): 900 mg ogni 8 ore **Se si sospetta MRSA, AGGIUNGERE** **Vancomicina** (EV): 15-20 mg/kg ogni 12 ore	Generalmente 7 giorni. La durata dipende dal tipo di infezione, dal fatto che sia stato raggiunto un adeguato controllo chirurgico della fonte, dal grado di immunosoppressione e dal recupero clinico. Si prega anche di fare riferimento ai capitoli specifici dell'AWaRe book basati sulla sospetta infezione sottostante.
Infezione delle vie urinarie	**Cefotaxima**[l] (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Amikacina**[k] (EV): 15 mg/kg una volta al giorno **OPPURE** **Ceftriaxone**[l] (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Amikacina**[k] (EV): 15 mg/kg una volta al giorno	7 giorni

AWaRe: Access, Watch and Reserve; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; EV: per via endovenosa; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; UI: unità internazionali.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale. Possono essere richiesti adeguamenti della dose nei pazienti con shock settico.
[a] Se viene stabilita la fonte dell'infezione, seguire le indicazioni specifiche per l'infezione.

[b] Ceftriaxone o cefotaxima sono opzioni alternative. La scelta può essere fatta in base alle disponibilità locali.
[c] Gentamicina e amikacina sono opzioni alternative. La scelta può essere fatta in base alle disponibilità locali. Inoltre, amikacina (e in misura minore gentamicina) è ancora efficace contro molti isolati che producono ESBL ed è considerata un'opzione adeguata per razionalizzare l'uso di carbapenemici in contesti in cui gli isolati che producono ESBL sono molto diffusi.
[d] Alcuni paesi possono avere problemi di aumento della resistenza al ceftriaxone.
[e] Nei pazienti considerati a rischio di infezioni con *Enterobacterales* che producono ESBL, piperacillina+tazobactam non fornisce un'attività adeguata contro molti isolati che producono ESBL. In questi casi, può essere preso in considerazione meropenem.
[f] Meropenem deve essere considerato solo in contesti con una elevata prevalenza di *Enterobacterales* che producono ESBL.
[g] Utilizzare cloramfenicolo solo se non sono disponibili altre opzioni.
[h] La durata differisce nell'ambito di epidemie come indicato dall'OMS *(257)* e anche a seconda dell'agente patogeno identificato.
[i] Ceftriaxone e metronidazolo rappresentano l'opzione preferita se la fonte sospetta di infezione è la fascite necrotizzante polimicrobica (tipo 1), ma sono anche un'opzione adeguata in caso di cellulite grave.
[j] Piperacillina+tazobactam (o penicillina) e clindamicina rappresentano l'opzione preferita se la sospetta fonte di infezione è la fascite necrotizzante causata da *Streptococcus pyogenes*, ma sono anche un'opzione adeguata in caso di cellulite grave.
[k] Amikacina è ancora efficace contro gli isolati che producono ESBL ed è considerata un'adeguata soluzione per la razionalizzazione dei carbapenemici in contesti in cui sono prevalenti gli isolati che producono ESBL.
[l] Gli antibiotici alternativi da considerare sulla base dei dati di resistenza locale sono piperacillina+tazobactam e carbapenemi.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Qualsiasi infezione può progredire in sepsi. Pertanto, prevenire la sepsi significa prevenire l'infezione o prevenire la progressione dell'infezione in sepsi.

I fattori che contribuiscono a prevenire le infezioni nella comunità comprendono vaccinazioni (Tabella 24.8), un'alimentazione adeguata e ambienti di vita sani (compreso l'accesso all'acqua potabile e ai servizi igienico-sanitari). Questi argomenti esulano dall'ambito del presente capitolo.

Tabella 24.8 - Vaccinazioni da prendere in considerazione per la prevenzione di alcune infezioni

Vaccinazione[a]	Popolazione in cui il vaccino deve essere preso in considerazione
Vaccinazione anti-meningococcica *(236)*	Paesi con incidenza elevata (> 10 casi per 100 000 abitanti/anno) o intermedia (2-10 casi per 100 000 abitanti/anno) di malattia meningococcica o con epidemie frequenti. Tutte i soggetti di età compresa tra 1 e 29 anni (comprese le donne in gravidanza) devono essere vaccinati con il vaccino meningococcico A coniugato. Paesi con bassa incidenza di malattia meningococcica (< 2 casi per 100 000 abitanti/anno). La vaccinazione è consigliata solo per determinati gruppi ad alto rischio come bambini e giovani adulti o soggetti con immunodeficienza. La scelta del vaccino raccomandato dipende dalla prevalenza locale dei sierogruppi meningococcici.
Vaccinazione anti-pneumococcica *(35)*	Tutti i bambini devono essere vaccinati con vaccini pneumococcici coniugati. Negli adulti, il vaccino è raccomandato in molti paesi per le persone anziane (> 65 anni) e per i gruppi ad alto rischio (ad esempio pazienti con malattia polmonare cronica o che hanno subito una splenectomia).
Vaccinazione contro *Salmonella* Typhi *(154)*	I soggetti che vivono in paesi in cui la febbre tifoide o la *Salmonella* Typhi resistente agli antibiotici hanno un impatto elevato, devono essere vaccinati con vaccini tifoidei coniugati. La vaccinazione deve essere offerta anche in caso di epidemie.

[a] Riferimenti a due documenti di sintesi dell'OMS che mostrano evidenze a supporto della vaccinazione.

25. Sepsi in neonati (<28 giorni) e bambini (28 giorni-12 anni)

Messaggi chiave

Neonati e bambini

- La sepsi è una condizione acuta pericolosa per la vita, caratterizzata da disfunzione d'organo dovuta a una risposta disregolata all'infezione.
- In caso di sospetta sepsi, il trattamento antibiotico deve essere iniziato prima possibile.
- I test diagnostici e l'imaging non devono ritardare il trattamento, che deve essere orientato dal sito sospetto di infezione primaria.

Neonati (< 28 giorni)

- La sepsi nei neonati può essere classificata in base al luogo (setting) in cui l'infezione è stata acquisita (comunità/ospedale) o al momento di insorgenza dopo la nascita (precoce/tardiva); tali elementi vengono utilizzati per cercare di prevedere gli agenti patogeni responsabili più probabili e orientare il trattamento antibiotico empirico.
- Per stabilire se un neonato presenta sepsi neonatale si fa riferimento a una molteplicità di segni e sintomi clinici, così come ai fattori di rischio perinatale, tra cui la prematurità/età gestazionale.
- I neonati hanno molte più probabilità di sviluppare un'infezione primaria del sangue in assenza di una fonte sottostante di infezione identificata.

Bambini

- Gli agenti patogeni responsabili dell'infezione variano a livello globale e, tenendo conto del setting di acquisizione dell'infezione, è possibile prevedere quelli responsabili più probabili e scegliere il trattamento antibiotico empirico.
- Di solito, i segni e i sintomi sono aspecifici e la presenza di eventuali segnali di rischio di malattia deve sempre essere valutata per orientare la gestione clinica.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Sepsi - scheda informativa *(234)*.
- Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions *(235)*.
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper - July 2013: Introduction *(36)*.
- Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, febbraio 2015 *(236)*.
- Typhoid vaccines: WHO position paper - marzo 2018 *(154)*.

Definizione

A causa delle differenze nella microbiologia, la sepsi nei bambini è spesso classificata come sepsi neonatale (neonati < 28 giorni) e sepsi pediatrica (28 giorni-12 anni).

Sepsi neonatale

Non esiste una definizione universalmente accettata di sepsi neonatale e le definizioni variano a seconda degli studi *(258)*. Tuttavia, il termine è usato per descrivere una grave condizione sistemica di origine infettiva (più

comunemente batterica) associata a una combinazione di segni clinici e di laboratorio che si verificano nel primo mese di vita.

I neonati hanno molte più probabilità di sviluppare un'infezione primaria del sangue senza una fonte sottostante di infezione identificata. Inoltre, a causa delle differenze nell'ospite (i neonati hanno risposte immunitarie ridotte) e il modo in cui l'agente patogeno può essere acquisito (ad esempio, esposizione ad agenti patogeni materni alla nascita o nell'utero), le definizioni di sepsi attualmente utilizzate per gli adulti e i bambini non sono applicabili anche ai neonati *(259,260)*.

La sepsi neonatale è stata storicamente classificata in base alla tempistica di insorgenza della malattia clinica (sepsi ad esordio precoce o sepsi ad esordio tardivo) o in base al luogo in cui l'infezione è stata probabilmente acquisita (comunità/ospedale) (Box 25.1). Lo scopo di queste categorizzazioni è prevedere gli agenti patogeni responsabili più probabili e orientare il trattamento empirico. Tuttavia, queste categorizzazioni sono diventate meno utili in quanto sempre più neonati in tutto il mondo nascono in strutture sanitarie e sono esposti ad agenti patogeni multiresistenti nel primo periodo neonatale, a seguito di trasmissione dalla madre o acquisizione nosocomiale nella struttura sanitaria o in ospedale.

Box 25.1 - Categorizzazioni comunemente usate della sepsi neonatale

Per tempo di insorgenza

- insorgenza precoce[a] (che si verifica ≤ 3 giorni dopo la nascita, spesso acquisita verticalmente dalla madre o nel periodo del peripartum)
- insorgenza tardiva (che si verifica > 3 giorni dopo la nascita, spesso acquisita in ospedale)

Per setting di acquisizione

- comunità
- ospedale

[a] Per definire la sepsi a insorgenza precoce sono state prese in considerazione varie età postnatali, tra cui: < 3, 5 o 7 giorni di vita.

In contesti con accesso limitato a qualsiasi test di laboratorio, una definizione clinica alternativa utilizzata dall'OMS è: possibile infezione batterica grave *(261,262)*. Questa definizione si basa sulla presenza di più segni clinici (Box 25.2). Se è presente almeno uno di questi segni, il neonato o il lattante richiede un trattamento tempestivo con antibiotici. I segni rilevanti da considerare comprendono difficoltà di alimentazione, storia di convulsioni, movimento solo quando stimolato, frequenza respiratoria > 60 atti respiratori/minuto, rientramenti toracici gravi e temperatura corporea ≥ 38 °C o < 35,5 °C.

Box 25.2 - Definizione di possibile infezione batterica grave

Si considera che un neonato è affetto da possibile infezione batterica grave se è presente uno o più dei seguenti segni:

- non è in grado di alimentarsi fin dalla nascita o ha smesso di alimentarsi correttamente (confermato dall'osservazione)
- non compie alcun movimento o si muove solo se stimolato
- convulsioni
- respirazione rapida (≥ 60 atti respiratori al minuto) nei neonati di età inferiore a 7 giorni
- rientramento toracico grave
- febbre (≥ 38,0 °C)
- bassa temperatura corporea (< 35,5 °C)

Segni e sintomi clinici sono importanti fattori predittivi della sepsi neonatale, al pari dei fattori di rischio perinatale, come prematurità/età gestazionale. Esistono diversi punteggi che misurano la gravità della sepsi e contribuiscono a prevedere la mortalità a breve termine, ma si tratta di punteggi definiti quasi interamente in contesti ad alto reddito. I punteggi sono utilizzati per identificare prontamente i neonati che trarrebbero maggior beneficio da un trattamento antibiotico e da cure di supporto ottimali.

Per la sua semplicità, uno dei più utilizzati è il punteggio per fisiologia acuta neonatale II (*Score for Neonatal Acute Physiology–II*, punteggio SNAP-II) *(263)*. Questo punteggio è stato sviluppato nel 2001 per prevedere gli esiti (di solito

mortalità a breve termine) nei casi di possibile sepsi neonatale. Va notato, tuttavia, che questo punteggio non è stato ampiamente convalidato nei paesi a basso e medio reddito e quindi il suo utilizzo non è unanimemente accettato. Secondo alcune evidenze nei paesi a basso e medio reddito, i punteggi SNAP-II differiscono significativamente tra i neonati con sepsi che sopravvivono o muoiono nel breve periodo, indipendentemente dall'età gestazionale *(264)*. Il punteggio SNAPPE-II è un'estensione del punteggio SNAP-II che comprende ulteriori parametri perinatali *(263)*.

Sepsi nei bambini oltre l'età neonatale

La definizione di possibile infezione batterica grave delineata nella sezione precedente sulla sepsi neonatale può anche essere utilizzata oltre l'età neonatale per i bambini di età inferiore ai 5 anni.

Altre definizioni di sepsi pediatrica in uso comprendono:

- International Pediatric Sepsis Consensus Conference, 2005 *(265).* Infezione sospetta o comprovata causata da qualsiasi agente patogeno o sindrome clinica associata ad un'alta probabilità di infezione E sindrome da risposta infiammatoria sistemica. La sindrome da risposta infiammatoria sistemica è definita come temperatura anormale o conta leucocitaria anormale E uno dei seguenti segni aggiustati per età: tachicardia o bradicardia, tachipnea e/o ventilazione meccanica *(266).*
- Adattamento pediatrico della definizione di sepsi negli adulti Sepsis-3, compresa la versione pediatrica del punteggio di valutazione sequenziale di insufficienza d'organo (Tabella 25.1) *(267)*.

Tabella 25.1 - Punteggio di valutazione sequenziale pediatrica di insufficienza d'organo (pSOFA)

Parametro	Punteggio				
	0	1	2	3	4
PaO_2/FiO_2, mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	300-399 (40,0-53,2)	200-299 (26,7-39,9)	100-199 (13,3-26,6) con supporto respiratorio	< 100 (13,3) con supporto respiratorio
MAP, mmHg (kPa) per fascia di età (in mesi) e dosi di catecolamine necessarie (µg/kg/min per ≥ 1 h)					
< 1	≥ 46 (6,1)	< 46 (6,1)	Dopamina < 5 **OPPURE** Dobutamina qualsiasi dose	Dopamina 5,1–15 **OPPURE** Epinefrina/norepinefrina ≤ 0,1	Dopamina >15 **OPPURE** Epinefrina/norepinefrina > 0,1
1–11	≥ 55 (7,3)	< 55 (7,3)	Come sopra	Come sopra	Come sopra
12–23 (1–2 anni)	≥ 60 (8)	< 60 (8)	Come sopra	Come sopra	Come sopra
24–59 (2-5 anni)	≥ 62 (8,2)	< 62 (8,2)	Come sopra	Come sopra	Come sopra
60-143 (6-11 anni)	≥ 65 (8,6)	< 65 (8,6)	Come sopra	Come sopra	Come sopra
144–216 (12-18 anni)	≥ 67 (8,9)	< 67 (8,9)	Come sopra	Come sopra	Come sopra
Piastrine, x 10^3/µL (oppure × 10^9/L)	≥ 150	100-149	50-99	20-49	< 20

Bilirubina, mg/dL (µmol/L)	< 1,2 (20)	1,2–1,9 (20–32)	2–5,9 (33–101)	6,0–11,9 (102–204)	> 12,0 (204)
Glasgow Coma Scale[a]	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Creatinina, mg/dL (µmol/L) per fascia di età (mesi)					
< 1	< 0,8 (71)	0,8–0,9 (71–80)	1,0–1,1 (88–97)	1,2–1,5 (110–133)	≥ 1,6 (141)
1–11	< 0,3 (26)	0,3–0,4 (26–35)	0,5–0,7 (44–62)	0,8–1,1 (71–97)	≥ 1,2 (110)
12–23 (1–2 anni)	< 0,4 (35)	0,4–0,5 (35–44)	0,6–1,0 (53–88)	1,1–1,4 (97–124)	≥ 1,5 (133)
24–59 (2-5 anni)	< 0,6 (53)	0,6–0,8 (53–71)	0,9–1,5 (79–133)	1,6–2,2 (141–195)	≥ 2,3 (203)
	< 0,7 (62)	0,7–1,0 (62–88)	1,1–1,7 (97–150)	1,8–2,5 (159–221)	≥ 2,6 (230)
144–216 (12–18 anni)	< 1,0 (88)	1,0–1,6 (88–141)	1,7–2,8 (150–247)	2,9–4,1 (256–362)	≥ 4,2 (371)

FiO_2: frazione inspirata di ossigeno; PAM: pressione arteriosa media; PaO_2: pressione parziale dell'ossigeno arterioso.

Si noti che la definizione di sepsi non comprende la rilevazione di batteri nelle emocolture (batteriemia). Confrontare il Box 25.3 per i termini e le definizioni relativi alle infezioni del sangue.

Box 25.3 - Batteriemia

La batteriemia (ossia la presenza di batteri nelle emocolture) non rientra nella definizione di sepsi. Sebbene molti pazienti con sepsi presentino batteriemia, questa risultanza non è generale e la maggior parte dei pazienti con batteriemia non soddisfa i criteri per la sepsi. Il termine setticemia deve essere evitato.

I termini batteriemia e infezione del torrente circolatorio sono spesso usati in modo intercambiabile. Tuttavia, le infezioni del sangue possono anche essere causate da agenti patogeni diversi dai batteri (ad esempio, funghi) e sono associati a segni e sintomi clinici di risposta infiammatoria. Il *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System* (GLASS) utilizza la seguente definizione di infezione del sangue sospetta e confermata nei bambini e nei neonati *(239)*.

Criteri GLASS per sospetta infezione del sangue nei bambini di età superiore a 28 giorni

Tutti i bambini (> 28 giorni - < 18 anni) con due o più dei seguenti segni clinici:

- ipertermia (> 38,0 °C) o ipotermia (< 36,0 °C);
- frequenza respiratoria > 2 deviazioni standard superiori alla norma per età (Tabella 1) o in ventilazione meccanica per un processo polmonare acuto;
- frequenza cardiaca > 2 deviazioni standard superiori alla norma per età (Tabella 1), o per i bambini < 1 anno, frequenza cardiaca media < 10° percentile per l'età.

Tabella 1 - Criteri specifici per l'età per sospetta infezione del sangue

Fascia di età	Frequenza cardiaca (battiti/min)	Frequenza respiratoria (atti respiratori/min)
1 mese-1 anno	> 180 o < 90	> 34
2-5 anni	> 140	> 22
6-12 anni	> 130	> 18
13-18 anni	> 110	> 14

Criteri GLASS per sospetta infezione del sangue nei neonati

Tutti i neonati con due o più dei seguenti segni clinici:

- temperatura ≥ 37,5 °C o < 35,3 °C;
- frequenza respiratoria > 60 atti respiratori/minuto o rientramento toracico grave o grugniti o cianosi;
- cambiamento nel livello di attività;
- storia di difficoltà nell'alimentarsi;
- storia di convulsioni.

Criteri GLASS per infezione del sangue confermata

- Isolamento di un agente patogeno clinicamente rilevante a partire da un campione di sangue di un paziente (di tutte le età) che necessita di assistenza sanitaria presso una struttura sanitaria.

BAMBINI

Sepsi nei bambini

La presente linea guida è destinata al trattamento dei bambini di età compresa tra 1 mese e 12 anni. Per i neonati da 0-1 mese vedere sepsi nei neonati

Definizione

- International Pediatric Sepsis Consensus Conference: infezione sospetta o comprovata causata da qualsiasi agente patogeno o sindrome clinica associata ad un'alta probabilità di infezione E sindrome da risposta infiammatoria sistemica
- I bambini di età <5 anni sono considerati affetti da "possibile infezione batterica grave" se è presente almeno uno dei segni seguenti:
  - incapacità di alimentarsi fin dalla nascita o di alimentarsi correttamente (confermato dall'osservazione)
  - convulsioni
  - respirazione veloce (≥ 60 atti respiratori/min)
  - rientramento toracico grave
  - febbre (≥ 38,0 ºC)
  - bassa temperatura corporea (< 35,5 ºC)

Importante: la batteriemia non rientra nella definizione di sepsi; anche se molti pazienti con sepsi presentano batteriemia, la maggior parte dei pazienti con batteriemia non soddisfa i criteri per la sepsi

Prevenzione

La prevenzione delle infezioni comprende:

- vaccinazioni
- alimentazione adeguata
- condizioni di vita salubri (es. accesso ad acqua potabile e servizi igienico-sanitari)

Impedire che l'infezione evolva in sepsi dipende da:

- diagnosi tempestiva
- adeguato trattamento dell'infezione sottostante

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Solitamente, segni e sintomi aspecifici
- Febbre (> 38,0 ºC), sintomi respiratori, tachicardia, stato mentale alterato acuto, ipotensione e vomito

Test microbiologici

- I test diagnostici differiscono a seconda della sospetta fonte di infezione
- Effettuare i test preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico; i test non devono provocare ritardi importanti nell'inizio del trattamento antibiotico
- I test per sospetta sepsi comprendono di solito emocoltura, urinocoltura e coltura LCS

Altri test di laboratorio

Per identificare un'infezione batterica:

- conta leucocitaria
- proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Per identificare una disfunzione d'organo:

- emocromo completo incl. **piastrine**
- **bilirubina**
- **emogasanalisi**
- azoto ureico ematico
- **creatinina**
- elettroliti
- glucosio
- lattato nel sangue intero

I test in grassetto sono necessari per il calcolo del punteggio pSOFA

Imaging

Basato sul sito primario di infezione sospetto

BAMBINI

Sepsi nei bambini

Punteggio per la valutazione sequenziale di insufficienza d'organo pediatrica (pSOFA)

Parametro	Età	Punteggio 0	1	2	3	4
PaO2/FiO2, mmHg (kPa)	Tutte le età	≥ 400 (53,3)	300 - 399 (40,0 - 53,2)	200 - 299 (26,7 - 39,9)	100 - 199 (13,3 - 26,6) con supporto respiratorio	< 100 (13,3) con supporto respiratorio
Piastrine (x 10³/µL, x 10⁹/L)	Tutte le età	≥ 150	100 - 149	50 - 99	20 - 49	< 20
Bilirubina mg/dL (µmol/L)	Tutte le età	< 1,2 (20)	1,2 - 1,9 (20 - 32)	2,0 - 5,9 (33 - 101)	6,0 - 11,9 (102 - 204)	> 12,0 (204)
Glasgow Coma Scale	Tutte le età	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
PAM mmHg (kPa) e dosi di catecolamine necessarie (µg/kg/min per ≥ 1)h	<1 mesi	≥ 46 (6,1)	< 46 (6,1)	Dopamina < 5 OPPURE dobutamina qualsiasi dose	Dopamina 5,1–15 OPPURE epinefrina (adrenalina)/ noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 OPPURE epinefrina / noradrenalina > 0,1
	1-11 mesi	≥ 55 (7,3)	< 55 (7,3)			
	1-2 anni	≥ 60 (8,0)	< 60 (8,0)			
	2-5 anni	≥ 62 (8,2)	< 62 (8,2)			
	6-11 anni	≥ 65 (8,6)	< 65 (8,6)			
	12-18 anni	≥ 67 (8,9)	< 67 (8,9)			
Creatinina mg/dL (µmol/L)	<1 mesi	< 0,8 (71)	0,8 - 0,9 (71 - 80)	1,0 - 1,1 (88 - 97)	1,2 - 1,5 (110 - 133)	≥ 1,6 (141)
	1-11 mesi	< 0,3 (26)	0,3 - 0,4 (26 - 35)	0,5 - 0,7 (44 - 62)	0,8 - 1,1 (71 - 97)	≥ 1,2 (110)
	1-2 anni	< 0,4 (35)	0,4 - 0,5 (35 - 44)	0,6 - 1,0 (53 - 88)	1,1 - 1,4 (97 - 124)	≥ 1,5 (133)
	2-5 anni	< 0,6 (53)	0,6 - 0,8 (53 - 71)	0,9 - 1,5 (79 - 133)	1,6 - 2,2 (141 - 195)	≥ 2,3 (203)
	6-11 anni	< 0,7 (62)	0,7 - 1,0 (62 - 88)	1,1 - 1,7 (97 - 150)	1,8 - 2,5 (159 - 221)	≥ 2,6 (230)
	12-18 anni	< 1,0 (88)	1,0 - 1,6 (88 - 141)	1,7 - 2,8 (150 - 247)	2,9 - 4,1 (256 - 362)	≥ 4,2 (371)

Definizioni: FiO_2: frazione inspirata di ossigeno; PaO_2: pressione parziale dell'ossigeno arterioso; PAM: pressione arteriosa media

Batteri più frequentemente identificati nelle emocolture di bambini con sepsi

- La sepsi può avere origine a partire da qualsiasi tipo di infezione in qualsiasi apparato; è causata soprattutto da batteri
- Le infezioni nosocomiali presentano un rischio più elevato di essere provocate da organismi multiresistenti
- La sepsi connessa con la malaria e le febbri emorragiche virali deve sempre essere considerata in contesti endemici
- Considerare la sepsi connessa con virus respiratori

	Paesi a reddito medio e basso	Paesi ad alto reddito
Acquisita in comunità	• Bacilli Gram-negativi (soprattutto *E. coli*, *Klebsiella* spp.)* • *Salmonella* Typhi e Paratyphi • *Salmonella* non tifoide invasiva** • *Streptococcus pneumoniae* • *Streptococcus pyogenes* • *Staphylococcus aureus* • *Neisseria meningitidis* • *Haemophilus influenzae* tipo b	• *Streptococcus pneumoniae* • *Streptococcus pyogenes* • *Staphylococcus aureus* • *Neisseria meningitidis* • Bacilli Gram-negativi (soprattutto *E. coli*, *Klebsiella* spp.)*
Nosocomiale	• *Klebsiella* spp.* • *Escherichia coli** • *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) • Altri batteri Gram-negativi • *Enterococcus* spp.	• *Klebsiella* spp.* • *Escherichia coli** • *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) • Altri batteri Gram-negativi • *Enterococcus* spp.

** Inclusi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi*
***Principalmente nell'Africa sub-sahariana, nei bambini < 5 anni con malaria recente, anemia, malnutrizione o HIV*

BAMBINI

Sepsi nei bambini

Trattamento

Considerazioni

- Iniziare quanto prima il trattamento antibiotico per via endovenosa se si sospetta sepsi; i risultati del test non devono ritardare l'inizio del trattamento
- Scegliere il trattamento empirico secondo il sito di infezione e gli agenti patogeni più probabili, la prevalenza locale della resistenza agli antibiotici, le comorbidità e il rischio di infezione con organismi multiresistenti; se sono noti sensibilità e agenti patogeni, rivedere e adattare il trattamento antibiotico

Durata del trattamento

- **7 giorni**
- **14 giorni** in caso di meningite

La durata può variare a seconda della condizione sottostante che provoca la sepsi

Ricovero in ospedale non possibile

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Amoxicillina 50 mg/kg/dose q12h **ORALE**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Gentamicina 7,5 mg/kg/dose q24h **IM**

Ricovero in ospedale possibile

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS Ampicillina 50 mg/kg/dose **EV**

OPPURE

ACCESS Benzilpenicillina 30 mg/kg/dose (50 000 UI/kg/dose) q8h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Ceftriaxone 7,5 mg/kg/dose q24h **EV**

Seconda scelta

WATCH Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 25 mg/kg/dose q6h **EV**

Cloxacillina è un'utile opzione di seconda scelta quando si sospetta infezione causata da S. aureus (in setting di comunità con un'elevata prevalenza di MRSA, considerare invece vancomicina). Se cloxacillina non è disponibile, può essere utilizzata qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Amikacina 15 mg/kg/dose q24h **EV**

Amikacina sarebbe utilizzata principalmente come trattamento per le infezioni causate da batteri Gram-negativi e quando si sospettano batteri resistenti agli antibiotici

In contesti con elevata prevalenza della resistenza, in particolare per presunte infezioni associate all'assistenza sanitaria, deve essere preso in considerazione anche un antibiotico ad ampio spettro con attività contro batteri Gram-negativi (ad esempio, piperacillina+tazobactam)

BAMBINI

Sepsi nei neonati

La presente linea guida è destinata al trattamento dei neonati di età inferiore a 1 mese

Definizione

Condizione sistemica grave di origine infettiva (più comunemente batterica) associata a una combinazione di segni clinici e di laboratorio che si verificano nel primo mese di vita

Classificazioni comunemente usate

- Per tempo di insorgenza clinica
  - *Sepsi a insorgenza precoce:* si verifica ≤ 3 giorni dopo la nascita, spesso acquisita verticalmente dalla madre o nel periodo del peripartum
  - *Sepsi a insorgenza tardiva:* si verifica > 3 giorni dopo il parto, spesso nosocomiale
- Per setting di acquisizione
  - *Acquisita in comunità*
  - *Nosocomiale*

Definizione alternativa

- Un bambino piccolo è considerato affetto da "possibile infezione batterica grave" se è presente almeno uno dei segni seguenti:
  - incapacità di alimentarsi fin dalla nascita o di alimentarsi correttamente (confermato dall'osservazione)
  - convulsioni
  - respirazione veloce (≥ 60 atti respiratori/min)
  - rientramento toracico grave
  - febbre (≥ 38,0 ºC)
  - bassa temperatura corporea (< 35,5 ºC)

Importante: la batteriemia non rientra nella definizione di sepsi; anche se molti pazienti con sepsi presentano batteriemia, la maggior parte dei pazienti con batteriemia non soddisfa i criteri per la sepsi

Prevenzione

La prevenzione delle infezioni comprende:

- vaccinazioni
- alimentazione adeguata
- condizioni di vita salubri (es. accesso ad acqua potabile e servizi igienico-sanitari)

Impedire che l'infezione evolva in sepsi dipende da:

- diagnosi tempestiva
- adeguato trattamento dell'infezione sottostante

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Solitamente, segni e sintomi aspecifici
- Ipotermia (<35,5 °C) o febbre (>38,0 ºC), rientramento toracico grave, tachicardia, scarsa alimentazione, movimenti spontanei ridotti, ipotensione e vomito
- Più raramente, irritabilità, diarrea, distensione addominale, convulsioni

Test microbiologici

- I test diagnostici differiscono a seconda della sospetta fonte di infezione
- Effettuare i test preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico; i test non devono provocare ritardi importanti nell'inizio del trattamento antibiotico
- I test per sospetta sepsi in bambini piccoli comprendono di solito emocoltura, urinocoltura e coltura del liquido cerebrospinale (LCS)

Altri test di laboratorio

Per identificare un'infezione batterica:

- conta leucocitaria
- proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Per identificare una disfunzione d'organo:

- emocromo completo incl. piastrine
- bilirubina
- emogasanalisi
- azoto ureico ematico
- creatinina
- elettroliti
- glucosio
- lattato nel sangue intero

Imaging

Basato sul sito primario di infezione sospetto

BAMBINI

Sepsi nei neonati

Agenti patogeni più frequentemente identificati nelle emocolture di neonati con sepsi

- La sepsi può avere origine a partire da qualsiasi tipo di infezione in qualsiasi apparato; è causata soprattutto da batteri
- Le infezioni nosocomiali presentano un rischio più elevato di essere provocate da organismi multiresistenti
- La sepsi connessa con la malaria e le febbri emorragiche virali deve sempre essere considerata in contesti endemici
- Considerare la sepsi connessa con virus respiratori

	Paesi a reddito medio e basso	Paesi a reddito alto
Acquisita in comunità	• *Escherichia coli** • *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) • *Klebsiella* spp.* Più raramente: • *Acinetobacter* spp.* • *Streptococcus agalactiae* • *Streptococcus pyogenes* • *Streptococcus pneumoniae*	• *Escherichia coli** • *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) • *Streptococcus agalactiae*
Nosocomiale	• *Klebsiella* spp.* • *Escherichia coli** • *Acinetobacter* spp.* • *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) • Altri batteri Gram-negativi* • *Enterococcus* spp.	• *Escherichia coli** • *Klebsiella* spp.* • *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) • Altri batteri Gram-negativi* • *Enterococcus* spp.

**compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi*

BAMBINI

Sepsi nei neonati

Trattamento

Considerazioni cliniche

- Iniziare quanto prima il trattamento antibiotico per via endovenosa se si sospetta sepsi; i risultati del test non devono ritardare l'inizio del trattamento
- Scegliere il trattamento empirico secondo il sito di infezione e gli agenti patogeni più probabili, la prevalenza locale della resistenza agli antibiotici, le comorbidità e il rischio di infezione con organismi multiresistenti; se sono noti sensibilità e agenti patogeni, rivedere e adattare il trattamento antibiotico

Importante:
- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

- **7 giorni**
- **14 giorni** in caso di meningite

La durata può variare a seconda della condizione sottostante che provoca la sepsi

Profilassi antibiotica

- Considerare la somministrazione di ampicillina E gentamicina per 2 giorni in caso di fattori di rischio significativi per l'infezione come segue:
  - rottura delle membrane > 18 ore prima del parto
  - madre con febbre > 38 ºC prima del parto o durante il travaglio
  - liquido amniotico maleodorante o purulento

Ricovero in ospedale non possibile

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Amoxicillina 50 mg/kg/dose q12h **ORALE**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Gentamicina 5 mg/kg/dose q24h **IM**

Ricovero in ospedale possibile

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS Ampicillina 50 mg/kg/dose **EV**
- ≤1sett. di vita: q12h
- >1sett. di vita: q8h

OPPURE

ACCESS Benzilpenicillina 30 mg/kg/dose (50 000 UI/kg/dose) q8h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Gentamicia 5 mg/kg/dose q24h **EV**

Seconda scelta

WATCH Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 25-50 mg/kg/dose q12h **EV**

Cloxacillina è un'utile opzione di seconda scelta quando si sospetta infezione causata da S. aureus (in setting di comunità con un'elevata prevalenza di MRSA, considerare invece vancomicina).
Se cloxacillina non è disponibile, può essere utilizzata qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Amikacina 15 mg/kg/dose q24h **EV**

Amikacina sarebbe utilizzata principalmente come trattamento per le infezioni causate da batteri Gram-negativi e quando si sospettano batteri resistenti agli antibiotici

In contesti con elevata prevalenza della resistenza, in particolare per presunte infezioni associate all'assistenza sanitaria, deve essere preso in considerazione anche un antibiotico ad ampio spettro con attività contro batteri Gram-negativi (ad esempio, piperacillina+tazobactam)

Fisiopatologia

La sepsi è una condizione acuta pericolosa per la vita, caratterizzata da disfunzione d'organo dovuta a una risposta disregolata all'infezione e all'effetto diretto dell'agente patogeno *(268)*.

Alla manifestazione clinica e alla gravità della sepsi contribuiscono una serie di fattori combinati. La gravità della sepsi dipende dalla quantità e dalla virulenza dell'agente patogeno combinati con lo stato immunitario del paziente, ad esempio, immaturità o disfunzione immunologica nei neonati pretermine, malnutrizione grave e infezione da HIV. Inoltre, i tempi di esposizione all'agente patogeno svolgono un ruolo importante nei neonati. In questa fascia di età, la sepsi ad esordio precoce è solitamente associata a infezioni in utero (ad esempio corioamnionite) o infezioni provocate da agenti patogeni che colonizzano il tratto genitale materno e che possono essere trasmessi durante il parto. La sepsi ad esordio tardivo è più comunemente associata all'acquisizione postnatale di patogeni comunitari o nosocomiali.

La sepsi nei neonati si manifesta clinicamente in maniera aspecifica e molti neonati con sospetta sepsi trattati con antibiotici non hanno né sepsi né alcuna infezione significativa. Questo deve essere preso in considerazione quando si sospetta sepsi per evitare la sovradiagnosi e il sovratrattamento.

Oltre l'età neonatale, la sepsi nei bambini può anche essere un'infezione batterica primaria del sangue (ad esempio sepsi meningococcica o pneumococcica), più comunemente acquisita in comunità. La sepsi nei bambini può anche essere il risultato di un'infezione sottostante in un particolare sito (ad esempio pielonefrite, infezione intra-addominale o meningite) o di un'infezione nosocomiale.

Epidemiologia

Si stima che nel 2015 siano morti circa 6 milioni di bambini di età inferiore a 5 anni, soprattutto nell'Africa subsahariana e nell'Asia meridionale *(122)*. I neonati rappresentano circa la metà dei decessi in questa fascia di età. Complessivamente, nel 2015 sono morti circa 2,7 milioni di neonati e, secondo le stime, circa 400 000 di questi decessi si sono verificati a causa di sepsi o meningite; i bambini di età inferiore a 5 anni morti per sepsi o meningite sono stati, invece, 517 000. La sepsi è la terza causa principale di morte nei neonati dopo la prematurità e l'asfissia alla nascita, entrambe associate a infezioni della madre come la corioamnionite *(122)*. Il parto prematuro (< 37 settimane di gestazione) e il basso peso alla nascita sono i principali fattori di rischio per la sepsi neonatale e sono associati a una maggiore mortalità. Nella sepsi ad esordio precoce, ulteriori fattori di rischio sono le infezioni intraamniotiche (corioamnionite), la rottura prolungata delle membrane (> 18 ore) e la colonizzazione rettovaginale della madre con patogeni specifici, come gli streptococchi del gruppo B (*Streptococcus agalactiae*). I neonati con malattie sottostanti come malformazioni congenite, quelli sottoposti a procedure invasive, quelli con cateteri centrali o periferici, quelli sottoposti a procedure chirurgiche o quelli con prolungate degenze in ospedale sono anche maggiormente a rischio di sepsi.

Agenti patogeni più probabili

La sepsi può essere provocata da una varietà di agenti patogeni tra cui funghi e virus, anche la causa più comune sono i batteri *(268)*. Gli agenti patogeni responsabili possono differire in base all'età del bambino, alla presenza o all'assenza di comorbidità sottostanti e al tipo di comorbidità, oltre all'area geografica (per esempio, bambini che vivono in paesi ad alto reddito rispetto a bambini che vivono in paesi a basso e medio reddito). Gli agenti patogeni più frequentemente associati alla sepsi nei neonati fino a 28 giorni sono mostrati nella Tabella 25.2. Gli agenti patogeni più frequentemente associati alla sepsi nei bambini oltre l'età neonatale sono mostrati nella Tabella 25.3.

Tabella 25.2 - Batteri più frequentemente identificati nelle emocolture dei neonati fino a 28 giorni con sepsi (cfr. anche il Box 25.3 sulla batteriemia)

Paese	Infezione acquisita in comunità	Infezione nosocomiale
Reddito basso e medio	**Più comune** *Escherichia coli* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL) *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) *Klebsiella* spp. (compresi ceppi multiresistenti) *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B) **Più raramente** *Acinetobacter* spp. (compresi ceppi multiresistenti) *Staphylococcus* spp. (diverso da *Staphylococcus aureus*) *Listeria monocytogenes* *Haemophilus influenzae* Batteri gram-negativi diversi da *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Acinetobacter* spp. *Enterococcus* spp. *Salmonella* non tifoide invasiva *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A) *Streptococcus pneumoniae*	*Klebsiella* spp. *Escherichia coli* *Acinetobacter* spp. (compresi ceppi multiresistenti) *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) Batteri gram-negativi diversi da *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. e *Acinetobacter* spp. *Enterococcus* spp.
Alto reddito	**Più comune** *Escherichia coli* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL) *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B) **Più raramente** *Staphylococcus* spp. (diverso da *Staphylococcus aureus*) *Listeria monocytogenes* *Haemophilus influenzae*	*Escherichia coli* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL) *Klebsiella* spp. (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) Batteri gram-negativi diversi da *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. *Enterococcus* spp.

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente
Nota: come indicato nel paragrafo sulle definizioni, la distinzione tra sepsi neonatale acquisita in comunità e in ospedale è solitamente utilizzata in contesti a basso e medio reddito, ma la sepsi neonatale può anche essere classificata come ad esordio precoce o tardivo in base al momento di insorgenza (contando i giorni dopo il parto). Lo scopo di entrambe le classificazioni è quello di contribuire a identificare gli agenti patogeni responsabili più probabili, sebbene possa esistere una sovrapposizione in alcuni contesti. Ad esempio, in alcuni paesi *Acinetobacter* spp. è associato a sepsi ad esordio precoce.
Le infezioni nosocomiali presentano un rischio più elevato di essere causate da organismi multiresistenti.
Nella tabella sono elencati solo i batteri. Altri agenti patogeni da considerare sono i virus (soprattutto virus herpes simplex ed enterovirus) e i funghi (soprattutto *Candida* spp.).

Tabella 25.3 - Batteri più frequentemente identificati nelle emocolture di bambini di età superiore a 28 giorni con sepsi (cfr. anche il Box 25.3 sulla batteriemia)

Paese	Infezione acquisita in comunità	Infezione nosocomiale
Reddito basso e medio	Batteri gram-negativi (soprattutto *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) Salmonella *Typhi* e *Paratyphi* (che causa febbre tifoide) Salmonella non tifoide invasiva (principalmente nell'Africa sub-sahariana nei bambini < 5 anni con malaria recente/acuta da *Plasmodium falciparum*, anemia, malnutrizione o HIV) *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A) *Staphylococcus aureus* *Neisseria meningitidis* *Haemophilus influenzae* tipo b	*Klebsiella* spp. (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Escherichia coli* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) Batteri gram-negativi diversi da *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Enterococcus* spp.
Alto reddito	*Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A) *Staphylococcus aureus* *Neisseria meningitidis* Batteri gram-negativi (soprattutto *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi)	*Klebsiella* spp. *Escherichia coli* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) Batteri gram-negativi diversi da *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp. (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Enterococcus* spp.

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.
Note: esiste un rischio elevato che le infezioni nosocomiali siano provocate da organismi multiresistenti.
Nella tabella sono elencati solo i batteri. Altri agenti patogeni da considerare sono i virus (soprattutto virus herpes simplex ed enterovirus) e i funghi (soprattutto *Candida* spp.).

Manifestazione clinica

La manifestazione clinica può variare a seconda dell'età del bambino, ma di solito segni e sintomi sono aspecifici. In generale, per identificare l'infezione clinica sottostante, è utile la conoscenza dei modelli locali di infezione. Nei paesi in cui sono endemiche, deve essere presa in considerazione anche la spesi correlata a dengue e malaria *(269)*.

I neonati con sepsi presentano di solito una combinazione di ipertermia o ipotermia (temperatura > 38,0 °C o < 35,5 °C), rientramento toracico grave, tachicardia, scarsa alimentazione, movimenti spontanei ridotti, ipotensione e vomito. Più raramente possono essere presenti irritabilità, diarrea, distensione addominale e/o crisi convulsive. La respirazione veloce da sola non è un segno fortemente predittivo di sepsi.

Nei bambini oltre l'età neonatale, i segni e sintomi più frequenti comprendono febbre (> 38,0 °C), sintomi respiratori, tachicardia, stato mentale alterato acuto, ipotensione e vomito.

La presenza di eventuali segni di pericolo di malattia (Box 25.4) richiede una tempestiva valutazione anche con altri specialisti.

Box 25.4 - Segni di pericolo di malattia nei neonati e nella prima infanzia

WHO recommendations in newborn health, 2017 (261)

- smettere di alimentarsi adeguatamente
- storia di convulsioni
- respirazione veloce
- rientramento toracico grave
- nessun movimento spontaneo
- temperatura > 37,5 °C o < 35,5 °C
- ittero nelle prime 24 ore di vita o palmi delle mani e piante dei piedi gialli a qualsiasi età

WHO pocket book of hospital care for children, 2013 (31)

- non alimentarsi adeguatamente
- convulsioni
- sonnolenza o incoscienza
- movimento solo quando stimolato o nessun movimento
- respirazione veloce (60 atti respiratori/minuto)
- grugniti
- rientramento toracico grave
- temperatura elevata > 38,0 °C
- ipotermia < 35,5 °C
- cianosi centrale

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

I test microbiologici contribuiscono a formulare una diagnosi definitiva di sepsi e a identificare l'agente patogeno responsabile e l'infezione sottostante. L'isolamento di un agente patogeno da un sito del corpo normalmente sterile (ad esempio sangue, liquido cerebrospinale) che è compatibile con i segni e i sintomi clinici di solito conferma la diagnosi. Uno screening per la sepsi nei bambini piccoli dovrebbe comprendere normalmente emocoltura, urinocoltura e coltura del liquido cerebrospinale; può essere presa in considerazione una radiografia toracica.

I test diagnostici devono essere orientati dal sospetto sito primario di infezione e saranno diversi per infezione polmonare, meningite o sepsi di origine sconosciuta. Si prega anche di fare riferimento ai capitoli specifici dell'AWaRe book basati sulla sospetta infezione sottostante.

I test da considerare quando si sospetta sepsi di origine batterica sono elencati nella Tabella 25.4. Questi test devono essere effettuati preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico, ma il trattamento non deve essere ritardato se il bambino è grave.

Tabella 25.4 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta sepsi a seconda della fonte più probabile di infezione come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Sospetta infezione sottostante[a]	Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Tutti i casi di sospetta sepsi	Emocoltura e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Infezione delle vie urinarie	Urinocoltura e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

Meningite	Liquido cerebrospinale: colorazione di Gram, coltura batterica[b] e test di sensibilità agli antimicrobici	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Malattia diarroica, febbre tifoide[c]	Coprocultura e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare le specie batteriche ai fini della selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Ascesso (ad esempio nell'ambito di infezioni intra-addominali, infezioni della cute e dei tessuti molli e infezioni dentali)	Coltura e test di sensibilità antimicrobica di ascessi e/o fluidi che possono essere drenati	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Si possono considerare test aggiuntivi in contesti endemici o dopo un viaggio in paesi endemici (ad esempio malaria, virus che causano febbri emorragiche virali).
[b] Anche se la coltura del liquido cerebrospinale viene effettuata raramente, si tratta di un test molto importante da eseguire.
[c] Se si sospetta febbre tifoide, le coprocolture hanno una bassa sensibilità e non sono utili nella fase iniziale (prima settimana) della malattia quando il test risulta spesso negativo.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi per determinare la probabilità di un'infezione batterica sottostante (Tabella 25.5) e la presenza e la gravità della disfunzione d'organo acuta (Tabella 25.6). Entrambe le tabelle comprendono test che possono essere presi in considerazione sulla base della disponibilità del laboratorio locale e dei protocolli locali.

Tabella 25.5 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare in caso di sospetta sepsi per identificare un'infezione batterica come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici e anche strutture di assistenza primaria
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (ad es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina[a]	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo in strutture sanitarie di assistenza terziaria e di livello più elevato

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] La procalcitonina non è ampiamente disponibile e presenta solo un moderato grado di accuratezza per la diagnosi di sepsi nei neonati con sospetta sepsi al cut-off di 2,0–2,5 ng/mL. Possono essere necessari cut-off diversi nei neonati con sepsi ad esordio precoce rispetto a sepsi ad esordio tardivo *(270)*. La procalcitonina può dimostrare una maggiore sensibilità e specificità rispetto alla proteina C-reattiva *(271)*. Una combinazione di entrambi i test può migliorare l'accuratezza della diagnosi di sepsi neonatale *(272)*.

Tabella 25.6 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare in caso di sospetta sepsi per identificare una disfunzione d'organo come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Bilirubina	Rilevare o monitorare malattie del fegato, disturbi dei dotti biliari e distruzione dei globuli rossi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emogasanalisi	Valutare la funzionalità polmonare, i disturbi metabolici o renali e monitorare l'ossigenoterapia	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Azoto ureico ematico	Valutare la funzionalità renale	Strutture sanitarie con laboratori clinici

Creatinina	Monitorare la funzionalità renale per la gestione delle infezioni gravi (sepsi) e regolare il regime antimicrobico	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Elettroliti	Monitorare l'equilibrio dei fluidi, degli elettroliti e dell'acido-base	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Glucosio	Diagnosticare iperglicemia e ipoglicemia	Strutture sanitarie con laboratori clinici e anche strutture di assistenza primaria
Conta delle piastrine	Diagnosticare trombocitopenia o trombocitosi Marcatore per gestire le infezioni gravi associate alla sepsi (ad esempio, febbre emorragica virale, meningococcemia)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Lattato nel sangue intero	Valutare l'acidosi metabolica	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Indagini mirate di microbiologia clinica in neonati e bambini con sepsi confermata, tra cui manifestazione clinica e focolaio infettivo, malattia sottostante, agente isolato all'emocoltura e fenotipo di resistenza, trattamento antibiotico ed esito clinico, possono essere utili a livello locale e nazionale per orientare le linee guida empiriche.

Imaging

Se disponibile, l'imaging deve essere orientato dal sito primario di infezione sospetto come nel caso del campionamento microbiologico. Si prega anche di fare riferimento ai capitoli specifici dell'AWaRe book basati sulla sospetta infezione sottostante. In caso di sospetta sepsi e in presenza di sofferenza respiratoria, è indicata una radiografia del torace per confermare un'infezione delle vie aeree inferiori in quanto potrebbe non essere sempre clinicamente evidente.

Se si sospetta una fonte di infezione a livello addominale, si può prendere in considerazione un'ecografia addominale. In alternativa e se disponibile, può essere presa in considerazione anche una TC dell'addome. Tuttavia, soprattutto nei bambini piccoli è sempre opportuno limitare l'esposizione alle radiazioni. In caso di sospetta sepsi causata da un'infezione delle vie urinarie, potrebbe essere preso in considerazione l'imaging iniziale (ad esempio ecografia) del tratto urinario o durante il follow-up, se si sospetta un'ostruzione.

Trattamento antibiotico

In caso di sospetta sepsi, il trattamento antibiotico deve essere iniziato prima possibile. La possibilità di effettuare test di laboratorio e test microbiologici e l'attesa dei risultati non devono ritardare la somministrazione della prima dose di trattamento antibiotico.

Anche se la presenza di fattori di rischio perinatale (prematurità, rottura prolungata delle membrane) spesso porta a una terapia empirica precoce a base di antibiotici nei bambini, esistono evidenze a supporto del fatto che tali fattori di rischio da soli non predicono in modo affidabile la sepsi neonatale. Pertanto, il trattamento antibiotico deve essere generalmente iniziato nei neonati sulla base di una combinazione di segni clinici e di laboratorio. Nei neonati con fattori di rischio significativi per l'infezione (ad esempio, rottura delle membrane > 18 ore prima del parto, madre con febbre > 38,0 °C prima del parto o durante il travaglio, oppure liquido amniotico maleodorante o purulento),

deve essere somministrata una profilassi antibiotica (ampicillina e gentamicina) solo per 2 giorni. Il neonato deve essere riesaminato dopo 2 giorni e il trattamento proseguito solo se vi sono segni di sepsi o con emocoltura positiva *(261)*.

Il trattamento empirico (cfr. Tabella 25.7) deve sempre essere diretto contro gli agenti patogeni responsabili più probabili, vale a dire:

- nei neonati: batteri Gram-negativi, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* di gruppo B;
- nei bambini oltre l'età neonatale: batteri Gram-negativi, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Neisseria meningitidis*.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (noto anche come *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura se viene isolato un agente patogeno (trattamento mirato). Quando non viene identificato alcun organismo, il trattamento antibiotico deve essere guidato dai risultati di laboratorio disponibili e dalla risposta clinica. La semplificazione dei regimi antibiotici empirici per i neonati a basso rischio, utilizzando due dosi di gentamicina parenterale associata ad amoxicillina orale, è in fase di attuazione nei contesti di assistenza sanitaria di base.

Nelle aree in cui la malaria è endemica, in un bambino con shock o malattia grave e vigilanza ridotta, è spesso difficile distinguere tra la malaria grave da *Plasmodium falciparum* e l'infezione batterica invasiva (spesso causata da *Salmonella* non tifoide invasiva) e le co-infezioni non sono rare. In tutti questi casi, deve essere immediatamente avviato un trattamento antibiotico ad ampio spettro per via parenterale empirico, insieme al trattamento antimalarico *(273)*.

Tabella 25.7 - Trattamento antibiotico empirico per sepsi comunitaria di origine batterica nei neonati e nei bambini

Nota
Alla data di pubblicazione dell'AWaRe book è in corso un aggiornamento delle linee guida dell'OMS per il trattamento della sepsi neonatale. Controllare regolarmente il sito dell'OMS per informazioni su questo argomento.

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

	Ricovero in ospedale possibile	Ricovero in ospedale non possibile *(262)*	Durata totale del trattamento
Prima scelta[a]	**Ampicillina** (EV): 50 mg/kg/dose: • ogni 12 ore (prima settimana di vita) • ogni 8 ore (> prima settimana di vita) **E Gentamicina** (EV): • neonati: 5 mg/kg/dose una volta al giorno • bambini: 7,5 mg/kg/dose una volta al giorno **OPPURE** **Benzilpenicillina** (EV): 50 000 UI/kg/dose (30 mg/kg/dose) ogni 8 ore **E Gentamicina** (EV): • neonati: 5 mg/kg/dose una volta al giorno • bambini: 7,5 mg/kg/dose una volta al giorno	**Amoxicillina** (orale): 50 mg/kg/dose • ogni 12 ore (neonati 0-2 mesi) • ogni 8 ore (> 2 mesi) **E Gentamicina** (IM): • neonati: 5 mg/kg/dose una volta al giorno • bambini: 7,5 mg/kg/dose una volta al giorno	7 giorni (14 giorni in caso di meningite)
Seconda scelta[b]	**Cefotaxima**[b] (EV): 50 mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone**[b,c] (EV): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **OPPURE** **Cloxacillina**[d,e] (EV): • Neonati: 25–50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 25 mg/kg/dose ogni 6 ore **E** **Amikacina**[f] (EV): 15 mg/kg/dose una volta al giorno	Nella EML e nella EMLc non è indicata alcuna opzione specifica come opzione di seconda scelta quando il ricovero in ospedale non è possibile	7 giorni

EML: Elenco dei medicinali essenziali; EMLc: Elenco dei medicinali essenziali per i bambini; IM: per via intramuscolare; UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Per proteggere contro *Listeria monocytogenes* e batteri Gram-negativi.
[b] In contesti con elevata resistenza, in particolare per presunte infezioni associate all'assistenza sanitaria, deve essere preso in considerazione anche un antibiotico ad ampio spettro con attività contro i batteri Gram-negativi (ad esempio, piperacillina+tazobactam). Si noti che il trattamento empirico con cefalosporine di terza generazione (ceftriaxone/cefotaxima) può essere più appropriato in contesti in cui *Salmonella* non tifoide invasiva è una delle principali cause di infezione del sangue. La ragione è che (i) > 85% di *Salmonella* non tifoide è multiresistente, anche all'ampicillina, e (ii) gli amminoglicosidi hanno un'efficacia clinica ridotta nelle infezioni da *Salmonella* non tifoide invasiva.
[c] Ceftriaxone non deve essere usato nei neonati con iperbilirubinemia e non deve essere somministrato con calcio. Limitazioni in base all'età: usare solo nei neonati di età gestazionale corretta > 41 settimane.
[d] Cloxacillina è un'utile opzione di seconda scelta quando si sospetta un'infezione causata da *Staphylococcus aureus*; la presenza di pustole cutanee estese, ascesso o onfalite (infezione dell'ombelico e/o dei tessuti circostanti) può suggerire un'infezione da stafilococco. Si noti che nei setting comunitari con elevata prevalenza di MRSA, deve essere considerata la vancomicina al posto della cloxacillina.
[e] Se la cloxacillina non è disponibile, può essere usata qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV.
[f] Gentamicina può essere utilizzata quando amikacina non è disponibile. Amikacina (o gentamicina) dovrebbe essere utilizzata principalmente come trattamento per le infezioni causate da batteri Gram-negativi e quando si sospettano batteri resistenti agli antibiotici.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

I tassi di sepsi possono essere ridotti prevenendo l'infezione e la progressione dell'infezione a sepsi. Le infezioni comunitarie possono essere prevenute con buona igiene, acqua potabile e servizi igienico-sanitari, preparazione sicura del cibo, una buona alimentazione e vaccinazioni (Tabella 25.8). Per prevenire la sepsi neonatale, sono essenziali pratiche di prevenzione e controllo delle infezioni nelle unità neonatali ospedaliere e nelle sale per il travaglio). I principali modi per prevenire la progressione delle infezioni a sepsi comprendono cure mediche tempestive e adeguate, compreso un adeguato trattamento antibiotico dell'infezione sottostante.

Tabella 25.8 - Vaccinazioni da considerare per prevenire alcune infezioni

Vaccinazione[a]	Popolazione in cui il vaccino deve essere preso in considerazione
Vaccinazione *Haemophilus influenzae* tipo b *(36)*	Tutti i bambini devono essere vaccinati con vaccini coniugati *Haemophilus influenzae* tipo b.
Vaccinazione anti-meningococcica *(36,236)*	Paesi con incidenza elevata (> 10 casi per 100 000 abitanti/anno) o intermedia (2-10 casi per 100 000 abitanti/anno) di malattia meningococcica o con epidemie frequenti: tutti i soggetti di età compresa tra 1 e 29 anni (comprese le donne in gravidanza) devono essere vaccinati con il vaccino meningococcico A coniugato. Paesi con bassa incidenza di malattia meningococcica (< 2 casi per 100 000 abitanti/anno): la vaccinazione è raccomandata solo per determinati gruppi ad alto rischio come bambini e giovani adulti o soggetti con immunodeficienza. La scelta del vaccino raccomandato dipende dalla prevalenza locale dei sierogruppi meningococcici.
Vaccinazione anti-pneumococcica *(35)*	Tutti i bambini devono essere vaccinati con vaccini pneumococcici coniugati.
Vaccinazione contro *Salmonella* Typhi *(154)*	I soggetti che vivono in paesi in cui la febbre tifoide o la *Salmonella* Typhi resistente agli antibiotici hanno un impatto elevato, devono essere vaccinati con vaccini tifoidei coniugati; la vaccinazione deve essere offerta anche in caso di epidemie.

[a] Riferimenti a due documenti di sintesi dell'OMS che mostrano evidenze a supporto della vaccinazione.

26. Meningite batterica

Messaggi chiave

- La meningite batterica è un'infezione grave potenzialmente pericolosa per la vita.
- Data la gravità di questa condizione, la meningite è sempre considerata di origine batterica fino a prova contraria.
- La prima dose di antibiotico non deve mai essere somministrata in ritardo (preferibilmente entro 1 ora dal momento in cui il paziente si presenta per essere curato) e la puntura lombare e/o l'imaging non devono ritardare l'inizio del trattamento.
- I tipi di agenti patogeni responsabili variano a seconda dell'età e dello stato immunitario del paziente.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Defeating meningitis by 2030: a global road map *(274)*.
- Meningitis - health topic *(275)*.
- Managing meningitis epidemics in Africa: a quick reference guide for health authorities and health-care workers *(257)*.
- Meningococcal vaccines: WHO position paper - November 2011 *(276)*.
- Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, February 2015 *(236)*.
- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper -February 2019 *(35)*.
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper - July 2013: Introduction *(36)*.
- WHO recommendations for routine immunization - summary tables *(277)*.

Definizione

La meningite è un'infiammazione acuta delle meningi, le membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale. Può essere di origine infettiva o non infettiva (ad esempio, associata a malattie autoimmuni) e può essere associata ad elevata morbilità e mortalità, anche se trattata tempestivamente.

ADULTI

Meningite batterica

Pagina 1 di 2

Definizione

- Infiammazione acuta delle meningi, membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale
- La causa può essere di origine infettiva o non infettiva (ad esempio, associata a malattie autoimmuni)

Agenti patogeni più comuni

Pazienti non immunocompromessi
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*

Pazienti immunocompromessi o di età >50 anni
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Listeria monocytogenes* (considerare anche nelle donne in gravidanza)

Da considerare in situazioni specifiche:
- infezioni virali (soprattutto enterovirus, *Herpesviridae* e arbovirus)
- *Mycobacterium tuberculosis* (soprattutto in contesti endemici e/o in pazienti affetti da HIV)
- meningite criptococcica e toxoplasmosi cerebrale in pazienti gravemente immunocompromessi (HIV)
- malaria cerebrale (nei pazienti che vivono o si recano in contesti endemici)
- *Staphylococcus aureus* o batteri Gram-negativi, compresi ceppi multiresistenti dopo interventi neurochirurgici o (nel caso dei batteri Gram-negativi) nell'ambito della sindrome da iperinfezione da *Strongyilodes*

Prevenzione

- Vaccinazione contro la malattia meningococcica, pneumococcica e da *Haemophilus influenzae* tipo b
- Profilassi antibiotica post-esposizione con ciprofloxacina o ceftriaxone per i contatti stretti (solo per la meningite meningococcica)
- https://www.who.int/health-topics/meningitis#tab=tab_3

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Insorgenza acuta (<48 h) di:
  - febbre (> 38,0 °C) e/o
  - cefalea e/o confusione e/o
  - rigidità del collo
- Tutti e tre i segni e sintomi si manifestano soltanto nella metà circa dei pazienti, mentre il 95% dei pazienti adulti di solito ne presenta almeno due e l'assenza di tutti e tre i sintomi riduce significativamente la probabilità di meningite
- Può anche essere presente un'eruzione cutanea emorragica (specialmente in caso di infezione meningococcica)

Test microbiologici

Preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico:
- microscopia e coltura del liquido cerebrospinale (LCS)
- antigene criptococcico nel LCS e nel sangue (pazienti con HIV)
- emocolture
- ***Nota: se non è possibile procedere immediatamente a una puntura lombare, avviare il trattamento antibiotico dopo le emocolture. Il test non deve ritardare la somministrazione degli antibiotici***

Altri test di laboratorio

- Esame del liquido cerebrospinale (LCS) (conta dei leucociti e conta dei leucociti differenziali, proteina e glucosio)
- Emocromo completo
- Glucosio ematico
- Proteina C-reattiva e/o procalcitonina
- Lattato ematico

Risultati dell'esame del LCS indicativi di eziologia batterica:
- elevata pressione all'introduzione (intervallo di normalità: 80-200 mm H_2O oppure 8-20 cm H_2O)
- aspetto torbido
- elevato numero di globuli bianchi (spesso da diverse centinaia a diverse migliaia di globuli bianchi/mm^3 oppure da >0,1 a >1×10^9/L)
- percentuale elevata di neutrofili (>80%)
- elevate proteine (> 45 mg/dL oppure >0,45 g/L)
- glucosio basso (< 40 mg/dL oppure < 2,2 mmol/L)

Imaging

Considerare una TC del cranio prima di procedere alla puntura lombare nei pazienti con segni neurologici focali, ridotto livello di coscienza o coma oppure con anamnesi di malattia del sistema nervoso centrale o crisi convulsive recenti (< 1 settimana)

ADULTI

Meningite batterica

Trattamento

Considerazioni

Importante:

- A causa della gravità di questa condizione, tutti i casi sospetti di meningite devono essere trattati quanto prima come meningite batterica finché non sia stata esclusa tale fattispecie o non sia stata identificata chiaramente un'origine virale
- *Listeria* non è coperto da ceftriaxone o cefotaxima pertanto, se si sospetta *Listeria*, si deve usare ampicillina

- **Il passaggio al trattamento orale si basa su:**
  - età del paziente
  - condizione immunitaria del paziente
  - prevalenza locale degli isolati di *S. pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di terza generazione (raro, ma può verificarsi soprattutto in pazienti con esposizione prolungata o molteplice ad antibiotici β-lattamici nei tre mesi precedenti)
- Se viene isolato l'agente patogeno e se ne sono note le sensibilità, gli antibiotici devono essere rivisti e modificati di conseguenza

Uso di corticosteroidi

Desametasone 0,15 mg/kg q6h

- Raccomandato **solo in paesi ad alto reddito** (nessuna evidenza di beneficio in altri paesi)
- Somministrare con la prima dose di antibiotico per attenuare la risposta infiammatoria e ridurre il rischio di complicazioni neurologiche e morte
- Continuare solo in caso di *S. pneumoniae* confermato

Durata del trattamento antibiotico

Agente patogeno sconosciuto: **10 giorni**
Meningite pneumococcica confermata: **10-14 giorni**
Meningite meningococcica confermata: **5-7 giorni**
Meningite da *Listeria* confermata: **21 giorni**

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Considerare la seconda scelta solo quando le opzioni di prima scelta non sono disponibili

Prima scelta

WATCH — Cefotaxima 2 g q6h **EV**

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 2 g q12h **EV**

Aggiungere ampicillina (o amoxicillina EV) a ceftriaxone/cefotaxima se sono presenti fattori di rischio per Listeria monocytogenes (es. pazienti ≥ 50 anni, donne in gravidanza)

Seconda scelta

ACCESS — Amoxicillina 2 g q4h **EV**

OPPURE

ACCESS — Ampicillina 2 g q4h **EV**

OPPURE

ACCESS — Benzilpenicillina 4 milioni di UI (2,4 g) q4h **EV**

OPPURE

ACCESS — Cloramfenicolo 1 g q6h **EV**

Utilizzare cloramfenicolo solo se non sono disponibili altre opzioni a causa della tossicità

BAMBINI

Meningite batterica

Definizione

- Infiammazione acuta delle meningi, membrane che rivestono il cervello e il midollo spinale
- La causa uò essere di origine infettiva o non infettiva (ad esempio, associata a malattie autoimmuni)

Agenti patogeni più probabili

Neonati (0-1 mesi):
- *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B)
- *Escherichia coli*
- *Listeria monocytogenes*
- *Streptococcus pneumoniae*

Bambini/adolescenti:
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae* tipo b
- *Salmonella* non tifoide invasiva (HIV/malattia a cellule falciformi)
- *Salmonella* Typhi (raro)

Da considerare in situazioni specifiche:
- infezioni virali (soprattutto enterovirus, Herpesviridae e arbovirus) e origine non infettiva
- *Mycobacterium tuberculosis* (soprattutto in contesti endemici e/o in pazienti affetti da HIV)
- meningite criptococcica e toxoplasmosi cerebrale in pazienti gravemente immunocompromessi
- malaria cerebrale (nei pazienti che vivono o si recano in contesti endemici)
- *Staphylococcus aureus* o batteri Gram-negativi, compresi ceppi multiresistenti dopo interventi neurochirurgici

Prevenzione

- Vaccinazione contro la malattia meningococcica, pneumococcica e
da *Haemophilus influenzae* tipo b
- Profilassi antibiotica post-esposizione con ciprofloxacina o ceftriaxone per i contatti stretti (solo per la meningite meningococcica)
- https://www.who.int/health-topics/meningitis#tab=tab_3

Diagnosi

Manifestazione clinica

Neonati
- I sintomi sono di solito aspecifici; spesso è presente una combinazione di febbre, scarsa alimentazione, letargia, sonnolenza, vomito, irritabilità, crisi convulsive o fontanella rigonfia
- la rigidità del collo è molto rara

Bambini più grandi
- Insorgenza acuta (<48 h) di:
  - febbre (> 38,0 °C) e/o
  - cefalea e/o confusione e/o
  - rigidità del collo
- può anche essere presente un'eruzione cutanea emorragica (specialmente in caso di infezione meningococcica)

Test microbiologici

Preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico:
- microscopia e coltura del liquido cerebrospinale (LCS)
- antigene criptococcico nel LCS e nel sangue (pazienti con HIV)
- emocolture
- ***Nota: il test non deve ritardare la somministrazione degli antibiotici***

Altri test di laboratorio

- Esame del liquido cerebrospinale (LCS) (conta dei leucociti e conta dei leucociti differenziali, proteina e glucosio)

Risultati dell'esame del LCS indicativi di eziologia batterica:
- elevata pressione all'introduzione (intervallo di normalità: 80-200 mm H_2O oppure 8-20 cm H_2O)
- aspetto torbido
- elevato numero di globuli bianchi (spesso da diverse centinaia a diverse migliaia di globuli bianchi/mm^3)
- percentuale elevata di neutrofili (>80%)
- elevate proteine (> 45 mg/dL oppure >0,45 g/L)
- glucosio basso (< 40 mg/dL oppure < 2,2 mmol/L)
- rapporto tra liquido cerebrospinale e glucosio sierico ≤ 0,4

Imaging

Considerare una TC del cranio prima di procedere alla puntura lombare nei pazienti con segni neurologici focali, ridotto livello di coscienza o coma oppure con anamnesi di malattia del sistema nervoso centrale o crisi convulsive recenti (< 1 settimana)

BAMBINI

Meningite batterica

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante: a causa della gravità di questa condizione, tutti i casi sospetti di meningite devono essere trattati quanto prima come meningite batterica finché non sia stata esclusa tale fattispecie o non sia stata identificata chiaramente un'origine virale

- **Il passaggio al trattamento orale si basa su:**
  - età del paziente
  - condizione immunitaria del paziente
  - prevalenza locale degli isolati di *S. pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di terza generazione (raro, ma può verificarsi soprattutto in pazienti con esposizione prolungata o molteplice ad antibiotici β-lattamici nei tre mesi precedenti)
- Se viene isolato l'agente patogeno e se ne sono note le sensibilità, gli antibiotici devono essere rivisti e modificati di conseguenza

Neonati (< 1 mese)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS — Ampicillina **EV**
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q12h
- >1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q8h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS — Gentamicina **EV**
- 1a settimana di vita: 5 mg/kg q24h
- >1a settimana di vita: 7,5 mg/kg

OPPURE

WATCH — Cefotaxima **EV**
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q12h
- >1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q6h

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 100 mg/kg q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS — Gentamicina **EV**
- 1a settimana di vita: 5 mg/kg q24h
- >1a settimana di vita: 7,5 mg/kg

Seconda scelta

WATCH — Meropenem 40 mg/kg/dose q8h **EV**

Considerare solo se si sospettano organismi Gram-negativi resistenti

Uso di corticosteroidi

Desametasone 0,15 mg/kg q6h

- Raccomandato **solo in paesi ad alto reddito** (nessuna evidenza di beneficio in altri paesi)
- Somministrare con la prima dose di antibiotico per attenuare la risposta infiammatoria e ridurre il rischio di complicanze neurologiche e morte
- Continuare solo in caso di *S. pneumoniae* confermato
- Gli steroidi non sono raccomandati nella meningite neonatale

Durata del trattamento antibiotico

Agente patogeno sconosciuto: **10 giorni** nei bambini più grandi e **3 settimane** nei neonati
Meningite pneumococcica confermata: **10-14 giorni** Meningite meningococcica confermata: **5-7 giorni** Meningite da *Listeria* confermata: **21 giorni**

Bambini

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato
Considerare le opzioni di seconda scelta solo se le opzioni di prima scelta non sono disponibili

Prima scelta

WATCH — Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV**

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 100 mg/kg q24h **EV**

Seconda scelta

ACCESS — Amoxicillina 40-50 mg/kg/dose q12h **EV**

OPPURE

ACCESS — Ampicillina 50 mg/kg/dose q8h **EV**

OPPURE

ACCESS — Benzilpenicillina 60 mg (100 000 UI)/kg/dose q6h **EV**

OPPURE

ACCESS — Cloramfenicolo 25 mg/kg/dose q6h **EV**

Utilizzare cloramfenicolo solo se non sono disponibili altre opzioni a causa della tossicità

Fisiopatologia

Gli agenti patogeni che causano la meningite possono colonizzare le vie aeree superiori e da lì invadere il flusso sanguigno e avere accesso al sistema nervoso centrale, attraverso il plesso coroideo ventricolare, o alle meningi tramite diffusione locale. Poiché il sistema nervoso centrale non possiede difese immunitarie efficaci, gli organismi possono moltiplicarsi rapidamente, causare lesioni tissutali dirette alle meningi e produrre una risposta infiammatoria che contribuisce ai sintomi neurologici.

Epidemiologia

La meningite è diffusa in tutto il mondo e può colpire persone di tutte le età, anche se esistono alcune differenze tra le regioni geografiche. La mortalità è più elevata nei bambini di età inferiore a 5 anni. I focolai di meningite meningococcica che si verificano principalmente durante le stagioni più fredde e più asciutte rappresentano una minaccia grave, soprattutto nella cosiddetta "cintura della meningite", una zona dell'Africa subsahariana che si estende dal Senegal (ovest) all'Etiopia (est). Sebbene i decessi per meningite siano diminuiti complessivamente di circa il 20% tra il 1990 e il 2016 (da 403 000 decessi stimati a circa 318 000 all'anno), l'impatto della meningite batterica è ancora elevato, soprattutto nei paesi a basso e medio reddito, nonostante l'aumento dei programmi di immunizzazione *(278)*. Secondo i dati dello studio *Global Burden of Disease*, nel 2017 si sono registrati circa 5 milioni di nuovi casi di meningite (considerando la combinazione di tutte le età ed entrambi i sessi) *(44)*; quasi la metà di origine virale (2,4 milioni di casi). Nello stesso anno, il numero di nuovi casi di meningite pneumococcica acuta (circa 440 000) e meningite meningococcica acuta (circa 400 000) era simile, mentre i casi dovuti a *Haemophilus influenzae* sono stati circa 262 000 *(44)*.

La meningite tubercolare è più comune nei paesi con un'alta prevalenza di tubercolosi, specialmente tra i pazienti con HIV. Nei paesi in cui la tubercolosi è endemica, i bambini e i giovani adulti sono a maggior rischio di contrarre una meningite tubercolare (diffusione dell'infezione primaria dai polmoni al sistema nervoso centrale), mentre nei paesi con una bassa prevalenza di tubercolosi, sono a maggior rischio gli adulti (riattivazione di un'infezione da tubercolosi latente) *(279)*.

L'incidenza e la mortalità della meningite sono più elevate nei paesi con risorse limitate. Nel 2016, > 90% dei nuovi casi di meningite e > 80% dei decessi (circa 270 000 decessi) si sono verificati in paesi con un indice socio-economico medio-basso, come definito dal gruppo di studio *Global Burden of Disease (278)*. Nel 2016, la mortalità più alta è stata registrata nelle regioni dell'Africa subsahariana centrale e occidentale (circa 110 000 morti). Tuttavia, dei 10 paesi con il più alto numero assoluto di decessi per meningite nel 2016, quattro erano situati al di fuori della cintura della meningite (Afghanistan, Cina, India e Pakistan). Circa il 7% dei nuovi casi di meningite e il 4% dei decessi nel 2016 si sono verificati in paesi con un indice socio-economico alto o medio-alto *(278)*.

Agenti patogeni più probabili

La meningite virale (di solito benigna e principalmente causata da enterovirus e arbovirus) e da cause non infettive (ad esempio, malattie autoimmuni o neoplastiche o come effetto secondario di alcuni farmaci) possono presentare segni e sintomi simili a quelli della meningite batterica. Pertanto, è importante considerare queste cause nella diagnosi differenziale. I batteri più frequentemente implicati (al di là dell'età neonatale) sono *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* (sierotipo b e ceppi non tipizzabili). I batteri responsabili più probabili possono differire tra le fasce di età (ad esempio, la meningite da *Haemophilus influenzae* colpisce principalmente i bambini) e nei pazienti con deficit del sistema immunitario (ad esempio, aumento del rischio di *Listeria monocytogenes*, aumento del rischio di meningite causata da batteri incapsulati come *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* in pazienti con asplenia o iposplenia) (Tabella 26.1).

La meningite tubercolare deve essere presa in considerazione anche nella diagnosi differenziale nei pazienti che vivono in aree o provengono da aree in cui la tubercolosi è endemica, soprattutto se l'insorgenza della malattia non è acuta.

Nei pazienti con immunosoppressione grave (ad esempio con malattia da HIV avanzata) devono essere considerate la meningite criptococcica e la toxoplasmosi cerebrale, anche se la manifestazione clinica di queste due infezioni è di solito meno acuta della meningite batterica. Nei pazienti che vivono o si recano in aree in cui la malaria è endemica, si deve tenere conto anche della malaria cerebrale nella diagnosi differenziale. Sebbene la maggior parte dei casi di meningite sia di tipo comunitario, l'infezione può anche essere associata all'assistenza sanitaria (ad esempio, dopo interventi neurochirurgici e dopo puntura lombare). In tal caso, gli agenti patogeni più probabili sono *Staphylococcus aureus* o bacilli Gram-negativi aerobici, compresi ceppi multiresistenti. Per la prevenzione della meningite associata all'assistenza sanitaria, consultare le linee guida globali dell'OMS per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico *(280)*.

Tabella 26.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati alla meningite batterica (in ordine decrescente di frequenza)

Neonati (0-2 mesi)	Bambini e adolescenti	Adulti non immunocompromessi	Adulti immunocompromessi o tutti gli adulti > 50 anni	Altro
Streptococcus agalactiae (*Streptococcus* di gruppo B) *Escherichia coli* *Listeria monocytogenes* *Streptococcus pneumoniae*	*Streptococcus pneumoniae* *Neisseria meningitidis* *Haemophilus influenzae* tipo b e ceppi non tipizzabili *Mycobacterium tuberculosis*[a] *Salmonella* non tifoide invasiva[b] **Raro** *Salmonella* Typhi	*Streptococcus pneumoniae* *Neisseria meningitidis*	*Streptococcus pneumoniae* *Neisseria meningitidis* **Inoltre, considerare anche**: *Listeria monocytogenes*[c] *Mycobacterium tuberculosis*[a]	*Streptococcus suis*[d] *Mycobacterium tuberculosis*[a] (*Staphylococcus aureus* o batteri Gram-negativi[e] (compresi ceppi multiresistenti dopo interventi neurochirurgici) **Cause non batteriche di meningite** Infezioni virali (soprattutto enterovirus, *Herpesviridae* e arbovirus) Meningite criptococcica e toxoplasmosi cerebrale in pazienti gravemente immunocompromessi (ad esempio, con HIV) Malaria cerebrale (nei pazienti che vivono o si recano in contesti endemici)

HIV: virus dell'immunodeficienza umana.

[a] Principalmente in paesi in cui la tubercolosi è endemica e/o in pazienti positivi per l'HIV.

[b] Principalmente nell'Africa sub-sahariana nei bambini che affetti da HIV e/o malattia a cellule falciformi.

[c] Le donne in gravidanza sono anche a maggiore rischio di infezione da *Listeria monocytogenes*.

[d] Considerare in caso di esposizione ai suini.

[e] La meningite da batteri Gram-negativi può anche verificarsi come conseguenza della sindrome da iperinfezione da *Strongyloides*, che è una condizione rara ma fatale che può verificarsi in persone immunocompromesse con infezione da *Strongyloides stercoralis*.

Meningite causata da agenti patogeni resistenti agli antibiotici

Nella maggior parte dei paesi con un'elevata incidenza di meningite batterica, i dati relativi alla percentuale di isolati di *Streptococcus pneumoniae* resistenti a penicillina e cefalosporina di terza generazione e che provocano la meningite sono scarsi. Tuttavia, laddove disponibili, questi dati devono orientare il trattamento antibiotico empirico. Attualmente, a causa del potenziale rischio di resistenza alla penicillina negli isolati di *Streptococcus pneumoniae* e poiché la meningite è una malattia molto grave e potenzialmente fatale, si raccomanda il ricorso a una cefalosporina di terza generazione per il trattamento empirico. Isolati con resistenza intermedia o completa a ceftriaxone sono stati descritti raramente (soprattutto in pazienti con esposizioni prolungate o multiple ad antibiotici beta-lattamici nei 3 mesi precedenti) e alcuni esperti suggeriscono di aggiungere empiricamente vancomicina o rifampicina per via endovenosa per fornire un trattamento efficace per questi isolati. È stata segnalata anche meningite causata da batteri Gram-negativi multiresistenti.

Manifestazione clinica

Negli adulti si deve sospettare meningite in caso di insorgenza acuta (< 48 ore) di:

- febbre (> 38,0 °C) **E/O**
- cefalea e/o cambiamento dello stato mentale e/o confusione **E/O**
- rigidità del collo.

I fattori clinici da considerare nella diagnosi della meningite sono mostrati nel Box 26.1.

Box 26.1 - Considerazioni cliniche

- Tutti e tre i segni e sintomi classici (febbre, confusione e/o cefalea e rigidità del collo) sono presenti solo in circa la metà dei pazienti con meningite batterica.
- Tuttavia, il 95% dei pazienti adulti di solito ha almeno due di questi sintomi e l'assenza di tutti e tre riduce significativamente la probabilità di meningite *(281)*.

Può anche essere presente un'eruzione cutanea emorragica, specialmente nei casi di meningite provocata da *Neisseria meningitidis*, anche se tale eruzione cutanea non è specifica per l'infezione meningococcica. In particolare con *Streptococcus pneumoniae* spesso si osservano anche focolai di infezione al di là del sistema nervoso centrale, come otite media, sinusite, polmonite ed endocardite.

Poiché la meningite batterica è una malattia grave e le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche da sole non permettono sempre di distinguere in modo affidabile l'origine batterica da quella virale, tutti i casi gravi devono essere trattati come se fossero di origine batterica fino a prova contraria o fino a quando non sia chiaramente identificata una causa virale.

Per la diagnosi di meningite nei bambini e nei neonati, fare riferimento all'ultima edizione del WHO *Pocket book of hospital care for children (31)*. Nei neonati, la manifestazione clinica è meno tipica e i sintomi sono di solito non specifici. I neonati presentano spesso una combinazione di febbre, scarsa alimentazione, letargia, sonnolenza, vomito, irritabilità, crisi convulsive o una fontanella rigonfia. La rigidità del collo è molto rara.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Ove possibile, devono essere presi in considerazione alcuni test microbiologici (Tabella 26.2); i campioni devono essere ottenuti preferibilmente prima dell'inizio del trattamento antibiotico. Questi test servono a definire la diagnosi e identificare l'agente patogeno che sarà oggetto del trattamento.

Tabella 26.2 - Test microbiologici da considerare per la diagnosi di meningite come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Emocolture[a] e test di sensibilità antimicrobica	Rilevare le infezioni batteriche e fungine del sangue (sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia LCS (colorazione di Gram)	Valutare la morfologia microbica, il numero di globuli bianchi e rossi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Coltura LCS e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Test antigenico per criptococco (LCS, sangue)	Screening e diagnosi di meningite criptococcica in soggetti con malattia da HIV avanzata	Strutture sanitarie con laboratori clinici e anche strutture di assistenza primaria
DNA di *Mycobacterium tuberculosis* (LCS)	Diagnosticare la tubercolosi attiva e rilevare simultaneamente o successivamente la resistenza alla rifampicina	Strutture sanitarie con laboratori clinici

LCS: liquido cerebrospinale; EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; HIV: virus dell'immunodeficienza umana.
[a] Se il prelievo di sangue viene eseguito prima di iniziare il trattamento antibiotico, le emocolture risultano spesso positive nei casi di meningite batterica (fino al 75% dei casi) *(281,282)*.

Altri test

In presenza di segni e sintomi compatibili, la diagnosi definitiva di meningite batterica richiede l'esame del liquido cerebrospinale. Pertanto, quando possibile e se non sono presenti controindicazioni (come aumento del rischio di sanguinamento, rischio di ernia o infezione cutanea nel sito della puntura), deve essere effettuata una puntura lombare prima di iniziare il trattamento antibiotico. Tuttavia, la puntura lombare non deve mai ritardare il trattamento antibiotico quando si sospetta una meningite batterica. Se disponibili, devono essere effettuate almeno emocolture prima di iniziare il trattamento. Nei setting in cui è possibile procedere a una TC, alcuni pazienti possono beneficiare di una TC del cervello prima di essere sottoposti a una puntura lombare, a causa del rischio di erniazione cerebrale dopo l'estrazione del liquido cerebrospinale a livello lombare, se si sospetta un'elevata pressione intracranica. La TC non dovrebbe mai ritardare l'inizio del trattamento antibiotico. Se disponibile, l'imaging è indicato in pazienti con segni neurologici focali, diminuzione del livello di coscienza o coma oppure una storia di malattia del sistema nervoso centrale o recente insorgenza di crisi convulsive (< 1 settimana) o immunosoppressione grave (ad esempio, malattia da HIV avanzata).

I test di laboratorio da prendere in considerazione quando si sospetta meningite sono indicati nella Tabella 26.3. Nel contesto specifico delle epidemie, consultare anche le linee guida dell'OMS sulle epidemie di meningite *(257)*.

Nella meningite batterica, le caratteristiche del liquido cerebrospinale variano ampiamente (e possono essere normali o solo leggermente alterate nei neonati). Tuttavia, alcuni risultati suggeriscono una probabile causa batterica. In particolare, sono indicative di meningite batterica le seguenti caratteristiche del liquido cerebrospinale:

- elevata pressione all'introduzione durante la puntura lombare (intervallo di riferimento: 80–200 mm H_2O oppure 8–20 cm H_2O)
- aspetto torbido del liquido cerebrospinale
- elevato numero di globuli bianchi nel liquido cerebrospinale (spesso da più di diverse centinaia a diverse migliaia (cellule/mm^3 oppure > 0,1 a > 1 × 10^9/L)
- elevata percentuale di neutrofili nel liquido cerebrospinale (> 80%)
- elevate proteine nel liquido cerebrospinale (> 45 mg/dL oppure > 0,45 g/L)
- basso glucosio nel liquido cerebrospinale (< 40 mg/dL oppure < 2,2 mmol/L)
- basso rapporto tra liquido cerebrospinale e glucosio plasmatico (≤ 0,4)

Tabella 26.3 - Test di laboratorio da considerare per la diagnosi di meningite come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Profilo di base del LCS (conta leucocitaria del LCS, conta leucocitaria differenziale del LCS e proteine e glucosio del LCS)	Supporto alla diagnosi di meningite batterica, micobatterica, fungina e virale	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emocromo completo	Rilevare una vasta gamma di disturbi, comprese le infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Glucosio ematico	Diagnosticare iperglicemia/ipoglicemia	Strutture sanitarie con laboratori clinici ma anche in strutture di assistenza primaria
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (ad es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo in strutture sanitarie di assistenza terziaria
Lattato nel sangue intero	Valutare l'acidosi metabolica, la sepsi e la disidratazione	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori

LCS: liquido cerebrospinale; EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza clinica periodica mirata, compresi i fattori di rischio, la resistenza degli agenti patogeni principali e gli esiti, può essere utile per orientare le linee guida empiriche a livello nazionale.

Meningite tubercolare

La meningite tubercolare deve essere sempre considerata nella diagnosi differenziale nei pazienti ad alto rischio e nei contesti in cui la tubercolosi è endemica. La meningite tubercolare può avere una manifestazione acuta e simile alla meningite batterica, ma la diagnosi non può essere effettuata o esclusa solo sulla base della manifestazione clinica. Poiché la meningite tubercolare è una malattia grave, sono essenziali diagnosi e trattamento tempestivi *(119)*.

Uso di corticosteroidi

Nei casi di meningite si usa desametasone per ridurre la risposta infiammatoria e il rischio di sequele neurologiche (ad esempio, perdita dell'udito) e di morte. L'uso di steroidi aggiuntivi è consigliato solo nei paesi ad alto reddito, dove il vantaggio è dimostrato. Le evidenze attuali non hanno mostrato alcun beneficio significativo sia in termini di mortalità che di sequele in pazienti nei paesi a basso reddito *(283–285)*. Nei paesi ad alto reddito, desametasone può essere somministrato prima o al momento della prima dose antibiotica se la meningite batterica è sospetta e continua in caso di *Streptococcus pneumoniae* confermato. La dose raccomandata è di 0,15 mg/kg di desametasone ogni 6 ore. Gli steroidi non sono raccomandati nella meningite neonatale.

Trattamento antibiotico

In caso di sospetta meningite batterica (Tabella 26.4), il trattamento antibiotico deve essere iniziato prima possibile. La prima dose di trattamento antibiotico non deve essere ritardata in attesa dei risultati della puntura lombare. La scelta del trattamento antibiotico empirico deve tenere conto dell'età del paziente, della presenza di immunosoppressione e della prevalenza locale di isolati di *Streptococcus pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di terza generazione. Deve essere preso in considerazione anche il rischio di meningite da *Listeria* per il paziente (ad esempio, donne in gravidanza, pazienti immunocompromessi o pazienti di età superiore a 50 anni), perché ceftriaxone (e cefotaxima) non coprono contro questo agente patogeno e, in questi casi, si deve usare ampicillina.

Come regola generale, il trattamento empirico nei bambini non neonati (< 1 mese) e negli adulti deve sempre essere diretto contro tutti e tre i principali agenti patogeni responsabili (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*).

Se viene isolato l'agente patogeno e se ne sono note le sensibilità, gli antibiotici devono essere rivisti e modificati di conseguenza. Quando non viene identificato alcun agente patogeno, la durata del trattamento antibiotico deve essere orientata dai risultati di laboratorio disponibili e dalla risposta clinica.

Il **passaggio** al trattamento orale è usato con minore frequenza nella gestione della meningite, il cui trattamento è, ove possibile, soprattutto parenterale per massimizzare la penetrazione nel liquido cerebrospinale.

Tabella 26.4 - Trattamento antibiotico empirico per la meningite batterica

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

	Adulti	Bambini (non neonati)	Neonati (< 1 mese)	Durata totale del trattamento
Prima scelta	**Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 6 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g ogni 12 ore	**Cefotaxima** (EV): 50 mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 100 mg/kg una volta al giorno	**Ampicillina** (EV): 50 mg/kg/dose ogni 12 ore (prima settimana di vita) 50 mg/kg/dose ogni 8 ore (> prima settimana di vita) **E Gentamicina** (EV): 5 mg/kg una volta al giorno (prima settimana di vita) 7,5 mg/kg una volta al giorno (> prima settimana di vita) **OPPURE**	**Agente patogeno sconosciuto** 10 giorni (adulti e bambini) 3 settimane (neonati) **Meningite pneumococcica confermata** 10-14 giorni

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

UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Negli adulti e nei bambini oltre l'età neonatale, prendere in considerazione le opzioni di seconda scelta solo quando le opzioni di prima scelta non sono disponibili. Nei neonati, considerare meropenem (seconda scelta) solo laddove si sospetti che gli organismi Gram-negativi resistenti siano gli agenti patogeni responsabili.
[b] Ampicillina (o amoxicillina EV) negli adulti deve essere aggiunta a ceftriaxone/cefotaxima se sono presenti fattori di rischio per *Listeria monocytogenes* (ad esempio, pazienti ≥ 50 anni, donne in gravidanza).
[c] Cloramfenicolo deve essere usato solo quando non è disponibile un'altra opzione a causa della tossicità (l'evento avverso più grave è la depressione midollare).
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Vaccinazione e profilassi post-esposizione

La prevenzione primaria della meningite batterica si basa sulla vaccinazione e sulla profilassi antibiotica per i contatti stretti dei pazienti. La vaccinazione è un intervento efficace per prevenire la meningite batterica. I vaccini disponibili sono attivi contro la malattia meningococcica, pneumococcica e da *Haemophilus influenzae* di tipo b. I vaccini non

sono mai efficaci al 100% e non proteggono da tutti i ceppi dell'agente patogeno batterico. Anche la durata della protezione è variabile. Di conseguenza, anche le persone vaccinate possono sviluppare la meningite batterica. Le raccomandazioni dell'OMS per le vaccinazioni di routine e la tabella di marcia dell'OMS per sconfiggere la meningite entro il 2030 sono disponibili online *(274,277)*.

Vaccinazione anti-meningococcica

Devono essere attuati adeguati programmi di vaccinazione anti-meningococcica su larga scala in paesi con un'incidenza elevata (> 10 casi per 100 000 abitanti/anno) o intermedia (2-10 casi per 100 000 abitanti/anno) di malattia meningococcica o con epidemie frequenti. Nei paesi che fanno parte della cintura della meningite, tutti i soggetti di età compresa tra 1 e 29 anni (comprese le donne in gravidanza) devono essere vaccinati con il vaccino meningococcico A coniugato *(236,276)*.

Nei paesi con bassa incidenza di malattia meningococcica (< 2 casi per 100 000 abitanti/anno), la vaccinazione è raccomandata solo per determinati gruppi ad alto rischio come bambini e giovani adulti o soggetti con immunodeficienza. La scelta del vaccino raccomandato dipende dalla prevalenza locale dei diversi sierogruppi meningococcici *(276)*.

Vaccinazione anti-pneumococcica

Si raccomanda l'inclusione di vaccini pneumococcici coniugati nei programmi di immunizzazione infantile in tutto il mondo *(35)*.

Vaccinazione contro *Haemophilus influenzae* di tipo b

Si raccomanda l'inclusione di vaccini contro *Haemophilus influenzae* di tipo b coniugati nei programmi di immunizzazione infantile in tutto il mondo *(36)*.

Profilassi antibiotica post-esposizione in caso di meningite meningococcica

La profilassi antibiotica post-esposizione deve essere presa in considerazione nelle seguenti situazioni *(275)*:

- fuori dalla cintura della meningite africana per tutti i contatti stretti all'interno della famiglia;
- nella cintura della meningite africana per contatti stretti in situazioni non epidemiche.

Ciprofloxacina (di solito 500 mg per via orale, dose singola) è l'antibiotico di scelta, mentre ceftriaxone può essere usato come alternativa (di solito 250 mg per via intramuscolare, singola dose negli adulti e 125 mg per via intramuscolare singola dose nei bambini).

27. Polmonite acquisita in comunità - grave

Messaggi chiave

- Decidere rapidamente se il paziente presenta una polmonite acquisita in comunità (PAC) in forma grave (maggiore rischio di mortalità a breve termine e necessità di ricovero in ospedale/terapia intensiva) o in forma lieve, che può essere gestita in strutture di assistenza primaria con terapia antibiotica orale. I punteggi possono aiutare a effettuare tale distinzione.
- I test di laboratorio possono aiutare a valutare la gravità della malattia e a identificare un'infezione di tipo batterico o virale.
- Valutare l'aggiunta di una terapia antibiotica empirica con un macrolide per trattare agenti patogeni atipici (*Chlamydia o Mycoplasma pneumoniae*).
- La durata del trattamento può essere limitata a 5 giorni nella maggior parte dei casi.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.
- Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries *(118)*.
- Coronavirus disease (COVID-19) pandemic (32).
- Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance, 23 novembre 2021 (33).
- Therapeutics and COVID-19: living guideline, 16 settembre 2022 (34).
- Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – febbraio 2019 *(35).*
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination position paper - July 2013: Introduction *(36)*.
- Vaccines against influenza WHO position paper - maggio 2022 *(37)*.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment *(119)*.

Definizione

La polmonite acquisita in comunità (PAC) è una malattia acuta che colpisce i polmoni, causata da agenti patogeni (più spesso batteri e virus). Generalmente si manifesta con tosse, espettorato (negli adulti), respirazione rapida e difficoltosa con infiltrato polmonare di nuova insorgenza o in peggioramento all'imaging del torace.

ADULTI

Polmonite acquisita in comunità

Pagina 1 di 2

Definizione

Patologia acuta che colpisce i polmoni, si presenta generalmente con tosse, espettorato, tachipnea e dispnea con infiltrato polmonare nuovo o in peggioramento alla radiografia del torace

Agenti patogeni più probabili

Batteri "tipici":
- ***Streptococcus pneumoniae***(maggioranza dei casi)
- *Haemophilus influenzae* (patologie polmonari croniche, fumo)
- *Moraxella catarrhalis* (patologie polmonari croniche, fumo)
- *Staphylococcus aureus* (spesso associato con l'influenza)
- *Enterobacterales* (comorbidità gravi, es. patologie polmonari croniche, demenza, ictus)

Batteri "atipici":
- *Mycoplasma pneumoniae* (più frequente nei giovani adulti)
- *Chlamydia pneumoniae e psittaci* (più frequente nei giovani adulti)
- *Legionella* spp. (patologie polmonari croniche o altre patologie sottostanti, viaggi, esposizione a vasche idromassaggio)
- *Coxiella burnetii* (aree rurali, contatto col bestiame)

Virus respiratori:
- Influenza virus (A e B)
- Virus respiratorio sinciziale (VRS)
- Metapneumovirus
- Virus parainfluenzale
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Adenovirus
- Rinovirus
- Altri virus respiratori

Altri patogeni da considerare in contesti specifici:
- *Burkholderia pseudomallei* (Sud-est asiatico, Australia)
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Pneumocystis jirovecii* (pazienti con HIV o altra forma di immunosoppressione)

Analisi per la tubercolosi (TB)

- Considerare analisi specifiche per la tubercolosi in contesti endemici, specialmente in pazienti ad alto rischio (es. HIV)
- Un test molecolare rapido eseguito su un singolo campione di espettorato è attualmente il test diagnostico di prima linea preferito per TB polmonare e per rilevare la resistenza alla rifampicina
- Consideraretest urinario LAM antigenico rapido in pazienti affetti da HIV gravemente immunocompromessi con segni e sintomi di tubercolosi

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Tosse di nuova insorgenza (<2 settimane) o in peggioramento con febbre (≥38,0°C), espettorato, dispnea, tachipnea, ridotta saturazione di ossigeno, crepitii all'auscultazione polmonare, dolore/fastidio toracico senza spiegazione alternativa
- Caratteristiche extrapolmonari (es. confusione, disorientamento) possono essere prevalenti negli anziani e nei pazienti immunosoppressi e la febbre può essere assente

Test microbiologici

Casi lievi: di solito non necessari

Casi gravi (per guidare il trattamento antimicrobico): emoculture, antigeni urinari per *L. pneumophila* e *S. pneumoniae*.

Casi selezionati (a seconda dell'epidemiologia e dei fattori di rischio): test molecolare rapido dell'espettorato per *M. tuberculosis*, tampone rinofaringeo per virus influenzali e SARS-CoV-2, test HIV in ambienti con elevata prevalenza di HIV e in caso di polmonite ricorrente e/o grave

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia: livelli ematici di azoto ureico (vedere il riquadro CURB-65 Scoring System), pH e gas ematici, conta dei leucociti
Differenziare batteri e virus (tenendo conto della probabilità pre-test): proteina C-reattiva e/o procalcitonina
Nota: i test dipendono dalla disponibilità e dalla gravità clinica (es. l'emogasanalisi viene eseguita solo in casi gravi)

Imaging

- Rx torace non necessaria nei casi lievi
- L'infiltrato potrebbe non essere sempre evidente (es. disidratazione) e le eziologie non infettive possono mimare gli infiltrati (es. edema polmonare, embolia polmonare)
- L'aspetto radiologico non può essere utilizzato per prevedere con precisione l'agente patogeno

ADULTI

Polmonite acquisita in comunità

Pagina 2 di 2

CURB-65 Severity Scoring System

Segni e Sintomi (1 punto ciascuno)

- **C**onfusione (nuova insorgenza)
- **U**rea >19 mg/dL (oppure >7 mmol/L)*
- **R**espiro (frequenza respiratoria) >30 atti respiratori/min
- **B**lood pressure: pressione arteriosa sistolica <90 mmHg (<12 kPa) o pressione arteriosa diastolica ≤60 mmHg (<8 kPa)
- Età ≥**65** anni

Punteggio 0-1
- Considerare trattamento ambulatoriale

Punteggio 2
- Considerare il trattamento ospedaliero
- **Considerare l'aggiunta di claritromicina ai beta-lattamici per copertura atipica**
- Effettuare test microbiologici

Punteggio ≥3
- Trattamento ospedaliero (considerare ricovero in terapia intensiva)
- **Considerare l'aggiunta di claritromicina**

Altri fattori da prendere in considerazione come gravi comorbidità o incapacità di seguire la terapia orale. CURB-65 non è stato ampiamente convalidato in contesti a basso reddito.

È possibile usare anche il **punteggio CRB-65, che non richiede valori di laboratorio per il calcolo, in quanto l'interpretazione del valore del punteggio è la stessa di CURB-65*

Casi da lievi a moderati

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS Amoxicillina 1 g q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Fenossimetilpenicillina 500 mg (800 000 UI) q6h **ORALE**

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 875 mg+125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Doxiciclina 100 mg q12h **ORALE**

Trattamento

Durata del trattamento antibiotico

Trattare per **5 giorni**

Se forma grave, considerare un trattamento più lungo e ricercare complicanze come empiema se paziente non clinicamente stabile al giorno 5

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

WATCH Cefotaxima2 g q8h **EV/IM**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV** (1 g q24h **IM***)

** Un volume maggiore è doloroso per via intramuscolare*

SE CURB-65 ≥ 2 CONSIDERARE AGGIUNTA DI

WATCH Claritromicina 500 mg q12h **ORAL (o EV)**

La claritromicina ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 1 g+200 mg q8h **EV**
- Si può considerare una dose maggiore: 1 g+200 mg q6h

SE CURB-65 ≥ 2 CONSIDERARE AGGIUNTA DI

WATCH Claritromicina 500 mg q12h **ORAL (o EV)**

La claritromicina ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

BAMBINI

Polmonite acquisita in comunità

Pagina 1 di 2

Definizione

Patologia acuta che colpisce i polmoni, si presenta generalmente con tosse, espettorato, tachipnea e dispnea con infiltrato polmonare nuovo o in peggioramento alla radiografia del torace

Agenti patogeni più probabili

Batteri "tipici":
- ***Streptococcus pneumoniae*** (più comune causa di PAC dopo la prima settimana di vita)
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterobacterales*

Patogeni "atipici" *(più frequenti nei bambini > 5 anni rispetto ai bambini più piccoli)*:
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*

Virus respiratori:
- Virus respiratorio sinciziale (VRS)
- Influenza virus (A e B)
- Metapneumovirus
- Virus parainfluenzale
- Coronavirus (compreso SARS-CoV-2)
- Adenovirus
- Rinovirus
- Altri virus respiratori

Analisi per la tubercolosi (TB)

- Considerare analisi specifiche per la tubercolosi in contesti endemici, specialmente in pazienti ad alto rischio (es. HIV)
- Un test molecolare rapido eseguito su un singolo campione di espettorato è attualmente il test diagnostico di prima linea preferito per TB polmonare e per rilevare la resistenza alla rifampicina

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Tosse di nuova insorgenza (<2 settimane) o in peggioramento con febbre (≥38,0°C), dispnea, tachipnea, ridotta saturazione di ossigeno, crepitii, cianosi, grunting, alitamento delle pinne nasali, pallore
- La polmonite viene diagnosticata con: tachipnea per l'età e/o rientramento toracico
- Controllare l'ipossia con saturimetro, se disponibile
- I bambini con rinorrea e tosse e senza segni di gravità di solito non hanno la polmonite e non dovrebbero ricevere un antibiotico, soltanto consulenza per assistenza domiciliare

Test microbiologici

Casi lievi: di solito non necessari
Casi gravi (per guidare il trattamento antimicrobico): emocolture
I test per COVID-19 e influenza possono essere considerati se clinicamente indicati e disponibili

Altri test di laboratorio

Nessun test differenzia chiaramente la PAC virale o batterica

Considerare: emocromo completo e proteina C-reattiva

Nota: i test dipendono dalla disponibilità e dalla gravità clinica (es. l'emogasanalisi verrà eseguita solo in casi gravi)

Imaging

- Rx torace non necessaria nei casi lievi
- Cercare consolidamento lobare o versamento pleurico
- L'aspetto radiologico non può essere utilizzato per prevedere con precisione l'agente patogeno

BAMBINI

Polmonite acquisita in comunità

Pagina 2 di 2

Valutazione della gravità e Considerazioni

Bambini con **polmonite:**

• Trattamento a domicilio con amoxicillina orale con consulenza per assistenza domiciliare

• La polmonite viene diagnosticata con:
1. Tachipnea (frequenza respiratoria > 50 atti respiratori/minuto nei bambini tra 2-11 mesi; frequenza respiratoria > 40 atti respiratori/min nei bambini tra 1 e 5 anni)
2. Rientramento toracico

Bambini con **polmonite grave** (o un bambino con polmonite che non tollera gli antibiotici orali):

• **Ricovero in ospedale e trattamento con antibiotici per via endovenosa**

• La polmonite grave è caratterizzata dai segni di polmonite:
  • Tachipnea (+/- rientramento toracico) CON
  • Un segno di pericolo generale:
    • Incapacità di bere o di nutrirsi al seno
    • Convulsioni
    • Letargia o ridotto livello di coscienza

Durata del trattamento antibiotico

3 giorni: in aree a bassa prevalenza di HIV e senza rientramento toracico
5 giorni: in aree ad alta prevalenza di HIV e in presenza di rientramento toracico
Se forma grave, considerare un trattamento più lungo e ricercare complicanze come empiema se paziente non clinicamente stabile al giorno 5

Casi da lievi a moderati

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS
Amoxicillina 80-90 mg/kg/die **ORALE**
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg q12h
6-<10 kg	375 mg q12h
10-<15 kg	500 mg q12h
15-<20 kg	750 mg q12h
≥20 kg	500 mg q8h or 1 g q12h

Trattamento

Casi gravi

Vedi Valutazione di gravità e Considerazioni per la diagnosi dei casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS
Amoxicillina 50 mg/kg/dose **EV/IM**
• ≤1sett. di virta: q12h
• >1sett. di vita: q8h

OPPURE

ACCESS
Ampicillina 50 mg/kg/dose**EV/IM**
• ≤1sett. di virta: q12h
• >1sett. di vita: q8h

OPPURE

ACCESS
Benzilpenicillina 30 mg/kg (50 000 UI/kg) q8h EV

IN ASSOCIAZIONE CON

ACCESS
Gentamicina **EV/IM**
• Neonati: 5 mg/kg/dose q24h
• Bambini: 7,5 mg/kg/dose q24h

SE HIV POSITIVO E <1 ANNO
Trattare possibile polmonite da Pneumocystis jirovecii,
AGGIUNGERE

WATCH
Sulfametossazolo+trimetoprim 40 mg/kg SMX+8 mg/kg TMP q8h **EV/ORALE** per 3 settimane

Seconda scelta
Se NON risposta clinica a prima scelta dopo 48-72 ore

WATCH
Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV/IM**

OPPURE

WATCH
Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV/IM**

Fisiopatologia

La PAC si verifica quando agenti patogeni microbici (di solito inalati nelle vie aeree superiori) raggiungono le vie aeree inferiori e proliferano negli alveoli. Con minore frequenza, questi agenti patogeni possono raggiungere gli alveoli anche per via ematica o per diffusione diretta (ad esempio, a partire da un'infezione dello spazio pleurico o intra-addominale). Raggiunti gli alveoli, le difese immunitarie dell'ospite si attivano per eliminare gli agenti patogeni. Solo quando tali difese risultano inefficaci, la polmonite si manifesta in seguito al danno tissutale e alla risposta infiammatoria innescata dalla proliferazione di microrganismi nei polmoni colpiti.

Epidemiologia

La PAC è diffusa in tutto il mondo ed è una delle principali cause di morbilità e mortalità, con un impatto particolarmente elevato nei paesi a basso reddito *(120)*. Secondo lo studio *Global Burden of Disease*, nel 2017 sono stati stimati 471 milioni di nuovi casi di infezioni delle vie aeree inferiori (compresa la PAC) a livello globale, considerando la combinazione di tutte le età ed entrambi i sessi *(44)*. Tuttavia, la maggior parte di questi casi era di bronchite virale; pertanto, è necessaria cautela nell'interpretazione di questi numeri. L'incidenza della PAC varia a seconda dell'età e del livello di reddito di un paese. L'agente patogeno responsabile più comune a livello globale è *Streptococcus pneumoniae* e alcuni virus (vedere paragrafo sottostante); possono verificarsi co-infezioni batteriche-virali.

Nei paesi a basso reddito, le infezioni delle vie respiratorie inferiori (inclusa la PAC) sono state la principale causa di morte nel 2016, con una mortalità imputabile annua lorda di circa 75 per 100 000 abitanti *(121)*. In generale, in questi paesi l'incidenza della PAC è più alta nei bambini di età inferiore a 5 anni. Si stima che nel 2015 0,9 milioni di bambini sotto i 5 anni siano morti di polmonite e di questi, circa 0,5 milioni nell'Africa sub-sahariana *(122)*. La denutrizione, l'infezione da HIV e l'esposizione al fumo e all'inquinamento atmosferico sono fattori di rischio comuni per la PAC grave nei bambini di età inferiore a 5 anni. Grazie a un migliore accesso alle cure mediche, a una migliore alimentazione e a una maggiore copertura vaccinale, dal 2000 i tassi di mortalità globale nei bambini sono diminuiti di oltre il 30%. Nei paesi ad alto reddito, la PAC colpisce principalmente gli adulti di età pari o superiore a 65 anni e, in generale, l'incidenza della PAC e il rischio di morte aumentano con l'età *(123)*.

Agenti patogeni più probabili

Nei **neonati e nei bambini fino a 2 mesi** la polmonite è causata principalmente da *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* di gruppo B, *Enterobacterales* o *Staphylococcus aureus*.

Nei **bambini di età compresa tra 2 mesi e 5 anni** è più probabile che la polmonite sia di origine virale (ad es. virus respiratorio sinciziale, virus influenzale e parainfluenzale). L'agente patogeno batterico più importante nei bambini di età inferiore a 5 anni è *Streptococcus pneumoniae*. Nei bambini più grandi, *Streptococcus pneumoniae* è ancora frequente ma possono presentarsi "batteri atipici" come *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (i "batteri atipici" hanno una resistenza intrinseca agli antibiotici beta-lattamici e non sono visibili mediante colorazione di Gram). Anche *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* e*Staphylococcus aureus* sono causa di PAC in alcuni bambini (Tabella 27.1).

Negli adulti, i virus sono cause comuni di PAC poiché provocano direttamente la polmonite o favoriscono la superinfezione batterica. Tra i batteri, gli agenti eziologici più frequenti sono *Streptococcus pneumoniae*, seguito da "batteri atipici" come *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila.* Abbastanza comuni sono anche *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus* (Tabella 27.1).

Tuttavia, determinare la causa della polmonite batterica è difficile in tutte le fasce di età e nella maggior parte dei casi non viene identificato alcun agente patogeno responsabile, pur eseguendo test microbiologici approfonditi.

Inoltre, l'eziologia della polmonite potrebbe essere influenzata da fattori geografici; ad esempio, *Burkholderia pseudomallei* è una causa di PAC nel Sud-est asiatico, mentre *Coxiella burnetii* è più comune nelle regioni dove maggiore è il contatto col bestiame.

Nota

- L'identificazione di un agente patogeno in un campione delle vie aeree superiori non significa che sia causa della polmonite.
- Lo stato di portatore rinofaringeo di agenti patogeni batterici è molto comune.

Il tipo di campione (origine nelle vie aeree superiori o inferiori, emocolture), le caratteristiche del test (sensibilità, specificità, valori predittivi), l'epidemiologia locale, la manifestazione clinica e, se disponibili, altri risultati dei test di laboratorio devono essere sempre presi in considerazione nel decidere se un risultato positivo per un agente patogeno identifica verosimilmente l'agente eziologico.

Tabella 27.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati a polmonite acquisita in comunità (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri "tipici"	Batteri "atipici"[a]	Virus respiratori	Altri agenti patogeni da considerare in contesti specifici
Streptococcus pneumoniae[b] *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Staphylococcus aureus* *Enterobacterales* (es. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*)	*Mycoplasma pneumoniae*[c] *Chlamydia pneumoniae*[c] e *Chlamydia psittaci*[c] *Legionella* spp. *Coxiella burnetii*	Virus dell'influenza (A e B) Virus respiratorio sinciziale[d] Metapneumovirus Virus parainfluenzale Coronavirus (compreso SARS-CoV-2) Adenovirus Rinovirus Altri virus respiratori	*Burkholderia pseudomallei* (Sud-est asiatico, Australia) *Mycobacterium tuberculosis* *Pneumocystis jirovecii* (in soggetti con HIV o altri tipi di immunosoppressione cellulare)

HIV: virus dell'immunodeficienza umana; SARS-CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.
[a] I batteri "atipici" restano incolori alla colorazione di Gram. Presentano inoltre una resistenza intrinseca ai beta-lattamici.
[b] La causa batterica più comune della polmonite acquisita in comunità in tutte le fasce d'età (dopo la prima settimana di vita) è *Streptococcus pneumoniae*.
[c] *Mycoplasma pneumoniae e Chlamydia* spp. sono più frequenti nei bambini > 5 anni (rispetto ai bambini più piccoli) e nei giovani adulti.
[d] Fino al 50% dei casi di polmonite nei bambini < 5 anni è causato da un virus (più comunemente virus respiratorio sinciziale).

Polmonite acquisita in comunità provocata da agenti patogeni resistenti agli antibiotici

La resistenza antimicrobica rappresenta un problema potenziale con tutti gli agenti patogeni associati alla PAC. Tuttavia, la resistenza clinicamente rilevante ai beta-lattamici di alto livello in *Streptococcus pneumoniae* è ancora rara a livello globale. La resistenza ai macrolidi in *Streptococcus pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* è molto prevalente in alcuni contesti *(124,125)*. È importante notare che anche in ambito ospedaliero gli antibiotici parenterali del gruppo Access, come penicillina/amoxicillina/ampicillina, raggiungono un'esposizione antibiotica sufficiente per trattare la grande maggioranza degli isolati di *Streptococcus pneumoniae.*

Nota

La polmonite acquisita in comunità provocata da resistenza pneumococcica alla penicillina di livello medio e basso può essere trattata con successo con dosi più elevate di antibiotici Access (penicillina/amoxicillina/ampicillina) nei bambini e negli adulti.

Manifestazione clinica

Quasi tutte le malattie respiratorie hanno sintomi simili a quelli della PAC. È spesso impossibile distinguere, sulla base delle sole caratteristiche cliniche, la polmonite batterica da quella virale o da altre cause non infettive; l'epidemiologia locale e i test di laboratorio possono essere di aiuto.

Le caratteristiche cliniche ben consolidate della PAC comprendono una combinazione di: nuova insorgenza (< 2 settimane) di sintomi, tosse in peggioramento con o senza produzione di espettorato, dispnea (difficoltà a respirare), tachipnea (le frequenze respiratorie anomale per diagnosticare la respirazione accelerata variano con l'età), ridotta saturazione di ossigeno, crepitii all'auscultazione polmonare o dolore o fastidio toracico senza una motivazione alternativa. Di solito è presente febbre ≥ 38,0 °C per 3-4 giorni, ma può essere assente, specialmente negli anziani. Caratteristiche extrapolmonari come confusione o disorientamento possono essere i sintomi principali negli anziani, nei pazienti immunocompromessi e nei bambini malnutriti. La polmonite grave con sofferenza respiratoria e sepsi che richiede terapia intensiva e trattamento antibiotico per via endovenosa presenta un'elevata mortalità associata.

Nei bambini l'OMS definisce polmonite a respirazione accelerata un bambino con un'alta frequenza respiratoria per la sua età (>50 atti respiratori/minuto nei bambini di 2–11 mesi; >40 atti respiratori/minuto nei bambini di 1-5 anni). Possono presentare o meno rientramento toracico.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Nei casi gravi si possono prendere in considerazione i seguenti test come guida per il trattamento antimicrobico (Tabella 27.2):

- emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico);
- microscopia e coltura dell'espettorato (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico);
- antigeni urinari per *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*.

Inoltre, in alcuni casi, potrebbero essere presi in considerazione anche i seguenti test (Tabella 27.2):

- test molecolare rapido per *Mycobacterium tuberculosis* nell'espettorato;
- test di amplificazione dell'acido nucleico per il virus dell'influenza in un campione rinofaringeo per aiutare a stabilire il trattamento antivirale e per la prevenzione e il controllo delle infezioni (ad esempio, per prevenire la trasmissione ad altri pazienti);
- test di amplificazione dell'acido nucleico o test antigenico per SARS-CoV-2 a seconda dell'epidemiologia attuale;
- test HIV in paesi a reddito medio-basso e in caso di polmonite ricorrente e grave.

Di solito non è necessario l'uso routinario del tampone rinofaringeo per i test dell'acido nucleico per virus respiratori diversi da quello influenzale o da SARS-CoV-2.

Tabella 27.2 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta polmonite acquisita in comunità come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile	Commento
Emocolture e test di sensibilità antimicrobica	Rilevare l'infezione batterica del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici	Non necessari di routine ma suggeriti nei casi gravi[a] Alcune linee guida suggeriscono l'emocoltura anche in caso di esposizione recente ad antibiotici (< 3 mesi) o se si sospetta un'infezione da MRSA o da *Pseudomonas aeruginosa*
Microscopia dell'espettorato (colorazione di Gram)	Esaminare la morfologia microbica e l'adeguatezza del campione per la coltura identificando i globuli bianchi e le cellule epiteliali squamose	Strutture sanitarie con laboratori clinici	Non necessaria di routine ma suggerita nei casi gravi[a] Alcune linee guida suggeriscono l'esame microscopico dell'espettorato anche in caso di esposizione recente ad antibiotici (< 3 mesi) o se si sospetta un'infezione da MRSA o da *Pseudomonas aeruginosa*
Coltura dell'espettorato e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici	Non necessari di routine ma suggeriti nei casi gravi[a] Alcune linee guida suggeriscono la coltura dell'espettorato anche in caso di esposizione recente ad antibiotici (< 3 mesi) o se si sospetta un'infezione da MRSA o da *Pseudomonas aeruginosa*
Test molecolare rapido per *Mycobacterium tuberculosis* nell'espettorato	Diagnosticare tubercolosi attiva e rilevare la resistenza alla rifampicina	Strutture sanitarie con laboratori clinici	Se si sospetta un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*
Antigeni urinari per *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*	Diagnosticare legionellosi e polmonite pneumococcica	–[b]	Non necessari di routine ma suggeriti nei casi gravi[a]. Spesso è difficile o impossibile ottenere espettorato di alta qualità (ad esempio da anziani e bambini) Alcune linee guida raccomandano anche gli antigeni urinari in caso di epidemia di legionellosi o di viaggi recenti
Tampone rinofaringeo per NAAT per i virus influenzali	Diagnosticare l'infezione da influenza stagionale	Strutture sanitarie con laboratori clinici ma anche in strutture di assistenza primaria	Non necessario di routine ma suggerito durante la stagione influenzale
Antigene SARS-CoV-2 Campioni delle vie respiratorie superiori (ad esempio tampone nasofaringeo o nasale)	Diagnosticare COVID-19	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[c]	Non necessari di routine ma suggeriti a seconda della situazione epidemiologica

NAAT per SARS-CoV-2 Campioni delle vie respiratorie superiori (ad esempio, rinofaringeo e orofaringeo) e delle vie respiratorie inferiori (ad es. BAL)	Diagnosticare COVID-19	Strutture sanitarie con laboratori clinici	Non necessari di routine ma suggeriti a seconda della situazione epidemiologica
Tampone rinofaringeo per NAAT per virus respiratori diversi da quello influenzale o da SARS-CoV-2 (ad esempio, virus respiratorio sinciziale, adenovirus)	Diagnosticare virus respiratori diversi dall'influenza o SARS-CoV-2	–[b]	Non necessario di routine ma suggerito nei casi gravi[a]
Anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (RDT) oppure Test combinato per anticorpi anti-HIV-1/HIV-2 e antigene p24 (RDT)	Diagnosticare l'infezione da HIV	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[c]	Consultare le linee guida consolidate dell'OMS sui servizi diagnostici per l'HIV *(286)*

BAL: lavaggio broncoalveolare; COVID-19: malattia da coronavirus 2019; EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; HIV: virus dell'immunodeficienza umana; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; RDT: test diagnostico rapido; SARS-CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.
[a] I casi gravi sono quelli con CURB-65 ≥ 2 (adulti); per i bambini, fare riferimento alla sezione: Punteggi per determinare la gravità della malattia ed orientare le decisioni terapeutiche.
[b] Questo test non è compreso nell'EDL dell'OMS *(6)*.
[c] Per strutture territoriali e sanitarie senza laboratori si intendono ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.

Altri test

Nei casi gravi, si potrebbero considerare diversi test in base alla disponibilità locale (Tabella 27.3) per determinare la gravità della malattia, differenziare l'eziologia batterica da quella virale e determinare la durata del trattamento (e il passaggio da somministrazione endovenosa a orale) durante il follow-up.

Tabella 27.3 - Test di laboratorio da considerare in caso di sospetta polmonite acquisita in comunità come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Azoto ureico ematico	Valutare la funzionalità renale[a]	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezione	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emogasanalisi	Valutare la funzionalità polmonare e i disturbi metabolici o renali e monitorare l'ossigenoterapia Misurare il pH ematico, ossigeno e biossido di carbonio, bicarbonato sierico e il gap anionico	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di vari disturbi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi e nelle infezioni delle vie aeree inferiori	Solo nelle strutture di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Necessario per il calcolo del punteggio CURB-65.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Nella grande maggioranza degli episodi di PAC in ambito ospedaliero, gli antibiotici parenterali producono un'esposizione sufficiente a trattare gli isolati più resistenti.

I campioni routinari di microbiologia clinica per PAC sono orientati verso forme più gravi di PAC in cui viene eseguito un campionamento più invasivo (come il lavaggio broncoalveolare) e i risultati microbiologici non sono quindi rappresentativi della popolazione generale affetta da PAC.

Pertanto, la sorveglianza microbiologica clinica routinaria della PAC in ambito ospedaliero non contribuisce a orientare le linee guida a livello locale.

Imaging

Quando si sospetta clinicamente una PAC grave, è necessaria una radiografia del torace in quanto altre patologie presentano caratteristiche cliniche simili e gli antibiotici possono essere evitati se la radiografia del torace non suggerisce una polmonite batterica. Inoltre, le radiografie del torace possono essere difficili da interpretare, specialmente quelle degli anziani, e molte altre patologie (come l'insufficienza cardiaca) possono presentare le stesse caratteristiche degli infiltrati infettivi. Inoltre, l'assenza di un infiltrato visibile non esclude sempre la polmonite (ad esempio, nei pazienti disidratati). Come per qualsiasi test, quando si interpretano le radiografie del torace è necessario considerare la probabilità pre-test di polmonite basata sul quadro clinico e sui test di laboratorio, se disponibili, e la probabilità di diagnosi alternative. Va inoltre notato che il pattern radiografico non può essere utilizzato per prevedere con precisione la causa microbica e non distingue in modo affidabile gli agenti patogeni tipici da quelli atipici o virali.

Punteggi per determinare la gravità della malattia e orientare le decisioni terapeutiche

L'OMS raccomanda il ricovero in ospedale dei bambini che soddisfano i criteri di polmonite grave. Come regola generale per i bambini, il ricovero è indicato in caso di malattia grave (ad esempio, tosse e grave sofferenza respiratoria, marcata tachipnea e tachicardia) e/o se il bambino non è in grado di assumere la terapia orale.

Nei bambini, la polmonite grave è caratterizzata da segni di polmonite (respirazione veloce con o senza rientramento toracico) più un segno di pericolo generale, come incapacità di allattare o bere, convulsioni, letargia o ridotto livello di coscienza *(118)*.

Negli adulti esistono diversi punteggi che misurano la gravità e contribuiscono a prevedere la mortalità a 30 giorni. Questi punteggi, unitamente al giudizio clinico, possono essere utilizzati per determinare la necessità di ricovero in adulti immunocompetenti con diagnosi di PAC. Data la sua semplicità, uno dei punteggi più frequentemente utilizzati è il CURB-65 *(127)*, o la sua variante, CRB-65, che non richiede valori di laboratorio per il suo calcolo (Tabella 27.4). Tuttavia, va notato che questi punteggi non sono stati ampiamente convalidati in paesi o contesti a basso e medio reddito e per questo motivo non esiste un chiaro consenso sul loro utilizzo in tali contesti *(128)*. Oltre ai punteggi di gravità, nel determinare la necessità di ricovero ospedaliero devono sempre essere presi in considerazione altri fattori, come gravi malattie concomitanti (ad esempio, infezione da HIV) o l'incapacità di seguire la terapia orale.

Tabella 27.4 - Criteri e punteggio CURB-65 e decisioni terapeutiche

Criterio	Punti
Confusione (nuova insorgenza)	1
Urea > 19 mg/dL (o > 7 mmol/L)[a]	1
Frequenza respiratoria > 30 atti respiratori/min	1
Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg (< 12 kPa) o pressione arteriosa diastolica ≤ 60 mmHg (≤ 8 kPa)	1
Età ≥ 65 anni	1
Punteggio CURB-65 / Punteggio CRB-65[a]	**Dove effettuare il trattamento**
0–1	**Candidato al trattamento ambulatoriale** Basso rischio di mortalità a 30 giorni (< 1,5%)
2	**Considerare il trattamento ospedaliero** Rischio di mortalità a 30 giorni ≈ 10% Considerare l'aggiunta di claritromicina (vedere Tabella 27.5) Se sono disponibili test, prendere in considerazione i test per gli agenti patogeni atipici (ad esempio, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp.)
≥ 3	**Trattamento ospedaliero (considerare il ricovero in terapia intensiva)** Alto rischio di mortalità a 30 giorni (≈ 20%) Considerare l'aggiunta di claritromicina (vedere Tabella 27.5) Considerare i test per gli agenti patogeni atipici (ad esempio, *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp.)

Nota: il punteggio CURB non è convalidato nei paesi a basso e medio reddito.
[a] L'urea non è richiesta per il calcolo del punteggio CRB-65, una variante del punteggio CURB-65 che non richiede test di laboratorio.

Escludere la tubercolosi

La tubercolosi è una causa di infezione subacuta delle vie aeree inferiori e deve essere considerata in contesti endemici per la tubercolosi, specialmente nei pazienti ad alto rischio (ad esempio, bambini o adulti con HIV), con sintomi a lenta insorgenza e tosse persistente, o in quelli che non rispondono al trattamento antibiotico iniziale. In tali casi, si devono effettuare indagini specifiche per la tubercolosi. Un test molecolare rapido (saggio GeneXpert® MTB/RIF) eseguito su un singolo campione di espettorato è attualmente il test diagnostico di prima linea preferito per la tubercolosi polmonare e per rilevare la resistenza alla rifampicina sia nei bambini che negli adulti. Qualora questo test rapido non sia disponibile, l'esame microscopico degli strisci di espettorato potrebbe essere preso in considerazione per la rilevazione dei bacilli acido-resistenti (129). Per la gestione e il trattamento della tubercolosi, consultare le linee guida consolidate dell'OMS sulla tubercolosi (*WHO consolidated guidelines on tuberculosis*, 119).

Trattamento sintomatico

I pazienti con PAC grave devono ricevere un'adeguata ossigenoterapia. Il trattamento routinario con corticosteroidi di solito non è necessario se non diversamente indicato *(287–290)*.

Trattamento antibiotico

L'obiettivo principale del trattamento antibiotico empirico della PAC è fornire una terapia efficace e tempestiva per l'infezione da *Streptococcus pneumoniae* che è l'agente patogeno batterico predominante, e in quanto la polmonite pneumococcica non trattata è associata ad un'elevata mortalità (vedere la Tabella 27.5 per gli adulti e la Tabella 27.6 per i bambini per le raccomandazioni sul trattamento). Mentre la prescrizione congiunta di ceftriaxone e claritromicina è l'opzione di prima scelta consigliata, altre opzioni a spettro meno ampio (ad esempio, amoxicillina endovenosa o benzilpenicillina prescritta assieme a claritromicina) potrebbero essere prese in considerazione, specialmente nei casi meno gravi che non richiedono il ricovero in terapia intensiva.

Il trattamento empirico deve essere riferito all'età del paziente, alla gravità dei sintomi, alla presenza di comorbidità e al precedente trattamento antibiotico. In alcuni casi (ad esempio, pazienti immunocompromessi), potrebbe essere presa in considerazione l'epidemiologia della resistenza agli antibiotici per gli agenti patogeni comuni che causano la PAC nel setting di trattamento del paziente.

Il miglioramento clinico dovrebbe essere evidente entro 48-72 ore dall'inizio della terapia antibiotica. In mancanza di risposta al trattamento, va considerata la presenza di una complicanza (come empiema). La durata del trattamento deve essere orientata da misure di miglioramento clinico (ad esempio, cessazione della febbre); di solito sono sufficienti 5 giorni di trattamento per gli adulti e 3–5 giorni per i bambini.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (chiamato anche de-escalation) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati di test microbiologici.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

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

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

	Adulti	Durata totale del trattamento *(130,131)*
Prima scelta	**Cefotaxima** (EV/IM): 2 g ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV/IM): 2 g una volta al giorno (EV), 1 g una volta al giorno (IM)[a] **Se CURB-65 ≥ 2, CONSIDERARE DI AGGIUNGERE** **Claritromicina**[b] (orale o EV): 500 mg ogni 12 ore	5 giorni Prendere in considerazione un trattamento più lungo e/o studiare le complicanze se il paziente non è clinicamente stabile al giorno 5
Seconda scelta	**Amoxicillina+acido clavulanico** (EV): 1 g + 200 mg ogni 8 ore (potrebbe essere considerata una dose maggiore: 1 g + 200 mg ogni 6 ore) **Se CURB-65 ≥ 2, CONSIDERARE DI AGGIUNGERE** **Claritromicina**[b] (orale o EV): 500 mg ogni 12 ore	5 giorni

IM: per via intramuscolare; UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] La somministrazione di una dose inferiore di ceftriaxone per via IM (piuttosto che EV) è dovuta al fatto che un volume maggiore sarebbe doloroso da somministrare come iniezione intramuscolare.
[b] L'aggiunta di claritromicina al beta-lattamico serve a coprire possibili batteri atipici. L'azitromicina potrebbe essere utilizzata come alternativa quando la claritromicina non è disponibile, ma vi sono crescenti preoccupazioni circa la sua capacità di generare e diffondere antibiotico-resistenza a causa della sua lunga emivita. Si potrebbe considerare anche l'eritromicina, ma questa è associata a una maggiore tossicità (il suo uso è spesso associato a diarrea). I macrolidi hanno una buona biodisponibilità e non è necessario utilizzare la via endovenosa se il paziente ha un tratto gastrointestinale funzionante.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

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

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

	Bambini	Durata totale del trattamento
Polmonite grave (polmonite con qualsiasi segno di pericolo[a], che richiede rinvio in struttura/ospedale, ricovero e terapia iniettabile)	Amoxicillina **OPPURE** Ampicillina (EV/IM): 50 mg/kg/dose ogni 12 ore (prima settimana di vita) 50 mg/kg/dose ogni 8 ore (> prima settimana di vita) **E** Gentamicina (EV/IM): • Neonati: 5 mg/kg/dose una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg/dose una volta al giorno **Amoxicillina/ampicillina può essere sostituita da** Benzilpenicillina (EV): 50 000 UI/kg/dose (30 mg/kg/dose) ogni 8 ore **In assenza di risposta clinica ad ampicillina E gentamicina dopo 48-72 ore, passare a:** **Cefotaxima** (EV/IM): 50mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV/IM): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **Nota** • se HIV-positivo e di età superiore a 1 mese, la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* è un rischio, pertanto aggiungere empiricamente sulfametossazolo+trimetoprim: 8 mg/kg di trimetoprim e 40 mg/kg di sulfametossazolo, ogni 8 ore per 3 settimane • la polmonite grave, in particolare nei bambini in età scolare, può essere raramente causata da *Mycoplasma pneumoniae*, che non risponde ai beta-lattamici e di solito sarebbe trattato con macrolidi (ad esempio, claritromicina)	5 giorni (considerare un trattamento più lungo se il paziente non è clinicamente stabile al giorno 5)

HIV: virus dell'immunodeficienza umana; IM: per via intramuscolare; UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa.
Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Non in grado di bere, vomito persistente, convulsioni, letargico o privo di sensi, stridore in un bambino calmo o grave malnutrizione.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

La vaccinazione può prevenire molti casi di PAC. I vaccini disponibili sono attivi contro l'infezione da pneumococco, la malattia da *Haemophilus influenzae* di tipo b e l'influenza e sono disponibili diversi vaccini contro SARS-CoV-2. I vaccini non sono mai efficaci al 100% e poiché sono sierogruppi specifici, non proteggono contro tutti i ceppi di batteri o virus. Anche la durata della protezione è variabile. Di conseguenza, anche le persone vaccinate possono sviluppare la PAC. I vaccini coniugati per *Haemophilus influenzae* di tipo b e i vaccini pneumococcici coniugati devono essere inclusi in tutti i programmi routinari di vaccinazione infantile poiché si sono dimostrati efficaci nel ridurre le malattie invasive e, in molti paesi, anche i tassi di resistenza pneumococcica. I diversi paesi devono prendere in considerazione la vaccinazione annuale contro l'influenza stagionale per le popolazioni ad alto rischio (donne in gravidanza, anziani, pazienti con patologie croniche e operatori sanitari) nell'ambito dei rispettivi programmi di vaccinazione.

28. Polmonite nosocomiale

Messaggi chiave

- Gli agenti patogeni resistenti agli antibiotici sono più frequenti nella polmonite nosocomiale rispetto alla polmonite acquisita in comunità. La frequenza degli agenti patogeni multiresistenti come causa di polmonite nosocomiale varia in base al contesto (ad es. tra le diverse regioni o nell'ambito di un ospedale) e ciò ha ripercussioni sulla scelta del trattamento empirico.
- La polmonite nosocomiale nei pazienti ventilati (polmonite associata alla ventilazione meccanica) è un sottotipo speciale di polmonite nosocomiale con una maggiore frequenza di agenti patogeni multiresistenti, ma non sarà trattata specificamente in questo capitolo.
- Nella scelta di un trattamento empirico, è necessario considerare i fattori di rischio per gli agenti patogeni multiresistenti (ad es. degenza ospedaliera più lunga, colonizzazione precedente e uso di antibiotici).
- Nei soggetti con polmonite nosocomiale (e polmonite associata alla ventilazione meccanica), le vie aeree sono spesso colonizzate da batteri e una coltura positiva potrebbe non indicare un'infezione acuta.
- Il potenziale sovratrattamento della polmonite nosocomiale con antibiotici ad ampio spettro dei gruppi Watch e Reserve dovrebbe essere evitato quando possibile, in particolare nei pazienti non ventilati.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.

Definizione

La polmonite nosocomiale è una malattia acuta che colpisce i polmoni, è causata da agenti patogeni presenti in ambito ospedaliero e si manifesta 48 ore o più dopo il ricovero. Se si sviluppa mentre il paziente è sottoposto a ventilazione, la polmonite nosocomiale è anche chiamata polmonite associata a ventilazione meccanica. Va notato che il limite di 48 ore dopo il ricovero è scelto per comodità e a fini di sorveglianza. A seconda della situazione (in particolare nei pazienti non ventilati), anche le polmoniti che si manifestano diversi giorni o settimane dopo il ricovero possono essere causate da agenti patogeni responsabili anche della polmonite acquisita in comunità, mentre quelli nosocomiali possono essere acquisiti e causare infezioni in pazienti ospedalizzati da meno di 48 ore.

ADULTI

Polmonite nosocomiale

Definizione

Polmonite nosocomiale: malattia acuta che colpisce i polmoni, causata da agenti patogeni presenti nel setting ospedaliero e che si manifesta 48 ore o più dopo il ricovero

Polmonite associata alla ventilazione: malattia acuta che colpisce i polmoni, causata da agenti patogeni presenti in ambiente ospedaliero e che si manifesta 48 ore o più dopo il ricovero quando il paziente è sottoposto a ventilazione meccanica

Importante: il limite di 48 ore dopo il ricovero è arbitrario e scelto per comodità e a fini di sorveglianza

Agenti patogeni più comuni

• La polmonite nosocomiale può essere causata dagli stessi agenti patogeni riscontrati nella polmonite acquista in comunità o da agenti patogeni multiresistenti

• La maggior parte dei dati sull'eziologia microbiologica della polmonite nosocomiale proviene da pazienti ventilati in terapia intensiva

Batteri più frequentemente associati a polmonite nosocomiale:
- batteri Gram-negativi compresi *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii ed Enterobacterales come Klebsiella pneumoniaea eruginosa e Acinetobacter baumannii (inclusi ceppi multiresistenti)*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- anaerobi (per lo più associati con l'aspirazione di una grande quantità di secrezioni)
- *Legionella pneumophila*

Virus respiratori:
- virus dell'influenza (A e B)
- altri virus respiratori (compreso SARS-CoV-2)

Fattori di rischio per infezione da agenti patogeni multiresistenti:
- precedente trattamento con antibiotici
- degenza ospedaliera prolungata (in particolare in terapia intensiva)
- precedente colonizzazione con patogeni multiresistenti
- elevata prevalenza locale di patogeni resistenti (es. *S. aureus* e batteri Gram-negativi, incluso *P. aeruginosa*)

Diagnosi

Manifestazione clinica

Pazienti non ventilati: tosse di nuova insorgenza o in peggioramento +/- produzione di espettorato, dispnea, tachipnea, ridotta saturazione di ossigeno, crepitii all'auscultazione, dolore/fastidio toracico senza spiegazione alternativa; in genere febbre ≥38,0 °C (può essere assente, soprattutto negli anziani)

Pazienti ventilati: aumento delle secrezioni respiratorie, ridotta saturazione di ossigeno e nuovo infiltrato polmonare alla radiografia toracica

Nota: la manifestazione clinica è aspecifica e altre malattie (ad es. embolia polmonare) possono presentare le stesse caratteristiche della polmonite nosocomiale; polmonite nosocomiale/associata alla ventilazione possono evolvere in sepsi

Test microbiologici

Tutti i casi:
- emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- microscopia e coltura di campioni respiratori (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- antigeni urinari per *L. pneumophila* e *S. pneumoniae*

Casi selezionati (a seconda dell'epidemiologia e dei fattori di rischio): tampone rinofaringeo per virus influenzali e SARS-CoV-2

Importante: una coltura polmonare positiva può indicare colonizzazione piuttosto che infezione acuta

Altri test di laboratorio

Stabilire la gravità della malattia: emogasanalisi, conta dei leucociti

Differenziare batteri e virus (tenendo conto della probabilità pre-test): proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Nota: i test dipendono dalla disponibilità e dalla gravità clinica (ad es. l'emogasanalisi verrà eseguita solo in casi gravi)

• Se si sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedere infografica sepsi)

Imaging

Rx torace necessaria poiché altre patologie presentano caratteristiche cliniche simili e gli antibiotici possono essere evitati se non vi è indicazione di polmonite batterica

Importante:
- le radiografie del torace possono essere difficili da interpretare e correlare alla manifestazione clinica; molte altre patologie presentano le stesse caratteristiche degli infiltrati infettivi (specialmente negli anziani)
- il pattern radiografico non può essere utilizzato per prevedere con precisione l'eziologia microbica

ADULTI

Polmonite nosocomiale

Pagina 2 di 2

Prevenzione

Principi di base:

- assicurare la vaccinazione contro agenti patogeni comunemente responsabili della polmonite
- mantenere una buona igiene delle mani
- mantenere la mobilità
- mantenere una buona igiene orale e dentale
- mantenere l'alimentazione in ospedale
- sollevare la testata del letto per ridurre le possibilità di aspirazione delle secrezioni respiratorie nei polmoni
- evitare l'intubazione o ridurne il più possibile la durata

L'assistenza specifica per la terapia intensiva di solito include anche:

- ridurre al minimo la sedazione
- valutare regolarmente la possibilità di rimuovere il tubo endotracheale; estubare i pazienti non appena è possibile farlo in sicurezza
- decontaminazione orale selettiva (SOD) e/o decontaminazione selettiva del tratto digerente (SDD) per ridurre la carica batterica del tratto digerente superiore (con SOD) e inferiore (con SDD) attraverso la somministrazione di antibiotici non assorbibili
- SOD/SDD possono contribuire a ridurre l'incidenza della polmonite associata alla ventilazione, ma esiste il rischio di selezionare batteri resistenti

Trattamento

Considerazioni

Importante:

- Valutare l'interruzione del trattamento antibiotico se si esclude polmonite nosocomiale o se si può effettuare una diagnosi alternativa
- Se paziente non grave, considerare trattamento mirato basato sui risultati microbiologici

Il trattamento antibiotico empirico deve basarsi su:

- gravità dei sintomi (esistono sistemi di punteggio ma non sono affrontati in questa sede), considerando la prevalenza locale di patogeni resistenti e fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti

Nei pazienti con polmonite associata alla ventilazione considerare specificamente:

- necessità di una doppia copertura contro *Pseudomonas* (rischio di infezione causata da isolati resistenti a un antibiotico usato in monoterapia)

Importante:

- semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

7 giorni; rivalutare la diagnosi e considerare un trattamento più lungo se il paziente non è clinicamente stabile al giorno 7

Polmonite

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS — Amoxicillina+acido clavulanico 1 g+200 mg q8h **EV** OPPURE 875 mg + 125 mg q8h **ORALE**

Considerare se vi è un rischio basso di infezioni multiresistenti (es. breve ricovero prima dell'insorgenza dei sintomi e nessuna esposizione precedente agli antibiotici)

OPPURE

WATCH — Cefotaxima 2 g q8h **EV/IM**

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 2 g q24h **EV** (1 g q24h **IM***)

** Un volume maggiore sarebbe doloroso da somministrare per via intramuscolare*

OPPURE

WATCH — Piperacillina+tazobactam 4 g+500 mg q6h **EV**

Al contrario di altre opzioni, piperacillina+tazobactam offre copertura anti-Pseudomonas (rischio di P. aeruginosa maggiore nei pazienti con recente esposizione agli antibiotici, pregressa colonizzazione respiratoria e con patologie polmonari sottostanti)

BAMBINI

Polmonite nosocomiale

Pagina 1 di 2

Definizione

Polmonite nosocomiale: malattia acuta che colpisce i polmoni, causata da agenti patogeni presenti nel setting ospedaliero e che si manifesta 48 ore o più dopo il ricovero

Polmonite associata alla ventilazione: malattia acuta che colpisce i polmoni, causata da agenti patogeni presenti in ambiente ospedaliero e che si manifesta 48 ore o più dopo il ricovero quando il paziente è sottoposto a ventilazione meccanica

Importante: il limite di 48 ore dopo il ricovero è arbitrario e scelto per comodità e a fini di sorveglianza

Agenti patogeni più comuni

- La polmonite nosocomiale può essere causata dagli stessi agenti patogeni riscontrati nella polmonite acquista in comunità o da agenti patogeni multiresistenti
- La maggior parte dei dati sull'eziologia microbiologica della polmonite nosocomiale proviene da pazienti ventilati in terapia intensiva

Batteri più frequentemente associati a polmonite nosocomiale:

- batteri Gram-negativi compresi *Pesudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii ed Enterobacterales come Klebsiella pneumoniae (inclusi ceppi multiresistenti)*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- anaerobi (per lo più associati con l'aspirazione di una grande quantità di secrezioni)
- *Legionella pneumophila*

Virus respiratori:

- virus dell'influenza (A e B)
- altri virus respiratori (compreso SARS-CoV-2)

Fattori di rischio per infezione da agenti patogeni multiresistenti:

- precedente trattamento con antibiotici
- degenza ospedaliera prolungata (in particolare in terapia intensiva)
- precedente colonizzazione con patogeni multiresistenti
- elevata prevalenza locale di patogeni resistenti (es. *S. aureus* e batteri Gram-negativi, incluso *P. aeruginosa*)

Diagnosi

Manifestazione clinica

Pazienti non ventilati: tosse di nuova insorgenza o in peggioramento +/- espettorato, dispnea, tachipnea, ridotta saturazione di ossigeno, crepitii all'auscultazione, dolore/fastidio toracico senza spiegazione alternativa; in genere febbre ≥38,0°C (può essere assente)

Pazienti ventilati: aumento delle secrezioni respiratorie, ridotta saturazione di ossigeno e nuovo infiltrato polmonare alla radiografia toracica

Nota: la manifestazione clinica è aspecifica e altre malattie (ad es. embolia polmonare) possono presentare le stesse caratteristiche della polmonite nosocomiale; polmonite nosocomiale/associata alla ventilazione possono evolvere in sepsi

Test microbiologici

Tutti i casi:

- emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- microscopia e coltura di campioni respiratori (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)

Casi selezionati (a seconda dell'epidemiologia e dei fattori di rischio): tampone rinofaringeo per virus influenzali e SARS-CoV-2

Importante: una coltura positiva può indicare colonizzazione piuttosto che infezione acuta

Altri test di laboratorio

Stabilire la gravità della malattia: emogasanalisi, conta dei leucociti

Differenziare batteri e virus (tenendo conto della probabilità pre-test): proteina C-reattiva

Nota: i test dipendono dalla disponibilità e dalla gravità clinica (ad es. l'emogasanalisi verrà eseguita solo in casi gravi)

- Se si sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedere infografica sepsi)

Imaging

Rx torace necessaria poiché altre patologie presentano caratteristiche cliniche simili e gli antibiotici possono essere evitati se non vi è indicazione di polmonite batterica

Importante:

- le radiografie del torace possono essere difficili da interpretare e correlare con la manifestazione clinica; molte altre patologie possono presentare le stesse caratteristiche degli infiltrati infettivi
- il pattern radiografico non può essere utilizzato per prevedere con precisione l'eziologia microbica

BAMBINI

Polmonite nosocomiale

Pagina 2 di 2

Prevenzione

Principi di base:
- assicurare la vaccinazione contro agenti patogeni comunemente responsabili della polmonite
- mantenere una buona igiene delle mani
- mantenere la mobilità
- mantenere una buona igiene orale e dentale
- mantenere l'alimentazione in ospedale
- sollevare la testata del letto per ridurre le possibilità di aspirazione delle secrezioni respiratorie nei polmoni
- evitare l'intubazione o ridurne il più possibile la durata

L'assistenza specifica per la terapia intensiva di solito include anche:
- ridurre al minimo la sedazione
- valutare regolarmente la possibilità di rimuovere il tubo endotracheale; estubare i pazienti non appena è possibile farlo in sicurezza

Trattamento

Considerazioni cliniche

Importante
- Valutare l'interruzione del trattamento antibiotico se si esclude polmonite nosocomiale o se si può effettuare una diagnosi alternativa
- Se paziente non grave, considerare trattamento mirato basato sui risultati microbiologici

Il trattamento antibiotico empirico deve basarsi su:
- gravità dei sintomi (esistono sistemi di punteggio ma non sono affrontati in questa sede), considerando la prevalenza locale di patogeni resistenti e fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti

Nei pazienti con polmonite associata alla ventilazione considerare specificamente:
- necessità di una doppia copertura contro *Pseudomonas* (rischio di infezione causata da isolati resistenti a un antibiotico usato in monoterapia)

Importante:
- semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

Polmonite nosocomiale: **7 giorni**; rivalutare la diagnosi e considerare un trattamento più lungo se il paziente non è clinicamente stabile al giorno 7

Polmonite nosocomiale (non associata alla ventilazione)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina+acido clavulanico 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina
EV:
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h

ORALE: 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Considerare se vi è un rischio basso di infezioni multiresistenti (es. breve ricovero prima dell'insorgenza dei sintomi e nessuna esposizione precedente agli antibiotici)
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

OPPURE

WATCH

Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV/IM**

OPPURE

WATCH

Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV/IM**

OPPURE

WATCH

Piperacillina+tazobactam 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina q8h **EV**

Al contrario di altre opzioni, piperacillina+tazobactam offre copertura anti-Pseudomonas (rischio di P. aeruginosa maggiore nei pazienti con recente esposizione agli antibiotici, pregressa colonizzazione respiratoria e con patologie polmonari sottostanti)

Fisiopatologia

La colonizzazione dell'orofaringe da parte di batteri provenienti dall'ambiente ospedaliero, l'aspirazione di secrezioni nelle vie aeree inferiori e compromissione dei meccanismi di difesa dell'ospite sono tutti fattori implicati nella patogenesi della polmonite nosocomiale. Gli agenti patogeni possono anche raggiungere gli alveoli polmonari via ematica o per diffusione diretta (ad es. a partire da un'infezione dello spazio pleurico o intra-addominale). Le secrezioni possono diventare contaminate da batteri (compresi ceppi multiresistenti) durante il ricovero nonostante gli sforzi di prevenzione e controllo delle infezioni. L'inalazione di agenti patogeni (soprattutto virus) è un altro meccanismo di infezione da prendere in considerazione, in particolare durante le stagioni epidemiche o le pandemie come COVID-19.

La presenza di un tubo endotracheale rappresenta un importante fattore di rischio di polmonite (polmonite associata a ventilazione meccanica) perché vengono aggirati i meccanismi che solitamente impediscono la microaspirazione delle secrezioni nelle vie aeree inferiori e anche perché si possono formare biofilm (dove i batteri possono sopravvivere e moltiplicarsi) sulle superfici interna ed esterna della cannula tracheale.

Epidemiologia

Le infezioni associate all'assistenza sanitaria sono frequenti in tutto il mondo (secondo un'indagine globale del 2015 condotta in oltre 50 paesi, circa un quarto di tutte le prescrizioni ospedaliere di antibiotici riguardavano infezioni acquisite in ospedale) *(291)*; la polmonite nosocomiale è un'importante infezione associata all'assistenza sanitaria. L'incidenza della polmonite nosocomiale può variare tra ospedali, a seconda della popolazione di pazienti valutata e della definizione di caso utilizzata. Tuttavia, l'incidenza è complessivamente più elevata nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in terapia intensiva rispetto ai pazienti non ventilati che non richiedono terapia intensiva *(292)*.

I fattori di rischio per la polmonite nosocomiale nei pazienti non ventilati comprendono: (i) fattori correlati al paziente, quali disfunzione della deglutizione e gravi patologie di base (ad es. immunosoppressione, malattia polmonare cronica); (ii) fattori correlati al trattamento come la ventilazione meccanica (per la polmonite associata a ventilazione) e l'alimentazione attraverso un sondino nasogastrico, in quanto la loro presenza può portare all'aspirazione delle secrezioni orofaringee nelle vie aeree inferiori. Queste condizioni sono particolarmente frequenti nei pazienti anziani e fragili *(293)*. La polmonite nosocomiale è associata a una maggiore mortalità intraospedaliera rispetto alla polmonite acquisita in comunità, mentre la polmonite associata a ventilazione è il tipo di polmonite nosocomiale con mortalità più elevata *(293,294)*.

Agenti patogeni più probabili

La polmonite nosocomiale può essere causata dagli stessi patogeni riscontrati nella polmonite acquisita in comunità o da agenti patogeni multiresistenti (Tabella 28.1). In generale, la resistenza agli antibiotici è più prevalente nei ceppi nosocomiali, ma la frequenza di agenti patogeni multiresistenti varia tra ospedali e tra popolazioni di pazienti. Solitamente, il rischio di infezione da agenti patogeni multiresistenti è maggiore nei pazienti con polmonite nosocomiale, in quanto sono stati spesso esposti a diversi regimi di antibiotici prima di svilupparla. Il rischio aumenta con il ricovero prolungato (maggiore rischio di trasmissione, maggiore uso di antibiotici) soprattutto nei pazienti in terapia intensiva e intubati. È importante notare che la maggior parte dei dati sull'eziologia microbiologica della polmonite nosocomiale proviene da pazienti ventilati in terapia intensiva perché i campioni delle vie aeree inferiori possono essere ottenuti abbastanza facilmente. Al contrario, nei pazienti non ventilati, il lavaggio broncoalveolare è associato a un rischio di deterioramento respiratorio e le tecniche di campionamento non invasive spesso non sono sufficienti per ottenere un'accurata diagnosi microbiologica degli agenti eziologici nella polmonite.

Tabella 28.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati a polmonite nosocomiale (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri	Virus	Funghi
Batteri gram-negativi, tra cui *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) Anaerobi (per lo più associati all'aspirazione di una grande quantità di secrezioni) *Legionella pneumophila*	Virus dell'influenza (A e B) Altri virus respiratori (compreso SARS-CoV-2)	Per lo più *Aspergillus* spp. in pazienti gravemente immunocompromessi o pazienti ventilati con influenza

ESBL: beta-lattamasi ad ampio spettro; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; SARS-CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.

Manifestazione clinica

Le manifestazioni cliniche sono le stesse di tutte le altre forme di polmonite: tosse di nuova insorgenza o in peggioramento, produzione o meno di espettorato, dispnea (difficoltà a respirare), tachipnea (i punti di soglia per la respirazione rapida variano con l'età), ridotta saturazione di ossigeno, crepitii all'auscultazione polmonare, dolore/fastidio toracico senza una spiegazione alternativa. Di solito è presente febbre ≥ 38,0 °C, ma può essere assente, specialmente negli anziani.

Nei pazienti ventilati, di solito si sospetta una polmonite in presenza di un aumento delle secrezioni, ridotta saturazione di ossigeno e nuovo infiltrato polmonare alla radiografia del torace.

La polmonite nosocomiale e la polmonite associata a ventilazione possono evolvere in sepsi e shock settico. In tal caso, consultare il capitolo sulla sepsi.

È importante notare che una diagnosi accurata di polmonite nosocomiale è difficile in mancanza di un valido standard di riferimento. Gli infiltrati polmonari alla radiografia del torace possono essere causati da una varietà di condizioni non infettive e la manifestazione clinica può essere molto aspecifica. Tra gli specialisti esiste una notevole variabilità interosservatore nella diagnosi di polmonite nosocomiale. È importante considerare la possibilità di sovradiagnosi di polmonite nosocomiale e valutare l'interruzione del trattamento antibiotico se tale tipo di polmonite è escluso o se è possibile effettuare una diagnosi alternativa.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

I test da prendere in considerazione per orientare il trattamento antimicrobico della polmonite nosocomiale sono riportati nella Tabella 28.2.

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti non disporrà di dati colturali per orientare il trattamento antibiotico. Inoltre, nelle persone con polmonite nosocomiale, le vie aeree sono spesso colonizzate con batteri e una coltura positiva può indicare la colonizzazione piuttosto che un'infezione acuta, soprattutto se il campione è stato ottenuto con metodi non invasivi.

Tabella 28.2 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta polmonite nosocomiale come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Emocolture e test di sensibilità antimicrobica	Rilevare l'infezione batterica del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Esame microscopico di campione respiratorio[a] (colorazione di Gram)	Esaminare la morfologia microbica e l'adeguatezza del campione per la coltura identificando i globuli bianchi e le cellule epiteliali squamose	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Coltura di campione respiratorio[a] e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Antigeni urinari per *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae*	Diagnosticare legionellosi e polmonite pneumococcica	–[b]
Tampone rinofaringeo per test NAAT per virus influenzali[c]	Diagnosticare l'infezione da influenza stagionale	Strutture sanitarie con laboratori clinici ma anche in strutture di assistenza primaria
Tampone rinofaringeo per test NAAT o test antigenico per SARS-CoV-2[d]	Diagnosticare COVID-19	Strutture sanitarie con laboratori clinici (test NAAT) e strutture di assistenza primaria (test antigenico)
Tampone nasofaringeo per NAAT per virus respiratori diversi dall'influenza o SARS-CoV-2 (ad esempio, virus respiratorio sinciziale)	Diagnosticare virus respiratori diversi dall'influenza o SARS-CoV-2	–[b]

COVID-19: malattia da coronavirus 2019; EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; SARS CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.
[a] Il campionamento respiratorio può essere eseguito utilizzando metodi invasivi o non invasivi a seconda delle condizioni del paziente (ad es. se il paziente è ventilato meccanicamente o meno) e della disponibilità locale. I metodi invasivi comprendono il lavaggio broncoalveolare e il campionamento bronchiale alla cieca (spesso chiamato minilavaggio broncoalveolare), mentre i metodi non invasivi comprendono l'espettorazione spontanea, l'espettorato indotto, l'aspirazione nasotracheale o l'aspirazione endotracheale.
[b] Questo test non è compreso nell'Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali dell'OMS *(6)*.
[c] Supporto nelle decisioni relative al trattamento antivirale e per scopi di prevenzione e controllo delle infezioni, ad esempio, per prevenire la trasmissione ad altri pazienti.
[d] A seconda dell'epidemiologia attuale.

Altri test

Nei casi gravi, si potrebbero considerare diversi test in base alla disponibilità locale per determinare la gravità della malattia, differenziare l'eziologia batterica e virale e stabilire la durata del trattamento (e il passaggio da somministrazione EV a orale) durante il follow-up (Tabella 28.3). In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Tabella 28.3 - Test di laboratorio da considerare in caso di sospetta polmonite nosocomiale come indicato nell'EDL OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Setting in cui il test deve essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezione	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emogasanalisi	Valutare la funzionalità polmonare e i disturbi metabolici o renali e monitorare l'ossigenoterapia Misurare il pH ematico, ossigeno e biossido di carbonio, bicarbonato sierico e il gap anionico	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (ad es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi e nelle infezioni delle vie aeree inferiori	Solo nelle strutture di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza microbiologica routinaria degli isolati associati alla polmonite nosocomiale e la loro sensibilità agli antibiotici potrebbe fornire indicazioni empiriche locali. Pertanto, le linee guida empiriche dell'AWaRe book potrebbero essere riesaminate e adattate sulla base dei dati locali di sorveglianza microbiologica clinicamente rilevanti.

Tuttavia, i dati clinicamente rilevanti per questa infezione deriverebbero dall'emocoltura ospedaliera locale e dalle colture di fluidi broncoalveolari prelevati da pazienti in terapia intensiva a cui è stata diagnosticata polmonite nosocomiale o polmonite associata a ventilazione. È necessario prestare attenzione alla sorveglianza dei dati delle colture di campioni respiratori routinari di pazienti con polmonite nosocomiale/polmonite associata a ventilazione, a causa degli alti tassi di colonizzazione osservati in molti contesti.

Imaging

In caso di sospetto clinico di polmonite nosocomiale (oppure polmonite associata a ventilazione), andrebbe effettuata una radiografia del torace. Alla radiografia del torace, la polmonite nosocomiale (o polmonite associata a ventilazione) si presenta con segni e sintomi clinici insieme a un infiltrato polmonare nuovo o in peggioramento, oltre a leucocitosi.

La radiografia toracica è necessaria perché anche altre condizioni hanno caratteristiche cliniche simili, per cui il trattamento antibiotico può essere evitato se la radiografia toracica non suggerisce polmonite batterica. Inoltre, le radiografie del torace possono essere difficili da interpretare e correlare alla manifestazione clinica (soprattutto nei soggetti anziani, in cui la manifestazione clinica è solitamente aspecifica), e molte altre patologie (come l'insufficienza cardiaca) possono presentare le stesse caratteristiche degli infiltrati infettivi. Pertanto, è necessaria cautela per evitare sovradiagnosi e un sovratrattamento con antibiotici. Va inoltre notato che il pattern radiografico non può essere utilizzato per prevedere con precisione l'eziologia microbica.

Trattamento antibiotico

Il trattamento empirico si deve basare sulla gravità dei sintomi (esistono sistemi di punteggio per valutare la gravità della malattia, ma esulano dallo scopo di questo capitolo) e dai fattori di rischio per le infezioni multiresistenti. In particolare, una valutazione individualizzata dovrebbe essere effettuata sulla base di fattori di rischio quali: precedente trattamento antibiotico (ad es. nei 90 giorni precedenti l'infezione), prolungata degenza ospedaliera, soprattutto in terapia intensiva (> 5 giorni), precedente colonizzazione con agenti patogeni multiresistenti e un'elevata prevalenza locale di agenti patogeni multiresistenti (tra i potenziali patogeni della polmonite nosocomiale come *Staphylococcus aureus*, batteri Gram-negativi compreso *Pseudomonas aeruginosa*).

Le opzioni antibiotiche da prendere in considerazione per il trattamento empirico in pazienti con polmonite nosocomiale (polmonite non associata a ventilazione) sono indicate nella Tabella 28.4. Il trattamento deve sempre essere adattato ai risultati della coltura quando questi sono disponibili.

Il trattamento empirico nei pazienti con polmonite associata a ventilazione deve essere scelto considerando il tempo dal ricovero in terapia intensiva/intubazione all'insorgenza dei sintomi. Nei pazienti ventilati (come nei pazienti non ventilati che sviluppano polmonite nosocomiale), è improbabile che le infezioni che si sviluppano precocemente (ad es. pochi giorni dopo il ricovero) siano causate da agenti patogeni multiresistenti o da *Pseudomonas aeruginosa* e potrebbero essere trattate in sicurezza con amoxicillina+acido clavulanico. D'altro canto, un antibiotico a più ampio spettro di attività (e attivo contro *Pseudomonas aeruginosa*) è invece preferibile in caso di intervallo di tempo maggiore tra il ricovero e l'insorgenza dei sintomi.

Vi sono incertezze in merito al trattamento empirico per la polmonite nosocomiale.

- Aggiunta di vancomicina alle opzioni antibiotiche di prima scelta come trattamento empirico quando si sospetta un'infezione da MRSA; ad esempio, in setting con elevata prevalenza di isolati di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti e in pazienti con colonizzazione da MRSA nota.
- La necessità di una doppia copertura empirica contro *Pseudomonas* per migliorare la copertura nei pazienti gravemente malati (ad es. con shock settico o che necessitano di supporto ventilatorio) per il rischio di infezione causata da isolati di *Pseudomonas aeruginosa* resistenti a un antibiotico usato in monoterapia. La necessità di una doppia copertura empirica potrebbe pertanto essere considerata caso per caso in pazienti gravemente malati con polmonite associata a ventilazione (o con polmonite nosocomiale grave che richiede supporto ventilatorio) sulla base dei dati locali di resistenza agli antibiotici e dell'anamnesi personale del paziente (ad es. colonizzazione respiratoria nota con *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, specialmente in pazienti con sottostante patologia polmonare cronica). Tuttavia, associazioni specifiche di antibiotici da utilizzare in questi casi non sono analizzate da AWaRe in quanto attualmente non sono incluse nella EML e nella EMLc a cui questo documento è strettamente allineato.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (spesso chiamato anche *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati di test microbiologici.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

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

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina+acido clavulanico[a] (EV/orale) EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 875 mg + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefotaxima** (EV/IM): 2 g ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone**[b] (EV/IM): EV: 2 g una volta al giorno IM: 1 g una volta al giorno **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam**[c] (EV):4 g + 500 mg ogni 6 ore	**Amoxicillina+acido clavulanico**[a,d] EV: prima settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore dopo la prima settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Oral: 80–90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefotaxima** (EV/IM): 50mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV/IM): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam**[c] (EV): 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina ogni 8 ore	7 giorni Rivalutare la diagnosi e considerare un trattamento più lungo se il paziente non è clinicamente stabile al giorno 7

IM: per via intramuscolare; EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] L'associazione amoxicillina+acido clavulanico può essere utilizzata in determinate circostanze a basso rischio di infezioni multiresistenti (ad es. breve ricovero prima dell'insorgenza dei sintomi e in assenza di precedente esposizione agli antibiotici).
[b] La somministrazione di una dose inferiore di ceftriaxone per via IM (piuttosto che EV) è dovuta al fatto che un volume maggiore sarebbe doloroso da somministrare per via intramuscolare.
[c] L'associazione piperacillina+tazobactam offre una copertura anti-*Pseudomonas*, al contrario di altre opzioni. Il rischio di *Pseudomonas aeruginosa* è maggiore nei pazienti con recente esposizione agli antibiotici e specialmente nei pazienti con pregressa colonizzazione respiratoria da *Pseudomonas aeruginosa* e con patologie polmonari sottostanti.
[d] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Prevenzione

Un'analisi dettagliata della prevenzione della polmonite nosocomiale e della polmonite associata a ventilazione esula dallo scopo di questo capitolo; tuttavia, vengono illustrati i principi chiave generali. Alcune misure come la vaccinazione contro gli agenti patogeni che possono comunemente causare polmonite sono simili a quelle presentate nel capitolo sulla polmonite acquisita in comunità. Misure specifiche applicabili in ospedale comprendono: mantenimento della mobilità, buona igiene orale e dentale, mantenimento di un adeguato supporto nutrizionale in ospedale, sollevamento della testata del letto per ridurre le possibilità di aspirazione delle secrezioni respiratorie nella parte bassa dei polmoni, evitare l'intubazione o ridurne il più possibile la durata e una buona igiene delle mani. Una buona igiene delle mani si applica ai pazienti e al personale o ai *caregiver* familiari che entrano in contatto con i pazienti durante la degenza ospedaliera. Inoltre, nell'unità di terapia intensiva vengono in genere applicati interventi adattati localmente per prevenire la polmonite associata a ventilazione che comprendono, ad esempio, il mantenimento di un'adeguata pressione della cuffia del tubo endotracheale, la riduzione al minimo della sedazione e la valutazione regolare della possibilità di rimuovere il tubo endotracheale in modo da estubare i pazienti non appena è possibile farlo in sicurezza.

Si possono prendere in considerazione anche la decontaminazione orale selettiva e/o la decontaminazione selettiva del tratto digerente sulla base dei protocolli locali di terapia intensiva. Queste misure preventive sono state ampiamente studiate per prevenire le infezioni nosocomiali. Tali misure vengono hanno lo scopo di ridurre la carica batterica del tratto digerente superiore (con decontaminazione orale selettiva) e inferiore (con decontaminazione selettiva del tratto digerente) attraverso la somministrazione di antibiotici non assorbibili (antibiotici topici applicati all'orofaringe per la decontaminazione orale selettiva e antibiotici non assorbibili somministrati attraverso sondino nasogastrico per la decontaminazione selettiva del tratto digerente). È dimostrato che queste pratiche contribuiscono a ridurre l'incidenza della polmonite associata a ventilazione, sebbene sussista grande preoccupazione circa il rischio di selezionare batteri resistenti.

29. Infezioni intra-addominali – colecistite acuta e colangite

Messaggi chiave

Colecistite

- Se viene eseguita una colecistectomia, gli antibiotici devono essere sospesi una volta rimossa la cistifellea e in presenza di una buona guarigione, a meno che il paziente non abbia avuto una forma grave.
- Gli antibiotici devono essere scelti in base alla gravità dei sintomi (lievi o gravi), con agenti a spettro più ampio per i casi gravi. Gli antibiotici devono essere attivi anche contro gli anaerobi poiché questi agenti patogeni sono spesso coinvolti nelle infezioni intra-addominali.

Colangite

- Il drenaggio biliare è la base del trattamento della colangite ostruttiva.
- Gli antibiotici devono essere scelti in base alla gravità dei sintomi (lievi o gravi), con agenti a spettro più ampio per i casi gravi e somministrati fino al completamento delle procedure di drenaggio. Devono essere proseguiti per un totale di 5 giorni una volta raggiunto il controllo della fonte di infezione.

Ulteriori risorse dell'OMS *(si prega di controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.

Definizione

La colecistite acuta è un'infiammazione acuta della cistifellea e la colangite acuta è un'infiammazione acuta nel sistema dei dotti biliari. Entrambe le condizioni sono classificate come non complicate quando non vi è coinvolgimento della cavità peritoneale e l'infiammazione è confinata all'organo coinvolto, ossia senza perforazione, senza ascesso e senza peritonite diffusa. Le forme sono classificate come complicate quando l'infiammazione si estende alla cavità peritoneale con conseguente peritonite o quando è presente un ascesso.

ADULTI

Colecistite Acuta & Colangite

Infezione intra-addominale

Definizione

Colecistite acuta: Infiammazione acuta della cistifellea

• La causa più frequente è un calcolo biliare che ostruisce il dotto cistico per periodi di tempo prolungati

Colangite acuta: Infiammazione acuta nel sistema dei dotti biliari

• Le cause più comuni sono un calcolo biliare che ostruisce il dotto biliare comune e un'ostruzione maligna da parte di tumori

Classificazione basata sulla complessità:

• *Non complicata*: nessun coinvolgimento della cavità peritoneale e nessun ascesso

• *Complicata*: coinvolgimento della cavità peritoneale e/o ascesso

Classificazione basata sulla gravità:

• *Lieve:* Pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico

• *Grave:* Pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico

Agenti patogeni più probabili

Le infezioni sono spesso polimicrobiche

Batteri:

• Enterobacterales (principalmente *Escherichia coli*) e altri bacilli Gram-negativi (inclusi i ceppi multiresistenti)

• *Streptococcus*spp. (es. del gruppo *S. anginosus*)

• *Enterococcus* spp.

• Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)

Funghi (da prendere in considerazione in caso di recente ciclo di antibiotici):

• Principalmente *Candida albicans*

Diagnosi

Manifestazione clinica

Colecistite acuta:

• Dolore addominale acuto soprattutto al quadrante superiore destro con nausea e vomito; la febbre (>38,0°C) può essere assente

Colangite acuta:

• Dolore addominale con febbre (>38,0°C) e ittero +/- nausea e vomito

Importante:

• Prendere in considerazione la peritonite in presenza di dolore forte, diffusa dolorabilità di rimbalzo alla palpazione addominale e tensione muscolare addominale

• L'ipotensione e i segni di ipoperfusione d'organo (es. ridotta diuresi) sono potenziali segni di sepsi/shock settico che richiedono un trattamento urgente

Test microbiologici

Casi lievi non complicati

• Di solito non necessari

Casi gravi:

• Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)

• Microscopia e coltura del materiale fluido addominale e della bile (se possono essere drenati) al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Valutare la funzionalità epatica AST, bilirubina and fosfatasi alcalina

• Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedi infografica sepsi)

Imaging

• Ecografia addominale per confermare la diagnosi

• Considerare di eseguire una TC dell'addome se si sospettano complicazioni o se la diagnosi è incerta

ADULTI

Colecistite Acuta & Colangite

Trattamento

Durata del trattamento antibiotico

Colecistite acuta:

- ***Casi non complicati:*** gli antibiotici possono essere sospesi una volta rimossa la cistifellea
- ***Casi complicati:*** **5 giorni** sono adeguati nella maggior parte dei casi con buon recupero clinico e controllo della fonte

Colangite acuta:

- ***Tutti i casi:*** somministrare antibiotici fino all'esecuzione delle procedure di drenaggio biliare e continuare per un totale di **5 giorni** una volta controllata con successo la fonte

Casi lievi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale.

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 1 g+200 mg q8h EV OPPURE 875 mg+125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

WATCH Cefotaxima2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

Seconda scelta

WATCH Ciprofloxacina 500 mg q12h **ORALE**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

(Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa)

Considerazioni cliniche

- **La colecistectomia (per la colecistite acuta) e il drenaggio biliare (per la colangite acuta) rimangono i principali approcci per eliminare la fonte di infezione**
- **In entrambe le condizioni il trattamento antibiotico empirico dovrebbe essere guidato da:** La gravità dei sintomi, considerando la prevalenza locale della resistenza (in particolare degli isolati di Enterobacterales che producono ESBL) e i fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti

Importante per entrambe le condizioni:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione nonché sulla capacità di assumere antibiotici orali
- **Se i segni e i sintomi persistono,** si suggerisce di eseguire una diagnostica per immagini dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

WATCH Cefotaxima2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

OPPURE

WATCH Piperacillina+tazobactam 4 g + 500 mg q6h **EV**

Seconda scelta

WATCH Meropenem 2 g q8h **EV**

Considerare meropenem solo in casi complicati se c'è un alto rischio di infezione da Enterobacterales che producono ESBL

BAMBINI

Colecistite Acuta & Colangite

Infezione intra-addominale

Definizione

Colecistite acuta: Infiammazione acuta della cistifellea

• La causa più frequente è un calcolo biliare che ostruisce il dotto cistico per periodi di tempo prolungati

Colangite acuta: Infiammazione acuta nel sistema dei dotti biliari

• Le cause più comuni sono un calcolo biliare che ostruisce il dotto biliare comune e un'ostruzione maligna da parte di tumori

Classificazione basata sulla complessità:

• *Non complicata*: nessun coinvolgimento della cavità peritoneale e nessun ascesso

• *Complicata*: coinvolgimento della cavità peritoneale e/o ascesso

Classificazione basata sulla gravità:

• *Lieve:* Pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico

• *Grave:* Pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico

Agenti patogeni più probabili

Le infezioni sono spesso polimicrobiche

Batteri:

• Enterobacterales (principalmente *Escherichia coli*) e altri bacilli Gnam-negativi (inclusi i ceppi multiresistenti)

• *Streptococcus*spp. (es. del gruppo *S. anginosus*)

• *Enterococcus* spp.

• Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)

Funghi (da prendere in considerazione in caso di recente ciclo di antibiotici):

• Principalmente *Candida albicans*

Diagnosi

Manifestazione clinica

Colecistite acuta:

• Dolore addominale acuto soprattutto nel quadrante superiore destro +/- febbre, nausea e vomito

Colangite acuta:

• Dolore addominale con febbre e ittero +/- nausea e vomito

Importante:

• Entrambe le condizioni sono rare nei bambini

• Prendere in considerazione la peritonite in presenza di dolore forte, diffusa dolorabilità di rimbalzo alla palpazione addominale e tensione muscolare addominale

• L'ipotensione e i segni di ipoperfusione d'organo (es. ridotta diuresi) sono potenziali segni di sepsi/shock settico che richiedono un trattamento urgente

Test microbiologici

Casi lievi non complicati:

• Di solito non necessari

Casi gravi:

• Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)

• Microscopia e coltura del materiale fluido addominale e della bile (se possono essere drenati) al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Valutare la funzionalità epatica AST, bilirubina and fosfatasi alcalina

• Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedi infografica sepsi)

Imaging

• Ecografia addominale per confermare la diagnosi

• Considerare di eseguire una TAC dell'addome se si sospettano complicazioni o se la diagnosi è incerta

BAMBINI

Colecistite Acuta & Colangite

Trattamento (Paragrafo 1 di 2)

Considerazioni cliniche

- **La colecistectomia (per la colecistite acuta) e il drenaggio biliare (per la colangite acuta) rimangono i principali approcci per eliminare la fonte di infezione**
- **In entrambe le condizioni il trattamento antibiotico empirico dovrebbe essere guidato da**: La gravità dei sintomi, considerando la prevalenza locale della resistenza (in particolare degli isolati di Enterobacterales che producono ESBL) e i fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti

Importante per entrambe le condizioni:
- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali
- **Se i segni e i sintomi persistono**, si suggerisce di eseguire una diagnostica per immagini dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale

Durata del trattamento antibiotico

Colecistite acuta:
- ***Casi non complicati:*** gli antibiotici possono essere sospesi una volta rimossa la cistifellea
- ***Casi complicati:*** **5 giorni** sono adeguati nella maggior parte dei casi con buon recupero clinico e controllo della fonte

Colangite acuta:
- ***Tutti i casi:*** somministrare antibiotici fino all'esecuzione delle procedure di drenaggio biliare e continuare per un totale di **5 giorni** una volta cotrollata con successo la fonte

Casi lievi

Vedere la pagina seguente per raccomandazioni di trattamento

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS
Ampicillina **EV**
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q8h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Gentamicina **EV**
- Neonati: 5 mg/kg/dose q24h
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q24h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

WATCH
Piperacillina+tazobactam 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina q8h **EV**

Seconda scelta

WATCH
Meropenem 20 mg/kg/dose q8h **EV**

Considerare meropenem solo in casi complicati se c'è un alto rischio di infezione da Enterobacterales che producono ESBL

BAMBINI

Colecistite Acuta & Colangite

Trattamento (Paragrafo 2 di 2)

Casi lievi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS

Amoxicillina + acido clavulanico
EV:
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h

ORALE: 80-90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg G L amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg G amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg G amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg G amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg G amox/dose q8h o 1g G L amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

2 3 3 8 5 (

ACCESS

Ampicillina **EV**
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q12h
- ! 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose T K

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS

Gentamicina **EV**
- Neonati: 5 mg/kg/dose q24h
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q24h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS

Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

WATCH

Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV**

OPPURE

WATCH

Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS

Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

Seconda scelta

WATCH

Ciprofloxacina 15 mg/kg/dose q12h
EV/ORALE
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h
≥30 kg	500 mg q12h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS

Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

Fisiopatologia

Nella colecistite acuta, la causa più frequente è un calcolo biliare che ostruisce il dotto cistico per periodi di tempo prolungati e provoca infiammazione della cistifellea (> 90%). La colecistite alitiasica in cui non vi è evidenza di calcoli biliari o ostruzione del dotto cistico, è rara, specialmente negli adulti. Raramente, alcuni parassiti (ad esempio il verme *Ascaris lumbricoides*) possono causare anche la perforazione della cistifellea.

Nella colangite acuta, la causa più comune è la coledocolitiasi (ossia la presenza di calcoli nel dotto biliare). L'infezione si verifica quando i batteri risalgono le vie biliari dall'intestino o attraverso il sistema venoso portale. Un'altra causa può essere l'ostruzione da parte di tumori (ad es. cancro del pancreas) o parassiti (ad es. il trematode epatico *Fasciola hepatica*) *(295)*. Inoltre le stenosi biliari congenite o le stenosi a seguito di infiammazione o infezione possono causare colangite acuta.

Sia nella colecistite che nella colangite, se si verifica contaminazione batterica o irritazione chimica (di solito dovuta alla fuoriuscita di liquidi sterili che sono irritanti per il peritoneo, ad esempio bile o sangue) della cavità peritoneale, si sviluppa la peritonite. A causa di un'infezione complicata possono anche formarsi ascessi addominali (ossia la presenza di una raccolta di liquido infetto nella cavità peritoneale).

Epidemiologia

La colecistite acuta è un'emergenza chirurgica comune in tutto il mondo. L'incidenza della colecistite acuta è in diminuzione laddove la colecistectomia (asportazione chirurgica della cistifellea) è diventata una procedura comune nei casi di attacchi ricorrenti di colica biliare, ossia dolore intermittente nella parte superiore dell'addome, solitamente sul lato destro. La colecistite acuta colpisce principalmente gli adulti; i bambini sono raramente colpiti. La malattia è più diffusa negli uomini e negli anziani. Anche l'obesità e il diabete sono fattori di rischio ben noti *(296,297)*. La mortalità a breve termine a 30 giorni è di circa il 5% nei casi gravi e dell'1% nei casi lievi *(298)*.

La colangite acuta è una condizione associata a un'elevata mortalità se non trattata. La coledocolitiasi e l'ostruzione maligna da parte di tumori sono le cause più comuni di colangite e i loro fattori di rischio si sovrappongono *(299)*.

Agenti patogeni più probabili

I patogeni più comuni coinvolti nella colecistite acuta o colangite sono i bacilli Gram-negativi e i batteri anaerobici del microbiota intestinale (Tabella 29.1) Le infezioni sono spesso causate da più di un agente patogeno e possono comprendere agenti patogeni fungini, specialmente nei pazienti che hanno ricevuto di recente un trattamento antibiotico. Alcuni parassiti (*Ascaris lumbricoides*, *Fasciola hepatica*) devono essere presi in considerazione in contesti endemici in quanto possono causare ostruzione biliare che porta a complicanze batteriche.

Tabella 29.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati a colecistite acuta e colangite (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri	Funghi
Enterobacterales (principalmente *Escherichia coli*) e altri Batteri Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii* (compresi i ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Streptococcus* spp. (es. del gruppo *Streptococcus anginosus* – vecchio nome: *Streptococcus milleri*) *Enterococcus* spp. Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)	Principalmente *Candida albicans*

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso.

Manifestazione clinica

La colecistite acuta deve essere considerata una possibile diagnosi in tutti i casi di dolore addominale acuto, soprattutto se il dolore è localizzato prevalentemente nel quadrante superiore destro.

La colangite acuta deve essere considerata una possibile diagnosi in tutti i casi che si presentano con dolore addominale, febbre e ittero, ovvero colore giallo della cute e della sclera a causa dell'aumento dei livelli di bilirubina.

Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C), brividi, nausea e vomito, soprattutto nelle infezioni complicate. In caso di peritonite sono solitamente presenti dolore intenso, diffusa dolorabilità di rimbalzo alla palpazione addominale e difesa muscolare addominale. Ipotensione e segni di ipoperfusione d'organo (ad es. ridotta diuresi) possono essere presenti in caso di insufficienza d'organo e rappresentano un'emergenza medica e/o chirurgica. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Nei casi lievi, gli esami microbiologici di routine non sono di solito necessari e non è consigliabile basare il trattamento antibiotico sui patogeni coltivati dalla cavità addominale al momento dell'operazione. Le emocolture e altri esami microbiologici possono essere presi in considerazione nei pazienti gravemente malati, al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico una volta disponibili i risultati dei test di sensibilità (vedere Tabella 29.2).

Tabella 29.2 - Test microbiologici da considerare nei casi gravi di colecistite acuta o colangite come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia, coltura e test di sensibilità agli antimicrobici di materiale fluido o bile quando questi possono essere drenati	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi. In base alla disponibilità, la Tabella 29.3 indica i test che potrebbero essere presi in considerazione per effettuare una valutazione iniziale del paziente e per contribuire a orientare la durata del trattamento antibiotico.

Tabella 29.3 - Test di laboratorio (diversi dalla microbiologia) che possono aiutare a valutare la gravità della malattia e a identificare un'infezione batterica come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Aspartato aminotransferasi	Valutare la funzionalità epatica	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Bilirubina	Rilevare o monitorare malattie del fegato, disturbi del dotto biliare e distruzione dei globuli rossi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Fosfatasi alcalina	Contribuire alla diagnosi di malattie epatobiliari	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo nelle strutture di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine dei patogeni coltivati dalla cavità addominale non è raccomandata.

Le indicazioni per l'uso empirico contenute nel manuale AWaRe potrebbero essere riviste e adattate sulla scorta dei dati locali clinicamente rilevanti di sorveglianza microbiologica. Ad esempio, gli isolati clinicamente rilevanti per tale infezione sarebbero i dati di emocoltura di pazienti nei reparti chirurgici con infezioni intra-addominali.

Imaging

L'imaging è utile per confermare la colecistite e la colangite. Un'ecografia addominale deve essere sempre presa in considerazione quando si sospettano tali condizioni. Ove disponibile, può essere presa in considerazione anche una TC dell'addome, soprattutto se si sospettano complicanze o la diagnosi è incerta.

Trattamento della colecistite acuta

I pazienti con colecistite acuta sospetta o confermata devono essere prontamente indirizzati a un consulto chirurgico. L'intervento chirurgico più importante è l'eliminazione della fonte di infezione e della contaminazione in corso della cavità peritoneale (ad es. in caso di perforazione). La colecistectomia (ossia la rimozione della cistifellea) è l'unico trattamento definitivo e un antibiotico deve essere somministrato fino alla rimozione della cistifellea *(300)*. Dopo l'intervento chirurgico, nei casi non complicati, il trattamento antibiotico può essere interrotto a condizione

che la fonte di infezione sia stata adeguatamente controllata e vi sia una buona guarigione. Nei casi gravi (ad es. pazienti in condizioni critiche), 5 giorni di trattamento antibiotico sono generalmente sufficienti, a condizione che vi sia una buona guarigione e che la fonte di infezione sia stata adeguatamente controllata ed eliminata con un intervento chirurgico *(301)*.

Trattamento della colangite acuta

Il drenaggio biliare è il principale intervento chirurgico per la colangite acuta e il trattamento antibiotico deve essere somministrato in tutti i casi, indipendentemente dalla gravità. Il trattamento antibiotico deve essere somministrato fino al completamento delle procedure di drenaggio e continuato per un totale di 5 giorni una volta raggiunto il controllo della fonte di infezione *(301)*. Cicli più brevi di antibiotici (ad es. 3 giorni) sono stati valutati in studi osservazionali (e in una revisione sistematica) e non sono stati associati a una maggiore incidenza di complicanze; tuttavia, questa pratica rimane controversa perché l'evidenza non è forte *(302,303)*.

Trattamento antibiotico

Il trattamento antibiotico empirico deve essere scelto in base alla gravità dei sintomi, lievi o gravi (Tabella 29.4), considerando la prevalenza locale di resistenza, in particolare gli isolati che producono ESBL poiché la prevalenza può variare notevolmente nei diversi contesti *(304)*. Devono essere presi in considerazione anche i fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti (ad es. trattamento antibiotico recente, colonizzazione con patogeni resistenti).

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (spesso anche chiamato *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati di test microbiologici.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Se i segni e i sintomi persistono, si suggerisce di eseguire l'imaging dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale.

Tabella 29.4 - Trattamento antibiotico empirico per colecistite acuta o colangite

Nota
I casi lievi sono definiti come pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico.
I casi gravi sono definiti come pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico.

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Gravità	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Casi lievi:	**Prima scelta** **Amoxicillina+acido clavulanico** EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 875 + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **Seconda scelta** **Ciprofloxacina**[a] (orale): 500 mg ogni 12 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa.)	**Prima scelta** **Amoxicillina+acido clavulanico**[b] EV: • 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore • Oltre la prima settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Orale: 80–90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Ampicillina** (EV): • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore **E** **Gentamicina** (EV): • Neonati: 5 mg/kg una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	Casi non complicati trattati con colecistectomia: interrompere l'antibiotico dopo l'intervento chirurgico se è stato raggiunto un adeguato controllo della fonte di infezione e se i sintomi sono risolti.

OPPURE
Cefotaxima (EV): 50mg/kg/dose ogni 8 ore
E
Metronidazolo (EV/orale):
• Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg)
• Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore
Fasce di peso per somministrazione orale:
3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore
6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore
10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore
15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore
20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore
≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti
OPPURE
Ceftriaxone (EV): 80 mg/kg/dose una volta al giorno
E
Metronidazolo (EV/orale):
• Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg)
• Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore
Fasce di peso per somministrazione orale:
3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore
6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore
10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore
15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore
20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore
≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

Seconda scelta
Ciprofloxacina (EV/orale): 15 mg/kg/dose ogni 12 ore
Fasce di peso per somministrazione orale:
3–< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore
6–< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore
10–< 15 kg: 150 mg ogni 12 ore
15–< 20 kg: 200 mg ogni 12 ore
20–< 30 kg: 300 mg ogni 12 ore
≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti
E
Metronidazolo (EV/orale):
• Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg)
• Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore
Fasce di peso per somministrazione orale:
3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore
6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore
10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore
15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore

		20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa.)	
Casi gravi	**Prima scelta** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g somministrati una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam**[c] (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[d] (EV): 1 g ogni 8 ore	**Prima scelta** **Ampicillina** (EV): • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore **E** **Gentamicina** (EV): • Neonati: 5 mg/kg una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (orale/EV): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam** (EV): 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina ogni 8 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[d] (EV): 20 mg/kg/dose ogni 8 ore	**Colecistite acuta:** 5 giorni in totale se è stato raggiunto un adeguato controllo della fonte di infezione con l'intervento chirurgico e se i sintomi sono risolti. **Colangite acuta:** continuare il trattamento antibiotico per un totale di 5 giorni una volta ottenuto il controllo della fonte di infezione con drenaggio biliare e risolti i sintomi.

EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] L'uso di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali tra cui: (i) disturbi della salute mentale come disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; e (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).
[b] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.
[c] Da notare che piperacillina+tazobactam offre una copertura anti-*Enterococcus* che le altre opzioni elencate per gli adulti non offrono. L'ampicillina sarebbe un'altra opzione appropriata, ma non è stata elencata in questa tabella in quanto non è attualmente nella EML per questa indicazione, mentre è elencata per i bambini.
[d] Meropenem non deve essere preso in considerazione per l'uso di routine in tutti i casi gravi, ma solo nei casi complicati (es. ascessi e/o peritonite) in contesti con un'elevata prevalenza di *Enterobacterales* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso o in pazienti con nota precedente colonizzazione, trattati con cicli multipli di antibiotici o a rischio di infezioni con agenti patogeni resistenti all'opzione di prima scelta. L'uso empirico di un antibiotico di riserva potrebbe essere considerato eccezionalmente in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati: che non rispondono ai carbapenemi; o che sono stati precedentemente trattati per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi; o che sono notoriamente colonizzati da batteri Gram-negativi multiresistenti che sono noti per essere sensibili all'antibiotico di riserva selezionato. Per la definizione e l'elenco degli antibiotici di riserva inclusi nella EML e nella EMLc si rimanda al capitolo sugli antibiotici di riserva.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

30. Infezioni intra-addominali - ascesso epatico piogenico

Messaggi chiave

- Nei pazienti clinicamente stabili è sempre preferibile un trattamento antibiotico mirato sulla base dei risultati dei test microbiologici (colture di materiale ascessuale, emocolture).
- Il controllo precoce della fonte (ossia il drenaggio dell'ascesso) è solitamente richiesto quando possibile in aggiunta al trattamento antibiotico, specialmente per ascessi di grandi dimensioni > 5 cm di diametro.
- La via endovenosa è preferita per il trattamento iniziale.
- Prendere in considerazione la possibilità di un ascesso amebico e di una malattia idatidea nella diagnosi differenziale perché queste diagnosi richiedono una gestione diversa.

Definizione

Un ascesso epatico piogenico è definito come una raccolta di pus all'interno del fegato.

ADULTI

Ascesso epatico piogenico

Infezione intra-addominale

Definizione

Una raccolta di pus all'interno del fegato

Classificazione basata sulla gravità:
- *Lieve:* Pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico
- *Grave:* Pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico

Diagnosi

Manifestazione clinica

Febbre (>38,0°C) e dolore addominale (per lo più localizzato nel quadrante addominale superiore destro) +/- vomito, nausea, anoressia, malessere e ittero

Test microbiologici

- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- Microscopia e coltura del materiale liquido dell'ascesso (se può essere drenato) al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico
- Test per *Entamoeba histolytica*
- Test dell'antigene o di amplificazione degli acidi nucleici di materiale aspirato dall'ascesso
- Sierologia (tuttavia in ambienti endemici, la sierologia può rimanere positiva per mesi/anni dopo la risoluzione dell'infezione)

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: Conta leucocitaria, Proteina C-reattiva e/o procalcitonina
Valutare la funzionalità epatica AST, bilirubina e fosfatasi alcalina
- Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedi infografica sepsi)

Imaging

- Ecografia addominale per confermare la diagnosi
- Prendere in considerazione una TC dell'addome, soprattutto se si sospettano complicazioni o la diagnosi è incerta

Agenti patogeni più probabili

Le infezioni sono spesso polimicrobiche

Batteri
- Enterobacterales (principalmente *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter*spp.) compresi i ceppi multiresistenti
- *Burkholderia pseudomallei* (principalmente sud-est asiatico e Australia settentrionale)
- *Staphylococcus* spp.
- *Streptococcus*spp. (es. del gruppo *S. anginosus*)
- *Enterococcus* spp.
- Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)

Funghi:
- Principalmente *Candida albicans* (non una causa di ascesso "piogenico", ma da prendere in considerazione in pazienti immunocompromessi o recente ciclo di antibiotici)

Parassiti (in ambienti endemici considerare)
- *Entamoeba histolytica* (non una causa di ascesso "piogenico" ma da considerare nella diagnosi differenziale)

Trattamento (Paragrafo 1 di 2)

Considerazioni cliniche

- **Il drenaggio dell'ascesso rimane l'approccio principale per eliminare la fonte di infezione** (soprattutto per ascessi di grandi dimensioni >5 cm con rischio maggiore di rottura)
- Il drenaggio è importante anche per identificare l'agente patogeno e il suo profilo di resistenza
- **Lieve:** è preferibile un trattamento antibiotico mirato (rischio di infezione dovuto a Enterobacterales che producono ESBL e carbapenemasi)
- **Grave:** trattamento empirico considerando la prevalenza locale di resistenza (in particolare di isolati di Enterobacterales che producono ESBL o carbapenemasi) e fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti

Importante:
- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali
- **Se i segni e i sintomi persistono**, si suggerisce di eseguire una diagnostica per immagini dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale.

ADULTI

Ascesso epatico

Trattamento (Paragrafo 2 di 2)

Durata del trattamento

- Solitamente lungo (almeno 4 settimane) dipendendo da un adeguato controllo della sorgente con procedure di drenaggio
- Trattamento più lungo in caso di infezione da *Burkholderia pseudomallei* (mesi)
- L'imaging di follow-up può aiutare a definire la durata del trattamento antibiotico

Casi lievi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 1 g+200 mg q8h **EV** OPPURE 875 mg+125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

WATCH Cefotaxima2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

Seconda scelta

WATCH Ciprofloxacina 500 mg q12h **ORALE**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

WATCH Cefotaxima2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

OPPURE

WATCH Piperacillina+tazobactam 4 g + 500 mg q6h **EV**

Seconda scelta

WATCH Meropenem 1 g q8h **EV**

Considerare il meropenem solo in casi complicati se c'è un alto rischio di infezione da Enterobacterales produttori di ESBL

Ascesso amebico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale

ACCESS Metronidazolo 750 mg q8h **ORALE**

SEGUITO DA

Paromomicina 25-35 mg/kg suddivisa in 3 dosi **ORALE**

BAMBINI

Ascesso epatico piogenico

Infezione intra-addominale

Definizione

Una raccolta di pus all'interno del fegato

Classificazione basata sulla gravità:
- *Lieve:* Pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico
- *Grave:* Pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico

Diagnosi

Manifestazione clinica

Febbre (>38,0 °C) e dolore addominale (per lo più localizzato nel quadrante addominale superiore destro) +/- vomito, nausea, anoressia, malessere e ittero

Test microbiologici

- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- Microscopia e coltura del materiale liquido dell'ascesso (se può essere drenato) al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico
- Test per *Entamoeba histolytica*
- Test dell'antigene o di amplificazione degli acidi nucleici di materiale aspirato dall'ascesso
- Sierologia (tuttavia in ambienti endemici, la sierologia può rimanere positiva per mesi/anni dopo la risoluzione dell'infezione)

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: Conta leucocitaria, Proteina C-reattiva e/o procalcitonina
Valutare la funzionalità epatica AST, bilirubina e fosfatasi alcalina
- Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedi infografica sepsi)

Imaging

- Ecografia addominale per confermare la diagnosi
- Prendere in considerazione una TC dell'addome, soprattutto se si sospettano complicazioni o la diagnosi è incerta

Agenti patogeni più probabili

Le infezioni sono spesso polimicrobiche

Batteri
- Enterobacterales (principalmente *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp.) compresi i ceppi multiresistenti
- *Burkholderia pseudomallei* (principalmente sud-est asiatico e Australia settentrionale)
- *Staphylococcus* spp.
- *Streptococcus*spp. (es. del gruppo *S. anginosus*)
- *Enterococcus* spp.
- Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)

Funghi:
- Principalmente *Candida albicans* (non una causa di ascesso "piogenico", ma da prendere in considerazione in pazienti immunocompromessi o recente ciclo di antibiotici)

Parassiti (in ambienti endemici considerare)
- *Entamoeba histolytica* (non una causa di ascesso "piogenico" ma da considerare nella diagnosi differenziale)

Trattamento (Paragrafo 1 di 2)

Considerazioni cliniche

- **Il drenaggio dell'ascesso rimane l'approccio principale per eliminare la fonte di infezione** (soprattutto per ascessi di grandi dimensioni >5 cm con rischio maggiore di rottura)
- Il drenaggio è importante anche per identificare l'agente patogeno e il suo profilo di resistenza
- **Lieve:** è preferibile un trattamento antibiotico mirato (rischio di infezione dovuto a Enterobacterales che producono ESBL e carbapenemasi)
- **Grave:** trattamento empirico considerando la prevalenza locale di resistenza (in particolare di isolati di Enterobacterales che producono ESBL o carbapenemasi) e fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti

Importante:
- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali
- **Se i segni e i sintomi persistono**, si suggerisce di eseguire una diagnostica per immagini dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale

BAMBINI

Ascesso epatico piogenico

Trattamento (Paragrafo 2 di 3)

Durata del trattamento antibiotico

- Solitamente lungo (almeno 4 settimane) dipendendo da un adeguato controllo della sorgente con procedure di drenaggio
- Trattamento più lungo in caso di infezione da *Burkholderia pseudomallei* (mesi)
- L'imaging di follow-up può aiutare a definire la durata del trattamento antibiotico

Ascesso amebico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Metronidazolo 10-15 mg/kg/dose q8h **ORALE**

Casi lievi

Vedere la pagina seguente per raccomandazioni di trattamento

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS Ampicillina **EV**
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q8h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Gentamicina **EV**
- Neonati: 5 mg/kg/dose q24h
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q24h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

WATCH Piperacillina+tazobactam 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina q8h **EV**

Seconda scelta

WATCH Meropenem 20 mg/kg/dose q8h **EV**

Considerare meropenem solo in casi complicati se c'è un alto rischio di infezione da Enterobacterales che producono ESBL

BAMBINI

Ascesso epatico

Trattamento (Paragrafo 3 di 3)

Casi lievi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS
Amoxicillina+acido clavulanico
EV:
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h

ORALE: 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

OPPURE

ACCESS
Ampicillina **EV**
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q8h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Gentamicina **EV**
- Neonati: 5 mg/kg/dose q24h
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q24h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

WATCH
Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV**

OPPURE

WATCH
Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

Seconda scelta

WATCH
Ciprofloxacina 15 mg/kg/dose q12h
EV/ORALE
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h
≥30 kg	500 mg q12h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

Fisiopatologia

Un ascesso epatico piogenico si sviluppa quando un'infezione biliare si diffonde direttamente al fegato o quando un'infezione intra-addominale complicata si diffonde al fegato attraverso la circolazione portale. In caso di infezione sistemica, l'infezione può diffondersi anche al fegato attraverso il sangue.

Epidemiologia

L'ascesso epatico piogenico è il tipo più comune di ascesso viscerale *(305)*. È spesso associato al sesso maschile e al diabete. L'ascesso epatico piogenico è più comune nel sud-est asiatico *(306)* probabilmente a causa della diversa epidemiologia di alcuni patogeni causali, come *Klebsiella pneumoniae*. Le malattie epatobiliari o pancreatiche sottostanti (ad es. neoplasie, cirrosi, interventi chirurgici addominali o biliari recenti) sono fattori di rischio comuni. La rottura dell'ascesso è una complicanza rara ma grave associata a un'elevata mortalità se non trattata immediatamente.

Agenti patogeni più probabili

La maggior parte dei casi di ascesso epatico è causata da batteri Gram-negativi enterici e anaerobi e la maggior parte dei casi coinvolge più di un agente patogeno (Tabella 30.1) *(307).* Un ceppo ipervirulento di *Klebsiella pneumoniae* è una causa sempre più comune di ascesso epatico in Asia *(308,309)*. Anche *Burkholderia pseudomallei* (un batterio Gram-negativo presente nel suolo e nell'acqua e trasmesso per inalazione, ingestione o inoculazione) è causa di ascessi epatici nei paesi endemici, soprattutto nel Sud-Est asiatico e in Australia.

I parassiti, in particolare *Entamoeba histolytica* (acquisita per ingestione di cibo o acqua contaminati), sono un'altra causa frequente di ascessi epatici in ambienti endemici: subcontinente indiano, Africa e America centrale e meridionale *(310,311)*.

Tabella 30.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati ad ascessi epatici (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri	Parassiti	Funghi
Enterobacterales (principalmente *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*[a]*, Enterobacter* spp.) compresi i ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi *Staphylococcus* spp. *Streptococcus* spp. (es. del gruppo *Streptococcus anginosus* – vecchio nome: *Streptococcus milleri*) *Enterococcus* spp. Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.) **In ambienti endemici considerare** *Burkholderia pseudomallei*[b]	*Entamoeba histolytica*[c]	*Candida* spp.[d]

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso.
[a] In Asia, *Klebsiella pneumoniae* è attualmente la principale causa di ascesso epatico.
[b] *Burkholderia pseudomallei* è un'importante causa di ascesso epatico nel Sud-Est asiatico e nell'Australia settentrionale.
[c] Questo patogeno non è una causa di ascesso piogenico, ma deve essere preso in considerazione nella diagnosi differenziale, specialmente nei pazienti che vivono o hanno viaggiato in contesti in cui *Entamoeba histolytica* è endemica.
[d] Questo patogeno non è una causa di ascessi piogenici ed è raro negli individui immunocompetenti, ma deve essere preso in considerazione nel contesto dell'immunosoppressione. Spesso è in combinazione con batteri.

Manifestazione clinica

In tutti i casi di febbre (> 38,0 °C) e dolore addominale localizzato principalmente nel quadrante addominale superiore destro bisogna prendere in considerazione la possibilità di un ascesso epatico piogenico. Vomito, nausea, anoressia, malessere e ittero sono altri sintomi comuni.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Quando possibile deve essere prelevato un campione microbiologico (vedere Tabella 30.2) per orientare il trattamento antibiotico. Idealmente, il campione deve essere prelevato prima di iniziare il trattamento antibiotico. Il motivo dell'esecuzione di esami microbiologici è quello di determinare il tipo di patogeno che causa l'infezione e il suo profilo di resistenza, al fine di fornire un trattamento adeguato *(312)*.

Tabella 30.2 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetto ascesso epatico (compresi i test per Entamoeba histolytica) come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia, coltura e test di sensibilità antimicrobica di ascesso o pus aspirato	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia di campioni di feci per *Entamoeba histolytica*	Diagnosticare *Entamoeba histolytica*[a]	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Test dell'antigene o di amplificazione dell'acido nucleico (ossia reazione a catena della polimerasi[b]) di materiale aspirato da ascesso per *Entamoeba histolytica*	Diagnosticare *Entamoeba histolytica*[a]	–[c]
Sierologia per *Entamoeba histolytica*[d]	Diagnosticare *Entamoeba histolytica*[a]	–[c]

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] *Entamoeba histolytica* non è una causa di ascesso piogenico ma una causa di ascesso epatico che deve essere considerata nella diagnosi differenziale in contesti endemici. Tuttavia, i pazienti con ascesso epatico amebico di solito non hanno sintomi intestinali; pertanto il test delle feci (microscopia o antigene) ha una bassa sensibilità ed è di utilità limitata per la diagnosi.
[b] Il test dell'antigene o di amplificazione dell'acido nucleico di materiale aspirato da ascesso per *Entamoeba histolytica* potrebbe essere preso in considerazione, ove disponibile. La diagnosi è spesso difficile nei paesi a basso e medio reddito a causa delle limitate risorse di laboratorio e del fatto che la maggior parte dei pazienti si presenta dopo un ciclo di trattamento antibiotico fallito per l'ascesso piogenico; pertanto la resa di qualsiasi test microbiologico è inferiore *(311,312)*.
[c] Questo test non è compreso nella EDL dell'OMS *(6)*.
[d] La sierologia è un test utile nella diagnosi dell'amebiasi invasiva ed è positivo in oltre il 90% dei pazienti con la malattia. Una sierologia positiva combinata con una manifestazione clinica compatibile suggerisce una malattia attiva. Tuttavia, in contesti endemici, un risultato positivo è più difficile da interpretare poiché la sierologia può rimanere positiva per mesi e persino anni dopo la risoluzione dell'infezione. Pertanto diventa difficile distinguere le infezioni passate da quelle in corso. In caso di risultati negativi, se il sospetto clinico di amebiasi invasiva è ancora forte, la sierologia potrebbe essere ripetuta dopo 1 settimana.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi anche se non sono specifici per la diagnosi. La Tabella 30.3 indica i test che potrebbero essere presi in considerazione per effettuare una valutazione iniziale del paziente. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Tabella 30.3. Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare in caso di sospetto ascesso epatico piogenico come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Aspartato aminotransferasi	Valutare la funzionalità epatica	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Alanina aminotransferasi	Valutare la funzionalità epatica	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Bilirubina	Rilevare o monitorare malattie del fegato	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Bilirubina diretta e indiretta	Rilevare o monitorare malattie del fegato, disturbi del dotto biliare e anemia emolitica, e distinguere tra queste cause di ittero	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Fosfatasi alcalina	Contribuire alla diagnosi di malattie epatobiliari	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Le strutture territoriali e sanitarie senza laboratori sono strutture quali ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per fornire indicazioni empiriche.

Imaging

L'imaging è molto utile nella diagnosi dell'ascesso epatico piogenico. Un'ecografia addominale deve essere sempre presa in considerazione quando si sospetta tale condizione. Ove disponibile, può essere presa in considerazione anche una TC dell'addome, soprattutto se si sospettano complicanze o la diagnosi è incerta.

Trattamento

Il controllo precoce della fonte di infezione attraverso il drenaggio dell'ascesso è solitamente richiesto quando possibile in aggiunta al trattamento antibiotico, specialmente per ascessi di grandi dimensioni (> 5 cm). Si raccomanda il drenaggio perché gli ascessi più grandi hanno un rischio maggiore di rottura.

Le tecniche di drenaggio comprendono:

- Drenaggio percutaneo (procedura guidata dall'immagine che di solito viene eseguita da un radiologo interventista, ove disponibile). Un drenaggio, solitamente un catetere a codino, viene inserito attraverso la cute nell'ascesso e lasciato in posizione fino a quando la raccolta non viene drenata.

- Drenaggio chirurgico. Questo viene fatto con una procedura aperta convenzionale (ossia laparotomia) o mediante laparoscopia.

In entrambi i casi la procedura di drenaggio è importante anche ai fini diagnostici per identificare il tipo di patogeno che causa l'ascesso e il suo profilo di resistenza. È quindi necessario ottenere il materiale dell'ascesso per la coltura quando viene posizionato il drenaggio o l'ascesso viene rimosso chirurgicamente.

Trattamento antibiotico

Nei pazienti clinicamente stabili è sempre preferibile un trattamento antibiotico mirato sulla base dei risultati dei test microbiologici. In particolare, le infezioni causate da *Enterobacterales* che producono ESBL o carbapenemasi devono essere prese in considerazione nei pazienti con anamnesi di ospedalizzazione o precedentemente colonizzati o infettati da questi patogeni resistenti poiché la loro prevalenza varia notevolmente nei diversi contesti.

Nei casi più gravi viene somministrato un trattamento empirico, tenendo conto del tipo più probabile di patogeno in causa (compresa la possibilità di infezione da *Entamoeba histolytica*) e della prevalenza locale di resistenza, specialmente per gli isolati produttori di ESBL e carbapenemasi (vedere Tabella 30.4). Devono essere presi in considerazione anche i fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti (ad es. trattamento antibiotico recente, colonizzazione o precedenti infezioni con isolati resistenti).

La durata totale del trattamento è generalmente lunga (settimane) e dipende dal controllo della fonte di infezione e dall'agente patogeno causale. Pertanto il controllo precoce della fonte di infezione e l'identificazione dell'agente patogeno causale sono fortemente consigliati. Nella maggior parte dei casi sono necessarie almeno 4 settimane di trattamento antibiotico con imaging di follow-up (se disponibile) per monitorare la risposta e definire la durata del trattamento.

Nei casi di ascessi epatici causati da *Burkholderia pseudomallei* è necessaria una durata più lunga del trattamento – di solito 2 settimane di trattamento endovenoso seguite da > 3 mesi di trattamento orale con sulfametossazolo+trimetoprim per eradicare l'infezione e prevenire ricadute o recidive. Nei casi di ascesso epatico amebico, di solito è adeguato un ciclo di trattamento di 10 giorni (con metronidazolo orale).

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (spesso anche chiamato *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati di test microbiologici. In generale, la via endovenosa è preferita per la fase iniziale del trattamento.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Il passaggio alla terapia orale può essere preso in considerazione rapidamente per i casi lievi dopo un adeguato drenaggio e una conferma della microbiologia e delle sensibilità agli antibiotici.

Se i segni e i sintomi persistono, si suggerisce di eseguire un imaging dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale.

Tabella 30.4 - Trattamento antibiotico empirico per ascesso epatico piogenico o amebico

Nota
Nei pazienti clinicamente stabili è sempre preferibile un trattamento antibiotico mirato sulla base dei risultati dei test microbiologici.
I casi lievi sono definiti come pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico.
I casi gravi sono definiti come pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico.

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Condizione	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Casi lievi di ascesso epatico piogenico	**Prima scelta** **Amoxicillina+acido clavulanico**: EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 875 + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore ***Seconda scelta*** **Ciprofloxacina**[a] (orale): 500 mg ogni 12 ore **E** **Metronidazolo** 500 mg (EV/orale) ogni 8 ore (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa)	**Prima scelta** **Amoxicillina+acido clavulanico**[b] EV: • 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Orale: 80–90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Ampicillina** (EV): • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore **E** **Gentamicina** (EV): • Neonati: 5 mg/kg una volta al giorno • Bambini: 7,5mg/kg una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore	Almeno 4 settimane se si ottiene un controllo adeguato della fonte di infezione (di solito si esegue un imaging di follow-up per orientare la durata del trattamento)

		20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Cefotaxima** (EV): 50mg/kg/dose ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **Seconda scelta** **Ciprofloxacina** (EV/orale): 15 mg/kg/dose somministrati ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose somministrati ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg per dose somministrata ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore

		10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa)	
Casi gravi di ascesso epatico piogenico	**Prima scelta** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam**[c] (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[d] (EV): 1 g ogni 8 ore	**Prima scelta** **Ampicillina** (EV): • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore **E** **Gentamicina** (EV): • Neonati: 5 mg/kg una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam** (EV): 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina ogni 8 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[d] (EV): 20 mg/kg/dose ogni 8 ore	Almeno 4 settimane se si ottiene un controllo adeguato della fonte di infezione (di solito si esegue un imaging di follow-up per orientare la durata del trattamento)
Ascesso epatico amebico	**Metronidazolo** (orale[e]): 750 mg somministrati ogni 8 ore, seguiti da paromomicina (orale): 25–35 mg/kg divisi in 3 dosi (per eradicare la colonizzazione del colon)	**Metronidazolo** (orale[e]): 10–15 mg/kg/dose ogni 8 ore	10 giorni di metronidazolo, seguiti da 7 giorni di paromomicina

EML: Elenco dei medicinali essenziali; EMLc: Elenco dei medicinali essenziali per bambini; EV: per via endovenosa.
Note: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
EML e EMLc attualmente non hanno raccomandazioni specifiche per il trattamento antibiotico dell'ascesso epatico piogenico o amebico; pertanto le opzioni presentate nella tabella sono estrapolate dal trattamento raccomandato per le infezioni intra-addominali complicate.
[a] L'uso' di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali tra cui: (i) disturbi della salute mentale come disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).
[b] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.

[c] Da notare che piperacillina+tazobactam offre una copertura anti-Enterococcus, che le altre opzioni elencate per gli adulti non hanno. L'ampicillina sarebbe un'altra opzione appropriata, ma non è stato elencato in questa tabella in quanto non è attualmente nella EML per questa indicazione, mentre è elencato per i bambini.

[d] Meropenem non deve essere preso in considerazione per l'uso di routine in tutti i casi gravi, ma solo nei casi complicati in contesti con un'elevata prevalenza di *Enterobacterales* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso o in pazienti con nota precedente colonizzazione, trattati con cicli multipli di antibiotici o a rischio di infezioni con agenti patogeni resistenti all'opzione di prima scelta. L'uso empirico di un antibiotico di riserva potrebbe essere considerato eccezionalmente in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati: che non rispondono ai carbapenemi; o che sono stati precedentemente trattati per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi; o che sono notoriamente colonizzati da batteri Gram-negativi multiresistenti noti per essere sensibili all'antibiotico di riserva selezionato. Per la definizione e l'elenco degli antibiotici di riserva inclusi nella EML e nella EMLc si rimanda al capitolo sugli antibiotici di riserva. Quando si sospetta *Burkholderia pseudomallei*, potrebbe essere preso in considerazione l'uso empirico di meropenem o imipenem, *sebbene l'opzione preferita sia la ceftazidima*.

[e] Se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento orale o in caso di infezioni gravi, deve essere somministrato metronidazolo EV: dose negli adulti: 500 mg ogni 8 ore.

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

31. Infezioni intra-addominali – appendicite acuta

Messaggi chiave

- L'appendicectomia rimane l'approccio principale al trattamento nei bambini.
- Negli adulti, se è possibile un follow-up, può essere preso in considerazione il trattamento solo con antibiotici (senza intervento chirurgico). Circa un paziente su tre trattato solo con antibiotici avrà una recidiva entro 2 anni.
- Gli antibiotici devono essere scelti in base alla gravità dei sintomi (lievi o gravi), con agenti a spettro più ampio per i casi gravi.
- Il trattamento deve essere attivo anche contro gli anaerobi poiché questi agenti patogeni sono spesso coinvolti nelle infezioni intra-addominali.
- Gli antibiotici devono essere sospesi una volta che la fonte di infezione sia stata controllata (ad es. dopo l'appendicectomia) se c'è una buona guarigione clinica.

Ulteriori risorse dell'OMS *(si prega di controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.

Definizione

L'appendicite è un'infiammazione acuta dell'appendice seguita a volte da ischemia e perforazione. Di solito è classificata come non complicata (o semplice) quando non vi è coinvolgimento della cavità peritoneale e non c'è ascesso. Quando l'appendice è perforata con successiva peritonite o quando è presente un ascesso, l'appendicite è definita complicata. La maggior parte dei casi di appendicite non è complicata (70%).

ADULTI

Appendicite acuta

Infezione intra-addominale

Definizione

Infiammazione acuta dell'appendice seguita a volte da ischemia e perforazione

Classificazione basata sulla complessità:
- *Non complicata* (>70% dei casi): nessun coinvolgimento della cavità peritoneale e nessun ascesso
- *Complicata*: Coinvolgimento della cavità peritoneale e/o presenza di un ascesso

Classificazione basata sulla gravità:
- *Lieve:* Pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico
- *Grave:* Pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico

Agenti patogeni più probabili

Batteri
- *Enterobacterales* (soprattutto *Escherichia coli* compresi i ceppi multiresistenti)
- *Streptococcus*spp. (es. del gruppo *S. anginosus*)
- *Enterococcus* spp.
- Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)

Funghi (da prendere in considerazione in caso di recente ciclo di antibiotici):
- Principalmente *Candida albicans*

Parassiti (in ambienti endemici considerare)
- Principalmente *Enterobius vermicularis* (ossiuri) - può contribuire causando l'ostruzione dell'appendice

Diagnosi

Manifestazione clinica

Dolore addominale acuto (di solito localizzato nel quadrante inferiore destro o migrante dall'area periombelicale al quadrante inferiore destro), con nausea e vomito; la febbre (>38,0°C) può essere assente

Importante:
- Prendere in considerazione la peritonite in presenza di dolore forte, diffusa dolorabilità di rimbalzo alla palpazione addominale e tensione muscolare addominale
- L'ipotensione e i segni di ipoperfusione d'organo (es. ridotta diuresi) sono potenziali segni di sepsi/shock settico che richiedono un trattamento urgente

Imaging

- Ecografia addominale per confermare la diagnosi
- Considerare di eseguire una TC dell'addome se si sospettano complicazioni o se la diagnosi è incerta

Test microbiologici

Casi lievi non complicati:
- Di solito non necessari

Casi gravi:
- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- La microscopia e la coltura del materiale liquido dell'ascesso (preso al momento dell'intervento chirurgico) non sono raccomandate di routine, ma possono essere prese in considerazione in casi specifici al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

Identificare una causa alternativa di dolore addominale:
- Analisi delle urine (stick o microscopia) per escludere un'infezione delle vie urinarie
- Test di gravidanza nelle donne: per escludere una gravidanza extrauterina

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedi infografica sepsi)

ADULTI

Appendicite acuta

Trattamento

Durata del trattamento antibiotico

Trattamento antibiotico complementare alla chirurgia
- ***Casi non complicati:*** gli antibiotici possono essere sospesi una volta rimossa l'appendice
- ***Casi complicati:*** gli antibiotici possono essere continuati per un totale di **5 giorni**, a condizione che i sintomi si siano risolti e che la fonte d'infezione sia stata eliminata con un intervento chirurgico

Trattamento con i soli antibiotici: 7 giorni
- Da prendere in considerazione in casi selezionati, se è possibile uno stretto monitoraggio clinico e tenendo conto delle preferenze del paziente (evitando i rischi associati alla chirurgia rispetto a un rischio più elevato di recidive e successiva necessità di un intervento chirurgico - circa il 30-40% in 5 anni)

Considerazioni cliniche

- **L'appendicectomia rimane l'approccio principale per eliminare la fonte di infezione**
- **Il trattamento antibiotico empirico deve basarsi su:** la gravità dei sintomi, considerando la prevalenza locale della resistenza (in particolare degli isolati di *Enterobacterales* che producono ESBL) e i fattori di rischio individuali per agenti patogeni resistenti

Importante:
- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali
- **Se i segni e i sintomi persistono**, si suggerisce di eseguire una diagnostica per immagini dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale

Casi lievi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 1 g+200 mg q8h EV OPPURE 875 mg+125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

Seconda scelta

WATCH Ciprofloxacina 500 mg q12h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

Metronidazolo ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

OPPURE

WATCH Piperacillina+tazobactam 4 g + 500 mg q6h **EV**

Seconda scelta

WATCH Meropenem 1 g q8h **EV**

Considerare meropenem solo in casi complicati se c'è un alto rischio di infezione da Enterobacterales che producono ESBL

BAMBINI

Appendicite acuta

Infezione intra-addominale

Definizione

Infiammazione acuta dell'appendice seguita a volte da ischemia e perforazione

Classificazione basata sulla complessità:
- *Non complicata* (>70% dei casi): Nessun coinvolgimento della cavità peritoneale e nessun ascesso
- *Complicata*: Coinvolgimento della cavità peritoneale e/o ascesso

Classificazione basata sulla gravità:
- *Lieve*: Pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico
- *Grave*: Pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico

Agenti patogeni più probabili

Batteri
- *Enterobacterales* (soprattutto *Escherichia coli* compresi i ceppi multiresistenti)
- *Streptococcus* spp. (es. del gruppo *S. anginosus*)
- *Enterococcus* spp.
- Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)

Funghi (da prendere in considerazione in caso di recente ciclo di antibiotici):
- Principalmente *Candida albicans*

Parassiti (in ambienti endemici considerare):
- Principalmente *Enterobius vermicularis* (ossiuri) può contribuire causando l'ostruzione dell'appendice

Diagnosi

Manifestazione clinica

Dolore addominale acuto (di solito localizzato nel quadrante inferiore destro o migrante dall'area periombelicale al quadrante inferiore destro), con nausea e vomito; la febbre (>38,0 °C) può essere assente

Importante:
- Prendere in considerazione la peritonite in presenza di dolore forte, diffusa dolorabilità di rimbalzo alla palpazione addominale e tensione muscolare addominale
- L'ipotensione e i segni di ipoperfusione d'organo (es. ridotta diuresi) sono potenziali segni di sepsi/shock settico che richiedono un trattamento urgente

Imaging

- L'ecografia addominale, se disponibile, è utile per confermare la diagnosi
- Considerare di eseguire una TC dell'addome se si sospettano complicazioni o se la diagnosi è incerta

Test microbiologici

Casi lievi non complicati
- Di solito non necessari

Casi gravi:
- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- La microscopia e la coltura del materiale liquido dell'ascesso (prelevato al momento dell'intervento chirurgico) non sono raccomandate di routine, ma possono essere prese in considerazione in casi specifici al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

Identificare una causa alternativa di dolore addominale:
- Analisi delle urine (stick o microscopia) per escludere un'infezione del tratto urinario
- Considerare un test di gravidanza ove appropriato per escludere una gravidanza extrauterina

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedi infografica sepsi)

BAMBINI

Appendicite acuta

Trattamento (Paragrafo 1 di 2)

Considerazioni cliniche

- **L'appendicectomia rimane l'approccio principale per eliminare la fonte di infezione**
- Il trattamento con i soli antibiotici non è raccomandato nei bambini dall'OMS
- **Il trattamento antibiotico empirico deve basarsi su:** La gravità dei sintomi, considerando la prevalenza locale della resistenza (in particolare degli isolati di *Enterobacterales* che producono ESBL) e fattori di rischio individuali per agenti patogeni resistenti

Importante:
- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali
- **Se i segni e i sintomi persistono**, si suggerisce di eseguire una diagnostica per immagini dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale.

Durata del trattamento antibiotico

- ***Casi non complicati***: gli antibiotici possono essere sospesi una volta che l'intervento chirurgico è stato eseguito e il bambino sta bene
- ***Casi complicati***: gli antibiotici possono essere continuati per un totale di **5 giorni**, a condizione che i sintomi si siano risolti e che la fonte dell'infezione sia stata eliminata con un intervento chirurgico

Casi lievi

Vedere la pagina seguente per raccomandazioni di trattamento

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS
Ampicillina **EV**
- 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q12h
- > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q8h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Gentamicina **EV**
- Neonati: 5 mg/kg q24h
- Bambini: 7,5 mg/kg q24h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

13-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

WATCH
Piperacillina+tazobactam 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina q8h **EV**

Seconda scelta

WATCH
Meropenem 20 mg/kg/dose q8h **EV**

Considerare meropenem solo in casi complicati se c'è un alto rischio di infezione da Enterobacterales che producono ESBL

BAMBINI

Appendicite acuta

Trattamento (Paragrafo 2 di 2)

Casi lievi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento salvo diversa indicazione

Prima scelta

ACCESS
Amoxicillina + acido clavulanico
EV:
• 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h
• > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h
ORALE: 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

OPPURE

ACCESS
Ampicillina **EV**
• 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q12h
• > 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose q8h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Gentamicina **EV**
• Neonati: 5 mg/kg q24h
• Bambini: 7,5 mg/kg q24h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Metronidazolo **EV/ORALE**
• Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
• Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

WATCH
Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV**

OPPURE

WATCH
Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE

ACCESS
Metronidazolo **EV/ORALE**
• Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
• Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h

Seconda scelta

WATCH
Ciprofloxacina 15 mg/kg/dose q12h **EV/ORALE**
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h
≥30 kg	500 mg q12h

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS
Metronidazolo **EV/ORALE**
• Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per dose di carico EV: 15 mg/kg)
• Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

Fisiopatologia

Il meccanismo esatto che porta all'appendicite è poco conosciuto. Potrebbero essere coinvolte condizioni associate a un rischio maggiore di indebolimento e distruzione della normale barriera anatomica dell'appendice o che possono causarne l'ostruzione luminale. Nei bambini l'iperplasia linfoide può contribuire al rischio di sviluppare appendicite. Raramente le infezioni parassitarie (soprattutto *Enterobius vermicularis* (ossiuri)) possono contribuire allo sviluppo di appendicite acuta *(313)*.

La perforazione è solitamente il risultato di cancrena e processo necrotico e può portare alla formazione di ascessi localizzati o a peritonite quando la perdita non è contenuta dalle strutture che circondano l'appendice.

Epidemiologia

L'appendicite acuta è un'emergenza chirurgica comune in tutto il mondo, specialmente nei bambini e nei giovani adulti. L'incidenza annuale dell'appendicite è in calo nei paesi dell'Europa occidentale e del Nord America dagli anni '90 e si è stabilizzata negli ultimi 20 anni a circa 100–150 casi per 100 000 anni-persona. Tuttavia, si registrano tendenze crescenti in Asia, Sud America e Medio Oriente con un'incidenza di appendicite superiore a quella di molti paesi dell'Europa occidentale e del Nord America *(314)*. Nel 2017 si sono verificati circa 19 milioni di nuovi casi in tutto il mondo *(44)*. Il rischio di appendicite nell'arco della vita riportato in letteratura varia da paese a paese, da circa il 2% in Africa al 16% in Corea del Sud *(315)*. La mortalità attribuibile all'appendicite è diminuita e, con una diagnosi e una gestione tempestive, nella maggior parte dei contesti è ora < 1% nei casi non complicati *(316)*. I casi complicati o i casi negli anziani sono associati a una mortalità più elevata.

Agenti patogeni più probabili

I patogeni più comuni coinvolti nell'appendicite sono i bacilli Gram-negativi e gli anaerobi del microbiota intestinale (Tabella 31.1). Le infezioni sono spesso causate da più di un agente patogeno e possono comprendere agenti patogeni fungini, specialmente nei pazienti che hanno ricevuto di recente un trattamento antibiotico. Nella diagnostica differenziale del dolore addominale in contesti endemici devono essere presi in considerazione alcuni parassiti.

Tabella 31.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati all'appendicite acuta complicata (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri	Funghi	Parassiti
Enterobacterales (principalmente *Escherichia coli*) e altri Batteri Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii,* (compresi i ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Streptococcus* spp. (es. del gruppo *Streptococcus anginosus* – vecchio nome: *Streptococcus milleri*) *Enterococcus* spp. Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)	Principalmente *Candida albicans*	Principalmente *Enterobius vermicularis* (ossiuri) - può contribuire causando l'ostruzione dell'appendice

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso.

Manifestazione clinica

L'appendicite acuta deve essere considerata come una possibile diagnosi in tutti i casi di dolore addominale acuto, soprattutto se il dolore è nel quadrante inferiore destro o si sposta dalla zona periombelicale al quadrante inferiore destro. Di solito sono presenti nausea e vomito. Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e brividi.

In caso di peritonite sono solitamente presenti dolore intenso, diffusa dolorabilità di rimbalzo alla palpazione addominale e tensione muscolare addominale. Ipotensione e segni di ipoperfusione d'organo (ad es. ridotta diuresi) possono essere presenti in caso di insufficienza d'organo e rappresentano un'emergenza medica e/o chirurgica. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Di solito non sono necessari test microbiologici di routine e non è raccomandato basare il trattamento antibiotico sugli agenti patogeni coltivati dalla cavità addominale al momento dell'operazione. Tuttavia alcuni test microbiologici potrebbero essere presi in considerazione nei pazienti gravemente malati, al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico una volta disponibili i risultati dei test di sensibilità (vedere Tabella 31.2).

Nei casi più gravi devono essere prelevate emocolture e dei campioni dalla cavità addominale possono essere utili in determinate situazioni come nel caso di pazienti gravemente immunocompromessi o pazienti notoriamente colonizzati da organismi multiresistenti o di pazienti che presentano shock settico.

Tabella 31.2 - Test microbiologici da considerare nei casi gravi di appendicite come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare l'infezione batterica del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia, coltura e test di sensibilità agli antimicrobici del materiale fluido dell'ascesso quando questo può essere drenato.	Non raccomandato di routine, ma può essere utilizzato in casi specifici per identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati.	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi. In base alla disponibilità, la Tabella 31.3 e la Tabella 31.4 indicano i test che potrebbero essere presi in considerazione per effettuare una valutazione iniziale del paziente e per contribuire a orientare la durata del trattamento antibiotico.

Tabella 31.3 - Test di laboratorio (diversi dalla microbiologia) che possono aiutare a identificare una causa alternativa di dolore addominale che potrebbe simulare l'appendicite come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Test di gravidanza	Nel contesto di sospetta appendicite lo scopo del test è escludere una gravidanza extrauterina	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Strisce per l'analisi delle urine	Escludere un'infezione delle vie urinarie	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Le strutture territoriali e sanitarie senza laboratori sono strutture quali ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.

Tabella 31.4 - Test di laboratorio (diversi dalla microbiologia) che possono aiutare a valutare la gravità della malattia e a identificare un'infezione batterica come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo nelle strutture di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine dei patogeni coltivati dalla cavità addominale non è raccomandata.

Le indicazioni per l'uso empirico contenute nel manuale AWaRe potrebbero essere riviste e adattate sulla scorta dei dati locali clinicamente rilevanti di sorveglianza microbiologica. Ad esempio, gli isolati clinicamente rilevanti per tale infezione devono essere i dati delle emocolture di pazienti nei reparti chirurgici con infezioni intra-addominali.

Imaging

L'imaging è utile per confermare l'appendicite acuta. Un'ecografia addominale deve essere sempre presa in considerazione quando si sospetta tale condizione. Ove disponibile, può essere presa in considerazione anche una TC dell'addome, soprattutto se si sospettano complicanze o la diagnosi è incerta.

Trattamento

Intervento chirurgico per eliminare/controllare la fonte di infezione (ad es. ascesso, appendice perforata) e ridurre la contaminazione della cavità peritoneale (ad es. nei casi di perforazione) è alla base del trattamento. I pazienti con appendicite sospetta o confermata devono essere prontamente indirizzati a un consulto chirurgico e il trattamento antibiotico deve essere avviato rapidamente.

Casi non complicati trattati solo con antibiotici

Il trattamento dell'appendicite solo con antibiotici è controverso – e non raccomandato dall'OMS per i bambini – principalmente a causa del rischio più elevato di recidive entro un anno *(317–319)*. Tuttavia questo approccio può essere preso in considerazione negli adulti in alcuni casi se è possibile un attento monitoraggio, dato che un paziente su tre trattato in questo modo sperimenterà una recidiva entro 2 anni *(320)*. La preferenza del paziente deve essere uno degli elementi da prendere in considerazione quando si decide l'approccio, ossia evitare l'intervento chirurgico rispetto al rischio più elevato di recidiva con gli antibiotici.

Quando viene offerto solo il trattamento antibiotico, la durata suggerita del trattamento è di 7 giorni a condizione che vi sia una buona risposta clinica con risoluzione dei sintomi. I pazienti devono essere rivalutati per stabilire la necessità di un intervento chirurgico se non migliorano solo con gli antibiotici.

Come detto sopra, nei bambini con appendicite acuta, l'OMS sconsiglia questo approccio nel *Pocket book of hospital care for children*: "l'appendicectomia deve essere eseguita al più presto per prevenire perforazioni, peritonite e formazione di ascessi. È meglio operare e sbagliare la diagnosi che ritardare e far comparire la peritonite" *(31)*.

Trattamento antibiotico

In generale il trattamento antibiotico empirico deve essere scelto in base alla gravità dei sintomi (lievi o gravi), considerando la prevalenza locale di resistenza, in particolare gli isolati che producono ESBL poiché la prevalenza può variare notevolmente nei diversi contesti (Tabella 31.5). Devono essere presi in considerazione anche i fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti (ad es. trattamento antibiotico recente, colonizzazione con patogeni resistenti).

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (spesso anche chiamato *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati di test microbiologici. Va notato che gli anaerobi sono difficili da coltivare e la copertura anaerobica di solito deve essere continuata anche se non vengono rilevati anaerobi nei campioni microbiologici.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Se i segni e i sintomi persistono, si suggerisce di eseguire un imaging dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale.

Tabella 31.5 - Trattamento antibiotico empirico per appendicite acuta

Nota
I casi lievi sono definiti come pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico.
I casi gravi sono definiti come pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico.

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Gravità	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Casi lievi	**Prima scelta** **Amoxicillina+acido clavulanico**[a] EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 875 + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **Seconda scelta** **Ciprofloxacina**[b] (orale): 500 mg ogni 12 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg somministrati ogni 8 ore (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa)	**Prima scelta** **Amoxicillina+acido clavulanico**[a,c] EV: • 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Orale: 80–90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6–< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10–< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15–<20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Ampicillina** (EV): • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore **E** **Gentamicina** (EV): • Neonati: 5 mg/kg una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–<20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	**Casi non complicati trattati con appendicectomia:** interrompere l'antibiotico dopo l'intervento chirurgico se è stato raggiunto un adeguato controllo della fonte di infezione e se i sintomi sono risolti. **Casi complicati trattati con appendicectomia:** 5 giorni se è stato raggiunto un adeguato controllo della fonte di infezione con l'intervento chirurgico e se i sintomi sono risolti. **Casi non complicati trattati solo con gli antibiotici:** 7 giorni con stretto monitoraggio clinico e rivalutazione per intervento chirurgico se i sintomi non si risolvono.

	OPPURE **Cefotaxima** (EV): 50mg/kg/dose ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg somministrati ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **Seconda scelta** **Ciprofloxacina** (EV/orale): 15 mg/kg/dose somministrati ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose somministrati ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore

		15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa)
Casi gravi	**Prima scelta** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g somministrati una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam** (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore ***Seconda scelta*** **Meropenem**[d] (EV): 1 g ogni 8 ore	**Prima scelta** **Ampicillina** (EV): • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore **E** **Gentamicina** (EV): • Neonati: 5 mg/kg una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam**[d] (EV): 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina ogni 8 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[e] (EV): 20 mg/kg/dose ogni 8 ore

EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] La prevalenza della resistenza all'amoxicillina+acido clavulanico tra gli isolati di *Escherichia coli* è elevata in alcuni contesti e questa opzione deve essere presa in considerazione tenendo conto dei dati di microbiologia locale, ove disponibili.
[b] L'uso di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali tra cui: (i) disturbi della salute mentale come disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).
[c] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambiente elevate.
[d] Da notare che piperacillina+tazobactam offre una copertura anti-Enterococcus, che le altre opzioni elencate per gli adulti non hanno.
L'ampicillina sarebbe un'altra opzione appropriata, ma non è stato elencato in questa tabella in quanto non è attualmente nella EML per questa indicazione, mentre è elencato per i bambini.
[e] Meropenem non deve essere preso in considerazione per l'uso di routine in tutti i casi gravi, ma solo nei casi complicati (es. ascessi e/o peritonite) in contesti con un'elevata prevalenza di *Enterobacterales* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso o in pazienti con nota precedente colonizzazione, trattati con cicli multipli di antibiotici o a rischio di infezioni con agenti patogeni resistenti all'opzione di prima scelta. L'uso empirico di un antibiotico di riserva potrebbe essere considerato eccezionalmente in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati con peritonite che non rispondono ai carbapenemi o che sono stati precedentemente trattati per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi o che sono notoriamente colonizzati da batteri Gram-negativi multiresistenti noti per essere sensibili all'antibiotico di riserva selezionato. Per la definizione e l'elenco degli antibiotici di riserva inclusi nella EML e nella EMLc si rimanda al capitolo sugli antibiotici di riserva.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Casi non complicati trattati con trattati con appendicectomia

Nei pazienti con appendicite non complicata, il trattamento antibiotico può essere interrotto una volta eseguito l'intervento chirurgico, a condizione che sia stato raggiunto un controllo adeguato della fonte di infezione e che i sintomi siano risolti. Il razionale per l'interruzione degli antibiotici è che in questi casi si considera che la fonte di infezione sia stata eliminata con l'intervento chirurgico.

Casi complicati trattati con appendicectomia

Nei pazienti con appendicite complicata, un totale di 5 giorni di trattamento antibiotico è generalmente sufficiente, a condizione che vi sia una buona guarigione e che la fonte di infezione sia stata adeguatamente controllata ed eliminata con un intervento chirurgico *(321–323)*.

32. Infezioni intra-addominali – diverticolite acuta

Messaggi chiave

- I casi non complicati (senza peritonite o ascesso) in un paziente immunocompetente sono generalmente autolimitanti e non richiedono un trattamento antibiotico.
- I casi complicati e i casi in pazienti immunocompromessi necessitano di un trattamento basato sulla gravità dei sintomi (lievi o gravi) con agenti ad ampio spettro per i casi gravi.
- Il trattamento deve essere attivo anche contro gli anaerobi poiché questi agenti patogeni sono spesso coinvolti nelle infezioni intra-addominali.
- Nei casi complicati, il trattamento con 4 giorni di antibiotici è sufficiente una volta ottenuto chirurgicamente il controllo della fonte primaria.

Definizione

La diverticolite acuta è l'infiammazione acuta dei diverticoli (estroflessioni a forma di sacco della parete del colon) che possono causare forti dolori addominali. La diverticolite acuta è solitamente classificata come non complicata quando non vi è alcun coinvolgimento della cavità peritoneale e l'infiammazione è localizzata ai diverticoli, ad esempio senza perforazione, senza ascesso, senza peritonite diffusa. Quando l'infiammazione si estende alla cavità peritoneale o quando è presente un ascesso, la condizione è considerata complicata.

ADULTI

Diverticolite acuta

Infezione intra-addominale

Definizione

La diverticolite acuta è l'infiammazione acuta dei diverticoli (estroflessioni a forma di sacco della parete del colon) che può causare forti dolori addominali

Classificazione basata sulla complessità:

- *Non complicata*: Nessun coinvolgimento della cavità peritoneale e nessun ascesso
- *Complicata*: Coinvolgimento della cavità peritoneale e/o ascesso

Classificazione basata sulla gravità:

- *Lieve:* pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico
- *Grave:* pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Dolore acuto nei quadranti addominali inferiori sinistro o destro con brividi, nausea e vomito; la febbre (>38,0°C) può essere assente
- La diverticolite sinistra è più comune in Europa e in Nord America, la diverticolite destra in Asia

Importante:

- Prendere in considerazione la peritonite in presenza di dolore forte, diffusa dolorabilità di rimbalzo alla palpazione addominale e tensione muscolare addominale
- L'ipotensione e i segni di ipoperfusione d'organo (es. ridotta diuresi) sono potenziali segni di sepsi/ shock settico che richiedono un trattamento urgente

Test microbiologici

Casi lievi: di solito non necessari

Casi gravi:

- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- Microscopia e coltura del materiale liquido dell'ascesso (se può essere drenato) al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

- **Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica:** conta leucocitaria, Proteina C-reattiva e/o procalcitonina
- Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedere infografica sepsi)

Imaging

Ecografia addominale o TC dell'addome (a seconda della disponibilità) per confermare la diagnosi

Agenti patogeni più probabili

Batteri

- *Enterobacterales* (soprattutto *Escherichia coli* compresi i ceppi multiresistenti)
- *Streptococcus*spp. (es. del gruppo *S. anginosus*)
- *Enterococcus* spp.
- Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)

Funghi (da prendere in considerazione in caso di recente ciclo di antibiotici):

- Principalmente *Candida albicans*

Parassiti (in ambienti endemici considerare):

- *Enterobius vermicularis* (ossiuri)

Trattamento (Paragrafo 1 di 2)

Considerazioni cliniche

- **Casi non complicati in pazienti immunocompetenti:** antibiotici **non** necessari se non ci sono segni sistemici di infezione; se questi casi non si risolvono spontaneamente dopo 2-3 giorni, prendere in considerazione gli antibiotici
- **Casi non complicati in pazienti gravemente immunocompromessi:** trattare con i soli antibiotici (se possibile un follow-up ravvicinato)
- **Casi complicati:** trattamento con antibiotici e controllo chirurgico della fonte (ad es. drenaggio di ascessi di grandi dimensioni >5 cm o resezione del colon)

Il trattamento antibiotico empirico deve basarsi su: la gravità dei sintomi, considerando la prevalenza locale della resistenza (in particolare degli isolati di *Enterobacterales* che producono ESBL) e fattori di rischio individuali per agenti patogeni resistenti

Importante:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali
- **Se i segni e i sintomi persistono**, si suggerisce di eseguire una diagnostica per immagini dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale

ADULTI

Diverticolite acuta

Trattamento (Paragrafo 2 di 2)

Durata del trattamento antibiotico

- **La maggior parte dei casi lievi non necessita di trattamento antibiotico**
- **Trattamento con i soli antibiotici: 4 giorni** (se il recupero clinico è buono e i sintomi risolti)
- **Trattamento con antibiotici e controllo chirurgico della fonte:** interrompere **4 giorni** dopo il raggiungimento di un adeguato controllo della fonte (intervento chirurgico), altrimenti continuare fino a quando il paziente è clinicamente stabile e afebbrile

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

OPPURE

WATCH Piperacillina+tazobactam 4 g + 500 mg q6h **EV**

Seconda scelta

WATCH Meropenem 1 g q8h **EV**

Considerare meropenem solo in casi complicati se c'è un alto rischio di infezione da Enterobacterales che producono ESBL

Casi lievi

La maggior parte dei casi lievi non necessita di trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 875 mg + 125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

WATCH Cefotaxima2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

Seconda scelta

WATCH Ciprofloxacina 500 mg q12h **ORALE**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **EV/ORALE**

Metronidazolo ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa dovrebbe essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa

Fisiopatologia

Nei casi di diverticolite acuta, il primo passo della patogenesi è la formazione dei diverticoli (ossia la diverticolosi). I diverticoli sono estroflessioni a forma di sacco della parete del colon. Il meccanismo che porta alla diverticolite del colon è l'erosione della parete dei diverticoli dovuta all'aumento della pressione intraluminale. Se si verificano contaminazione batterica e irritazione chimica (di solito dovuta alla fuoriuscita di liquidi sterili che sono irritanti per il peritoneo, ad esempio bile o sangue) della cavità peritoneale, si sviluppa la peritonite. A causa di una diverticolite complicata possono formarsi anche ascessi addominali (ossia la presenza di una raccolta di liquido infetto nella cavità peritoneale).

Epidemiologia

La diverticolite acuta è comune nei paesi ad alto reddito e colpisce principalmente gli adulti di età superiore ai 50 anni; la sua incidenza aumenta con l'età. La condizione è meno frequente in molti paesi a basso e medio reddito, probabilmente a causa delle differenze nel contenuto di fibre della dieta. Il rischio complessivo di sviluppare diverticolite acuta nei pazienti con diverticolosi è basso *(324,325)* e la maggior parte dei casi (> 80%) non presenta complicanze. Tuttavia, la diverticolite acuta è ancora una causa comune di resezione del colon *(326)*.

Agenti patogeni più probabili

I patogeni più comuni coinvolti nella diverticolite acuta sono i bacilli Gram-negativi e i batteri anaerobici del microbiota intestinale (Tabella 32.1) Le infezioni sono spesso causate da più di un agente patogeno e possono comprendere agenti patogeni fungini, specialmente nei pazienti pretrattati con antibiotici. In contesti endemici, devono essere presi in considerazione alcuni parassiti nella diagnosi differenziale del dolore addominale.

Tabella 32.1. Agenti patogeni più frequentemente associati alla diverticolite acuta (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri	Funghi	Parassiti
Enterobacterales (principalmente *Escherichia coli*) e altri batteri Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii* (compresi i ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Streptococcus* spp. (es. del gruppo *Streptococcus anginosus* – vecchio nome: *Streptococcus milleri*) *Enterococcus* spp. Anaerobi (principalmente *Bacteroides* spp.)	Principalmente *Candida albicans*	*Enterobius vermicularis* (ossiuri)

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso.

Manifestazione clinica

La diverticolite acuta deve essere considerata come una possibile diagnosi in tutti i casi di dolore acuto nel quadrante addominale inferiore sinistro. Va notato che mentre la diverticolite inferiore sinistra è più diffusa nei Paesi europei e nel Nord America, la diverticolite inferiore destra è più comune in Asia.

Possono essere presenti febbre (> 38,0°C), brividi, nausea e vomito, soprattutto nella diverticolite complicata. In caso di peritonite sono solitamente presenti dolore intenso, diffusa dolorabilità di rimbalzo alla palpazione addominale e difesa muscolare addominale. Ipotensione e segni di ipoperfusione d'organo (ad es. ridotta diuresi) possono essere presenti in caso di insufficienza d'organo e rappresentano un'emergenza medica e/o chirurgica. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Nei casi lievi, gli esami microbiologici di routine non sono di solito necessari e non è consigliabile basare il trattamento antibiotico sui patogeni coltivati dalla cavità addominale al momento dell'operazione. Alcuni test microbiologici (Tabella 32.2) potrebbero essere presi in considerazione nei pazienti gravemente malati, al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico una volta disponibili i risultati dei test di sensibilità.

Tabella 32.2 - Test microbiologici da considerare nei casi gravi come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia, coltura e test di sensibilità agli antimicrobici del materiale fluido dell'ascesso quando questo può essere drenato	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi. In base alla disponibilità, la Tabella 32.3 indica diversi test che potrebbero essere presi in considerazione per effettuare una valutazione iniziale del paziente e per contribuire a orientare la durata del trattamento antibiotico.

Tabella 32.3 - Test di laboratorio (diversi dalla microbiologia) che possono aiutare a valutare la gravità della malattia e a identificare un'infezione batterica come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (es. sepsi)[a]	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo nelle strutture di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Un valore di cut-off di 150–170 mg/L per la proteina C-reattiva viene talvolta utilizzato per discriminare tra casi lievi/non complicati e casi gravi/complicati *(327,328)*.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine dei patogeni coltivati dalla cavità addominale non è raccomandata.

Le indicazioni per l'uso empirico contenute nel manuale AWaRe potrebbero essere riviste e adattate sulla scorta dei dati locali clinicamente rilevanti di sorveglianza microbiologica. Ad esempio, gli isolati clinicamente rilevanti per tale infezione sarebbero i dati di emocoltura di pazienti nei reparti chirurgici con infezioni intra-addominali.

Imaging

L'imaging è utile per confermare la diverticolite acuta. Nei contesti in cui è disponibile la TC, la scansione dell'addome è il metodo di imaging migliore per confermare la diverticolite acuta e classificarne la gravità. Tuttavia, poiché l'ecografia è più ampiamente disponibile, anche l'ecografia addominale può essere considerata una valida alternativa.

Trattamento

Casi complicati

I pazienti con diverticolite acuta complicata sospetta o confermata o con attacchi ricorrenti devono essere prontamente indirizzati a un consulto chirurgico.

Casi non complicati

Nei pazienti immunocompetenti con diverticolite non complicata (ossia infiammazione diverticolare localizzata) e senza segni di infiammazione sistemica, il trattamento antibiotico di solito non è necessario. In questi pazienti, la diverticolite non complicata può essere considerata una condizione autolimitante in cui gli antibiotici non offrono benefici in termini di risoluzione clinica e recidiva *(329,330)*.

Trattamento antibiotico

Nei pazienti con diverticolite acuta complicata o nei casi non complicati che richiedono un trattamento antibiotico (ad es. casi che non si sono risolti spontaneamente dopo 2–3 giorni senza trattamento antibiotico) o nei pazienti gravemente immunocompromessi, il trattamento antibiotico empirico deve essere scelto in base alla gravità dei sintomi (lievi o gravi). È importante tenere conto della prevalenza locale della resistenza, in particolare degli isolati di *Enterobacterales* che producono ESBL, poiché la prevalenza può variare notevolmente da un contesto all'altro (Tabella 32.4). Devono essere presi in considerazione anche i fattori di rischio individuali per i patogeni resistenti (ad es. trattamento antibiotico recente, colonizzazione con patogeni resistenti). In contesti in cui la resistenza ai carbapenemi è altamente prevalente, nei pazienti gravemente malati che stanno peggiorando si potrebbero prendere in considerazione opzioni antibiotiche alternative, inclusi gli antibiotici di riserva (vedere il capitolo sugli antibiotici di riserva). Nei casi complicati (ad es. presenza di perforazione o ascesso), il trattamento antibiotico empirico deve essere iniziato non appena si sospetta la diagnosi e potrebbe essere interrotto 4 giorni dopo il raggiungimento del controllo della fonte di infezione, a condizione che vi sia una buona guarigione.

I pazienti con ascessi di piccole dimensioni (< 5 cm) o con gas pericolico sono generalmente trattati con il solo trattamento antibiotico sistemico, a condizione che sia possibile un attento follow-up clinico e che vi sia una buona risposta clinica e che i sintomi si siano risolti *(331)*.

Nei pazienti con ascessi di grandi dimensioni (ad es. drenaggio percutaneo di ascessi > 5 cm) e pazienti con peritonite, oltre al trattamento antibiotico sistemico, è necessario il controllo della fonte di infezione (ad es. resezione del colon).

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (spesso anche chiamato *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati di test microbiologici.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Se i segni e i sintomi persistono, si suggerisce di eseguire un imaging dell'addome o di prendere in considerazione una fonte alternativa di infezione extra-addominale.

Tabella 32.4 - Trattamento antibiotico empirico per diverticolite acuta

Nota
I casi lievi sono definiti come pazienti non gravemente malati senza segni di sepsi o shock settico.
I casi gravi sono definiti come pazienti gravemente malati con segni di sepsi o shock settico.

Importante
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico ma devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Gravità	Adulti	Durata totale del trattamento
Casi lievi: Possono essere casi semplici che non si sono risolti spontaneamente dopo 2–3 giorni senza antibiotici o casi complicati con sintomi lievi	**Prima scelta** **Amoxicillina+acido clavulanico** EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 875 + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500mg ogni 8 ore **Seconda scelta** **Ciprofloxacina**[a] (orale): 500 mg ogni 12 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa)	Continuare per 4 giorni dopo aver raggiunto il controllo della fonte di infezione, a condizione che vi sia una buona guarigione.
Casi gravi	**Prima scelta** **Cefotaxima** (EV): 2 g ogni 8 ore **E** **Metronidazolo** (EV/orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Piperacillina+tazobactam** (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[b] (EV): 1 g ogni 8 ore	Continuare per 4 giorni dopo aver raggiunto il controllo della fonte di infezione, a condizione che vi sia una buona guarigione.

EML: Lista dei medicinali essenziali; EV: per via endovenosa.
Nota: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] L'uso di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali tra cui: (i) disturbi della salute mentale come disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).
[b] Da notare che piperacillina+tazobactam offre una copertura anti-*Enterococcus*, che le altre opzioni elencate per gli adulti non offrono. L'ampicillina sarebbe un'altra opzione appropriata, ma non è stato elencato in questa tabella in quanto non è attualmente nell'EML per questa indicazione, mentre è elencato per i bambini.
[c] Meropenem non deve essere preso in considerazione per l'uso di routine in tutti i casi gravi, ma solo nei casi complicati (es. ascessi e/o peritonite) in contesti con un'elevata prevalenza di *Enterobacterales* produttori di beta-lattamasi a spettro esteso o in pazienti con nota precedente colonizzazione, trattati con cicli multipli di antibiotici o a rischio di infezioni con agenti patogeni resistenti all'opzione di prima scelta. L'uso empirico di un antibiotico di riserva potrebbe essere considerato eccezionalmente in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati: che non rispondono ai carbapenemi; o che sono stati precedentemente trattati per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi; o che sono notoriamente colonizzati da batteri Gram-negativi multiresistenti noti per essere sensibili all'antibiotico di riserva selezionato. Per la definizione e l'elenco degli antibiotici di riserva inclusi nella EML si rimanda al capitolo sugli antibiotici di riserva.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

33. Infezioni intra-addominali – Infezione da *Clostridioides difficile*

Messaggi chiave

- La maggior parte dei casi di infezione da *Clostridioides difficile* si verifica in pazienti con uso in corso o recente di antibiotici. Le buone pratiche di prescrizione degli antibiotici – evitare gli antibiotici quando non necessari, preferenza per antibiotici Access ove possibile – sono fondamentali per il controllo dell'infezione da *Clostridioides difficile*.
- Se viene confermata o sospettata un'infezione da *Clostridioides difficile*, tutti gli antibiotici non necessari devono essere sospesi.
- Utilizzare antibiotici per via orale per trattare l'infezione da *Clostridioides difficile*, ove possibile.
- Adottare misure di controllo delle infezioni per prevenire la trasmissione.
- La diarrea da *Clostridioides difficile* si risolve lentamente nell'arco di giorni, ma il peggioramento clinico di un paziente in trattamento con antibiotici appropriati deve portare a un'intensificazione del trattamento e a una consulenza chirurgica.

Ulteriori risorse dell'OMS *(si prega di controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Infection prevention and control - health topic *(332)*.

Definizione

L'infezione da *Clostridioides difficile* (ex *Clostridium difficile*) è un'infezione del colon causata dal batterio *Clostridioides difficile*. L'infezione si verifica principalmente in pazienti con uso in corso o recente di antibiotici. Ai fini della sorveglianza, l'infezione da *Clostridioides difficile* è generalmente classificata come associata all'assistenza sanitaria o comunitaria in base al luogo in cui è stata acquisita l'infezione, che è determinato dalla tempistica di insorgenza dei sintomi in relazione all'ultimo contatto con qualsiasi ambiente sanitario.

ADULTI

Infezione da *Clostridioides difficile* (CDI)

Infezione intra-addominale

Definizione

Infezione del colon causata dal batterio *C. difficile*, che si verifica soprattutto in pazienti con uso in corso/recente di antibiotici e con regolare esposizione a strutture sanitarie

Diagnosi

Manifestazione clinica

Di solito diarrea (≥3 feci non formate/liquide in 24 ore o più del normale per individuo) senza altra causa plausibile +/- dolore addominale, crampi e febbre

Casi gravi (es. colite pseudomembranosa):

- Grave dolore addominale, febbre alta, disfunzione d'organo
- Il megacolon tossico si presenta con segni di addome chirurgico acuto e/o sepsi (la diarrea è spesso assente)

Test microbiologici

- Prendere in considerazione di testare pazienti sintomatici senza altre ragioni plausibili per la diarrea, specialmente in caso di esposizione recente o attuale ad antibiotici
- Attualmente nessun singolo test per diagnosticare la CDI è completamente affidabile e l'approccio migliore rimane controverso. **Due approcci comunemente usati:**

1. Iniziare con un test altamente sensibile per rilevare *C. difficile*, se positivo far seguire un test per confermare la produzione di tossine
   - Se il test della tossina è negativo: prendere in considerazione colonizzazione da *C. difficile*
2. Eseguire due test contemporaneamente, uno per rilevare la presenza di *C. difficile* e uno per rilevare la produzione di tossine
   - Risultati concordanti possono confermare in modo affidabile (entrambi i test positivi) o escludere (entrambi i test negativi) l'infezione
   - Se i risultati sono in conflitto e il paziente è sintomatico, il trattamento dovrebbe essere basato sulla probabilità pre-test di infezione da *C. difficile*

Importante: in caso di CDI confermata, non ripetere il test durante lo stesso episodio e non eseguire il test per confermare la risoluzione dell'infezione al termine del trattamento

Altri test di laboratorio

Casi lievi: Di solito non necessari
Casi gravi:

- Conta leucocitaria
- Creatinina ed elettroliti

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza; in questi casi, prendere in considerazione una TC addominale

Patogeno

C. difficile

- *Batterio sporigeno Gram-positivo ampiamente presente nell'ambiente che può essere acquisito per ingestione di spore*
- *L'infezione può essere causata da ceppi che producono tossine quando la mucosa intestinale del colon è infiammata e interrotta*

NAP1/027

- *C. difficile* ceppo tossigenico con una particolare virulenza che ha causato focolai negli ultimi anni soprattutto in Nord America

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Interrompere qualsiasi altro antibiotico ad eccezione di quelli che trattano l'infezione da *C. difficile*il prima possibile e adottare misure di controllo delle infezioni per prevenirne la trasmissione**
- Raccomandare sempre la reidratazione nei pazienti con diarrea; farmaci antidiarroici non necessari di routine
- La diarrea può risolversi lentamente nell'arco di giorni, ma il peggioramento clinico di un paziente sottoposto a un trattamento appropriato dovrebbe accelerare l'escalation del trattamento e un rinvio chirurgico

Durata del trattamento antibiotico

10 giorni

Trattamento antibiotico

Si riferisce a un primo episodio, non a recidive (entro 8 settimane dall'episodio precedente)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Metronidazolo 500 mg q8h **ORALE**

Seconda scelta

WATCH Vancomicina 125 mg q6h **ORALE**

Nei casi gravi: si preferisce la vancomicina orale; la dose di vancomicina può essere aumentata a 500 mg ogni 6 ore e può essere somministrata in combinazione con metronidazolo EV

BAMBINI

Infezione da *Clostridioides difficile* (CDI)

Infezione intra-addominale

Definizione

Infezione del colon causata dal batterio *C. difficile*, che si verifica soprattutto in pazienti con uso in corso/recente di antibiotici e con regolare esposizione a strutture sanitarie

Patogeno

C. difficile
- *Batterio sporigeno Gram-positivo ampiamente presente nell'ambiente che può essere acquisito per ingestione di spore*
- *L'infezione può essere causata da ceppi tossigenici quando la mucosa intestinale del colon è infiammata e alterata*

NAP1/027
- *C. difficile* ceppo tossigenico con una particolare virulenza che ha causato focolai negli ultimi anni soprattutto in Nord America

Diagnosi

Manifestazione clinica

Di solito diarrea (≥3 feci non formate/liquide in 24 ore o più del normale per individuo) senza altra causa plausibile +/- dolore addominale, crampi e febbre

Casi gravi (es. colite pseudomembranosa):
- Grave dolore addominale, febbre alta, disfunzione d'organo
- Il megacolon tossico si presenta con segni di addome chirurgico acuto e/o sepsi (la diarrea è spesso assente)

La malattia clinica è rara nei bambini piccoli (specialmente <2 anni); questi sono spesso portatori asintomatici

Altri test di laboratorio

Casi lievi:
- Di solito non necessari

Casi gravi:
- Conta leucocitaria
- Creatinina ed elettroliti

Imaging

Di solito non necessario salvo sospetta complicanza; in questi casi, prendere in considerazione una TC addominale

Test microbiologici

- Prendere in considerazione di testare pazienti sintomatici senza altre ragioni plausibili per la diarrea, specialmente in caso di esposizione recente o in corso ad antibiotici
- **Il test per i bambini di età inferiore a 1 anno non è raccomandato a causa dell'elevata prevalenza di colonizzazione in questa fascia d'età**
- Attualmente nessun singolo test per diagnosticare la CDI è completamente affidabile e l'approccio migliore rimane controverso.

Due approcci comunemente usati:

1. Iniziare con un test altamente sensibile per rilevare *C. difficile*, se positivo far seguire un test per confermare la produzione di tossine
   - Se il test della tossina è negativo: prendere in considerazione colonizzazione da *C. difficile*
2. Eseguire due test contemporaneamente, uno per rilevare la presenza di *C. difficile* e uno per rilevare la produzione di tossine
   - Risultati concordanti possono confermare in modo affidabile (entrambi i test positivi) o escludere (entrambi i test negativi) l'infezione
   - Se i risultati sono in conflitto e il paziente è sintomatico, il trattamento dovrebbe essere basato sulla probabilità pre-test di infezione da *C. difficile*

Importante: in caso di CDI confermata, non ripetere il test durante lo stesso episodio e non eseguire il test per confermare la risoluzione dell'infezione al termine del trattamento

BAMBINI

Infezione da *Clostridioides difficile* (CDI)

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Interrompere qualsiasi altro antibiotico ad eccezione di quelli che trattano l'infezione da *C. difficile* il prima possibile e adottare misure di controllo delle infezioni per prevenirne la trasmissione**
- Raccomandare sempre la reidratazione nei pazienti con diarrea; farmaci antidiarroici non necessari di routine
- La diarrea può risolversi lentamente nell'arco di giorni, ma il peggioramento clinico di un paziente sottoposto a un trattamento appropriato dovrebbe accelerare l'escalation del trattamento e una consulenza chirurgica

Durata del trattamento antibiotico

10 giorni

Trattamento antibiotico

Primo episodio, non recidive (entro 8 settimane dall'episodio precedente)

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS

Metronidazolo **ORALE**

- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q8h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	30 mg q8h
6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	500 mg q8h

Seconda scelta

WATCH

Vancomicina 5-10 mg/kg/dose q6h **ORALE**

***Nei casi gravi**: la vancomicina orale è preferibile al metronidazolo*

Agente patogeno

Clostridioides difficile è un batterio Gram-positivo anaerobico sporigeno ampiamente presente nell'ambiente, specialmente negli ospedali e nelle strutture sanitarie di lungodegenza dove le spore possono persistere nell'ambiente per mesi. Esistono ceppi tossigenici e non tossigenici, ma l'infezione da *Clostridioides difficile* è associata solo a ceppi tossigenici. Tra questi ceppi, BI/NAP1/027 è particolarmente virulento e negli ultimi anni ha causato focolai, soprattutto in Nord America.

Fisiopatologia

L'infezione da *Clostridioides difficile* viene acquisita attraverso l'ingestione di spore tossigeniche del batterio Gram-positivo *Clostridioides difficile*. Le spore sono presenti nelle feci di pazienti sintomatici e portatori asintomatici. Una volta ingerite, le spore possono colonizzare la mucosa del colon, germinare in batteri vegetativi, moltiplicarsi e produrre tossine (tossina A e/o B, tossina binaria). Nella maggior parte dei casi i pazienti rimangono asintomatici. Tuttavia, se si verifica una alterazione della normale mucosa del colon e del microbiota intestinale (ad es. dopo l'esposizione ad antibiotici o a chemioterapia citotossica) e se non vi è un'adeguata risposta anticorpale alle tossine del *Clostridioides difficile*, può verificarsi la malattia clinica. Questa malattia varia in termini di gravità, dalla diarrea lieve alla colite pseudomembranosa e al megacolon tossico, potenzialmente letali. Non tutti i ceppi di *Clostridioides difficile* producono tossine. Le infezioni ricorrenti sono un problema frequente, soprattutto nei pazienti anziani e immunocompromessi, e il rischio di recidiva aumenta a ogni episodio.

Epidemiologia

L'infezione da *Clostridioides difficile* è la causa più frequente di diarrea infettiva associata all'assistenza sanitaria ed è connessa a degenza ospedaliera prolungata e a un aumento dei costi *(333,334)*.

Fattori di rischio comuni per l'infezione da *Clostridioides difficile* comprendono età ≥ 65 anni, uso recente di antibiotici e precedente ricovero ospedaliero *(335)*. Quasi tutti gli antibiotici possono aumentare il rischio di infezione, ma la clindamicina, le cefalosporine e i fluorochinoloni sono stati più costantemente associati a un aumento del rischio di infezione da *Clostridioides difficile*: il rischio può variare nel tempo e a seconda dei contesti in base alla resistenza/sensibilità di *Clostridioides difficile* a determinati antibiotici. Anche la chemioterapia citotossica può aumentare il rischio di infezione, perché è spesso associato a un'infiammazione della mucosa intestinale (ossia mucosite). Inoltre anche i pazienti regolarmente esposti a strutture sanitarie (ad es. pazienti in dialisi) sono maggiormente a rischio.

Nei bambini piccoli (soprattutto di età inferiore ai 2 anni), la malattia clinica è rara, probabilmente perché i recettori cellulari delle tossine del *Clostridioides difficile* si sviluppano più tardi nella vita; pertanto, i bambini piccoli sono spesso portatori asintomatici.

Manifestazione clinica

Il sintomo più comune dell'infezione da *Clostridioides difficile* è la diarrea, generalmente definita come la presenza di almeno tre feci non formate o liquide in 24 ore (senza altra causa plausibile) o più di quanto sia normale per quell'individuo. Possono essere presenti anche dolore addominale, crampi e febbre. I segni di malattia grave

comprendono leucocitosi marcata (ad es. conta leucocitaria >15 × 10^9/L o 15000/µL), forte dolore addominale, febbre alta e disfunzione d'organo, ad esempio, creatinina sierica elevata e albumina sierica ridotta.

Raramente l'infezione da *Clostridioides difficile* può presentarsi con segni e sintomi di megacolon tossico. I pazienti con questa manifestazione spesso non hanno diarrea, ma presentano segni di addome chirurgico acuto e/o sepsi e possono aver bisogno di essere ricoverati nel reparto di terapia intensiva. L'assenza di diarrea non esclude quindi l'infezione da *Clostridioides difficile*. I casi gravi possono richiedere una colectomia per il controllo della fonte di infezione.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Ove disponibile dotrebbe essere preso in considerazione l'esame delle feci in un paziente sintomatico per rilevare il *Clostridioides difficile* tossigenico (o la produzione di tossine) se il paziente non ha altri motivi per la diarrea, come il recente uso di lassativi. Il razionale è che, se l'infezione viene individuata, è possibile fornire un trattamento efficace, interrompere, se possibile, l'assunzione di altri antibiotici e mettere in atto (o rafforzare) misure di controllo dell'infezione per limitare la trasmissione. Il test non è solitamente raccomandato nei neonati a causa dell'elevata prevalenza di colonizzazione; la colonizzazione qui si riferisce alla presenza di *Clostridioides difficile* nelle feci di bambini sani.

Anche se l'attuale versione della EDL dell'OMS *(6)* non include test specifici per il rilevamento di *Clostridioides difficile*, la Tabella 33.1 suggerisce test che potrebbero essere presi in considerazione in base alla disponibilità locale.

Attualmente nessun singolo test è completamente affidabile nella diagnosi dell'infezione da *Clostridioides difficile* ed è controverso quale sia il miglior approccio diagnostico da utilizzare *(336)*. I due approcci seguenti sono comunemente utilizzati e potrebbero essere presi in considerazione in base ai test disponibili a livello locale e ai protocolli di laboratorio. Per entrambi gli approcci è importante limitare il test ai pazienti con una probabilità pre-test sufficientemente alta di infezione da *Clostridioides difficile*, ad esempio con diarrea e fattori di rischio come l'uso in corso o recente di antibiotici.

- Iniziare con un test altamente sensibile (test di amplificazione dell'acido nucleico o test della glutammato deidrogenasi a seconda della disponibilità locale) in grado di rilevare la presenza di *Clostridioides difficile*. Quindi confermare i risultati positivi con un test in grado di rilevare la produzione di tossine come il test immunoenzimatico per le tossine A/B. Va notato che se il test per la ricerca delle tossine è negativo, il paziente potrebbe essere colonizzato da *Clostridioides difficile* e quindi deve essere ricercata una causa alternativa per la diarrea.
- Iniziare con due test contemporaneamente: test della glutammato deidrogenasi e test immunoenzimatico per le tossine A/B. Se entrambi i test sono positivi, l'infezione da *Clostridioides difficile* può essere confermata in modo affidabile; se entrambi sono negativi, l'infezione da *Clostridioides difficile* può essere esclusa. Se i risultati sono in conflitto, i pazienti sintomatici devono essere trattati se la probabilità pre-test di infezione da *Clostridioides difficile* è sufficientemente alta, ad esempio in caso di recente esposizione agli antibiotici eassenza di cause alternative di diarrea.

Nei pazienti con diagnosi di infezione da *Clostridioides difficile*, i test ripetuti durante lo stesso episodio e i test di guarigione non sono necessari e devono essere evitati.

Tabella 33.1 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta infezione da Clostridioides difficile (nessun test per il Clostridioides difficile è elencato nella terza versione della EDL, 2021) *(6)*

Tipo di test	Scopo del test	Commento
• Coltura • NAAT • Test dell'antigene GDH	Rilevare ceppi tossigenici di *Clostridioides difficile*	Solitamente NAAT (la coltura sarebbe lostandard di riferimento, ma è complessa da eseguire e ha un lungo tempo di risposta). Con NAAT[a], lo svantaggio principale è l'elevata sensibilità del test che potrebbe portare a una sovradiagnosi e a un sovratrattamento
• Test dell'antigene GDH	Rilevare ceppi tossigenici e non tossigenici di *Clostridioides difficile*	Lo svantaggio principale è che questo test non può prevedere la capacità del ceppo di produrre tossine. Tuttavia un test negativo escluderà generalmente l'infezione da *Clostridioides difficile*
• Saggio di citotossicità • EIA della tossina A/B	Rilevare le tossine di *Clostridioides difficile*	Solitamente EIA (saggio di citotossicità sarebbe lo standard di riferimento, ma è complesso da eseguire e ha un lungo tempo di risposta). Con EIA, lo svantaggio principale è la bassa sensibilità (ossia l'alto rischio di risultati falsi negativi)

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; EIA: test immunoenzimatico; GDH: glutammato deidrogenasi; NAAT: Test di amplificazione dell'acido nucleico
[a]NAAT rileva la presenza del gene per la tossina, non la sua espressione.

Altri test

Non sempre sono necessari test di laboratorio di routine (non microbiologici). Tuttavia, nei casi gravi, potrebbero essere presi in considerazione alcuni test (Tabella 33.2) per valutare la gravità della malattia.

Tabella 33.2 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare in caso di sospetta infezione da Clostridioides difficile come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Creatinina	Monitorare la funzionalità renale per la gestione delle infezioni gravi (es. sepsi) e regolare il regime antimicrobico	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Elettroliti	Monitorare l'equilibrio dei fluidi, degli elettroliti e dell'acido-base	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

È stata segnalata resistenza al metronidazolo, alla vancomicina e a numerosi altri antibiotici.

Imaging

L'imaging di solito non è necessario a meno che non si sospetti una complicanza. In questi casi potrebbe essere presa in considerazione una TC dell'addome.

Nessuna terapia antibiotica

Nei pazienti con diarrea è sempre raccomandata la reidratazione (orale o endovenosa). I farmaci antidiarroici non sono richiesti di routine perché non prevengono la disidratazione e non migliorano lo stato nutrizionale *(145).*

Trattamento antibiotico

Nota

È importante sospendere il prima possibile qualsiasi altro antibiotico ad eccezione di quelli che trattano l'infezione da *Clostridioides difficile.*

I pazienti sintomatici con diagnosi di infezione da *Clostridioides difficile* devono ricevere tempestivamente un adeguato trattamento antibiotico come indicato nella Tabella 33.3. Quando possibile è importante anche l'interruzione di qualsiasi altro antibiotico che potrebbe aver favorito l'infezione da *Clostridioides difficile* modificando il microbiota intestinale. Se è necessario continuare il trattamento antibiotico (ad esempio, a causa di un sospetto chiaramente documentato o elevato di un'infezione concomitante), è consigliabile scegliere antibiotici con un rischio minore di selezionare l'infezione da *Clostridioides difficile*, evitando quindi ceftriaxone, fluorochinoloni e clindamicina.

Il trattamento orale con metronidazolo è appropriato per un primo episodio di gravità da lieve a moderata. Questo antibiotico è suggerito anche a causa delle preoccupazioni che la vancomicina orale possa favorire la selezione di enterococchi resistenti alla vancomicina nel microbiota intestinale e che la formulazione orale potrebbe non essere disponibile o troppo costosa per essere presa in considerazione in alcuni contesti con poche risorse *(337,338)*. Tuttavia, nei casi gravi di infezione, l'evidenza attuale supporta l'uso della vancomicina orale piuttosto che del metronidazolo, in parte a causa del suo beneficio nel ridurre gli episodi ricorrenti *(337–339)*. Il trattamento di episodi ricorrenti (di solito definiti come infezione da *Clostridioides difficile* entro 8 settimane da un episodio precedente) con antibiotici o trapianto del microbiota fecale esula dall'ambito del presente capitolo.

Tabella 33.3 - Trattamento antibiotico per un primo episodio di infezione da Clostridioides difficile

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Prima scelta **Metronidazolo** (orale): 500 mg ogni 8 ore **Seconda scelta** **Vancomicina** (orale[a]): 125 mg ogni 6 ore	**Prima scelta** **Metronidazolo** (orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **Seconda scelta** **Vancomicina** (orale): • Neonati: 5–10 mg/kg/dose ogni 6 ore • Bambini: 5–10 mg/kg/dose ogni 6 ore	10 giorni

Nota: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] La vancomicina orale è preferibile al metronidazolo nei casi più gravi. Se necessario, la dose può essere aumentata a 500 mg ogni 6 ore Nei casi gravi fulminanti, il metronidazolo per via endovenosa potrebbe essere aggiunto al trattamento con vancomicina orale.

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

34. Infezione delle vie urinarie superiori

Messaggi chiave

- La maggior parte delle infezioni delle vie urinarie superiori è causata da Escherichia coli.
- È necessario eseguire un'urinocoltura prima di iniziare il trattamento antibiotico.
- I casi lievi possono essere trattati con antibiotici per via orale in regime ambulatoriale.
- Il trattamento empirico varia a seconda della gravità della manifestazione clinica e dei fattori di rischio sottostanti.
- La prevalenza locale di resistenze tra gli isolati urinari di Escherichia coli deve essere considerata se i dati sono disponibili.

Ulteriori risorse dell'OMS *(si prega di controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.

Definizione

Le IVU superiori sono infezioni acute in cui i patogeni (perlopiù batteri del microbiota intestinale che colonizzano la cute nell'area perineale) raggiungono il/i rene/i risalendo attraverso l'uretra, la vescica e l'/gli uretere/i. Inoltre, i patogeni possono accedere al/ai rene/i attraverso il sangue. Un'infezione del rene o dei reni viene comunemente definita pielonefrite. Le infezioni possono essere acquisite in comunità o in ospedale. Il presente capitolo si concentra sulla pielonefrite acquisita in comunità in pazienti immunocompetenti senza catetere urinario.

Possono verificarsi complicanze con le IVU superiori a causa di fattori di rischio correlati al paziente che rendono l'infezione più difficile da trattare. Sebbene non esista una definizione universalmente accettata di "IVU complicata", le infezioni delle vie urinarie superiori nei soggetti con condizioni preesistenti delle vie urinarie (ad esempio, anomalie anatomiche e calcoli renali) sono generalmente complicate. Anche le IVU superiori nelle donne in gravidanza sono di solito incluse in questa categoria. Esempi di fattori che possono aumentare il rischio di IVU superiori complicata sono riportati nel Box 34.1.

Box 34.1 - Fattori che possono aumentare il rischio di infezione delle vie urinarie superiori complicata

- Ostruzione in qualsiasi sito delle vie urinarie
- Corpo estraneo (es. cateteri urinari e stent)
- Svuotamento vescicale incompleto
- Reflusso vescico-ureterale
- Storia recente di procedure invasive strumentali
- Sesso maschile
- Gravidanza
- Diabete
- Immunosoppressione
- Infezione delle vie urinarie associata all'assistenza e alle procedure sanitarie

Nota: l'elenco fornisce alcuni esempi, ma non è esaustivo. Attualmente non esiste una definizione ampiamente accettata di infezione delle vie urinarie complicata. Alcuni esperti sostengono che l'elenco sopra sia troppo lungo e possa portare a diagnosticare un'infezione cosiddetta complicata in un numero troppo elevato di pazienti. La presenza di uno o più di questi fattori di rischio non significa che l'infezione sia complicata e che sia necessario un diverso approccio terapeutico.

Fonte: Guidelines on urological infections of the European Association of Urology *(222)*.

ADULTI

Infezione delle vie urinarie superiori

Infezione delle vie urinarie

Il presente capitolo tratta la pielonefrite acquisita in comunità in pazienti senza catetere

Definizione

Infezione dei reni (pielonefrite) in cui i microorganismi risalgono il tratto urinario tramite l'uretra, la vescia, gli ureteri o raggiungono i reni attraverso il flusso sanguigno

Classificazione basata sulla complessità

- *Non complicate:* infezioni delle vie urinarie in soggetti senza fattori di rischio per IVU complicate
- *Complicate:* le infezioni delle vie urinarie in soggetti con anomalie strutturali del tratto urinario (es. calcoli renali, anomalie anatomiche) o che sono immunocompromessi e nelle donne in gravidanza si considerano generalmente complicate (o a rischio di complicazioni). Le IVU in pazienti con cateteri o stent urinari sono considerate complicate (non discusse in questa sede)

Agenti patogeni più probabili

Batteri

- **Più comune:**
  - *Enterobacterales* (soprattutto *Escherichia coli* compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi)
- **Più raramente:**
  - *Enterococcus* spp.
  - *Streptococcus agalactiae (Streptococcus di gruppo B)*
  - *Staphylococcus aureus (raro nelle IVU non complicate,* in pazienti con cateteri urinari può essere associato a batteriemia)
  - *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii (compresi ceppi multiresistenti in particolare in pazienti con recente esposizione antibiotica o dispositivi urinari, raro nelle IVU non complicate)*

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Dolore al fianco, dolorabilità dell'angolo costovertebrale, nausea e vomito, febbre e segni di malattia sistemica +/- sintomi di cistite
- La gravità varia da malattia lieve (la maggior parte dei casi) che può essere gestita con trattamento orale (assenza di nausea/vomito, febbre di basso grado) a casi gravi che richiedono trattamento endovenoso e ricovero ospedaliero

Altri test di laboratorio

Tutti i casi (se si sospetta clinicamente IVU):

- analisi delle urine (strisce-stick o microscopia) per rilevare batteriuria e/o segni indiretti di infezione (positività a esterasi leucocitaria e nitriti)
- **In aggiunta nei casi gravi:**
- conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina
- se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedi infografica sepsi)

Test microbiologici

Tutti i casi (se si sospetta clinicamente ITU):

- urinocoltura: preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico
  - Il test è positivo se la quantità di batteri supera una soglia minima che varia a seconda del laboratorio
  - Un'urinocoltura positiva non è sempre indicativa di un'infezione del tratto urinario o della necessità di trattamento antibiotico (l'urina può contaminarsi anche durante il campionamento)

In aggiunta nei casi gravi:

- emocolture: preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico

Imaging

L'imaging di routine non è necessario ma può essere preso in considerazione in caso di flusso urinario bloccato o sospetto ascesso

ADULTI

Infezione delle vie urinarie superiori

Trattamento

Considerazioni cliniche

- I pazienti con infezione delle vie urinarie sono generalmente sintomatici
- I pazienti con un test delle urine positivo ma senza sintomi di IVU di solito **non richiedono trattamento** (esistono eccezioni, ad esempio donne in gravidanza o se è prevista una procedura urologica invasiva, nel qual caso può essere indicata una terapia antibiotica preventiva)
- **Il trattamento antibiotico empirico deve basarsi su:** gravità dei sintomi, considerando la prevalenza locale della resistenza (in particolare degli isolati di *Enterobacterales* che producono ESBL) e fattori di rischio individuali per agenti patogeni resistenti

Importante

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali
- Il miglioramento clinico è generalmente evidente entro 48-72 ore dall'inizio del trattamento; **se i segni e i sintomi persistono**, considerare e analizzare una possibile complicazione (es. ascesso) e riesaminare i risultati dell'urinocoltura per verificare che l'agente patogeno sia sensibile all'antibiotico utilizzato

Durata del trattamento antibiotico

7 giorni

Casi lievi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH — Ciprofloxacina 500 mg q12h **ORALE**

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

WATCH — Cefotaxima 1 g q8h **EV/IM**

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 1 g q24h **EV/IM**

E/O

ACCESS — Amikacina 15 mg/kg q24h **EV**

E/O

ACCESS — Gentamicina 5 mg/kg q24h **EV**

Considerare amikacina o gentamicina se gli isolati che producono ESBL sono altamente prevalenti

Nei pazienti gravi, amikacina o gentamicina possono essere somministrate in associazione a cefotaxima o ceftriaxone

BAMBINI

Infezione delle vie urinarie superiori

Infezione delle vie urinarie

Definizione

Infezione dei reni (pielonefrite) in cui i microorganismi risalgono il tratto urinario tramite l'uretra, la vescia, gli ureteri o raggiungono i reni attraverso il flusso sanguigno

Classificazione basata sulla complessità

- *Non complicate*: infezioni delle vie urinarie in soggetti senza fattori di rischio per IVU complicate
- *Complicate*: più comune nelle ragazze, nei neonati e nei bambini con malformazioni strutturali del tratto urinario (es. reflusso vescico-ureterale o altre anomalie congenite)

Agenti patogeni più probabili

Batteri

- **Più comune:**
  - *Enterobacterales* (soprattutto *Escheichia coli* compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi)
- **Più raramente:**
  - *Enterococcus* spp.
  - altri bacilli Gram-negativi (es. *Klebsiella* spp.)
  - *Staphylococcus aureus* (raro nelle IVU non complicate, di solito in pazienti con cateteri urinari)
  - *Streptococcus* di gruppo B(*Streptococcus agalactiae*)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- La febbre è il sintomo più comune, accompagnato a irritabilità, vomito e diarrea
- Nei bambini di età superiore ai 2 anni sono più comuni dolore addominale, urgenza, frequenza e disuria, assieme a dolore/dolorabilità a un fianco e aumento dell'enuresi
- La gravità varia da malattia lieve (la maggior parte dei casi) che può essere gestita con trattamento orale (assenza di nausea/vomito, febbre di basso grado) a casi gravi che richiedono trattamento endovenoso e ricovero ospedaliero

Altri test di laboratorio

Tutti i casi (se si sospetta clinicamente IVU):

- urinocoltura (strisce-stick o microscopia) per rilevare batteriuria e/o segni indiretti di infezione (positività a esterasi leucocitaria e nitriti)

In aggiunta nei casi gravi:

- conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina
- se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedi infografica sepsi)

Test microbiologici

Tutti i casi (se si sospetta clinicamente IVU):

- urinocoltura: preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico
  - Il test è positivo se la quantità di batteri supera una soglia minima che varia a seconda del laboratorio
  - Un'urinocoltura positiva non è sempre indicativa di un'infezione delle vie urinarie o della necessità di trattamento antibiotico (l'urina può contaminarsi anche durante il campionamento)

In aggiunta nei casi gravi:

- emocolture: preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico

Imaging

Ecografia utile laddove disponibile

BAMBINI

Infezione delle vie urinarie superiori

Trattamento

Considerazioni cliniche

•**Nei bambini piccoli con casi lievi** è spesso difficile distinguere chiaramente tra infezione delle vie urinarie inferiori e superiori, pertanto possono essere utilizzate le opzioni di trattamento orale raccomandate per una IVU inferiore come trattamento iniziale (se non è necessaria la somministrazione EV) o come passaggio a un regime orale (vedere le opzioni antibiotiche del tratto urinario inferiore)

•**Il trattamento antibiotico empirico deve basarsi su:** gravità dei sintomi, considerando la prevalenza locale della resistenza (in particolare degli isolati di *Enterobacterales* che producono ESBL) e fattori di rischio individuali per agenti patogeni resistenti

Importante

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali
- Il miglioramento clinico è generalmente evidente entro 48-72 ore dall'inizio del trattamento; **se i segni e i sintomi persistono**, considerare e analizzare una possibile complicazione (es. ascesso) e riesaminare i risultati dell'urinocoltura per verificare che l'agente patogeno sia sensibile all'antibiotico utilizzato

Casi lievi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH

Ciprofloxacina 15 mg/kg/dose q12h **ORALE**

- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h
≥30 kg	500 mg q12h

Durata del trattamento antibiotico

7 giorni

Casi gravi

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

WATCH — Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV/IM**

OPPURE

WATCH — Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV/IM**

E/O

ACCESS — Amikacina 15 mg/kg q24h **EV**

E/O

ACCESS — Gentamicina **EV**
- Neonati: 5 mg/kg/dose q24h
- Bambini: 7,5 mg/kg/dose q24h

Considerare amikacina o gentamicina se gli isolati che producono ESBL sono altamente prevalenti

Nei pazienti gravi, amikacina o gentamicina possono essere somministrate in associazione a cefotaxima o ceftriaxone

Ciprofloxacina ha un'eccellente biodisponibilità orale e la via EV deve essere riservata ai pazienti con compromissione della funzionalità gastrointestinale

Fisiopatologia

Le IVU superiori si verificano quando gli agenti patogeni raggiungono le vie urinarie superiori e superano le difese dell'ospite, provocando danni ai tessuti e una risposta infiammatoria. Gli agenti patogeni presenti nelle urine non portano inevitabilmente all'infezione. L'infezione dipenderà dall'interazione tra l'agente patogeno (ad esempio la presenza di specifici fattori di virulenza nell'agente patogeno), l'ospite (che potrebbe avere maggiore o minore probabilità di avere infezioni a causa, ad esempio, di malattie sottostanti) e le condizioni locali all'interno delle vie urinarie, ad esempio, a causa di anomalie delle vie urinarie o della presenza di materiale estraneo come un catetere urinario. Inoltre è importante notare che l'urina può anche venire contaminata durante il campionamento, quindi la presenza di batteri in un campione di urina non significa necessariamente che i batteri siano presenti nelle vie urinarie.

Epidemiologia

Le infezioni delle vie urinarie sono molto comuni in tutto il mondo e possono colpire persone di qualsiasi età. Nel 2017 si sono registrati 274 milioni di nuovi casi di infezioni delle vie urinarie (inferiori e superiori) a livello globale, considerando tutte le età ed entrambi i sessi *(44)*.

L'incidenza delle infezioni delle vie urinarie è più alta nelle donne e aumenta con l'età (ad es. le infezioni delle vie urinarie aumentano dopo la menopausa) e la frequenza dell'attività sessuale Queste infezioni sono particolarmente comuni nelle donne a causa dell'anatomia delle loro vie urinarie inferiori. Le donne hanno un'uretra più corta rispetto agli uomini e quindi i microrganismi che colonizzano la cute della zona perineale possono raggiungere più facilmente la vescica. I fattori di rischio delle IVU includono anomalie anatomiche e funzionali delle vie urinarie, come condizioni che predispongono allo svuotamento incompleto della vescica, insufficienza renale e incontinenza urinaria. Anche un sistema immunitario difettoso (ad esempio diabete o neutropenia scarsamente controllati) e i dispositivi presenti nelle vie urinarie (ad esempio cateteri urinari e stent) sono fattori predisponenti.

Agenti patogeni più probabili

La maggior parte delle IVU è causata da batteri Gram-negativi enterici, più frequentemente *Escherichia coli*, responsabile di circa l'80% dei casi nei bambini e negli adulti. Altri agenti patogeni causali sono riportati nella Tabella 34.1. I dati sui patogeni causali nei paesi a basso e medio reddito sono limitati.

Tabella 34.1 - Agenti patogeni che comunemente causano infezioni delle vie urinarie superiori (in ordine decrescente di frequenza)

Nella maggior parte dei casi	*Enterobacterales* (compresi i ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) • *Escherichia coli* (> 80% dei casi) • *Klebsiella pneumoniae* • *Proteus mirabilis* • Altri *Enterobacterales*
Più raramente	*Enterococcus* spp. *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B) *Staphylococcus aureus* (raro nelle infezioni delle vie urinarie non complicate, spesso in pazienti con cateteri urinari; può essere associato a batteriemia)

Inoltre in pazienti con recente esposizione a antibiotici, ricovero ospedaliero o strumentazione delle vie urinarie (es. inserimento di un catetere)	*Pseudomonas aeruginosa* *Acinetobacter baumannii* (compresi i ceppi multiresistenti)

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso.

Manifestazione clinica

I sintomi classici della pielonefrite comprendono dolore al fianco, dolorabilità dell'angolo costovertebrale, nausea e vomito, febbre (> 38,0 °C) e segni di malattia sistemica. I sintomi della cistite (disuria, dolorabilità sovrapubica, aumento dell'urgenza e della frequenza) possono essere presenti o meno.

La gravità dei segni e dei sintomi può variare da una malattia lieve (ad esempio, assenza di nausea o vomito, febbre di basso grado), che può essere gestita in modo sicuro in ambito ambulatoriale con un trattamento antibiotico orale, ai casi gravi, che richiedono l'ospedalizzazione e il trattamento per via endovenosa, fino allo shock settico, che richiede il ricovero in terapia intensiva.

Nei bambini più piccoli i sintomi sono spesso aspecifici e comprendono febbre alta, irritabilità, vomito e diarrea. Nei bambini di età superiore ai 2 anni sono più comuni dolore addominale, minzione urgente e frequente, disuria.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Se si sospetta clinicamente un'infezione delle vie urinarie superiori è necessario eseguire un'urinocoltura appena possibile, idealmente prima di iniziare il trattamento antibiotico. Ciò serve a confermare la diagnosi e a regolare il trattamento empirico in base ai risultati di sensibilità.

- L'urinocoltura è considerata positiva quando la concentrazione di batteri nelle urine è superiore a una concentrazione stabilita di cut-off nei pazienti sintomatici (ad es. ≥ 10^5 microorganismi/mL di urina).
- I cut-off minimi per diagnosticare un'infezione possono variare a seconda del laboratorio.
- Sono spesso utilizzati cut-off più bassi per diagnosticare le infezioni nelle donne rispetto agli uomini o nei pazienti con cateteri urinari.

Nota

- La sola presenza di batteri nelle urine non è un segno di infezione né un'indicazione per un trattamento antibiotico. Questa condizione viene definita batteriuria asintomatica quando non sono presenti sintomi indicativi di IVU.
- La concentrazione di batteri nelle urine da sola non è in grado di distinguere l'infezione dalla colonizzazione. La probabilità pre-test di IVU deve sempre essere presa in considerazione quando si interpretano i risultati dell'urinocoltura.
- I pazienti con urinocoltura positiva senza sintomi suggestivi di IVU di solito non richiedono un trattamento. Ci possono essere alcune eccezioni, come le donne in gravidanza o i pazienti che hanno in programma una procedura urologica invasiva, per i quali può essere indicata una terapia antibiotica preventiva.

Per i pazienti che necessitano di ricovero, ove possibile, deve essere eseguita un'emocoltura prima di iniziare il trattamento antibiotico per guidare la terapia.

La Tabella 34.2 riassume i test microbiologici che si possono prendere in considerazione per la diagnosi di IVU superiori.

Tabella 34.2 - Test microbiologici da considerare in caso di sospette infezioni delle vie urinarie superiori come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Urinocoltura e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Altri test

Nei pazienti con sintomi di IVU può essere effettuata un'analisi delle urine (stick o microscopia) per rilevare la presenza di batteriuria e/o segni indiretti di infezione (leucocituria e nitriti). In un paziente sintomatico, la leucocituria (> 10 leucociti/µL; > $0{,}01 \times 10^9$/L), la presenza di esterasi leucocitaria e/o nitriti positivi sono segni indiretti di infezione.

Nei pazienti con una manifestazione clinica grave e quando si sospetta una sepsi di origine urinaria, è possibile eseguire una conta dei globuli bianchi per supportare la diagnosi di infezione batterica e testare i biomarcatori di infezione, come la proteina C-reattiva. La Tabella 34.3 riassume i test di laboratorio che si possono prendere in considerazione per la diagnosi di IVU superiori.

Tabella 34.3 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da prendere in considerazione per la diagnosi di infezioni delle vie urinarie superiori come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Strisce per l'analisi delle urine	Rilevare le infezioni delle vie urinarie	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Esame microscopico delle urine	Presenza o assenza di: globuli bianchi, globuli rossi; presenza di calchi e cristalli nelle urine	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Conta leucocitaria[b]	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Proteina C-reattiva[b]	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina[b]	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo nelle strutture di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Le strutture territoriali e sanitarie senza laboratori sono strutture quali ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.
[b] Solo nei casi gravi quando si sospetta una sepsi di origine urinaria.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

Le indicazioni per l'uso empirico contenute nel manuale AWaRe dotrebbero essere riviste e adattate sulla scorta dei dati locali clinicamente rilevanti di sorveglianza microbiologica. Ad esempio, gli isolati clinicamente rilevanti per tale infezione devono essere i dati delle emocolture e delle urinocolture di pazienti trattati in ospedale con IVU superiori acquisite in comunità. I dati sulla gravità della manifestazione clinica, i fattori di rischio sottostanti del paziente, il trattamento antibiotico precedente e in corso, la microbiologia attuale e l'esito clinico potrebbero contribuire a informare lo sviluppo di linee guida locali.

Imaging

L'imaging di routine in tutti i casi di IVU superiori non è necessario. In pazienti gravemente malati o durante il follow-up se si sospetta un'ostruzione al deflusso o una raccolta di liquidi (ad es. ascesso) si può prendere in considerazione un imaging iniziale (ad es. ecografia) delle vie urinarie.

Terapie sintomatiche

I farmaci che potrebbero essere presi in considerazione per controllare il dolore nelle IVU superiori sono riportati nella Tabella 34.4.

Tabella 34.4 - Farmaci da prendere in considerazione per il controllo del dolore nelle infezioni delle vie urinarie superiori

Importante
I medicinali sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come opzioni di trattamento uguali.

Medicinale	Formulazione	Dosaggio e frequenza
Ibuprofene[a]	Liquido orale: 200 mg/5 mL Compressa: 200 mg; 400 mg; 600 mg	**Adulti** 200–400 mg ogni 6-8 ore (dose massima di 2,4 g al giorno) **Bambini** 5-10 mg/kg ogni 6-8 ore (controllo del dolore/trattamento antipiretico) 6–< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10–< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15–< 20 kg 150 mg ogni 8 ore 20–< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti
Paracetamolo (acetaminofene)[b]	Liquido orale: 120 mg/5 mL; 125 mg/5 mL Supposta: 100 mg Compressa: da 100 mg a 500 mg	**Adulti** 500 mg–1 g ogni 4-6 ore (dose massima di 4 g al giorno)[c] **Bambini** 10–15 mg/kg ogni 6 ore (controllo del dolore/trattamento antipiretico) 3–< 6 kg: 60 mg ogni 6 ore 6 <10 kg: 100 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 150 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 6 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 6 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti

[a] Non per bambini < 3 mesi.
[b] Non raccomandato per l'uso come antinfiammatorio in quanto non è stato dimostrato tale effetto.
[c] Nei pazienti con compromissione epatica o cirrosi, la dose massima giornaliera deve essere di 2 g.

Trattamento antibiotico

L'obiettivo principale del trattamento antibiotico empirico è quello di fornire un trattamento efficace e tempestivo per i principali agenti patogeni batterici nelle IVU superiori, più comunemente *Escherichia coli.* La scelta del trattamento empirico deve essere basata sulla gravità dei sintomi (lievi/moderati o gravi). Molte IVU superiori possono essere trattate con antibiotici orali in regime ambulatoriale *(340)*.

Casi lievi/moderati (adulti e bambini)

I casi lievi/moderati di IVU superiori sono definiti come pazienti non gravemente malati e senza segni clinici di sepsi o shock settico. In questi casi, per gli adulti, in assenza di nausea e vomito, deve essere preso in considerazione un ciclo di trattamento di 7 giorni con ciprofloxacina orale (Tabella 34.5) Nei bambini piccoli è clinicamente più difficile fare una chiara distinzione tra IVU superiori e inferiori, con febbre e segni sistemici generali di infezione osservati in entrambi i gruppi. Se è necessario un trattamento endovenoso sistemico, una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxima) costituisce un'opzione. Il miglioramento clinico deve essere evidente entro 48–72 ore dall'inizio del trattamento. Se non si nota alcun miglioramento in questo lasso di tempo, si deve prendere in considerazione una complicanza (come un ascesso) e si deve indagare con l'imaging nonché rivedere la sensibilità dei batteri isolati nell'urinocoltura.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Casi gravi (adulti e bambini)

I casi gravi di IVU superiori sono definiti come pazienti che sono gravemente malati con sepsi e/o shock settico. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo. Questi casi devono essere trattati rapidamente con antibiotici sistemici. Si raccomanda una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone o cefotaxima) o gentamicina o amikacina (Tabella 34.5) per 7 giorni, sia per i bambini che per gli adulti *(341,342)*. Il miglioramento clinico è generalmente evidente entro 48–72 ore dall'inizio del trattamento, quando deve essere preso in considerazione il passaggio agli antibiotici per via orale.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (spesso anche chiamato *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati di test microbiologici.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Contesti con alti tassi di isolati resistenti

Gli *Enterobacterales* possono sviluppare resistenza agli antibiotici attraverso diversi meccanismi, ad esempio la produzione di ESBL, ampicillinasi C (AmpC), beta-lattamasi e carbapenemasi. La resistenza agli antibiotici beta-lattamici (ad esempio nei ceppi produttori di ESBL) è spesso associata alla resistenza ad altre classi di antibiotici, come i fluorochinoloni. La resistenza, sebbene maggiore nei ceppi acquisiti in ospedale, è presente anche nelle infezioni acquisite in comunità. Alcune linee guida indicano soglie specifiche per l'uso di determinati antibiotici; tuttavia, queste mancano di una solida base di evidenze e di un chiaro fondamento logico per i cut-off suggeriti. Pertanto occorre tenere conto della conoscenza locale della prevalenza della resistenza alle classi di antibiotici utilizzati per il trattamento delle IVU, nonché dei fattori di rischio individuali (ad esempio, infezione precedente o colonizzazione con un patogeno resistente) e della gravità della manifestazione clinica.

In ambienti ospedalieri in cui la resistenza agli antibiotici di prima scelta (Tabella 34.5) è altamente prevalente e in pazienti gravemente malati con peggioramento clinico acuto potrebbero essere presi in considerazione piperacillina+tazobactam o un carbapenem, anche se la EML e la EMLc non raccomandano esplicitamente queste opzioni. L'uso empirico di un antibiotico di riserva potrebbe essere preso in considerazione eccezionalmente in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati: che non rispondono ai carbapenemi; o che sono stati precedentemente trattati per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi; o che sono notoriamente colonizzati da batteri Gram-negativi multiresistenti noti per essere sensibili all'antibiotico di riserva selezionato. Per la definizione e l'elenco degli antibiotici di riserva inclusi nella EML e nella EMLc si rimanda al capitolo sugli antibiotici di riserva.

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

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Gravità	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Casi da lievi a moderati	**Ciprofloxacina**[a,b] (orale): 500 mg ogni 12 ore (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa.)	**Ciprofloxacina**[a] (EV/orale): 15 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore 6–< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore 10–<15 kg: 150 mg ogni 12 ore 15–< 20 kg: 200 mg ogni 12 ore 20–< 30 kg: 300 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti (Ciprofloxacina e metronidazolo hanno un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa.)	7 giorni[c]
Casi gravi	**Cefotaxima**[d] (EV/IM): 1 g ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone**[d] (EV/IM): una volta al giorno **E/O** **Amikacina**[e] (EV): 15 mg/kg una volta al giorno **E/O** **Gentamicina**[e] (EV): 5 mg/kg una volta al giorno	**Cefotaxima**[d] (EV/IM): 50mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone**[d] (EV/IM): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **E/O** **Amikacina**[e] (EV): 15 mg/kg/dose una volta al giorno **E/O** **Gentamicina**[e] (EV) • Neonati: 5 mg/kg/dose una volta al giorno • Bambini: 7,5 mg/kg/dose una volta al giorno	7 giorni

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IM: per via intramuscolare; EV: per via endovenosa.
Notea: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
I tassi di resistenza di *Escherichia coli* ad amoxicillina+acido clavulanico sono inferiori rispetto alla sola amoxicillina. Questa associazione è ancora attiva contro alcuni isolati produttori di ESBL e può essere considerata un'opzione accettabile, in particolare nei bambini piccoli.
[a] La resistenza ai fluorochinoloni è in aumento, anche nei paesi a basso e medio reddito e nei bambini *(343–345)*.
[b] L'uso di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali tra cui: (i) disturbi della salute mentale come disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).
[c] Negli uomini con infezioni delle vie urinarie superiori può essere presente anche una prostatite e può quindi essere giustificato un trattamento più lungo, ma non universalmente, poiché non tutti gli episodi di infezione delle vie urinarie in un uomo sono associati a prostatite.
[d] La resistenza alle cefalosporine di terza generazione è in aumento, anche nei paesi a basso e medio reddito e nei bambini *(343–345)*. Nei pazienti molto malati, la gentamicina (o amikacina) può essere somministrata in combinazione con ceftriaxone (o cefotaxima).
[e] L'amikacina e la gentamicina sono ancora efficaci contro gli isolati che producono ESBL e sono considerate opzioni appropriate per razionalizzare l'uso di carbapenemi in contesti in cui gli isolati che producono ESBL sono molto diffusi. L'uso di aminoglicosidi può essere associato a nefrotossicità e/o ototossicità, specialmente se usati per più di 7 giorni.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

35. Osteomielite batterica acuta

Messaggi chiave

- L'osteomielite può manifestarsi da sola o in combinazione con l'artrite settica.
- Nei pazienti adulti clinicamente stabili è sempre preferibile un trattamento mirato basato sui risultati dei test microbiologici a causa dell'elevato numero di potenziali cause, del rischio di patogeni resistenti e del lungo trattamento.
- Nei bambini esiste una minore variabilità dei patogeni causali (soprattutto *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp.) e il trattamento empirico è una pratica comune.
- In generale, la via endovenosa è preferita per il trattamento iniziale, ma è sempre più utilizzato un rapido passaggio al trattamento orale.
- La durata del trattamento nei bambini è generalmente più breve rispetto agli adulti.
- L'osso necrotico solitamente presente nelle infezioni croniche, deve essere rimosso chirurgicamente affinché il trattamento antibiotico abbia successo.

Ulteriori risorse dell'OMS *(si prega di controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update *(346)*.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents *(347)*.

Definizione

L'osteomielite è un'infezione dell'osso caratterizzata da infiammazione e distruzione ossea. L'infezione può essere classificata in base al modo in cui l'agente patogeno si diffonde nell'organismo (attraverso il sangue o per diffusione locale dai tessuti vicini o per inoculazione diretta, ad esempio in caso di fratture aperte) o alla durata dei sintomi (acuta o cronica). Le infezioni acute si sviluppano ed evolvono nell'arco di giorni o settimane, mentre le infezioni croniche evolvono nell'arco di mesi o anni. Le infezioni croniche sono caratterizzate anche dalla presenza di frammenti ossei necrotici (sequestro).

Entrambe le classificazioni hanno implicazioni per la gestione dell'osteomielite. Ad esempio, gli agenti patogeni che infettano l'osso per diffusione locale sono più variabili di quelli che infettano l'osso attraverso il sangue. Inoltre l'osso necrotico, solitamente presente nelle infezioni croniche, deve essere rimosso chirurgicamente affinché il trattamento antibiotico abbia successo.

ADULTI

Osteomielite batterica acuta

Infezione ossea e articolare

Questo documento non copre in dettaglio le infezioni articolari protesiche

Definizione

Infezione dell'osso caratterizzata da infiammazione e distruzione ossea

Classificazione basata su:
- *Meccanismo di diffusione nel corpo:* attraverso il sangue (meno comune negli adulti), diffusione locale o inoculazione diretta
- *Durata dei sintomi:* acuti (da giorni a settimane), cronici (da mesi ad anni con presenza di frammenti ossei morti)

Conseguenze della classificazione per la gestione:
- Differenze nei patogeni causali:
  - Diffusione locale: maggiore variabilità nei possibili patogeni causali
  - Diffusione attraverso il sangue: più comune con alcuni agenti patogeni (es. *S. aureus*)
- Necessità di intervento chirurgico (es. l'osso necrotico, solitamente presente nelle infezioni croniche, necessita di rimozione affinché il trattamento antibiotico abbia successo)

Agenti patogeni più probabili

Batteri (nella maggior parte dei casi):
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- *Staphylococcus* spp. diverso da *S. aureus*
- *Streptococcus* spp. (soprattutto nei pazienti con disfunzione splenica -*S. pneumoniae*-)

Inoltre nei pazienti immunocompromessi:
- *Candida* spp.
- *Cryptococcus* spp.
- *Histoplasma* spp.
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Da considerare in situazioni specifiche:
- *Acinetobacter baumannii* (fratture esposte)
- *Bartonella* spp. (storia di ferite da morso di gatto)
- *Brucella* spp. (esposizione ad animali infetti o ingestione di alimenti contaminati, principalmente prodotti lattiero-caseari)
- *Enterobacterales* e anaerobi (ulcere da pressione, infezioni del piede diabetico, fratture esposte)
- *Salmonella* spp. non tifoide invasiva (malattia falciforme)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Insorgenza graduale di dolore localizzato con arrossamento, gonfiore e calore dell'area interessata +/- febbre e altri segni di infezione sistemica
- Se sono coinvolti la colonna vertebrale, l'anca e il bacino, il dolore è solitamente il sintomo principale
- Da sospettare in caso di guarigione difettosa di un osso fratturato
- L'osteomielite può manifestarsi da sola o in combinazione con l'artrite settica.
- Osteomielite tubercolare: da prendere in considerazione quando la malattia è cronica (segni locali meno negativi, marcati), il pus drena dall'osso infetto alla superficie della pelle o il paziente ha altri segni di tubercolosi

Altri test di laboratorio

Per distinguere tra infezioni batteriche e infezioni virali reattive:
- Conta leucocitaria

Per rilevare l'infiammazione:
- Proteina C-reattiva (PCR) e/o procalcitonina
- Velocità di eritrosedimentazione (la VES potrebbe integrare la PCR soprattutto durante il follow-up)

Per aiutare a escludere altre malattie ossee:
- Test del calcio, del fosfato e della fosfatasi alcalina
- Questi test sono solitamente normali nell'osteomielite ma anormali in altre malattie ossee

Test microbiologici

Tutti i test microbiologici idealmente prima di iniziare gli antibiotici
- Emocolture
- Microscopia e coltura di materiale bioptico osseo
- Microscopia e coltura di campioni profondi di tessuto/osso raccolti durante lo sbrigliamento al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

È **importante** la determinazione dell'agente patogeno causale per indirizzare adeguatamente il trattamento antibiotic, poiché il numero di potenziali agenti patogeni causali è ampio e gli agenti patogeni resistenti agli antibiotici (es. MRSA) non sono rari
- I campioni dovrebbero essere testati per agenti patogeni speciali (es. micobatteri, funghi e *Brucella* spp.) in base alle caratteristiche cliniche/epidemiologiche

Imaging

- Radiografia dell'osso colpito
  - Una normale radiografia al momento del ricovero non esclude l'osteomielite acuta, ma può aiutare a escludere diagnosi alternative
- Se disponibili, potrebbero essere prese in considerazione anche la TC o la risonanza magnetica
  - La risonanza magnetica ha un'elevata sensibilità/specificità per rilevare i cambiamenti ossei (soprattutto nella fase iniziale)

ADULTI

Osteomielite batterica acuta

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Trattamento chirurgico non richiesto nella maggior parte dei casi**
- In alcuni casi selezionati può essere preso in considerazione lo sbrigliamento chirurgico dell'osso per ridurre il rischio di complicanze
- Infezioni protesiche articolari: L'approccio chirurgico dipende dalla posizione della protesi, dalle caratteristiche del paziente e dalle pratiche locali

Trattamento antibiotico:

- La via endovenosa è preferita, almeno nella prima settimana di trattamento
- **Trattamento antibiotico mirato** basato sui risultati microbiologici sempre da preferire (molti potenziali patogeni causali e alti livelli di resistenza)
- Se necessario un **trattamento empirico**, considerare i patogeni più probabili, inclusa la prevalenza locale e i fattori di rischio individuali per MRSA
- Adeguare la terapia una volta disponibili i risultati microbiologici

Importante:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

da 4 a 6 settimane

In base a:

- Presenza/assenza di osso necrotico o corpi estranei
- Organismo causativo e suo profilo di resistenza
- Capacità dell'antibiotico di penetrare nei tessuti ossei
- Gli studi di imaging di solito non sono utili per determinare la durata del trattamento

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS Cloxacillina 2 g q6h **EV**

Se cloxacillina non disponibile, qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV può essere utilizzata. Potrebbe essere presa in considerazione una dose più alta (es. 12 g/die) date le preoccupazioni relative alla penetrazione ossea

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 1 g + 200 mg q8h **EV**

OPPURE

WATCH Cefazolina 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

Ceftriaxone o cefotaxima sono da preferire se si sospetta un'infezione invasiva non tifoidea da Salmonella o Enterobacterales

OPPURE

ACCESS Clindamicina 600 mg q8h **EV/ORALE**

Opzione accettabile per MRSA acquisito in comunità, se l'MRSA è sensibile o in setting in cui l'MRSA mantiene alti livelli di sensibilità alla clindamicina, altrimenti considerare la vancomicina

BAMBINI

Osteomielite batterica acuta

Infezione ossea e articolare

Definizione

Infezione dell'osso caratterizzata da infiammazione e distruzione ossea

Classificazione basata su:
- *Meccanismo di diffusione nel corpo:* Attraverso il sangue (più comune quando <5 anni di età), diffusione locale o inoculazione diretta
- *Durata dei sintomi:* Acuti (da giorni a settimane), cronici (da mesi ad anni con presenza di frammenti ossei morti)

Conseguenze della classificazione per la gestione:
- Differenze nei patogeni causali:
  - Diffusione locale: maggiore variabilità nei possibili patogeni causali
  - Diffusione attraverso il sangue: più comune con alcuni agenti patogeni (es. *S. aureus*)
- Necessità di intervento chirurgico (es. l'osso necrotico, solitamente presente nelle infezioni croniche, necessita di rimozione affinché il trattamento antibiotico abbia successo)

Agenti patogeni più probabili

Batteri (nella maggior parte dei casi):
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- *Streptococcus* spp. (principalmente *Streptococcus* di gruppo A)
- *Kingella kingae* (bambini piccoli, di solito con malattia clinica più lieve)
- *Haemophilus influenzae* di tipo B (bambini piccoli non vaccinati contro Hib)
- *Salmonella* spp. invasiva non tifoidea (nei bambini con malattia falciforme)
- *Acinetobacter baumannii* (fratture esposte)

Ulteriori batteri in bambini immunocompromessi:
- *Enterobacterales* (fratture esposte)
- *Pseudomonas aeruginosa*

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Insorgenza graduale di dolore localizzato con arrossamento, gonfiore e calore dell'area interessata +/- febbre e altri segni di infezione sistemica
- Spesso sono colpiti il femore e la tibia e l'infezione si presenta con difficoltà/incapacità di camminare o riluttanza a muovere l'arto
- Da sospettare in caso di guarigione difettosa di un osso fratturato
- Se sono coinvolti la colonna vertebrale, l'anca e il bacino, il dolore è solitamente il sintomo principale
- L'osteomielite può manifestarsi da sola o in combinazione con l'artrite settica
- Osteomielite tubercolare: da prendere in considerazione quando la malattia è cronica (segni locali meno negativi, marcati), il pus drena dall'osso infetto alla superficie della pelle o il paziente ha altri segni di tubercolosi

Test microbiologici

Tutti i test microbiologici idealmente prima di iniziare gli antibiotici
- Emocolture
- Microscopia e coltura di materiale bioptico osseo
- Microscopia e coltura di campioni profondi di tessuto/osso raccolti durante lo sbrigliamento al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

È **importante** la determinazione dell'agente patogeno causale per indirizzare adeguatamente il trattamento antibiotico, poiché il numero di potenziali agenti patogeni causali è ampio e gli agenti patogeni resistenti agli antibiotici (es. MRSA) non sono rari
- I campioni dovrebbero essere testati per agenti patogeni speciali (es. micobatteri, funghi e *Brucella* spp.) in base alle caratteristiche cliniche/epidemiologiche

Altri test di laboratorio

Per distinguere tra infezioni batteriche e infezioni virali reattive:
- Conta leucocitaria

Per rilevare l'infiammazione:
- Proteina C-reattiva (CPR)
- Velocità di eritrosedimentazione (potrebbe integrare la PCR soprattutto durante il follow-up)

Imaging

- Radiografia dell'osso colpito
- Una normale radiografia al momento del ricovero non esclude l'osteomielite acuta, ma può aiutare a escludere diagnosi alternative
- Se disponibili, potrebbero essere prese in considerazione anche la TC o la risonanza magnetica
- La risonanza magnetica ha un'elevata ensibilità/specificità per rilevare i cambiamenti ossei (soprattutto nella fase iniziale)

BAMBINI

Osteomielite batterica acuta

Trattamento

Considerazioni cliniche

Trattamento chirurgico non richiesto nella maggior parte dei casi

Trattamento antibiotico

- La via endovenosa è preferita, almeno nei primi giorni di trattamento
- **Nei bambini il trattamento empirico è una pratica comune** e *S. aureus* rimane l'agente patogeno più comune
- Anche nei neonati, *S. aureus* è l'agente patogeno più comune, ma il trattamento empirico dovrebbe riguardare anche gli *Enterobacterales* (molto rari nei bambini più grandi)
- Per gli *Enterobacterales* utilizzare:
  - □Cefotaxima oppure
  - □Ceftriaxone (non nei neonati con iperbilirubinemia)

Importante:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

Circa **3 settimane** nei bambini con infezioni non complicate

In base a:
- Guarigione
- Organismo causativo e suo profilo di resistenza

Gli studi di imaging di solito non sono utili per determinare la durata del trattamento

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS

Cloxacillina **EV**
- Neonati: 25-50 mg/kg/dose q12h
- Bambini: 25 mg/kg/dose q6h
- **ORALE:** 15 mg/kg/dose q6h
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	62,5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥20 kg	500 mg q6h

Se cloxacillina non disponibile, qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV può essere utilizzata. Per la somministrazione orale, dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale

Seconda scelta

ACCESS

Amoxicillina + acido clavulanico **EV** -1ª settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h
-> 1ª settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h **ORALE**: 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina
- **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	62,5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥20 kg	500 mg q6h o 1g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va conservato in frigorifero dopo ricostituzione

OPPURE

WATCH

Cefazolina 25 mg/kg/dose q12h **ORALE**

OPPURE

WATCH

Cefotaxima 50 mg/kg/dose q8h **EV**

OPPURE

WATCH

Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

Ceftriaxone o cefotaxima sono da preferire se si sospetta un'infezione invasiva non tifoidea da Salmonella o Enterobacterales

OPPURE

ACCESS

Clindamicina **EV**
- Neonati: 5 mg/kg/dose q8h
- Bambini: 10 mg/kg/dose q8h

Opzione accettabile per MRSA acquisito in comunità, se l'MRSA è sensibile o in setting in cui l'MRSA mantiene alti livelli di sensibilità alla clindamicina, altrimenti considerare la vancomicina

Fisiopatologia

I batteri possono raggiungere l'osso da una fonte di infezione diffondendosi attraverso il sangue o per diffusione locale o per inoculazione diretta, ad esempio dopo traumi, interventi chirurgici alle ossa, impianto di protesi articolari, ulcere da pressione o da decubito o infezioni del piede diabetico. L'infezione può interessare una singola porzione dell'osso o estendersi ai tessuti molli circostanti. Le infezioni possono portare rapidamente alla distruzione dell'osso colpito.

La fisiopatologia dell'osteomielite differisce tra bambini e adulti; l'osteomielite causata dalla diffusione attraverso il sangue è molto più comune nei bambini (perlopiù < 5 anni di età) dove di solito colpisce le ossa lunghe (principalmente la tibia e il femore) perché le ossa sono più fortemente vascolarizzate nei bambini. Negli adulti, la diffusione dell'infezione attraverso il sangue è meno comune; tuttavia può verificarsi (ad esempio come infezione metastatica dell'endocardite infettiva) e nella maggior parte dei casi in cui si verifica un'osteomielite, questa riguarda la vertebra e il disco intervertebrale (osteomielite vertebrale). Tuttavia, nella popolazione adulta, la diffusione per via locale (ad esempio in seguito a un trauma) è molto più comune.

Epidemiologia

I fattori di rischio per l'osteomielite sono quelli associati alla batteriemia (ad esempio, presenza di cateteri vascolari permanenti, uso di sostanze iniettabili, emodialisi) e quelli che rendono l'osso vulnerabile alle infezioni, come chirurgia ossea, frattura ossea esposta, presenza di materiale estraneo come protesi articolari, malattia falciforme, diabete e vascolarizzazione ossea alterata. L'osteomielite acuta suppurativa e non suppurativa della mascella può anche derivare da infezioni orali e dentali.

L'osteomielite acuta nei bambini è più frequente nei paesi a basso e medio reddito ed è più comune nei ragazzi che nelle ragazze. Se non trattata o gestita in ritardo, l'osteomielite acuta può lasciare i bambini con disabilità a lungo termine.

L'impatto globale dell'osteomielite è ancora elevato, soprattutto nei paesi a basso e medio reddito, dove la malattia colpisce in modo sproporzionato i giovani e dove i ritardi nella diagnosi e nella gestione adeguata possono portare a forme acute che evolvono in osteomielite cronica, che è molto difficile da trattare *(348)*.

La maggior parte dei casi a livello globale si sviluppa dopo un evento traumatico, ad esempio infezioni in fratture aperte a seguito di incidenti stradali o combattimenti. Inoltre, in contesti ad alto reddito, il diabete (che può portare all'osteomielite del piede; non specificamente affrontata in questo capitolo) e gli interventi alla colonna vertebrale (che possono portare all'osteomielite vertebrale) contribuiscono all'impatto della malattia.

Agenti patogeni più probabili

I patogeni più frequenti associati all'osteomielite acuta nei bambini e negli adulti sono riportati rispettivamente nella Tabella 35.1 e nella Tabella 35.2.

Tabella 35.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati all'osteomielite acuta nei bambini (in ordine decrescente di frequenza)

Patogeno	Modalità di diffusione più comune	Pazienti maggiormente a rischio
Staphylococcus aureus (compreso MRSA)	Per via ematica o diffusione locale	Di solito non sono identificati fattori di rischio, ma da prendere in considerazione in caso di ferite penetranti, interventi chirurgici recenti o ferite da morso
Streptococcus spp. (principalmente *Streptococcus pyogenes,* spesso chiamato *Streptococcus* di gruppo A*,* e meno comunemente *Streptococcus pneumoniae*). *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B) è un potenziale patogeno per i neonati.	Per via ematica	Perlopiù nessun fattore di rischio identificato
Kingella kingae (una specie di bacilli Gram-negativi anaerobi)	Per via ematica	Bambini piccoli con malattia generalmente lieve
Haemophilus influenzae tipo b	Per via ematica	Bambini piccoli non vaccinati contro *Haemophilus influenzae* tipo b
Salmonella non tifoide invasiva	Per via ematica	Bambini con malattia falciforme
Enterobacterales	Per via ematica, diffusione locale	Neonati e bambini immunocompromessi. Da prendere in considerazione anche in caso di fratture aperte
Acinetobacter baumannii	Per via ematica, diffusione locale	Da prendere in considerazione in caso di fratture aperte
Pseudomonas aeruginosa	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti immunocompromessi e bambini immunocompetenti in seguito a puntura della ferita

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

Tabella 35.2 - Agenti patogeni più frequentemente associati all'osteomielite acuta negli adulti (in ordine decrescente di frequenza)

Patogeno	Modalità di diffusione più comune	Pazienti maggiormente a rischio
Staphylococcus aureus (compreso MRSA)	Per via ematica o diffusione locale	Di solito non sono identificati fattori di rischio, ma da prendere in considerazione in caso di ferite penetranti, interventi chirurgici recenti, ferite da morso o uso di sostanze iniettabili
Staphylococcus spp. diverso da *Staphylococcus aureus*	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti con recente impianto di protesi articolari o artroscopia o pazienti con ferite da morso
Streptococcus spp.	Per via ematica o diffusione locale	Disfunzione splenica
Agenti patogeni meno frequenti (in ordine alfabetico)		
Acinetobacter baumannii	Per via ematica, diffusione locale	Da considerare in caso di fratture aperte
Anaerobi	Diffusione locale	Pazienti con ferite da morso o recente intervento chirurgico addominale; infezione del piede diabetico
Bartonella spp.	Per via ematica	Pazienti con ferite da morso di gatto
Brucella spp.	Per via ematica	Pazienti con esposizione professionale o domestica ad animali infetti (es. agricoltori, pastori di pecore, veterinari) o ingestione di alimenti contaminati, principalmente prodotti lattiero-caseari

Candida spp.	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti immunocompromessi, pazienti con dispositivi invasivi, pazienti che iniettano sostanze (diffusione ematogena) o pazienti con ferite profonde (diffusione per via locale)
Cryptococcus spp.	Per via ematica	Pazienti immunocompromessi
Enterobacterales	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti con ulcere da decubito (pressione), infezioni del piede diabetico e ferite da ustione, soprattutto se la ferita è vicina al perineo, e chirurgia addominale
Histoplasma spp.	Per via ematica	Pazienti immunocompromessi
Mycobacterium tuberculosis	Per via ematica o diffusione locale (es. dai linfonodi paravertebrali adiacenti)	Pazienti immunocompromessi a causa del rischio di riattivazione della tubercolosi. Spesso causa di infezione cronica piuttosto che acuta
Pseudomonas aeruginosa	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti immunocompromessi e in seguito alla puntura di ferite, compreso l'uso di sostanze iniettabili
Salmonella non tifoide invasiva	Per via ematica	Adulti con malattia falciforme

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

Manifestazione clinica

Nota

L'osteomielite può manifestarsi da sola o in combinazione con l'artrite settica.

L'osteomielite acuta è caratterizzata dall'insorgenza graduale di dolore e/o dolorabilità localizzati con una combinazione di arrossamento, gonfiore, dolore e calore della zona interessata. Possono essere presenti febbre (> 38,0 °C) e altri segni (ad es. tachicardia, leucocitosi). Nel contesto dell'osteomielite che coinvolge la colonna vertebrale, l'anca e il bacino, il dolore è solitamente il sintomo principale.

L'osteomielite deve essere sospettata anche in caso di guarigione difettosa di un osso fratturato.

Nei bambini, in cui l'osteomielite acuta coinvolge spesso il femore e la tibia, la difficoltà e/o l'incapacità di camminare o la riluttanza a muovere l'arto possono rappresentare la presentazione clinica.

Nota

L'osteomielite può talvolta presentarsi come malattie croniche; il paziente appare meno malato, con segni locali meno marcati e forse senza febbre. Prendere in considerazione l'osteomielite tubercolare (soprattutto vertebrale, nota anche come malattia di Pott) quando la malattia è cronica, sono presenti fistole (ossia quando si forma una fistola dall'osso infetto alla superficie della cute e il pus drena attraverso di esso) o il paziente ha altri segni di tubercolosi.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

La determinazione dell'agente patogeno causale dell'osteomielite è importante per mirare il trattamento antibiotico, poiché il numero di potenziali agenti patogeni causali è ampio e gli agenti patogeni resistenti agli antibiotici (ad es. MRSA) non sono rari; questo rende difficile definire un trattamento empirico appropriato. La durata del trattamento può essere lunga, aumentando così il rischio di effetti collaterali della terapia antibiotica.

Ove possibile, deve quindi essere prelevato un campione microbiologico per orientare il trattamento antibiotico (Tabella 35.3).

Tabella 35.3 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta osteomielite come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Emocoltura e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare l'infezione batterica del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Biopsia ossea per microscopia, coltura[a] e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia, coltura e test di sensibilità antimicrobica di campioni profondi di tessuto e/o osso raccolti durante lo sbrigliamento (ossia quando il chirurgo rimuove la maggior parte possibile dell'osso malato)[a]	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] I campioni devono essere testati per agenti patogeni speciali, come micobatteri, funghi e *Brucella* spp., se sono evidenti caratteristiche clinico/epidemiologiche compatibili.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi. La Tabella 35.4 indica diversi test che potrebbero essere presi in considerazione nella valutazione iniziale del paziente per differenziare tra infezioni batteriche e virali reattive e per contribuire a orientare i tempi di passaggio al trattamento orale e la durata totale del trattamento antibiotico.

Tabella 35.4 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) per identificare un'infezione batterica come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di vari disturbi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Velocità di sedimentazione eritrocitaria	La velocità di eritrosedimentazione potrebbe essere utilizzata per integrare la proteina C-reattiva, specialmente durante il follow-up, quando i miglioramenti clinici possono essere più lenti da rilevare rispetto ai miglioramenti di laboratorio	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo nelle strutture di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Le strutture territoriali sanitarie senza laboratori sono strutture quali ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.

Ulteriori test che potrebbero essere presi in considerazione soprattutto per aiutare a escludere altre malattie ossee negli adulti (ad esempio, malattie ossee metastatiche o metaboliche) comprendono calcio, fosfato e fosfatasi alcalina. Il razionale è che questi esami sono solitamente normali in caso di osteomielite, ma sono solitamente anormali in caso di altre malattie ossee.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza microbiologica clinica di routine non è generalmente utile per fornire indicazioni empiriche.

Imaging

L'imaging iniziale con una radiografia è importante quando si sospetta un'infezione ossea. Una normale radiografia al momento del ricovero non esclude comunque l'osteomielite acuta, ma può aiutare a escludere diagnosi alternative, come una frattura o una condizione maligna. In una radiografia, cambiamenti come gonfiore dei tessuti molli, ispessimento e/o elevazione periostale e lesioni litiche sono spesso riscontrati più tardi rispetto alla malattia clinica. Una radiografia potrebbe anche aiutare a identificare un sequestro (osso necrotico) che deve essere rimosso chirurgicamente. Ove disponibile, in alcuni pazienti potrebbe essere presa in considerazione anche una TC o una risonanza magnetica (MRI), ad esempio nei casi di incertezza diagnostica con i raggi X. La risonanza magnetica un alto grado di sensibilità e specificità per rilevare i cambiamenti ossei, specialmente nella fase iniziale. Anche l'imaging nucleare (ad esempio, scintigrafia ossea) può essere considerato un'alternativa, se disponibile.

Trattamento chirurgico

Negli adulti, nella maggior parte dei casi di osteomielite acuta diagnosticata e gestita precocemente, non è richiesto alcun intervento chirurgico. Questi casi possono essere trattati solo con un antibiotico con una buona penetrazione ossea. Tuttavia, in alcuni casi di osteomielite acuta (e sempre in caso di infezioni croniche), può essere necessario lo sbrigliamento chirurgico dell'osso per ridurre il rischio di complicanze dovute alla ridotta vascolarizzazione locale (ad es. necrosi avascolare dell'osso, danno osseo permanente) e per rimuovere l'osso "morto" e pulire i tessuti molli circostanti.

Nei bambini, l'osteomielite acuta viene solitamente trattata con la sola gestione medica (ossia senza intervento chirurgico).

Nota

Per le infezioni articolari protesiche, il trattamento richiede solitamente la rimozione chirurgica del dispositivo. Ciò può avvenire in un'unica fase (la nuova protesi viene inserita immediatamente) o in due fasi (la protesi infetta viene rimossa, l'area viene sbrigliata, viene somministrato un trattamento antibiotico per diverse settimane e infine viene inserita la nuova protesi). La scelta di una o due fasi dipende dalla posizione della protesi (ad es. anca, ginocchio), dalle caratteristiche del paziente (ad es. età avanzata, comorbosità) e dalle pratiche locali.

Una discussione dettagliata sulle infezioni articolari protesiche esula dall'ambito dello AWaRe book.

Trattamento antibiotico

Nota

Negli adulti con osteomielite è sempre preferibile un trattamento antibiotico mirato basato sulla microbiologia. Nei bambini è insolito identificare l'agente patogeno e di solito viene somministrato un trattamento empirico.

Negli adulti è talvolta necessario un trattamento empirico, ad esempio nei pazienti gravemente malati che richiedono un trattamento immediato o quando non è possibile ottenere un campione clinico per l'esame microbiologico. In questi casi, la scelta dell'antibiotico deve basarsi sui patogeni più comunemente identificati in questo tipo di infezioni (Tabella 35.5). Inoltre, il trattamento empirico contro l'MRSA acquisito in comunità potrebbe essere preso in considerazione in alcuni casi sulla base di fattori di rischio individuali (ad es. colonizzazione da MRSA) e sulla prevalenza locale dell'MRSA acquisito in comunità.

La durata del trattamento è solitamente lunga (settimane), ma varia in caso di infezioni acute o croniche. La durata è influenzata anche dalla presenza, assenza o rimozione di corpi estranei (incluso l'osso necrotico), dal tipo di organismo causale e dal suo profilo di resistenza, dall'uso di antibiotici con uno spettro antibiotico ottimale (ossia basato sui risultati microbiologici) e da una buona penetrazione ossea.

La durata totale del trattamento di circa 3 settimane è generalmente adeguata nei pazienti con malattia non complicata e buona guarigione, mentre la malattia complicata può richiedere 6 settimane di trattamento.

Le infezioni non complicate sono quelle con sintomi per < 14 giorni, nessuna malattia sottostante, nessun trauma penetrante e nessuna necessità di un ampio intervento chirurgico.

Gli studi di imaging di solito non sono utili per determinare la durata del trattamento.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (noto anche come *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati della cultura. Storicamente la via endovenosa è sempre stata preferita, almeno nella fase iniziale del trattamento.

Il passaggio agli antibiotici per via orale a domicilio viene sempre più utilizzato all'inizio del ciclo di trattamento (ad es. nella prima settimana) quando la malattia non è complicata *(349)*. Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione, sul miglioramento della funzione clinica e sulla capacità di assumere per via orale antibiotici con una buona penetrazione ossea, soprattutto negli adulti (ad es. clindamicina).

Tabella 35.5 - Trattamento antibiotico empirico per l'osteomielite

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Prima scelta **Cloxacillina**[a] (EV): 2 g ogni 6 ore	**Prima scelta** **Cloxacillina**[a] EV: • Neonati: 25–50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 25 mg/kg/dose ogni 6 ore Orale: 15 mg/kg/dose ogni 6 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3–< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore 6–< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10–< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15–< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore	3 settimane[b] (nei bambini con infezioni non complicate) 4-6 settimane[c] (negli adulti)
Seconda scelta **Amoxicillina+acido clavulanico** (EV): 1 g + 200 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefazolina** (EV): 2 g ogni 8 ore **OPPURE** **Cefotaxima**[d] (EV) 2 g ogni 8 ore **OPPURE**	**Seconda scelta** **Amoxicillina+acido clavulanico**[f] EV: • 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Orale: 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale:	Come sopra

Ceftriaxone[d] (EV): 2 g una volta al giorno **OPPURE** **Clindamicina**[e] (EV/oral): 600 mg ogni 8 ore	3-< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6-< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10-< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15-< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefazolina** (EV): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefotaxima**[d] (EV): 50mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone**[d] (EV): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **OPPURE** **Clindamicina**[e] (EV/orale): • Neonati: 5 mg/kg/dose ogni 8 ore • Bambini: 10 mg/kg/dose ogni 8 ore	

EV: per via endovenosa; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.
Note. Tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
Come menzionato nel testo, il trattamento empirico deve essere evitato quando possibile negli adulti perché ci sono molti potenziali patogeni causali e alti livelli di resistenza (es. MRSA) che rendono difficile specificare un trattamento empirico appropriato. Nei bambini di solito esiste una minore variabilità dei patogeni causali più probabili (nei bambini la malattia è principalmente causata dalla diffusione di *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. attraverso il sangue) quindi il trattamento empirico è una pratica comune.
Nei neonati la terapia antibiotica empirica deve riguardare anche gli *Enterobacterales* perché nei neonati possono verificarsi infezioni causate da batteri Gram-negativi, ma lo *Staphylococcus aureus* rimane l'agente patogeno più comune. Pertanto nei neonati è appropriato l'uso empirico di cefotaxima (o ceftriaxone); ceftriaxone deve essere evitato nei bambini con iperbilirubinemia. Nei bambini più grandi, le infezioni ossee causate da *Enterobacterales* sono molto rare.
[a] Se la cloxacillina non è disponibile, può essere usata qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV. Dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale. Negli adulti potrebbe essere presa in considerazione una dose più alta (es. 12 g/die) date le preoccupazioni relative alla penetrazione ossea.
[b] Tre settimane di trattamento (di solito iniziando con 3–5 giorni di trattamento per via endovenosa e poi passando al trattamento orale) sono ora comunemente utilizzate nei bambini con osteomielite acuta trasmessa per via ematica sulla base della risposta alla febbre, della capacità di muovere l'arto e della riduzione dei livelli di proteina C-reattiva (se disponibile).
[c] Potrebbero essere necessari trattamenti più lunghi in caso di presenza di impianti o materiale estraneo o in caso di controllo inadeguato alla fonte di infezione, ad esempio in presenza di un ascesso che non è stato adeguatamente drenato.
[d] Ceftriaxone o cefotaxima sono da preferire se si sospetta un'infezione invasiva non tifoidea da *Salmonella* o *Enterobacterales*. Nei neonati, in questi casi è raccomandato il cefotaxima.
[e] La clindamicina continua a essere un'opzione accettabile quando si sospetta o si rileva un'infezione da MRSA acquisita in comunità, se i test di sensibilità antimicrobica mostrano che l'MRSA è sensibile alla clindamicina o in contesti in cui l'MRSA mantiene alti livelli di sensibilità alla clindamicina. La clindamicina può essere utilizzata anche quando si passa dalla via endovenosa a quella orale e nei pazienti allergici alla penicillina. In caso di isolati di MRSA resistenti alla clindamicina e in contesti in cui la prevalenza di MRSA acquisita in comunità è elevata, si potrebbe prendere in considerazione l'uso della vancomicina quando si sospetta lo *Staphylococcus aureus*. Le opzioni orali da prendere in considerazione per completare il ciclo di trattamento in caso di infezioni da MRSA o da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile potrebbero essere sulfametossazolo+trimetoprim e doxiciclina.
[f] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

36. Artrite settica

Messaggi chiave

- L'artrite settica può manifestarsi da sola o in combinazione con l'osteomielite.
- I risultati dei test di microbiologia (ad es. coltura del liquido sinoviale) devono essere ottenuti idealmente prima di iniziare gli antibiotici.
- Il trattamento mirato è preferibile quando possibile negli adulti a causa dell'elevato numero di potenziali patogeni causali, mentre nei bambini viene solitamente somministrato un trattamento empirico.
- In generale, la via endovenosa è preferita per il trattamento antibiotico iniziale, ma è sempre più utilizzato un rapido passaggio al trattamento orale.
- Negli adulti, come forma di controllo della fonte di infezione sono importanti il lavaggio chirurgico e l'agoaspirazione.

Ulteriori risorse dell'OMS *(si prega di controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.

Definizione

L'artrite settica è un'infezione solitamente di origine batterica di una o più articolazioni. Le infezioni possono essere classificate in base al patogeno causale (gonococcico o non gonococcico), al tipo di articolazione colpita (articolazione grande o piccola) e alla concomitante presenza o assenza di osteomielite.

ADULTI

Artrite settica

Infezione ossea e articolare

Questo documento non copre in dettaglio le infezioni articolari protesiche

Definizione

Infezione di una o più articolazioni, solitamente di origine batterica

Artrite gonococcica:
- Rara complicanza dell'infezione gonococcica (colpisce prevalentemente le donne)
- Caratterizzata dalla diffusione dell'infezione attraverso il sangue

Classificazione basata su:
- *Patogeno causale*: Gonococcico o non gonococcico
- *Tipo di articolazione interessata*: Articolazione grande o piccola
- *Meccanismo di diffusione nel corpo:*
  - Diffusione attraverso il sangue (più comune)
  - Diffusione locale o inoculazione diretta

Agenti patogeni più probabili

Batteri (nella maggior parte dei casi):
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- *Staphylococcus* spp. diverso da *S. aureus*
- *Streptococcus* spp.

Inoltre nei pazienti immunocompromessi:
- *Candida* spp.
- *Cryptococcus* spp.
- *Histoplasma* spp.
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Da considerare in situazioni specifiche:
- *Acinetobacter baumannii* (ferite cutanee aperte con articolazione esposta)
- Anaerobi (lesioni penetranti)
- *Bartonella* spp. (storia di ferite da morso di gatto)
- *Brucella* spp. (esposizione ad animali infetti o ingestione di alimenti contaminati, principalmente prodotti lattiero-caseari)
- Enterobacterales (ulcere da pressione, infezioni del piede diabetico e ferite cutanee aperte con articolazione esposta)
- *Neisseria gonorrhoeae* (se infezione gonococcica)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Insorgenza acuta (di solito pochi giorni, ma fino a 2 settimane) di dolore articolare e ridotta mobilità con arrossamento, gonfiore, calore dell'articolazione (può essere meno evidente nelle articolazioni "profonde")
- Di solito è interessata una singola articolazione (spesso il ginocchio)
- L'infezione poliarticolare è più comune nei pazienti con artrite reumatoide sottostante
- Di solito sono presenti altri segni di infezione sistemica
- L'artrite settica può verificarsi con/senza osteomielite

Artrite gonococcica:
- Segni e sintomi tipici dell'artrite settica (di solito a carico di ginocchia e caviglie) + manifestazioni cutanee (rash, piccole papule)
- Spesso nessun segno/sintomo di cervicite/uretrite

Importante: se non trattata, l'artrite settica può portare rapidamente alla distruzione della cartilagine; ha quindi bisogno di essere diagnosticata e trattata rapidamente

Altri test di laboratorio

Per distinguere tra infezioni batteriche e infezioni virali reattive:
- Conta leucocitaria

Per rilevare l'infiammazione:
- Proteina C-reattiva (CPR)
- Velocità di eritrosedimentazione (la VES potrebbe integrare la PCR soprattutto durante il follow-up) **Esame del liquido sinoviale:**
- WBC e microscopia per cristalli
- WBC solitamente >20 000 cellule/µL (> 20 x 10⁹/L) con con >90% di neutrofili

Test microbiologici

Tutti i test microbiologici idealmente prima di iniziare gli antibiotici
- Emocolture
- Microscopia e coltura del liquido sinoviale
- La coltura è generalmente negativa nell'artrite gonococcica
- Microscopia e coltura di campioni profondi di tessuto raccolti durante lo sbrigliamento in impianti articolari protesici al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico
- Test di amplificazione dell'acido nucleico di campioni urogenitali e urine per l'infezione da *Neisseria gonorrhoeae*

È **importante** la determinazione dell'agente patogeno causale per indirizzare adeguatamente il trattamento antibiotico, poiché il numero di potenziali agenti patogeni causali è ampio e gli agenti patogeni resistenti agli antibiotici (es. MRSA) non sono rari
- I campioni dovrebbero essere testati per agenti patogeni speciali (es. micobatteri, funghi, *Brucella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*) in base alle caratteristiche cliniche/epidemiologiche

Imaging

- Ecografia dell'articolazione interessata per rilevare versamento articolare e gonfiore sinoviale (dovuto all'aumento del liquido intra-articolare)
- Prendere in considerazione MRI se disponibile, soprattutto se si sospetta un'osteomielite concomitante (più sensibile/specifica per rilevare alterazioni ossee)

ADULTI

Artrite settica

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Il drenaggio chirurgico tempestivo del materiale purulento e il lavaggio dell'articolazione sono una parte fondamentale della gestione dell'artrite settica** (il trattamento antibiotico da solo di solito non è sufficiente) e possono ridurre il rischio di complicanze
- Immobilizzazione dell'articolazione non necessaria se non per il controllo del dolore
- Infezioni protesiche articolari: L'approccio chirurgico dipende dalla posizione della protesi, dalle caratteristiche del paziente e dalle pratiche locali

Trattamento antibiotico:

- La via endovenosa è preferita, almeno nella prima settimana di trattamento
- **Trattamento antibiotico mirato** basato sui risultati microbiologici sempre da preferire (molti potenziali patogeni causali e alti livelli di resistenza)
- **Se** necessario un **trattamento empirico**, considerare i patogeni più probabili, inclusa la prevalenza locale e i fattori di rischio individuali per MRSA o *N. gonorrhoeae* in base ai fattori di rischio individuali
- Adeguare la terapia una volta disponibili i risultati microbiologici

Importante:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

- **Da 4 a 6 settimane**
- **2 settimane** in caso di infezione gonococcica

In base a:

- Presenza/assenza/rimozione di corpi estranei
- Organismo causativo e suo profilo di resistenza
- Presenza/assenza di osteomielite

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS Cloxacillina 2 g q6h **EV**

Se cloxacillina non disponibile, qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV può essere utilizzata. Potrebbe essere presa in considerazione una dose più alta (es. 12 g/die) date le preoccupazioni relative alla penetrazione ossea.

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 1 g + 200 mg q8h **EV**

OPPURE

WATCH Cefazolina 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Cefotaxima 2 g q8h **EV**

OPPURE

WATCH Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

Ceftriaxone o cefotaxima sono da preferire se si sospetta un'infezione invasiva non tifoidea da Salmonella o Enterobacterales.

OPPURE

ACCESS Clindamicina 600 mg q8h **EV/ORALE**

Opzione accettabile per MRSA acquisito in comunità, se l'MRSA è sensibile o in setting in cui l'MRSA mantiene alti livelli di sensibilità alla clindamicina, altrimenti considerare la vancomicina

BAMBINI

Artrite settica

Infezione ossea e articolare

Definizione

Infezione di una o più articolazioni, solitamente di origine batterica

Classificazione basata su:
- *Tipo di articolazione interessata*: Articolazione grande o piccola
- *Meccanismo di diffusione nel corpo:*
  - Diffusione attraverso il sangue (più comune)
  - Diffusione locale o inoculazione diretta

Agenti patogeni più probabili

Batteri (nella maggior parte dei casi):
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- *Streptococcus* spp. (principalmente *Streptococcus* di gruppo A)
- *Kingella kingae* (bambini piccoli, di solito con malattia clinica più lieve)
- *Haemophilus influenzae* di tipo B (bambini piccoli non vaccinati contro Hib)
- *Salmonella* spp. invasiva non tifoidea (nei bambini con malattia falciforme)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Insorgenza acuta (di solito pochi giorni, ma fino a 2 settimane) di dolore articolare e ridotta mobilità con arrossamento, gonfiore, calore dell'articolazione (può essere meno evidente nelle articolazioni "profonde")
- Di solito è interessata una singola articolazione (spesso il ginocchio)
- Di solito sono presenti altri segni di infezione sistemica
- L'artrite settica può manifestarsi da sola o in combinazione con l'osteomielite

Importante: se non trattata, l'artrite settica può portare rapidamente alla distruzione della cartilagine (soprattutto nei bambini piccoli); ha quindi bisogno di essere diagnosticata e trattata rapidamente

Altri test di laboratorio

Per distinguere tra infezioni batteriche e infezioni virali reattive:
- Conta leucocitaria (WBC)

Per rilevare l'infiammazione:
- Proteina C-reattiva (CPR)
- Velocità di eritrosedimentazione (la VES potrebbe integrare la PCR soprattutto durante il follow-up)

Esame del liquido sinoviale:
- WBC e microscopia per cristalli
- WBC solitamente >20 000 cellule/µL(> 20 x 10^9/L) con con >90% di neutrofili

Test microbiologici

Tutti i test microbiologici idealmente prima di iniziare gli antibiotici
- Emocolture
- Microscopia e coltura del liquido sinoviale
- Microscopia e coltura di campioni profondi di tessuto raccolti durante lo sbrigliamento in caso di impianti articolari protesici al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

È **importante** la determinazione dell'agente patogeno causale per indirizzare adeguatamente il trattamento antibiotico, poiché il numero di potenziali agenti patogeni causali è ampio e gli agenti patogeni resistenti agli antibiotici (es. MRSA) non sono rari
- I campioni dovrebbero essere testati per agenti patogeni speciali (es. micobatteri, funghi e *Brucella* spp.) in base alle caratteristiche cliniche/epidemiologiche

Imaging

- Ecografia dell'articolazione interessata per rilevare versamento articolare e gonfiore sinoviale (dovuto all'aumento del liquido intra-articolare)
- Prendere in considerazione MRI se disponibile, soprattutto se si sospetta un'osteomielite concomitante (più sensibile/specifica per rilevare alterazioni ossee)

BAMBINI

Artrite settica

Trattamento

Considerazioni cliniche

- Il drenaggio chirurgico tempestivo del materi purulento e il lavaggio dell'articolazione pos rischio di complicanze
- Immobilizzazione dell'articolazione non neces per il controllo del dolore
- Infezioni protesiche articolari: L'approccio chirurgico dipende dalla posizione della protesi, dalle caratteristiche del paziente e dalle pratiche

Trattamento antibiotico:

- La via endovenosa È preferita, almeno nei p trattamento
- **Nei bambini il trattamento empirico è una pratica comune**
- **Nei neonati** il trattamento empirico dovrebbe rig anche gli Enterobacterales (molto rari nei bambini pi
- Per gli Enterobacterales utilizzare:
  - Cefotaxima oppure
  - Ceftriaxone (non nei neonati con iperbilirubine

Importante:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla bas colturali o di un rapido miglioramento c quando non sono disponibili risultati co
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di sulla capacit di assumere antibiotici o
- Il passaggio precoce al trattamento ora prima settimana pu essere utilizzato ne non complicat

Durata del trattamento antibiotico

Circa **3 settimane**

In base a:

- Presenza/assenza/rimozione di corpi estranei
- Organismo causativo e suo profilo di resister
- Presenza/assenza di osteomielite

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale
Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

Prima scelta

ACCESS

Cloxacillina **EV**
- Neonati: 25 mg/kg/dose q12h
- Bambini: 25 mg/kg/dose q6h
- **ORALE:** 15 mg/kg/dose q6h

Fasce di peso per somministrazione orale:

3-<6 kg	62.5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥20 kg	500 mg q6h

Se cloxacillina non disponibile, qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV può essere utilizzata. Per la somministrazione orale, dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale

Seconda scelta

ACCESS

Amoxicillina-acido clavulanico **EV**: 1ª settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h ->1ª settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h
ORALE: 80-90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina

Fasce di peso per somministrazione orale:

3-<6 kg	250 mg of amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg of amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg of amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg of amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg of amox/dose q8h o 1 g of amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido per uso orale va refrigerato dopo ricostituzione

OPPURE

WATCH

Cefazolina 25 mg/kg/dose **ORALE** q8h

OPPURE

WATCH

Cefotaxima 50 mg/kg/dose **EV** q8h

OPPURE

WATCH

Ceftriaxone 80 mg/kg/dose **EV** q24h

Ceftriaxone o cefotaxima sono da preferire se si sospetta un'infezione invasiva non tifoidea da Salmonella o Enterobacterales

OPPURE

ACCESS

Clindamicina **EV/ORALE**
- Neonati: 5 mg/kg/dose q8h
- Bambini: 10 mg/kg/dose q8h

Opzione accettabile per MRSA acquisito in comunità, se l'MRSA è sensibile o in setting in cui l'MRSA mantiene alti livelli di sensibilità alla clindamicina, altrimenti considerare la vancomicina

Fisiopatologia

Nell'artrite settica, i batteri possono raggiungere l'articolazione diffondendosi attraverso il sangue, per diffusione locale o per inoculazione diretta da un osso o da un tessuto molle contiguo infetto, ad esempio per diffusione locale a seguito di traumi o morsi, chirurgia ossea, impianto di protesi articolari, ulcere da pressione o da decubito nonché infezioni del piede diabetico *(350)*. La diffusione attraverso il sangue è più comune sia nei bambini che negli adulti. I batteri, una volta guadagnato accesso allo spazio articolare, possono aderire alla cartilagine articolare, produrre una risposta infiammatoria e promuovere la distruzione della cartilagine in poche ore. L'artrite settica, se non trattata, può portare rapidamente alla distruzione della cartilagine. Pertanto deve essere diagnosticata e trattata rapidamente.

Epidemiologia

L'artrite settica è associata a morbilità sostanziale (ad es. esiti articolari avversi) e bassa mortalità *(350,351)*. Le persone a rischio di artrite settica sono le persone con un rischio più elevato di batteriemia (ad es. quelle con cateteri vascolari permanenti, utilizzatori di sostanze iniettabili, pazienti in emodialisi) e quelle con una maggiore probabilità che l'articolazione venga infettata, ad esempio, pazienti con artrite reumatoide, diabete, malattia falciforme e protesi articolari e altro materiale estraneo. Le infezioni post-chirurgiche sono comuni negli adulti. Le infezioni contratte in comunità sono piuttosto rare negli adulti, mentre sono comuni nei bambini.

Nei bambini, l'artrite settica è più frequente nei paesi a basso e medio reddito e più comune nei ragazzi che nelle ragazze. Se non trattata o gestita in ritardo, l'artrite settica può lasciare i bambini con disabilità a lungo termine.

L'artrite gonococcica, caratterizzata dalla diffusione dell'infezione attraverso il sangue, è una rara complicanza della gonorrea che colpisce principalmente le donne.

Agenti patogeni più probabili

Una grande varietà di agenti patogeni può causare artrite settica, con alcune differenze tra bambini e adulti (Tabella 36.1 e Tabella 36.2).

Tabella 36.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati all'artrite settica nei bambini (in ordine decrescente di frequenza)

Patogeno	Meccanismo di diffusione più comune	Pazienti maggiormente a rischio
Staphylococcus aureus (compreso MRSA)	Per via ematica o diffusione locale	Di solito non sono identificati fattori di rischio, ma da prendere in considerazione in caso di ferite penetranti, interventi chirurgici recenti o ferite da morso
Streptococcus pyogenes (*Streptococcus* di gruppo A) e meno comunemente *Streptococcus pneumoniae* *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B) è un potenziale patogeno per i neonati	Per via ematica	Di solito non sono identificati fattori di rischio, ma da prendere in considerazione in caso di ferite penetranti o interventi chirurgici recenti

Kingella kingae (una specie di bacilli Gram-negativi anaerobi)	Per via ematica	Bambini piccoli, di solito con malattia clinica più lieve
Haemophilus influenzae tipo b	Per via ematica	Bambini piccoli non vaccinati contro *Haemophilus influenzae* tipo b
Salmonella non tifoide invasiva	Per via ematica	Bambini con malattia falciforme
Enterobacterales	Per via ematica	Neonati e bambini immunocompromessi. Prendere in considerazione anche in caso di ferite cutanee aperte con articolazione esposta

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

Tabella 36.2 - Agenti patogeni più frequentemente associati all'artrite settica acuta negli adulti

Patogeno	Principale meccanismo di diffusione	Pazienti maggiormente a rischio
Staphylococcus aureus (compreso MRSA)	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti con ferite penetranti, interventi chirurgici recenti, ferite da morso o iniezione di farmaci per via endovenosa
Staphylococcus spp. diverso da *Staphylococcus aureus*	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti con recente impianto di protesi articolari o artroscopia e pazienti con ferite da morso
Streptococcus spp.	Per via ematica o diffusione locale	Disfunzione splenica (*S. pneumoniae*)
Meno frequenti (in ordine alfabetico)		
Acinetobacter baumannii	Per via ematica o diffusione locale	Considerare anche in caso di ferite cutanee aperte con articolazione esposta.
Anaerobi	Diffusione locale	Pazienti con ferite penetranti (es. ferite da morso)
Bartonella spp.	Per via ematica	Pazienti con ferite da morso di gatto
Brucella spp.	Per via ematica	Pazienti con esposizione professionale o domestica ad animali infetti (es. agricoltori, pastori di pecore, veterinari) o ingestione di alimenti contaminati, principalmente prodotti lattiero-caseari. Endemica in Medio Oriente e nelle regioni mediterranee
Candida spp.	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti immunocompromessi, pazienti con dispositivi invasivi, pazienti che iniettano sostanze (diffusione ematogena) o pazienti con ferite profonde (diffusione per via locale)
Cryptococcus spp.	Per via ematica	Pazienti immunocompromessi
Enterobacterales	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti con decubito o ulcere da pressione, infezioni del piede diabetico, ferite da ustione (soprattutto se la ferita è vicina al perineo) e coloro che hanno subito un recente intervento chirurgico addominale. Considerare anche in caso di ferite cutanee aperte con articolazione esposta
Histoplasma spp.	Per via ematica	Pazienti immunocompromessi

Neisseria gonorrhoeae	Per via ematica	Perlopiù donne con infezione gonococcica disseminata
Mycobacterium tuberculosis	Per via ematica	Pazienti immunocompromessi a causa del rischio di riattivazione della tubercolosi.
Pseudomonas aeruginosa	Per via ematica o diffusione locale	Pazienti immunocompromessi e persone che iniettano sostanze

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

Manifestazione clinica

Nota

L'artrite settica può manifestarsi da sola o in combinazione con l'osteomielite.

L'artrite settica è caratterizzata da un'insorgenza acuta (di solito pochi giorni, ma fino a 2 settimane) di dolore articolare (da moderato a grave) e una ridotta mobilità con arrossamento, gonfiore e calore dell'articolazione. La condizione può essere meno evidente quando sono interessate le articolazioni "profonde" come l'anca, la spalla o l'articolazione sacroiliaca. Nella maggior parte dei casi è interessata una singola articolazione (spesso il ginocchio). Il coinvolgimento di più articolazioni (infezione poliarticolare) è più comune in presenza di artrite reumatoide sottostante. Di solito sono presenti altri segni di infezione sistemica (ad es. febbre > 38,0 °C, tachicardia, aumento dei biomarcatori di infiammazione).

In determinate situazioni (ad es. artrite settica di più articolazioni) è importante escludere una fonte di infezione extra-articolare come l'endocardite.

Nei bambini piccoli possono verificarsi rapidamente la distruzione permanente della cartilagine articolare e un'invalidità a lungo termine, pertanto sono essenziali una diagnosi rapida e un trattamento antibiotico empirico tempestivo.

In caso di artrite gonococcica, i segni e i sintomi tipici dell'artrite settica (che interessa principalmente una o poche articolazioni e solitamente le ginocchia e le caviglie) sono solitamente accompagnati da manifestazioni cutanee come eruzioni cutanee o piccole papule sul tronco e sulle estremità distali. Spesso i pazienti con artrite gonococcica non presentano segni o sintomi di cervicite o uretrite.

Test di laboratorio

Dati microbiologici del paziente

La determinazione dell'agente patogeno causale dell'artrite settica è importante per un trattamento antibiotico mirato, poiché il numero di potenziali agenti patogeni causali è elevato (rendendo difficile la scelta del trattamento empirico) e la durata del trattamento può essere lunga, aumentando il rischio di effetti collaterali della terapia antibiotica.

Ove possibile, deve quindi essere prelevato un campione microbiologico per orientare il trattamento antibiotico (Tabella 36.3). I risultati dei test di microbiologia devono essere ottenuti idealmente prima di iniziare il trattamento antibiotico. Tuttavia, poiché la distruzione della cartilagine può verificarsi in poche ore, i test non devono mai ritardare l'inizio del trattamento antibiotico.

Tabella 36.3 - Test microbiologici da considerare quando si sospetta artrite settica come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Liquido sinoviale per microscopia, coltura[a] e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia, coltura e test di sensibilità antimicrobica di campioni profondi raccolti al momento dello sbrigliamento in caso di impianto protesico articolare	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Test di amplificazione dell'acido nucleico di campioni urogenitali e urina per l'infezione da *Neisseria gonorrhoeae*[b]	Diagnosticare la malattia urogenitale gonorroica e l'infezione extragenitale	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Liquido sinoviale per DNA di *Mycobacterium tuberculosis*	Diagnosticare tubercolosi attiva e rilevare la resistenza alla rifampicina	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Se le caratteristiche cliniche/epidemiologiche sono compatibili, deve essere effettuato un esame per particolari agenti patogeni (es. micobatteri, funghi, *Brucella* spp.). Nei casi di artrite gonococcica, la coltura del liquido sinoviale è generalmente negativa.
[b] Questo test non è validato sul liquido sinoviale, ma viene utilizzato in alcuni contesti.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi e possono aiutare a decidere tra un'artrite settica batterica e un'artrite reattiva virale. La Tabella 36.4 e la Tabella 36.5 indicano i test che potrebbero essere presi in considerazione nella valutazione iniziale del paziente per contribuire a fare una diagnosi e a orientare la durata del trattamento antibiotico.

Tabella 36.4 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare per identificare un'infezione batterica articolare come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici ma anche in strutture di assistenza primaria
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di vari disturbi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo nelle strutture di assistenza terziaria
Velocità di sedimentazione eritrocitaria	Rilevare l'infiammazione come indicatore di vari disturbi quando la Proteina C-reattiva non è disponibile	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[a]

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] Le strutture territoriali e sanitarie senza laboratori sono strutture quali ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali. Si presume che questi test siano disponibili anche presso le strutture sanitarie con laboratori.

Tabella 36.5 - Esame del liquido sinoviale

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Liquido sinoviale: conta leucocitaria e cristalli[a]	Rilevare la presenza o l'assenza di globuli bianchi e cristalli	Strutture sanitarie con laboratori clinici

[a] Nell'artrite settica è utile conoscere il numero di globuli bianchi nel liquido sinoviale e deve essere eseguita anche la microscopia per indagare su diagnosi alternative come la gotta o la condrocalcinosi. Rispetto alle artriti non infettive, le infezioni batteriche acute sono caratterizzate da un numero di globuli bianchi molto più elevato nel liquido sinoviale, di solito > 20 000 cellule/µL (20×10^9 cellule/L) con > 90% di neutrofili.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

A causa dell'ampio numero di agenti patogeni identificati, le colture di sorveglianza di routine non sono utili per fornire indicazioni empiriche.

Imaging

La diagnosi per immagini iniziale con un'ecografia è utile quando si sospettano infezioni articolari per rilevare versamento articolare e gonfiore sinoviale dovuto ad un aumento del liquido intra-articolare.

Anche una risonanza magnetica potrebbe essere presa in considerazione, se disponibile, in alcuni pazienti, in particolare quando si sospetta un'osteomielite concomitante, perché la risonanza magnetica è più sensibile e specifica dell'ecografia nel rilevare i cambiamenti ossei.

Trattamento

Il drenaggio chirurgico tempestivo di qualsiasi materiale purulento (aspirazione) e la pulizia dell'articolazione (lavaggio) sono una parte fondamentale della gestione dell'artrite settica poiché gli antibiotici da soli di solito non sono sufficienti per controllare la fonte di infezione, almeno negli adulti. L'aspirazione e il lavaggio possono ridurre il rischio di complicanze, come la distruzione permanente della cartilagine, la deformità e l'instabilità articolare e l'artrite degenerativa. L'immobilizzazione dell'articolazione non è necessaria se non per il controllo del dolore.

Nota

Per le infezioni dell'articolazione protesica, il trattamento può avvenire in una o due fasi, a seconda della posizione della protesi (ad esempio, anca, ginocchio), delle caratteristiche del paziente (ad esempio, età avanzata, comorbosità) e delle pratiche locali. Nella procedura in una fase, il vecchio dispositivo viene rimosso chirurgicamente e la nuova protesi viene inserita immediatamente. Nella procedura in due fasi, la protesi infetta viene rimossa, l'area viene sbrigliata e viene somministrato un trattamento antibiotico per diverse settimane. Quindi, nella seconda fase, viene inserita la nuova protesi.

Una discussione dettagliata sulle infezioni articolari protesiche esula dall'ambito del presente capitolo.

Trattamento antibiotico

Nota

Negli adulti è sempre preferibile un trattamento antibiotico mirato basato sui risultati microbiologici (a meno che il paziente non sia gravemente malato o non sia possibile ottenere un campione clinico per l'esame microbiologico), perché i potenziali patogeni causali sono numerosi e ciò rende difficile la scelta di un trattamento empirico appropriato.

Nei bambini piccoli, il trattamento è spesso empirico.

Quando i pazienti richiedono un trattamento empirico (perlopiù bambini piccoli o pazienti gravemente malati o quando è impossibile ottenere un campione clinico per l'esame microbiologico), la scelta deve basarsi sui patogeni più probabili in questo tipo di infezione, principalmente *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. (Tabella 36.6.) Inoltre, in alcuni casi, il trattamento empirico contro MRSA acquisito in comunità o *Neisseria gonorrhoeae* può essere preso in considerazione sulla base di fattori di rischio individuali (ad es. colonizzazione nota di MRSA) e caratteristiche cliniche ed epidemiologiche compatibili.

La durata del trattamento è lunga, diverse settimane, ad eccezione dell'artrite gonococcica che richiede un trattamento più breve. La durata del trattamento è influenzata da: durata dei sintomi (acuti o cronici); presenza, assenza o rimozione di corpi estranei (incluso osso devitalizzato se è presente osteomielite concomitante); tipo di agente patogeno e suo profilo di resistenza; e concomitante presenza di osteomielite, e quindi disponibilità di antibiotici con buona penetrazione ossea.

La durata totale del trattamento è generalmente di 3 settimane nei bambini e di 4-6 settimane negli adulti. Con l'artrite gonococcica è adeguata una durata di trattamento più breve (10-14 giorni).

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (noto anche come *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati della cultura. Storicamente la via endovenosa è sempre stata preferita, almeno nella prima settimana di trattamento. Tuttavia, prove recenti suggeriscono che un passaggio agli antibiotici per via orale nella prima settimana di trattamento può essere utilizzato nei pazienti con malattia non complicata.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione, sul miglioramento della funzione articolare e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Tabella 36.6 - Trattamento antibiotico empirico per l'artrite settica

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Prima scelta	**Cloxacillina**[a] (EV): 2 g ogni 6 ore	**Cloxacillina**[a] EV: • Neonati: 25-50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 25 mg/kg/dose ogni 6 ore Orale: 15 mg/kg/dose ogni 6 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3-< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore 6-< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10-< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15-< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore	Bambini: 3 settimane Adulti: 4-6 settimane[b]
Seconda scelta	**Amoxicillina+acido clavulanico** (EV): 1 g + 200 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefazolina** (EV): 2 g ogni 8 ore **OPPURE** **Cefotaxima**[c] (EV): 2 g ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone**[c] (EV): 2g una volta al giorno **OPPURE** **Clindamicina**[d] (EV/orale): 600 mg ogni 8 ore	**Amoxicillina+acido clavulanico**[e] EV: • 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Orale: 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3-< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6-< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10-< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15-< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefazolina** (EV): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefotaxima**[c] (EV): 50mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** **Ceftriaxone**[c] (EV): 80 mg/kg/dose una volta al giorno **OPPURE** **Clindamicina**[d] (EV/orale): • Neonati: 5 mg/kg/dose ogni 8 ore • Bambini: 10 mg/kg/dose ogni 8 ore	Bambini: 3 settimane Adulti: 4-6 settimane[b]

EV: per via endovenosa; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.
Note: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.

Come indicato nel testo, il trattamento mirato è preferibile quando possibile negli adulti a causa dell'elevato numero di potenziali patogeni causali, mentre nei bambini viene spesso somministrato un trattamento empirico.
Nei neonati la terapia antibiotica empirica deve riguardare anche gli *Enterobacterales* perché nei neonati possono verificarsi infezioni causate da batteri Gram-negativi, ma lo *Staphylococcus aureus* rimane l'agente patogeno più comune. Pertanto nei neonati è appropriato l'uso empirico di cefotaxima (o ceftriaxone); ceftriaxone deve essere evitato nei bambini con iperbilirubinemia. Nei bambini più grandi, le infezioni articolari causate da *Enterobacterales* sono molto rare.
[a] Se la cloxacillina non è disponibile, può essere usata qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV. Per la somministrazione orale, dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale. Negli adulti potrebbe essere presa in considerazione una dose più alta (es. 12 g/die) date le preoccupazioni relative alla penetrazione ossea.
[b] Durata più breve (10-14 giorni) nei casi di artrite gonococcica.
[c] Ceftriaxone o cefotaxima sono da preferire se si sospetta infezione invasiva non tifoidea da *Salmonella* o infezione da *Enterobacterales* o artrite gonococcica. Nei neonati, in questi casi è raccomandato il cefotaxima.
[d] La clindamicina continua a essere un'opzione accettabile quando si sospetta un'infezione da MRSA acquisita in comunità, se i test di sensibilità antimicrobica mostrano che l'MRSA è sensibile alla clindamicina; il sospetto deve basarsi sulla prevalenza locale di MRSA acquisito in comunità. La clindamicina può essere utilizzata anche quando si passa dalla via endovenosa a quella orale e nei pazienti allergici alla penicillina. Per la malattia grave potenzialmente causata da MRSA, la vancomicina può essere presa in considerazione in contesti con un'elevata prevalenza locale di MRSA acquisito in comunità, anche se questa non è una raccomandazione inclusa nelle EML e EMLc attuali *(8,9)*. In caso di MRSA e sulla base dei risultati di sensibilità, le opzioni orali alternative che potrebbero essere prese in considerazione per completare il corso del trattamento includono sulfametossazolo+trimetoprim e doxiciclina.
[e] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

37. Infezioni della cute e dei tessuti molli – fascite necrotizzante

Messaggi chiave

- La fascite necrotizzante è un'infezione a rapida progressione dei tessuti molli profondi potenzialmente letale con dolore sproporzionato rispetto ai reperti cutanei.
- La chirurgia è sia diagnostica che terapeutica (esplorazione chirurgica e sbrigliamento del tessuto necrotico) e i ritardi nell'intervento chirurgico sono associati a una mortalità più elevata.
- Il trattamento antibiotico è importante ma deve essere accompagnato dal controllo della fonte (chirurgia).
- I bambini sono raramente colpiti. I casi si verificano principalmente nei bambini immunocompromessi o come complicanza della varicella.

Definizione

La fascite necrotizzante è un'infezione necrotizzante dei tessuti molli profondi potenzialmente letale che colpisce specificamente la fascia muscolare: la fascia è il tessuto connettivo che circonda il muscolo. La malattia è causata principalmente da batteri ed è caratterizzata da necrosi acuta e fulminante (insorgenza grave e improvvisa) con distruzione dei tessuti e segni di tossicità sistemica. La fascite necrotizzante può essere classificata in base a: agente patogeno causale (fascite necrotizzante di tipo 1 o polimicrobica (causata da più agenti patogeni): o fascite necrotizzante di tipo 2 o monomicrobica – causata da un singolo agente patogeno –); presenza o assenza di gas nei tessuti (le infezioni polimicrobiche sono più spesso associate alla presenza di gas); sito dell'infezione (ad es. gamba, testa e collo, perineo); o il rischio di un esito negativo (rischio alto rispetto a basso o moderato). La fascite necrotizzante che colpisce il perineo è anche chiamata cancrena di Fournier.

ADULTI

Fascite necrotizzante

Infezione della cute e dei tessuti molli

Definizione

Infezione necrotizzante dei tessuti molli profondi, potenzialmente letale, che colpisce la fascia muscolare; causata principalmente da batteri e caratterizzata da necrosi acuta/fulminante con distruzione dei tessuti e segni sistemici di tossicità

Classificazione basata su:

- *Patogeno causale:*
  - Tipo 1/polimicrobica
  - Tipo 2/monomicrobica
- *Presenza o assenza di gas nei tessuti*
  - Ad esempio, la presenza di gas è comune nelle infezioni polimicrobiche
- *Sito coinvolto:*
  - Gamba
  - Testa e collo
  - Perineo (cancrena di Fournier)
- *Rischio di esito negativo:*
  - Rischio elevato o moderato

Agenti patogeni più probabili

Monomicrobica / Tipo 2:

- **Maggioranza dei casi:**
- *Streptococcus pyogenes (Streptococcus* di gruppo A)
- *Streptococcus agalactiae (Streptococcus di gruppo B)*
- *Streptococcus dysgalactiae* (soprattutto negli anziani e nei malati cronici)
- **Meno frequentemente:**
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- **Esposizioni ambientali specifiche:**
- *Aeromonas hydrophila* (acqua dolce)
- *Vibrio vulnificus* (acqua di mare)

Polimicrobica / Tipo 1:

- Anaerobi (es. *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. o anaerobi della bocca quando coinvolti testa/collo)
- *Enterobacterales*
- *Pseudomonas* spp.
- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Insorgenza acuta di dolore localizzato sproporzionato rispetto ai reperti fisici, accompagnata da rapida insorgenza di segni sistemici
- Segni e sintomi di infezioni della cute e dei tessuti molli (arrossamento, calore, gonfiore) di solito presenti quando il portale di ingresso è la cute, ma il principale sintomo è un forte dolore; anche la rapida progressione di arrossamento, ecchimosi e bolle è indicativa
- La diagnosi definitiva richiede la visualizzazione diretta del tessuto necrotico nella fascia muscolare attraverso l'esplorazione chirurgica

Cancrena di Fournier:

- Forte dolore accompagnato da segni di necrosi nella zona perineale; è possibile una rapida progressione dell'infezione alla parete addominale e ai muscoli glutei

Test microbiologici

- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- Microscopia e coltura di campioni profondi di tessuto raccolti durante lo sbrigliamento al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: Conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

- Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedere infografica sepsi)

Valutazione iniziale per sospetta fascite necrotizzante:

- Emocromo completo
- Creatinina
- Elettroliti
- Glucosio

Imaging

- L'ecografia può essere utile per valutare l'estensione del tessuto interessato e la presenza di gas e liquidi lungo la fascia muscolare
- Prendere in considerazione una TC dell'area interessata

L'imaging non dovrebbe ritardare l'esplorazione/ispezione chirurgica, poiché la chirurgia è il modo migliore per diagnosticare/trattare questa infezione

ADULTI

Fascite necrotizzante

Trattamento

Considerazioni cliniche

- La progressione clinica verso la malattia grave è rapida, monitorare attentamente i segni di sepsi/shock settico
- **La rimozione chirurgica precoce del tessuto necrotico attraverso il drenaggio/sbrigliamento è fondamentale; i ritardi sono associati a un aumento della mortalità**
- Il trattamento antibiotico è una misura complementare al controllo chirurgico della fonte
- L'immunoglobulina endovenosa viene talvolta utilizzata quando lo shock complica la fascite necrotizzante (e si sospetta una sindrome da shock tossico), ma è molto costosa e non ha un effetto chiaro sulla mortalità

Importante:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

Di solito **2-3 settimane**

In base a:

- Risposta clinica
- Controllo chirurgico della fonte e
- Evoluzione dei marcatori di laboratorio dell'infezione

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH — Piperacillina+tazobactam 4 g+500 mg q6h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS — Clindamicina 900 mg q8h **EV**

OPPURE

Utilizzare questa opzione di trattamento solo se l'infezione da Streptococcus pyogenes è stata prima esclusa

WATCH — Ceftriaxone 2 g q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS — Metronidazolo 500 mg q8h **EV**

SE SI SOSPETTA MRSA, CONSIDERARE DI AGGIUNGERE

WATCH — Vancomicina 15-20 mg/kg q12h **EV**

BAMBINI

Fascite necrotizzante

Infezione della cute e dei tessuti molli

Definizione

Infezione necrotizzante dei tessuti molli profondi, potenzialmente letale, che colpisce in particolare la fascia muscolare; causata principalmente da batteri e caratterizzata da necrosi acuta/fulminante con distruzione dei tessuti e segni sistemici di tossicità

Classificazione basata su:

- *Patogeno causale:*
  - Tipo 1/polimicrobica
  - Tipo 2/monomicrobica
- *Presenza o assenza di gas nei tessuti*
  - Ad esempio, la presenza di gas è comune nelle infezioni polimicrobiche
- *Sito coinvolto:*
  - Gamba
  - Testa e collo
  - Perineo (cancrena di Fournier)
- *Rischio di esito negativo:*
  - Rischio elevato o moderato

Agenti patogeni più probabili

Monomicrobica / Tipo 2:

- **Maggioranza dei casi:**
  - *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)
  - *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* di gruppo B)
  - *Streptococcus dysgalactiae* (soprattutto nei malati cronici)
- **Meno frequentemente:**
  - *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)
- **Esposizioni ambientali specifiche:**
  - *Aeromonas hydrophila* (acqua dolce)
  - *Vibrio vulnificus* (acqua di mare)

Polimicrobica / Tipo 1:

- Anaerobi (es. *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. o anaerobi della bocca quando coinvolti testa/collo)
- *Enterobacterales*
- *Pseudomonas* spp.
- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- **Molto raramente**, può verificarsi come complicanza della varicella (o in associazione a un sistema immunitario compromesso)
- La maggior parte delle caratteristiche descritte per gli adulti si applicano anche ai bambini, ma esistono alcune specificità:
- Aree interessate: tronco (neonati e lattanti); estremità e viso (bambini più grandi)
- Segni e sintomi precoci: febbre >38,0°C, arrossamento/scolorimento della cute, gonfiore localizzato, marcata dolorabilità e dolore della zona interessata

Test microbiologici

- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- Microscopia e coltura di campioni profondi di tessuto raccolti durante lo sbrigliamento al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: Conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

- Se sospetta sepsi, considerare ulteriori test di laboratorio (vedere infografica sepsi)

Valutazione iniziale per sospetta fascite necrotizzante:

- Emocromo completo
- Creatinina
- Elettroliti
- Glucosio

Imaging

L'imaging non dovrebbe ritardare l'esplorazione/ispezione chirurgica, poiché la chirurgia è il modo migliore per diagnosticare/trattare questa infezione

- L'ecografia può essere utile per valutare l'estensione del tessuto interessato e la presenza di gas e liquidi lungo la fascia muscolare
- Prendere in considerazione una TC dell'area interessata

BAMBINI

Fascite necrotizzante

Trattamento

Considerazioni cliniche

- La progressione clinica verso la malattia grave è rapida, monitorare attentamente i segni di sepsi/shock settico
- **La rimozione chirurgica precoce del tessuto necrotico attraverso il drenaggio/sbrigliamento è fondamentale; ritardi associati ad un aumento della mortalità**
- Il trattamento antibiotico è una misura complementare al controllo chirurgico della fonte
- L'immunoglobulina endovenosa viene talvolta utilizzata quando lo shock complica la fascite necrotizzante (e si sospetta una sindrome da shock tossico), ma è molto costosa e non ha un effetto chiaro sulla mortalità

Importante:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

Di solito **2-3 settimane**

In base a:

- Risposta clinica
- Controllo chirurgico della fonte e
- Evoluzione dei marcatori di laboratorio dell'infezione

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

WATCH — Piperacillina+tazobactam 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina q8h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS — Clindamicina **EV**
- Neonati: 5 mg/kg/dose q8h
- Bambini: 10 mg/kg/dose q8h

OPPURE

Utilizzare questa opzione di trattamento solo se l'infezione da Streptococcus pyogenes è stata prima esclusa

WATCH — Ceftriaxone 80 mg/kg/dose q24h **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS — Metronidazolo **EV/ORALE**
- Neonati: 7,5 mg/kg/dose q12h (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg)
- Bambini: fasce di peso per somministrazione orale

3 -< 6 kg	30 mg q8h
6 -< 10 kg	50 mg q8h
10 -< 15 kg	100 mg q8h
15 -< 20 kg	150 mg q8h
20 -<30 kg	200 mg q8h
30 kg	500 mg q8h

SE SI SOSPETTA MRSA, CONSIDERARE DI AGGIUNGERE

WATCH — Vancomicina **EV**
- Neonati: 15 mg/kg/dose q12h
- Bambini: 15 mg/kg/dose q8h

Fisiopatologia

Nella fascite necrotizzante, i batteri possono raggiungere la fascia muscolare per diffusione locale attraverso una lesione cutanea o una rottura della barriera cutanea (ad es. ferite, morsi, iniezione di sostanze, interventi chirurgici) o attraverso una rottura della barriera mucosa, solitamente nell'intestino, dove la fonte potrebbe essere un diverticolo o una neoplasia, o nell'orofaringe. Le infezioni possono quindi essere sia esogene (ossia agenti patogeni che entrano nell'organismo dall'ambiente) che endogene (ossia agenti patogeni che risiedono naturalmente nell'organismo). Spesso non viene identificato un chiaro sito di ingresso. I batteri possono raggiungere la fascia muscolare anche attraverso il sangue, sebbene ciò sia meno comune.

La fascite necrotizzante è caratterizzata da danno tissutale con necrosi e accumulo di liquido infiammatorio lungo la fascia e tra i gruppi muscolari. Il muscolo di solito non è interessato; tuttavia, a volte possono formarsi ascessi muscolari. Gambe e braccia sono i siti più comunemente colpiti.

Epidemiologia

La fascite necrotizzante è una malattia rara ma potenzialmente letale. Le forme polimicrobiche (tipo 1) si verificano più frequentemente negli anziani e/o negli individui con comorbosità sottostanti (principalmente diabete *(352)*, malattie vascolari periferiche, immunosoppressione) o ferite traumatiche o chirurgiche. Anche l'iniezione endovenosa di farmaci è un fattore di rischio. Le forme monomicrobiche (tipo 2) possono manifestarsi a qualsiasi età, anche in individui altrimenti sani, e sono la forma più comune nei bambini *(353)*. La sindrome da shock tossico è una rara complicanza potenzialmente letale della fascite necrotizzante dovuta alla produzione di tossine da parte di *Streptococcus pyogenes* (spesso indicato come *Streptococcus* di gruppo A) o *Staphylococcus aureus* e può anche essere causa di shock settico quando sono coinvolti questi agenti patogeni.

Agenti patogeni più probabili

Gli agenti patogeni più comuni che causano fascite necrotizzante mono- e polimicrobica sono elencati nella Tabella 37.1.

Tabella 37.1 - Patogeni più frequentemente associati alla fascite necrotizzante (in ordine decrescente di frequenza)

Monomicrobica (patogeno singolo)/tipo 2	Polimicrobica (patogeni multipli)/tipo 1
Maggioranza dei casi	**Combinazione di anaerobi**
Streptococcus pyogenes (*Streptococcus* di gruppo A)	*Bacteroides* spp.
Streptococcus agalactiae (*Streptococcus* di gruppo B)	*Clostridium perfringens*
Streptococcus dysgalactiae (soprattutto negli anziani e nei pazienti con malattie croniche)	*Peptostreptococcus* spp. o organismi anaerobici orali quando sono colpiti la testa e/o il collo
	e
Meno frequentemente	*Enterobacterales*
Staphylococcus aureus (compresi MRSA)	*Pseudomonas* spp.
Agenti patogeni da considerare nei casi con esposizione ambientale specifica	*Streptococcus* spp.
Aeromonas hydrophila (esposizione all'acqua dolce)	*Staphylococcus aureus* (compresi MRSA)
Vibrio vulnificus (esposizione all'acqua di mare)	

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; MSSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile.

Manifestazione clinica

La progressione clinica verso la malattia grave è rapida. Pertanto, il paziente deve sempre essere attentamente monitorato per segni di sepsi o shock settico. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Adulti

La fascite necrotizzante è solitamente caratterizzata da un'insorgenza acuta di dolore sproporzionato rispetto ai reperti fisici nell'area interessata e da una rapida insorgenza di segni sistemici – ad esempio febbre > 38,0° C, tachicardia e aumento dei livelli dei biomarcatori – leucocitosi, proteina C-reattiva e procalcitonina *(354)*.

Segni e sintomi di infezioni della cute e dei tessuti molli (ossia arrossamento, scolorimento della cute, gonfiore, indurimento (indurimento dei tessuti molli) e calore dell'area interessata) sono solitamente presenti quando l'ingresso del patogeno avviene attraverso la cute. Tuttavia, almeno inizialmente, la cute sovrastante appare spesso solo minimamente interessata e i cambiamenti della cute – tipicamente bolle e necrosi – diventano evidenti solo con il progredire dell'infezione. Anche la rapida progressione di arrossamento, ecchimosi e bolle è indicativa di questa infezione.

Nei casi di fascite necrotizzante del perineo (cancrena di Fournier), un forte dolore è accompagnato da segni di necrosi nell'area perineale, spesso lo scroto negli uomini. È possibile una rapida progressione dell'infezione alla parete addominale e ai muscoli glutei.

Mentre nei pazienti con cellulite le anomalie cutanee sono i segni più frequenti, nei pazienti con fascite necrotizzante il sintomo caratteristico è il dolore intenso (spesso sproporzionato rispetto alle alterazioni cutanee), almeno nella fase iniziale. Una diagnosi definitiva richiede la visualizzazione diretta del tessuto necrotico nella fascia muscolare attraverso l'esplorazione chirurgica.

Bambini

La fascite necrotizzante è molto rara nei bambini, ma può manifestarsi come complicanza della varicella o può essere associata a un sistema immunitario compromesso. La maggior parte delle caratteristiche descritte per gli adulti si applicano anche ai bambini, ma esistono alcune caratteristiche specifiche *(355)*. Ad esempio, nei neonati e nei lattanti è spesso colpito il busto, mentre nei bambini più grandi sono interessate le braccia, le gambe e il viso.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Ove possibile deve essere prelevato un campione microbiologico del tessuto colpito per orientare il trattamento antibiotico; i campioni possono essere raccolti al momento dell'esplorazione chirurgica. Ciò consentirà di determinare l'agente patogeno o gli agenti patogeni causali, in modo da poter somministrare un trattamento antibiotico adeguato, ad esempio, un singolo agente patogeno causale rispetto a più agenti patogeni. Idealmente, anche le emocolture devono essere ottenute prima di iniziare il trattamento antibiotico (Tabella 37.2).

Tabella 37.2 - Test microbiologici da considerare in un paziente con sospetta fascite necrotizzante come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche e fungine del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia, coltura e test di sensibilità antimicrobica di campioni profondi di tessuto raccolti al momento dello sbrigliamento[a]	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] I campioni di tessuto intraoperatorio devono essere inviati anche per l'esame istopatologico.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi. La Tabella 37.3 e la Tabella 37.4 indicano i test che potrebbero essere presi in considerazione per effettuare una valutazione iniziale del paziente con sospetta fascite necrotizzante e per contribuire a orientare la durata del trattamento antibiotico. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Tabella 37.3 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare per identificare un'infezione batterica come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test dovrebbe essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici ma anche in strutture di assistenza primaria
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo in strutture sanitarie di assistenza terziaria

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Tabella 37.4 - Test microbiologici da considerare in un paziente con sospetta fascite necrotizzante come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Emocromo completo	Rilevare una vasta gamma di disturbi, comprese le infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Creatinina	Monitorare la funzionalità renale per la gestione delle infezioni gravi (es. sepsi) e regolare il regime antimicrobico	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Elettroliti	Monitorare l'equilibrio dei fluidi, degli elettroliti e dell'acido-base	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Glucosio	Diagnosticare iperglicemia intermedia e ipoglicemia	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori
Emoglobina	Diagnosticare e monitorare l'anemia Marcatore clinico per alcune infezioni gravi	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Nota: in caso di sospetta sepsi potrebbero essere necessari ulteriori test; si prega di fare riferimento al capitolo sulla sepsi.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per fornire indicazioni empiriche.

Imaging

L'imaging non deve ritardare l'esplorazione chirurgica (o l'ispezione chirurgica) poiché la chirurgia è ancora lo strumento più affidabile per diagnosticare e trattare la fascite necrotizzante.

Se disponibile, l'ecografia può aiutare a diagnosticare la fascite necrotizzante e a valutare in che misura il tessuto è interessato nonché se vi è presenza o assenza di gas e liquidi lungo la fascia muscolare. Potrebbe essere presa in considerazione anche una TC dell'area interessata.

Gestione

La tempestiva rimozione chirurgica del tessuto necrotico attraverso il drenaggio e lo sbrigliamento è alla base del trattamento della fascite necrotizzante. I ritardi in questa fase sono solitamente associati a una mortalità più elevata *(356)*. Il trattamento antibiotico è una misura complementare all'adeguato controllo chirurgico della fonte di infezione.

Le immunoglobuline endovena sono occasionalmente utilizzate quando lo shock è una complicanza della fascite necrotizzante e quindi si sospetta la sindrome da shock tossico (dovuta principalmente a *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*), tuttavia, l'effetto sulla mortalità dell'uso di immunoglobuline per via endovenosa ad alto costo non è chiaro *(357)*.

Trattamento antibiotico

A causa della gravità della fascite necrotizzante e della velocità con cui può progredire, il trattamento antibiotico empirico deve essere somministrato immediatamente quando si sospetta una fascite necrotizzante. Gli antibiotici devono coprire sia i batteri Gram-positivi (incluso lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) sia i patogeni anaerobici (Tabella 37.5).

Nei pazienti a più elevato rischio di un'infezione batterica da Gram negativi (ad es. pazienti con grave immunosoppressione), devono essere presi in considerazione altri farmaci empirici che hanno attività contro questi agenti patogeni.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (noto anche come *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati della cultura.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Tabella 37.5 - Trattamento antibiotico empirico per fascite necrotizzante sospetta o confermata

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Piperacillina+tazobactam (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore **E** **Clindamicina**[a] (EV): 900 mg ogni 8 ore **AGGIUNGERE** **Vancomicina** (EV) se si sospetta MRSA: 15-20 mg/kg ogni 12 ore **OPPURE** (se la fascite necrotizzante da *Streptococcus pyogenes* è considerata improbabile): **Ceftriaxone** (EV): 2 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV): 500 mg ogni 8 ore **AGGIUNGERE** **Vancomicina** (EV) se si sospetta MRSA: 15-20 mg/kg ogni 12 ore	**Piperacillina+tazobactam** (EV): 100 mg/kg/dose di componente di piperacillina ogni 8 ore **E** **Clindamicina**[a] (EV): • Neonati: 5 mg/kg/dose ogni 8 ore • Bambini: 10 mg/kg/dose ogni 8 ore **AGGIUNGERE** **Vancomicina** (EV) se si sospetta MRSA: • Neonati: 15 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 15 mg/kg/dose ogni 8 ore **OPPURE** (se la fascite necrotizzante da *Streptococcus pyogenes* è considerata improbabile): **Ceftriaxone** (EV): 80 g una volta al giorno **E** **Metronidazolo** (EV/orale): • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per EV iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3-< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6-< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10-< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15-< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20-<30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **AGGIUNGERE** **Vancomicina** (EV) se si sospetta MRSA: • Neonati: 15 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 15 mg/kg/dose ogni 8 ore	2-3 settimane[b]

EV: per via endovenosa; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.
Nota: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Clindamicina ha la capacità di sopprimere l'espressione dei fattori di virulenza nello *Staphylococcus aureus* (ossia ha un effetto antitossico).
[b] Le conoscenze sulla durata più appropriata del trattamento sono limitate. Pertanto, la durata è spesso individualizzata in base alla risposta clinica, al successo del controllo chirurgico della fonte e, se disponibili, alle variazioni dei marcatori di laboratorio dell'infezione. Solitamente la durata totale del trattamento è di circa 2-3 settimane.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

38. Infezioni della cute e dei tessuti molli – piomiosite

Messaggi chiave

- La maggior parte dei casi di piomiosite si verifica nei paesi tropicali nei bambini piccoli e negli adulti.
- La maggior parte dei casi (> 90%) è causata da Staphylococcus aureus e Streptococcus spp. e gli antibiotici del gruppo Access sono la terapia principale.
- Se è presente un ascesso, il controllo della fonte e il trattamento antibiotico hanno un ruolo complementare nel controllo dell'infezione.
- L'immunosoppressione costituisce un fattore di rischio.

Ulteriori risorse dell'OMS *(si prega di controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2013 *(31)*.

Definizione

La piomiosite è l'infezione di un muscolo scheletrico causata da batteri, solitamente accompagnata da formazione di ascessi.

ADULTI

Piomiosite

Infezione della cute e dei tessuti molli

Definizione

Infezione di un muscolo scheletrico causata da batteri, solitamente accompagnata da formazione di ascessi

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Insorgenza acuta di dolore muscolare localizzato con crampi generalmente agli arti inferiori/muscoli glutei con febbre >38,0°C +/- gonfiore e indurimento della zona interessata
- Di solito sono presenti altri segni di infezione sistemica (es. tachicardia, leucocitosi)
- L'ascesso può formarsi entro pochi giorni/settimane
- Segni di una grave progressione clinica (es. segni di sepsi/shock settico) devono essere sempre monitorati con attenzione
- Possono verificarsi complicanze dovute alla batteriemia (es. emboli settici, artrite settica, endocardite)

Test microbiologici

- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- Microscopia e coltura del materiale liquido dell'ascesso (se può essere drenato) al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: Conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Imaging

Radiografia iniziale importante per localizzare il sito e l'estensione dell'infezione e/o per escludere una diagnosi alternativa
- Ecografia utile per individuare la presenza di un ascesso (e per guidarne il drenaggio)
- Se disponibile, prendere in considerazione anche MRI o TC per la loro maggiore sensibilità al fine dell'identificazione di gonfiore muscolare (ossia infiammazione) e presenza di materiale purulento

Agenti patogeni più probabili

- *Staphylococcus aureus* (>90%, compreso MRSA*)
- *Alcuni ceppi possono produrre la leucocidina di Panton-Valentine, una tossina che può causare una malattia più grave. Prendere in considerazione soprattutto in caso di infezioni cutanee ricorrenti (si possono prendere in considerazione misure di decolonizzazione per prevenire la recidiva e la trasmissione)
- *Streptococcus* spp. (principalmente *Streptococcus pyogenes*)
- *Escherichia coli* (a volte, specialmente nei pazienti oncologici)

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Il drenaggio dell'ascesso rimane l'approccio principale per eliminare la fonte di infezione**
- Il drenaggio è importante anche per ottenere materiale per la coltura e per identificare l'agente patogeno e il suo profilo di resistenza
- **Lieve:** Preferibile un trattamento antibiotico mirato dopo aver ottenuto i risultati della coltura
- **Grave o impossibilità di ottenere un campione clinico per l'esame microbiologico:** Trattamento empirico considerando gli agenti patogeni più probabili, compresa la prevalenza locale e i fattori di rischio individuali per MRSA

Importante:
- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

Trattare per 2-3 settimane:
- 2 settimane in pazienti altrimenti sani e con un adeguato controllo della fonte
- 3 settimane se il controllo della fonte non è ottimale o in presenza di malattie sottostanti

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 1 g+200 mg q8h **EV** o 875 mg+125 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cefalexina 500 mg q8h **ORALE**

OPPURE

ACCESS Cloxacillina 2 mg q6h **EV** o 500 mg q6h **ORALE**

Se cloxacillina non disponibile, qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV può essere utilizzata. Per la somministrazione orale, dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale

BAMBINI

Piomiosite

Infezione della cute e dei tessuti molli

Definizione

Infezione di un muscolo scheletrico causata da batteri, solitamente accompagnata da formazione di ascessi

Agenti patogeni più comuni

- *Staphylococcus aureus* (> 90%, compreso MRSA*)
- *Alcuni ceppi possono produrre la leucocidina di Panton-Valentine, una tossina che può causare una malattia più grave. Prendere in considerazione soprattutto in caso di infezioni cutanee ricorrenti (si possono prendere in considerazione misure di decolonizzazione per prevenire la recidiva e la trasmissione)
- *Streptococcus* spp. (principalmente *Streptococcus pyogenes*)
- *Escherichia coli* (a volte, specialmente nei pazienti oncologici)

Diagnosi

Manifestazione clinica

- Insorgenza acuta di dolore muscolare localizzato con crampi generalmente agli arti inferiori/muscoli glutei con febbre >38,0°C +/- gonfiore e indurimento della zona interessata
- Di solito sono presenti altri segni di infezione sistemica (es. tachicardia, leucocitosi)
- L'ascesso può formarsi entro pochi giorni/settimane
- Segni di una grave progressione clinica (es. segni di sepsi/shock settico) devono essere sempre monitorati con attenzione
- Possono verificarsi complicanze dovute alla batteriemia (es. emboli settici, artrite settica, endocardite)

Test microbiologici

- Emocolture (preferibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico)
- Microscopia e coltura del materiale liquido dell'ascesso (se può essere drenato) al fine di adeguare il trattamento antibiotico empirico

Altri test di laboratorio

Determinare la gravità della malattia e aiutare a identificare un'infezione batterica: Conta leucocitaria, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Imaging

Radiografia iniziale importante per localizzare il sito e l'estensione dell'infezione e/o per escludere una diagnosi alternativa

- Ecografia utile per individuare la presenza di un ascesso (e per guidarne il drenaggio)
- Se disponibile, prendere in considerazione anche MRI o TC per la loro maggiore sensibilità al fine dell'identificazione di gonfiore muscolare (ossia infiammazione) e presenza di materiale purulento

BAMBINI

Piomiosite

Trattamento

Considerazioni cliniche

- **Il drenaggio dell'ascesso rimane l'approccio principale per eliminare la fonte di infezione**
- Il drenaggio è importante anche per ottenere materiale per la coltura e per identificare l'agente patogeno e il suo profilo di resistenza
- **Lieve:** Preferibile un trattamento antibiotico mirato dopo aver ottenuto i risultati della coltura
- **Grave o impossibilità di ottenere un campione clinico per l'esame microbiologico:** Trattamento empirico considerando gli agenti patogeni più probabili, compresa la prevalenza locale e i fattori di rischio individuali per MRSA

Importante:

- **Semplificare** il trattamento empirico a un antibiotico a spettro ristretto sulla base dei risultati colturali o di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati colturali
- **Il passaggio al trattamento orale** si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali

Durata del trattamento antibiotico

Trattare per 2-3 settimane:

- 2 settimane in pazienti altrimenti sani e con un adeguato controllo della fonte
- 3 settimane se il controllo della fonte non è ottimale o in presenza di malattie sottostanti

Trattamento antibiotico

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere tutti considerati come pari opzioni di trattamento se non diversamente indicato

ACCESS

Amoxicillina + acido clavulanico

EV: -1ª settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q12h ->1ª settimana di vita: 50 mg/kg/dose di componente amoxicillina q8h

ORALE: 80-90 mg/kg/giorno di componente amoxicillina

Fasce di peso per somministrazione orale:

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g di amox/dose q12h

Amox = amoxicillina

Il liquido orale va conservato in frigorifero dopo ricostituzione

OPPURE

ACCESS

Cefalexina 25 mg/kg/dose q12h **ORALE**

Fasce di peso per somministrazione orale:

3-<6 kg	125 mg q12h
6-<10 kg	250 mg q12h
10-<15 kg	375 mg q12h
15-<20 kg	500 mg q12h
20-<30 kg	625 mg q12h
≥30 kg	500 mg q8h

OPPURE

ACCESS

Cloxacillina **EV**

- Neonati: 25-50 mg/kg/dose q12h
- Bambini: 25 mg/kg/dose q6h
- **ORALE:** 15 mg/kg/dose q6h

Fasce di peso per somministrazione orale:

3-<6 kg	62.5 mg q6h
6-<10 kg	125 mg q6h
10-<15 kg	250 mg q6h
15-<20 kg	375 mg q6h
≥20 kg	500 mg q6h

Se cloxacillina non disponibile, qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV può essere utilizzata. Per la somministrazione orale, dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale

Fisiopatologia

Nella piomiosite, i batteri raggiungono il muscolo da un'altra fonte di infezione diffusa attraverso il sangue. Una volta che i batteri raggiungono il muscolo, si sviluppa una reazione infiammatoria con iniziale gonfiore del muscolo e progressiva formazione di ascessi e aumento dell'edema. Il processo può richiedere da qualche giorno ad alcune settimane prima che compaiano i segni di un'infezione sistemica e che la presenza di una raccolta di pus sufficientemente grande da poter essere drenata diventi clinicamente evidente.

Epidemiologia

La maggior parte dei casi di piomiosite si verifica nei paesi tropicali, spesso nei bambini piccoli (< 5 anni) o negli adulti (di età compresa tra 20 e 45 anni) e i maschi sono più colpiti delle femmine. Di solito è presente un'anamnesi di trauma o affaticamento muscolare. L'infezione da HIV, la malnutrizione e le neoplasie possono essere fattori di rischio ai tropici, anche se la maggior parte dei pazienti è altrimenti sana. Nei paesi non tropicali, la malattia è più comune negli adulti con gravi condizioni mediche sottostanti, come i pazienti immunocompromessi *(358)*.

Manifestazione clinica

La piomiosite è caratterizzata da un'insorgenza acuta (di solito da qualche giorno a poche settimane) di dolore muscolare localizzato con crampi di solito agli arti inferiori o ai muscoli glutei (sebbene qualsiasi muscolo possa essere interessato) con febbre > 38,0 °C. Quando la malattia diventa clinicamente evidente sono solitamente presenti anche gonfiore e indurimento (indurimento dei tessuti molli) dell'area interessata. Di solito sono presenti altri segni di infezione sistemica (ad es. tachicardia, aumento dei livelli di biomarcatori come leucocitosi, proteina C-reattiva e procalcitonina). L'ascesso può formarsi in pochi giorni o settimane. Possono verificarsi complicanze della batteriemia (ad es. emboli settici, artrite settica ed endocardite). Il paziente deve essere sempre monitorato per segni di grave progressione clinica, come segni di sepsi o shock settico.

In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Agenti patogeni più probabili

La maggior parte dei casi (> 90%) di piomiosite è causata da *Staphylococcus aureus*, compresoMRSA, o da *Streptococcus* spp. (soprattutto *Streptococcus pyogenes*, spesso indicato come *Streptococcus* di gruppo A) (Tabella 38.1). Talvolta può essere coinvolta anche *Escherichia coli*, soprattutto nei pazienti affetti da cancro. Anche i micobatteri (*Mycobacterium tuberculosis* e alcuni micobatteri non tubercolari) possono essere responsabili di questa infezione.

Tabella 38.1 - Patogeni più frequentemente associati alla piomiosite (in ordine decrescente di frequenza)

Maggioranza dei casi	Più raramente
Staphylococcus aureus (compreso MRSA)[a] *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* di gruppo A)	*Escherichia coli* (soprattutto nei pazienti affetti da cancro) *Mycobacterium tuberculosis* e alcuni micobatteri non tubercolari

MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente
[a] Alcuni ceppi possono produrre la leucocidina di Panton-Valentine, una tossina associata a un potenziale patogeno più elevato (ossia il rischio di causare una malattia più grave). La possibilità che lo *Staphylococcus aureus* sia positivo per la leucocidina di Panton-Valentine deve essere presa in considerazione soprattutto in caso di infezioni cutanee ricorrenti. In questi casi, si potrebbero prendere in considerazione misure di decolonizzazione topica per prevenire le recidive e la trasmissione ad altri.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Possono essere eseguiti test microbiologici (colture di sangue e materiale ascessuale) per determinare l'agente patogeno causale e il suo profilo di resistenza, idealmente prima di iniziare il trattamento antibiotico (Tabella 38.2). Nei pazienti con malattia grave, i test microbiologici non devono tuttavia ritardare il trattamento antibiotico.

Tabella 38.2 - Test microbiologici da considerare in un paziente con sospetta piomiosite come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche e fungine del sangue	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Microscopia, coltura e test di sensibilità antimicrobica di campioni profondi raccolti al momento dell'aspirazione/drenaggio dell'ascesso	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici

EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Altri test

I test di laboratorio possono essere utilizzati per completare l'esame clinico e l'anamnesi. La Tabella 38.3 indica i test che potrebbero essere presi in considerazione per effettuare una valutazione iniziale del paziente e per contribuire a orientare la durata del trattamento antibiotico.

Tabella 38.3 - Test di laboratorio (diversi dai test microbiologici) da considerare per identificare un'infezione batterica come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Conta leucocitaria	Ausilio nella diagnosi di infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici ma anche in strutture di assistenza primaria
Proteina C-reattiva	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo in strutture sanitarie di assistenza terziaria

EDL: elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La sorveglianza di routine non è utile per fornire indicazioni empiriche.

Imaging

L'imaging iniziale con una radiografia è importante quando si sospetta la piomiosite per individuare la sede e l'estensione dell'infezione, l'eventuale coinvolgimento osseo o per escludere una diagnosi alternativa. Tuttavia, se disponibili, possono essere presi in considerazione anche una risonanza magnetica o la TC, che hanno una maggiore sensibilità (rispetto alla radiografia convenzionale) nell'identificare il gonfiore muscolare (ossia l'infiammazione) e la presenza di tessuto infetto.

L'ecografia è utile, se disponibile, per individuare la presenza di un ascesso e per guidarne il drenaggio.

Gestione

Il tempestivo drenaggio dell'ascesso (se presente) è importante per un adeguato controllo della fonte di infezione ed è complementare al trattamento antibiotico Se è presente un'estesa necrosi muscolare o se non è possibile drenare la raccolta di pus per via percutanea, può essere necessario un intervento chirurgico.

Trattamento antibiotico

Nel trattamento della piomiosite si preferiscono antibiotici mirati basati su test microbiologici. Tuttavia, quando i pazienti richiedono un trattamento immediato (ad es. sono gravemente malati) o quando è impossibile ottenere un campione clinico per l'esame microbiologico, la scelta dell'antibiotico deve basarsi sui patogeni più comunemente osservati in questo tipo di infezione – *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* spp. (Tabella 38.4). Inoltre, il trattamento empirico contro l'MRSA acquisito in comunità potrebbe essere preso in considerazione in alcuni casi sulla base di fattori di rischio individuali (ad es. colonizzazione nota da MRSA) e sulla prevalenza locale dell'MRSA acquisito in comunità. In questi casi, alcuni documenti guida internazionali suggeriscono l'uso della vancomicina *(359)*.

Potrebbero essere necessari antibiotici per via endovenosa, almeno nella prima fase del trattamento.

La durata del trattamento è lunga (solitamente 2-3 settimane) ed è influenzata dalla risposta clinica e radiologica e dall'adeguatezza del drenaggio dell'ascesso, se presente. Una durata del trattamento più breve (2 settimane) potrebbe essere presa in considerazione in pazienti altrimenti sani e quando si ottiene un adeguato controllo della fonte, ossia l'ascesso è ben drenato. Potrebbe essere presa in considerazione una durata più lunga (3 settimane) se il controllo della fonte è inadeguato o in pazienti con malattie sottostanti.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (noto anche come *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati della cultura.

Il passaggio al trattamento orale si basa sul miglioramento dei sintomi e dei segni di infezione e sulla capacità di assumere antibiotici orali che consentono la dimissione del paziente al domicilio, laddove clinicamente appropriato.

Tabella 38.4 - Trattamento antibiotico empirico per la piomiosite

Importante
Laddove sia raccomandato più di un antibiotico per il trattamento di un'infezione, gli antibiotici sono elencati in ordine alfabetico e devono essere considerati come opzioni di trattamento uguali, salvo indicazione contraria.

Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Amoxicillina+acido clavulanico EV: 1 g + 200 mg ogni 8 ore Orale: 875 mg + 125 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 500 mg ogni 8 ore **OPPURE** **Cloxacillina**[a] EV: 2 g ogni 6 ore Orale: 500 mg ogni 6 ore	**Amoxicillina+acido clavulanico**[b] EV: • 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore • Oltre la 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore Orale: 80-90 mg/kg/die di componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3-< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6-< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10-< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15-< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **OPPURE** **Cefalexina** (orale): 25 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3-< 6 kg: 125 mg ogni 12 ore 6-< 10 kg: 250 mg ogni 12 ore 10-< 15 kg: 375 mg ogni 12 ore 15-< 20 kg 500 mg ogni 12 ore 20-<30 kg: 625 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **OPPURE** **Cloxacillina**[a] EV: • Neonati: 25-50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 25 mg/kg/dose ogni 6 ore Orale: 15 mg/kg/dose ogni 6 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3-< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore 6-< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10-< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15-< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore	2-3 settimane

EML: Lista dei medicinali essenziali; EV: per via endovenosa.
Note: tutti i dosaggi sono per una funzionalità renale ed epatica normale.
Le raccomandazioni fornite nella tabella non sono incluse nella EML dell'OMS ma sono state estrapolate dalle raccomandazioni EML per le infezioni della cute e dei tessuti molli *(8)*.
La vancomicina non è elencata come prima scelta perché nella maggior parte dei contesti lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente non è una causa frequente di infezioni acquisite in comunità.
[a] Se la cloxacillina non è disponibile, può essere usata qualsiasi altra penicillina antistafilococcica EV. Per la somministrazione orale, dicloxacillina e flucloxacillina sono opzioni preferite all'interno della classe in quanto presentano una migliore biodisponibilità orale.
[b] Le formulazioni liquide orali devono essere refrigerate dopo la ricostituzione in quanto l'acido clavulanico viene rapidamente metabolizzato a temperature ambientali elevate.

39. Neutropenia febbrile

Il presente capitolo si concentra sul trattamento empirico delle infezioni batteriche sospette o confermate nei pazienti con neutropenia (inclusa la sepsi neutropenica). Non copre invece il trattamento antivirale o antimicotico e la profilassi antibiotica per i pazienti con neutropenia afebbrile, che esulano dall'ambito del presente capitolo.

Messaggi chiave

- La neutropenia è la complicanza più comune del trattamento oncologico con chemioterapia citotossica.
- I pazienti possono essere a basso o alto rischio di infezioni gravi in base alla durata della neutropenia.
- La neutropenia febbrile si presenta spesso come una febbre inspiegabile, senza che vengano identificati una sede di infezione o un agente patogeno.
- I test diagnostici dipendono dalla sede più probabile dell'infezione primaria.
- Il trattamento antibiotico empirico deve essere iniziato nei pazienti febbrili con una conta dei neutrofili <500 cellule/µL (<0,5 × 10^9 cellule/L) con una durata del trattamento basata sulla risposta clinica indipendentemente dalla conta dei neutrofili.

Definizione

La neutropenia febbrile è una condizione grave che può essere causata da comuni batteri, funghi e altri agenti patogeni opportunisti Gram-positivi e Gram-negativi. La neutropenia febbrile si verifica soprattutto nei pazienti con malattie neoplastiche sottoposti a chemioterapia citotossica mielosoppressiva.

Per definire la neutropenia febbrile occorre considerare due elementi: la febbre e la neutropenia.

Per quanto riguarda la febbre, non esistono soglie di temperatura universalmente accettate e nei diversi centri sono utilizzati soglie leggermente diverse. Generalmente, una definizione pragmatica di febbre è > 38,0° C. Una definizione più precisa è stata utilizzata nel 2010 dalla Infectious Diseases Society of America nella loro *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer (360)*, che riporta:

- una singola misurazione della temperatura orale ≥ 38,3° C oppure
- una temperatura ≥ 38,0° C mantenuta per oltre un'ora.

La definizione di neutropenia risente di una minore eterogeneità, consistendo in una riduzione temporanea della conta assoluta dei neutrofili: una conta assoluta dei neutrofili di <1000 (talvolta <1500) cellule/µL (<1,0 × 10^9 cellule/L) è considerata indice di neutropenia. La neutropenia può essere classificata come grave quando la conta assoluta dei neutrofili è < 500 cellule/µL (< 0,5 × 10^9 cellule/L) – detta anche agranulocitosi - e molto grave quando la conta assoluta dei neutrofili è < 100 cellule/µL (< 0,1 x 10^9 cellule/L).

In base all'identificazione dell'agente patogeno causale e della fonte di infezione, la neutropenia febbrile può essere caratterizzata come segue:

- infezione microbiologicamente provata (ossia l'agente patogeno causale è stato identificato);
- fonte clinica di infezione diagnosticata ma senza identificazione dell'agente patogeno (ad esempio, faringite);
- febbre inspiegabile (nessun agente patogeno identificato e nessuna chiara fonte di infezione);
- febbre non infettiva (ad esempio, indotta da farmaci).

La febbre inspiegabile senza localizzazione o coltura positiva è la situazione più comune osservata nella pratica clinica.

ADULTI

Neutropenia febbrile

La presente guida tratta le infezioni batteriche sospette nei pazienti neutropenici (inclusa la sepsi neutropenica), ma non tratta il trattamento antivirale o antimicotico né la profilassi antibiotica per i pazienti con neutropenia acuta o la profilassi con fattori stimolanti le colonie di granulociti

Definizione

• Sindrome grave che si può verificare nei pazienti con malattie neoplastiche sottoposti a chemioterapia citotossica mielosoppressiva

• Gli elementi da considerare sono due:
• *Febbre:* Temperatura corporea ≥38,0°C
• *Neutropenia:* riduzione temporanea della conta assoluta dei neutrofili (ANC) <1000 cellule/µL (<1,0 x 10^9/L)

Gravità
• *Neutropenia grave:* ANC <500 cellule/µL (<0,5 x 10^9/L)
• *Neutropenia molto grave:* ANC <100 cellule/µL (<0,1 x 10^9/L)

Classificati in base al rischio di sviluppare infezioni gravi (che richiedono o prolungano l'ospedalizzazione):
• *Basso rischio:* ≤7 giorni di neutropenia grave e nessuna comorbidità in corso (oltre alla neoplasia) o disfunzione renale o epatica
• *Rischio elevato:* >7 giorni di neutropenia grave e comorbidità in corso (oltre alla neoplasia) o disfunzione renale o epatica

Nota: questi sono modi per classificare la neutropenia e restringere la diagnosi differenziale

Descrizione in base all'identificazione dell'agente patogeno causale e della fonte di infezione:
1. Infezione microbiologicamente provata (agente patogeno causale identificato)
2. Fonte clinica di infezione diagnosticata ma senza identificazione dell'agente patogeno (ad es. faringite)
3. Febbre inspiegabile (nessun agente patogeno identificato e nessuna chiara fonte di infezione) (scenario più comune)
4. Febbre non infettiva (ad es. indotta da farmaci)

Agenti patogeni più probabili

Principalmente batteri che colonizzano la cute e l'intestino del paziente, compresi gli organismi multiresistenti

Batteri Gram-positivi:
• *Staphylococcus* spp (compreso MRSA)
• *Streptococcus* spp.
• *Enterococcus* spp. (compresi gli Enterococchi resistenti alla vancomicina)

Batteri Gram-negativi:
• Enterobacterales e *Pseudomonas aeruginosa* (compresi i ceppi produttori di ESBL e carbapenemasi)

Altri agenti patogeni:
• Anaerobi
• Se la neutropenia è di lunga durata, considerare i funghi (soprattutto *Candida albicans* e *Aspergillus* spp.) e i virus (ad es. citomegalovirus, herpesvirus umano 6)

Diagnosi

Manifestazione clinica

• La manifestazione può variare molto a seconda dell'infezione sottostante.
• La febbre è solitamente presente ma dal momento che i pazienti con neutropenia non riescono a produrre una risposta infiammatoria efficace, essi possono presentare poche manifestazioni cliniche e assenza di febbre nonostante una infezione
• La progressione clinica verso la malattia grave o la morte può essere molto rapida (nell'arco di poche ore); segni di sepsi o shock settico devono essere sempre monitorati con attenzione

Test microbiologici

Importante: i test microbiologici da considerare nella valutazione iniziale dipendono dalla fonte più probabile di infezione e dovrebbero essere eseguiti possibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico.

Acquisire sempre:
• Emocolture
• Urinocoltura

In casi specifici, considerare:
• Microscopia e coltura dell'espettorato
• Tampone nasofaringeo per il test degli acidi nucleici per l'influenza e altri virus respiratori (compresa la SARS- CoV-2)
• Microscopia e coltura batterica del liquido cerebrospinale (CSF)
• Coprocoltura
• Test *C. difficile*
• Test per la diagnosi di infezioni fungine invasive e di altre eziologie virali (soprattutto nei pazienti ad alto rischio)

Altri test di laboratorio

Importante: i test da considerare nella valutazione iniziale dipendono dalla fonte più probabile di infezione

• Conta ematica completa, bilirubina, creatinina, elettroliti, emogasanalisi, lattato nel sangue intero, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Imaging

• In fase di valutazione iniziale, prendere in considerazione esami di immagine (*imagining*) per individuare la fonte dell'infezione (a seconda della manifestazione clinica)
• Considerare ulteriori esami di *imagining* per un approfondimento diagnostico o per escludere un'infezione complicata in assenza di miglioramento clinico dopo alcuni giorni di trattamento

ADULTI

Neutropenia febbrile

Trattamento

Considerazioni cliniche

• Il trattamento antibiotico deve considerare la sede più probabile dell'infezione, la prevalenza locale della resistenza e i fattori di rischio individuali per gli agenti patogeni resistenti (in particolare, isolati produttori di ESBL e di carbapenemasi e MRSA)

• Oltre al trattamento antibiotico, è importante il controllo della fonte; considerare la rimozione di un catetere venoso centrale infetto

• Se la febbre persiste e non c'è miglioramento clinico dopo 48-72 ore, considerare ulteriori esami per identificare la fonte o valutare se si è sviluppata una complicanza locale (considerare un organismo resistente o un'infezione non batterica)

Pazienti con neutropenia grave (<500 cellule/µL oppure <0,5 x 10^9/L) che sviluppano febbre:

• Devono ricevere tempestivamente un trattamento antibiotico anche quando non viene identificata una chiara sede di infezione

Pazienti a basso rischio:

• Contesto ambulatoriale con monitoraggio e follow-up, se il trattamento orale è tollerato

Pazienti ad alto rischio (o se il follow-up ravvicinato non è fattibile):

• Ricovero e trattamento iniziale per via endovenosa
• Si suggerisce di passare da EV a via orale quando il paziente è migliorato clinicamente, senza febbre e in grado di tollerare il trattamento orale

Durata del trattamento antibiotico

Pazienti a basso rischio: **7 giorni**

Pazienti ad alto rischio: Fino a quando i segni clinici dell'infezione sono risolti E con assenza di febbre per almeno 48 ore

• Dipende principalmente dalla risposta clinica e (se identificati) dalla sede infettiva e dall'agente patogeno causale

• Le evidenze attuali consigliano l'interruzione in base all'approccio clinico e non alla conta dei neutrofili

Importante: se si utilizza una terapia di combinazione, riconsiderare la necessità di continuarla nel tempo in base ai risultati dei test microbiologici e alla risposta clinica

Rischio basso

Importante: L'escalation del trattamento in caso di febbre persistente esula dall'ambito del presente documento

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 500 mg + 125 mg q8h **ORALE**

CONSIDERARE DI AGGIUNGERE

WATCH Ciprofloxacina 500 mg q12h **ORALE**

Rischio alto

Importante: L'escalation del trattamento in caso di febbre persistente esula dall'ambito del presente documento

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

WATCH Piperacillina+tazobactam 4 g + 500 mg q6h **EV**

Seconda scelta

WATCH Meropenem 1 g q8h **EV**

Considerare il meropenem solo in contesti con un'alta prevalenza di Enterobacterales produttori di ESBL o in pazienti con una precedente colonizzazione o infezione nota con agenti patogeni resistenti

CONSIDERARE DI AGGIUNGERE A CIASCUN REGIME

ACCESS Amikacina 15 mg/kg q24h **EV**

Se si sospettano batteri Gram-negativi resistenti

E/O

WATCH Vancomicina 15-20 mg/kg q12h **EV**

In caso di MRSA sospetta

BAMBINI

Neutropenia febbrile

La presente guida tratta le infezioni batteriche sospette nei pazienti neutropenici (inclusa la sepsi neutropenica), ma non tratta il trattamento antivirale o antimicotico né la profilassi antibiotica per i pazienti con neutropenia acuta o la profilassi con fattori stimolanti le colonie di granulociti

Definizione

• Infezione grave che si può verificare nei pazienti con malattie neoplastiche sottoposti a chemioterapia citotossica mielosoppressiva

• Gli elementi da considerare sono due:
• *Febbre:* Temperatura ≥38,0°C
• *Neutropenia*: riduzione temporanea della conta assoluta dei neutrofili (ANC) <1000 cellule/µL (<1,0 x 10^9/L)

Gravità:
• *Neutropenia grave:* ANC <500 cellule/µL (<0,5 x 10^9/L)
• *Neutropenia molto grave:* ANC <100 cellule/µL (<0,1 x 10^9/L)

Classificati in base al rischio di sviluppare infezioni gravi (che richiedono o prolungano l'ospedalizzazione):
• *Basso rischio:* ≤7 giorni di neutropenia grave e nessuna comorbidità in corso (oltre alla neoplasia) o disfunzione renale o epatica
• *Rischio elevato:* >7 giorni di neutropenia grave e comorbidità in corso (oltre alla neoplasia) o disfunzione renale o epatica

Nota: questi sono modi per classificare la neutropenia e restringere la diagnosi differenziale

Descrizione in base all'identificazione dell'agente patogeno causale e della fonte di infezione:
1. Infezione microbiologicamente provata (agente patogeno causale identificato)
2. Fonte clinica di infezione diagnosticata ma senza identificazione dell'agente patogeno (ad es. faringite)
3. Febbre inspiegabile (nessun agente patogeno identificato e nessuna chiara fonte di infezione) (scenario più comune)
4. Febbre non infettiva (ad es. indotta da farmaci)

Agenti patogeni più probabili

Principalmente batteri che colonizzano la cute e l'intestino del paziente, compresi gli organismi multiresistenti

Batteri Gram-positivi:
• *Staphylococcus* spp (compreso MRSA)
• *Streptococcus* spp.
• *Enterococcus* spp. (compresi gli Enterococchi resistenti alla vancomicina)

Batteri Gram-negativi:
• Enterobacterales e *Pseudomonas aeruginosa* (compresi i ceppi produttori di ESBL e carbapenemasi)

Altri agenti patogeni:
• Anaerobi
• Se la neutropenia è di lunga durata, considerare i funghi (soprattutto *Candida albicans* e *Aspergillus* spp.) e i virus (ad es. citomegalovirus, herpesvirus umano 6)

Diagnosi

Manifestazione clinica

• La manifestazione può variare molto a seconda dell'infezione sottostante
• La febbre è solitamente presente, ma i sintomi e i segni sono celati e il bambino può essere senza febbre e con pochi segni nonostante l'infezione
• La progressione clinica verso la malattia grave o la morte può essere molto rapida (nell'arco di poche ore); segni di sepsi o shock settico devono essere sempre monitorati con attenzione

Test microbiologici

Importante: I test microbiologici da considerare nella valutazione iniziale dipendono dalla fonte più probabile di infezione e devono essere eseguiti possibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico

Acquisire sempre:
• Emocolture
• Urinocoltura

In casi specifici, considerare:
• Microscopia e coltura dell'espettorato
• Tampone nasofaringeo per il test degli acidi nucleici per l'influenza e altri virus respiratori (compresa la SARS- CoV-2)
• Microscopia e coltura batterica del liquido cerebrospinale (CSF)
• Coprocoltura
• Test *C. difficile*
• Test per la diagnosi di infezioni fungine invasive e di altre eziologie virali (soprattutto nei pazienti ad alto rischio)

Altri test di laboratorio

Importante: i test da considerare nella valutazione iniziale dipendono dalla fonte più probabile di infezione

• Conta ematica completa, bilirubina, creatinina, elettroliti, emogasanalisi, lattato nel sangue intero, proteina C-reattiva e/o procalcitonina

Imaging

• In fase di valutazione iniziale, prendere in considerazione gli esami di *imagining* per individuare la fonte dell'infezione (a seconda della manifestazione clinica)

• Considerare ulteriori esami di *imagining* - TC del torace e dell'addome per un approfondimento diagnostico o per escludere un'infezione complicata in assenza di migliramento clinico dopo alcuni giorni di trattamento

BAMBINI

Neutropenia febbrile

Trattamento

Considerazioni cliniche

• Il trattamento antibiotico deve considerare la sede più probabile dell'infezione, la prevalenza locale della resistenza e i fattori di rischio individuali per gli agenti patogeni resistenti (in particolare, isolati produttori di ESBL e di carbapenemasi e MRSA)
• Oltre al trattamento antibiotico, è importante il controllo della fonte; considerare la rimozione di un catetere venoso centrale infetto
• Se la febbre persiste e non c'è miglioramento clinico dopo 48-72 ore, considerare ulteriori esami per identificare la fonte o valutare se si è sviluppata una complicanza locale (considerare un organismo resistente o un'infezione non batterica)

Pazienti con neutropenia grave (<500 cellule/µL oppure <0,5 x 10^9/L) che sviluppano febbre:

• Devono ricevere tempestivamente un trattamento antibiotico anche quando non viene identificata una chiara sede di infezione

Pazienti a basso rischio:

• Contesto ambulatoriale con monitoraggio e follow-up, se il trattamento orale è tollerato

Pazienti ad alto rischio (o se follow-up ravvicinato non è fattibile):

• Ricovero e trattamento iniziale per via endovenosa
• Si suggerisce di passare da EV a via orale quando il paziente è migliorato clinicamente, senza febbre e in grado di tollerare il trattamento orale

Rischio basso

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

ACCESS
Amoxicillina+acido clavulanico 80-90 mg/kg/die del componente amoxicillina **ORALE**
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	250 mg di amox/dose q12h
6-<10 kg	375 mg di amox/dose q12h
10-<15 kg	500 mg di amox/dose q12h
15-<20 kg	750 mg di amox/dose q12h
≥20 kg	500 mg di amox/dose q8h o 1 g amox/dose q12h

Amox = amoxicillina
Il liquido orale va conservato in frigorifero dopo ricostituzione

CONSIDERARE DI AGGIUNGERE

WATCH
Ciprofloxacina 15 mg/kg/dose q12h **ORALE**
• **Fasce di peso per somministrazione orale:**

3-<6 kg	50 mg q12h
6-<10 kg	100 mg q12h
10-<15 kg	150 mg q12h
15-<20 kg	200 mg q12h
20-<30 kg	300 mg q12h
≥30 kg	500 mg q12h

Durata del trattamento antibiotico

Pazienti a basso rischio: **7 giorni**

Pazienti ad alto rischio: Fino a quando i segni clinici dell'infezione sono risolti E in assenza di febbre per almeno 48 ore

• Dipende principalmente dalla risposta clinica e (se identificati) dalla sede infettiva e dall'agente patogeno causale

• Le evidenze attuali consigliano l'interruzione in base all'approccio clinico e non alla conta dei neutrofili

Importante: se si utilizza una terapia di combinazione, riconsiderare la necessità di continuarla nel tempo in base ai risultati dei test microbiologici e alla risposta clinica

Rischio alto

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

WATCH
Piperacillina+tazobactam 100 mg/kg/dose del componente piperacillina q8h **EV**

Seconda scelta

WATCH
Meropenem 20 mg/kg/dose q8h **EV**

Considerare il meropenem solo in contesti con un'alta prevalenza di Enterobacterales produttori di ESBL o in pazienti con una precedente colonizzazione o infezione nota con agenti patogeni resistenti

CONSIDERARE DI AGGIUNGERE A CIASCUN REGIME

ACCESS
Amikacina 15 mg/kg q24h **EV**

Se si sospettano batteri Gram-negativi resistenti

E/O

WATCH
Vancomicina **EV**
• Neonati: 15 mg/kg/dose q12h
• Bambini: 15 mg/kg/dose q8h

In caso di MRSA sospetta

Fisiopatologia

La neutropenia (ossia la diminuzione del numero di neutrofili circolanti) può derivare da una ridotta produzione di neutrofili da parte del midollo osseo, da una maggiore distruzione a livello periferico o da un sequestro in sedi infiammatorie localizzate. Quando i neutrofili scendono al di sotto di una certa soglia, aumenta il rischio di sviluppare infezioni. La gravità e la durata della neutropenia sono fattori di rischio indipendenti per le infezioni gravi: in altre parole, il rischio è maggiore all'aumentare della durata e della gravità della neutropenia.

Esula dall'ambito del presente capitolo descrivere come le chemioterapie citotossiche e le neoplasie influiscano sul sistema immunitario e predispongano alle infezioni. Oltre alla riduzione della conta assoluta dei neutrofili, i pazienti affetti da neoplasia e sottoposti a chemioterapia citotossica presentano spesso anche disfunzioni dei linfociti o carenze di immunoglobuline, compromissione delle barriere naturali contro le infezioni (ad esempio, mucosite) e malnutrizione, che indebolscono ulteriormente la capacità di controllare le infezioni. Inoltre, la presenza di dispositivi invasivi (ad esempio, di cateteri intravascolari) rappresenta un ulteriore fattore di rischio per le infezioni da tenere in considerazione.

Epidemiologia

La neutropenia è la complicanza più comune del trattamento citotossico della neoplasia, che può portare a ritardi nel trattamento e a riduzioni della dose di chemioterapia *(361)*. Il rischio di sviluppare neutropenia febbrile dipende dal tipo di tumore sottostante (ad esempio, il rischio è molto alto nei pazienti con leucemia acuta e più basso nei pazienti con tumori solidi), dal tipo e dalla dose di chemioterapia utilizzata, nonché da fattori di rischio individuali, quali l'età avanzata, lo stadio avanzato della malattia, le comorbidità, altri farmaci mielotossici concomitanti *(362)*. Il rischio di sviluppare infezioni gravi dipende dalla durata e dalla gravità della neutropenia; pertanto, la valutazione iniziale del rischio è una fase importante al fine di identificare i pazienti a basso o alto rischio di sviluppare complicanze gravi, quali quelle che richiedono l'ospedalizzazione o un prolungato ricovero. Oltre alla valutazione del medico, esistono diversi sistemi di punteggio (ad esempio, il punteggio della Multinational Association of Supportive Care in Cancer - MASCC) utili per prevedere questo rischio *(363)*. Questi sistemi di solito comprendono una combinazione di fattori, quali lo stato clinico generale del paziente, la presenza di comorbidità, l'età e il fatto che il paziente sia ricoverato o meno. Tuttavia, nessun sistema è in grado di distinguere i pazienti a basso o alto rischio di infezione con assoluta precisione *(364)*.

I pazienti a basso rischio sono quelli per i quali è prevista una durata più breve di neutropenia grave (≤ 7 giorni), l'assenza di comorbidità (a parte le neoplasie) e di disfunzioni renali o epatiche. I pazienti ad alto rischio sono quelli che si prevede rimangano neutropenici per periodi più lunghi (> 7 giorni) o che presentano comorbidità (oltre a neoplasie) e disfunzioni renali o epatiche.

La neutropenia è frequente anche nei bambini sottoposti a trattamento mielosoppressivo - soprattutto per la leucemia o il linfoma linfoblastici acuti (le forme più comuni di neoplasia nell'infanzia *(365)*) e per la leucemia mieloide acuta - o dopo il trapianto di cellule staminali emopoietiche o il trattamento di alcuni tumori solidi aggressivi, come il neuroblastoma *(366, 367)*.

Agenti patogeni più probabili

Una febbre di origine infettiva in un paziente con neutropenia è causata con probabilità da batteri che colonizzano la cute e l'intestino del paziente, compresi organismi multiresistenti come i batteri Gram-negativi produttori di ESBL o carbapenemasi (Tabella 39.1). Questi pazienti ricevono spesso antibiotici ad ampio spettro durante la degenza ospedaliera e sono quindi a maggior rischio di infezioni resistenti agli antibiotici. Inoltre, alcuni agenti patogeni (ad esempio, i funghi) si presentano con maggior frequenza all'aumentare della durata della neutropenia.

Tabella 39.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati a neutropenia febbrile (in ordine decrescente di frequenza)

Batteri	Virus	Funghi
Staphylococcus epidermidis *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA) *Streptococcus* spp. Altri batteri Gram-positivi (ad es. *Enterococcus* spp. incluso VRE) Enterobatteriacee (compresi ceppi multiresistenti come quelli che producono ESBL e carbapenemasi) *Pseudomonas aeruginosa* Anaerobi	Cytomegalovirus Herpesvirus umano 6 (Considerare i virus nei pazienti ad alto rischio, soprattutto a causa della riattivazione di infezioni latenti)	*Candida* spp. *Aspergillus* spp. (in casi di neutropenia prolungata)

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino resistente; VRE: Enterococchi resistenti alla vancomicina.
Note. Il rischio di agenti patogeni multiresistenti deve essere sempre considerato con attenzione nei pazienti con neutropenia, in quanto le infezioni in questi pazienti sono spesso associate all'assistenza sanitaria.
La maggior parte dei dati proviene da centri di assistenza terziaria in contesti ad alto reddito.

Manifestazione clinica

Oltre alla febbre, altri segni e sintomi di accompagnamento della neutropenia febbrile possono variare notevolmente a seconda dell'infezione sottostante, come ad esempio polmonite, IVU, infezione cutanea, meningite, colite. Può essere presente una batteriemia (ossia la presenza di batteri nelle emocolture). Dal momento che i pazienti con neutropenia non riescono a produrre una risposta infiammatoria efficace, essi possono presentare poche manifestazioni cliniche e assenza di febbre nonostante una infezione.

È sempre necessario eseguire un esame clinico dettagliato al fine di individuare la sede dell'infezione. Occorre quindi sempre indagare con attenzione le alterazioni cutanee (ad esempio, eritema, ulcere, segni di infezione vascolare), le alterazioni della mucosa orale e della faringe (ad esempio ulcere all'interno della bocca, malattie dentali, mughetto), le anomalie dell'area perineale e perirettale, i sintomi e i segni di tiflite (infiammazione dell'intestino cieco) e di colite con dolore addominale, diarrea e talvolta emorragia rettale spesso dovuta a mucosite.

La progressione clinica verso la malattia grave o la morte può essere molto rapida (nell'arco di poche ore); pertanto, la presenza di segni di sepsi o shock settico deve essere sempre monitorata con attenzione. In caso di sospetta sepsi, consultare il relativo capitolo.

Test di laboratorio

Test microbiologici del paziente

Quando è possibile, è necessario ottenere un campione microbiologico (ad esempio, emocolture), possibilmente prima di iniziare il trattamento antibiotico, perché i risultati del test possono aiutare a stabilire la diagnosi e il trattamento può essere adattato di conseguenza.

I test da tenere in considerazione dipendono dalla sede primaria più probabile dell'infezione e devono quindi essere adattati in base alla manifestazione clinica (Tabella 39.2) Alcuni test (indicati come test di routine nella Tabella 39.2) devono essere sempre eseguiti, mentre altri possono essere presi in considerazione in alcuni casi, anche a scopo di sorveglianza e in base alla disponibilità locale. Tra gli altri test non indicati in tabella ma che potrebbero essere presi in considerazione, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, rientrano i test per la diagnosi di infezioni fungine invasive (ad esempio, lo screening dell'antigene galattomannano di *Aspergillus*) e quelli per altre infezioni virali, come il test di amplificazione degli acidi nucleici per il citomegalovirus.

Tabella 39.2 - Test microbiologici da considerare in caso di sospetta neutropenia febbrile a seconda della fonte più probabile di infezione come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Priorità dei test	Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Routinario	Emocolture e test di sensibilità agli antimicrobici	Rilevare le infezioni batteriche e fungemia	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Routinario	Urinocoltura e e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobiciappropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Da considerare in alcuni casi	Esame microscopico dell'espettorato (colorazione di Gram)	Esaminare la morfologia microbica e l'adeguatezza del campione per la coltura identificando i globuli bianchi e le cellule epiteliali squamose	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Da considerare in alcuni casi	Coltura dell'espettorato e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobiciappropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Da considerare in alcuni casi (compreso per finalità di controllo dell'infezione)	Tampone rinofaringeo per test NAAT per virus influenzali[a]	Diagnosticare l'infezione da influenza stagionale	Strutture sanitarie con laboratori clinici ma anche in strutture di assistenza primaria
Da considerare in alcuni casi (compreso per finalità di controllo dell'infezione)	Tampone rinofaringeo per test NAAT o test antigenico per SARS-CoV-2	Diagnosticare l'infezione da COVID-19	Strutture sanitarie con laboratori clinici (test NAAT) e strutture di assistenza primaria (test antigenico)
Da considerare in alcuni casi	Test antigenico per *Aspergillus*	Diagnosi di Aspergillosi invasiva in pazienti immunocompromessi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Da considerare in alcuni casi	Microscopia del liquido cerebrospinale	Valutare la morfologia microbica, il numero di globuli bianchi e di globuli rossi	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Da considerare in alcuni casi	Colorazione di Gram del liquido cerebrospinale, coltura batterica e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare specie batteriche e fungine per la selezione di regimi antimicrobiciappropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Da considerare in alcuni casi	Coprocultura e test di sensibilità antimicrobica	Fase iniziale per rilevare e identificare le specie batteriche ai fini della selezione di regimi antibiotici appropriati	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Da considerare in alcuni casi	Test per *Clostridioides difficile* (di solito test NAAT)	Diagnosticare l'infezione da *Clostridioides difficile*	_[b]

COVID-19: malattia da coronavirus 2019; EDL: Elenco dei test diagnostici in vitro essenziali; NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico; SARS CoV-2: responsabile della sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2.
[a] I test per i virus respiratori diversi dall'influenza (ad esempio, il virus respiratorio sinciziale) possono essere presi in considerazione in base alla disponibilità e all'epidemiologia locale.
[b] Questo test non è compreso nella EDL dell'OMS *(6)*.

Altri test

Gli esami di laboratorio da prendere in considerazione in caso di sospetta neutropenia febbrile dipendono dalla fonte di infezione più probabile e sono riportati nella Tabella 39.3.

Tabella 39.3 - Test di laboratorio da considerare in caso di sospetta neutropenia febbrile, come indicato nella EDL dell'OMS *(6)*

Test diagnostico	Scopo del test	Contesti in cui il test deve essere disponibile
Conta ematica completa	Rilevare una vasta gamma di disturbi (ad esempio, gravità della neutropenia, anemia, trombocitopenia), comprese le infezioni	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Proteina C-reattiva[a]	Rilevare l'infiammazione come indicatore di diverse patologie (per es. sepsi)	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Procalcitonina[a]	Orientare la terapia antibiotica o la sua interruzione nella sepsi	Solo nelle strutture di assistenza terziaria
Bilirubina	Rilevare o monitorare malattie del fegato	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[b]
Creatinina	Monitoraggio della funzione renale per la gestione di infezioni gravi (ad es. sepsi) e per l'aggiustamento dei regimi antimicrobici	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Elettroliti	Monitorare l'equilibrio dei fluidi, degli elettroliti e dell'acido-base	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Emogasanalisi	Valutare la funzionalità polmonare, i disturbi metabolici o renali e monitorare l'ossigenoterapia	Strutture sanitarie con laboratori clinici
Lattato nel sangue intero	Valutare l'acidosi metabolica, la sepsi e la disidratazione	Strutture territoriali e strutture sanitarie senza laboratori[b]

EDL: elenco dei test diagnostici in vitro essenziali.
[a] La misurazione di biomarcatori al momento del ricovero (proteina C-reattiva e procalcitonina) può aiutare a identificare i pazienti ad alto rischio e a prevedere esiti gravi, quali la sepsi *(368–370)*.
[b] Le strutture territoriali e sanitarie senza laboratori sono strutture quali ambulatori mobili e centri sanitari, studi medici, cliniche di prossimità e cure ambulatoriali, autotest a domicilio. Si presume che questi test siano disponibili presso le strutture sanitarie con laboratori.

Utilizzo dei dati di sorveglianza microbiologica

La guida empirica fornita dall'AWaRe book può essere rivista e adattata sulla scorta dei dati locali clinicamente rilevanti di sorveglianza microbiologica. Vi rientrano i dati delle emocolture dei pazienti emato-oncologici locali, possibilmente suddivisi per rischio secondo la diagnosi sottostante.

Imaging

In fase di valutazione iniziale del paziente, occorre prendere in considerazione l'imaging sulla base della manifestazione clinica per individuare la fonte dell'infezione. Se non c'è un miglioramento clinico e la febbre non si risolve con il trattamento in pochi giorni, si possono prendere in considerazione ulteriori esami di immagine (ad es. TC dei polmoni e dei seni paranasali e altri esami in base al sospetto clinico) come approfondimento diagnostico o per escludere un'infezione complicata come una malattia fungina invasiva.

Trattamento

Il presente capitolo si concentra sul trattamento antibiotico delle infezioni batteriche sospette o confermate ma non copre il trattamento antivirale o antimicotico. Inoltre, non copre la profilassi con fattori stimolanti le colonie di granulociti (ossia, fattori di crescita che stimolano il midollo osseo a produrre più neutrofili) come il filgrastim, elencato nell'EML dal 2015 per il trattamento della neutropenia acquisita.

L'utilizzo dei fattori stimolanti le colonie di granulociti a scopo terapeutico (ossia, nei pazienti febbrili) è controverso e le raccomandazioni contenute nelle linee guida possono variare. Le evidenze dimostrano che il loro uso in combinazione con gli antibiotici non riduce la mortalità rispetto ai soli antibiotici; tuttavia, in alcuni pazienti si potrebbero prendere in considerazione i fattori stimolanti le colonie di granulociti perché il loro uso è associato a una degenza ospedaliera e a una durata dell'uso di antibiotici più brevi (ridotti di 1-2 giorni), probabilmente grazie al più rapido recupero dei neutrofili *(371)*.

È importante che il controllo della fonte venga effettuato prima possibile, inclusi il drenaggio di eventuali ascessi e la rimozione o la sostituzione di dispositivi invasivi come i cateteri venosi centrali, ove opportuno.

Trattamento antibiotico

I pazienti con neutropenia che sviluppano febbre devono ricevere tempestivamente un trattamento antibiotico anche quando non viene identificata una chiara sede di infezione *(372)*.

I pazienti a basso rischio possono essere gestiti in regime ambulatoriale se sono disponibili un monitoraggio e un follow-up adeguati e se i pazienti sono in grado di tollerare il trattamento orale *(373)*. I pazienti ad alto rischio, o quelli per i quali non è possibile uno stretto follow-up nel tempo, richiedono l'ospedalizzazione e un trattamento iniziale per via endovenosa.

Nella scelta del trattamento empirico si deve sempre tenere conto di una combinazione di fattori, tra cui la sede più probabile dell'infezione primaria e gli agenti patogeni infettanti (compreso il rischio di infezioni virali e fungine invasive) e i livelli locali di AMR. È importante considerare anche altri fattori, quali una colonizzazione nota o una precedente infezione con organismi multiresistenti e una recente esposizione agli antibiotici (compresa la profilassi antibiotica). Le opzioni da considerare per il trattamento antibiotico empirico sono riportate nella Tabella 39.4.

Nota

La Tabella 39.4 si riferisce al trattamento empirico e non all'*escalation* del trattamento in caso di febbre persistente, che esula dall'ambito del capitolo.

Semplificare il trattamento empirico a un antibiotico a spettro più ristretto (noto anche come *de-escalation*) sulla base dei risultati della coltura (trattamento mirato) o sulla base di un rapido miglioramento clinico quando non sono disponibili risultati della cultura.

La terapia *Step Down*, il passaggio agli antibiotici orali, è suggerita quando il paziente ha ottenuto una buona risposta clinica, la febbre si è abbassata e il paziente è in grado di tollerare gli antibiotici orali.

Il trattamento antibiotico per i pazienti con neutropenia febbrile può richiedere aggiustamenti della dose e della frequenza di somministrazione in quanto in questi pazienti i parametri farmacocinetici e farmacodinamici potrebbero essere alterati ed è comune la tossicità renale ed epatica legata alla chemioterapia *(374)*.

Se viene identificato l'agente patogeno causale e nel momento in cui sono note le sensibilità agli antibiotici, gli antibiotici devono essere rivisti e modificati di conseguenza. Tuttavia, anche se viene eseguito un adeguato prelievo microbiologico, spesso l'agente patogeno non viene identificato.

Se la febbre persiste (ad esempio, il paziente ha ancora la febbre 48-72 ore dopo l'inizio del trattamento antibiotico) e non c'è alcun miglioramento clinico, si possono eseguire ulteriori esami diagnostici (ad esempio, imaging) per identificare la fonte dell'infezione (se non è ancora chiara) o per valutare se si è sviluppata una complicanza locale, come una raccolta di liquidi. Inoltre, è opportuno prendere in considerazione la presenza di un agente patogeno resistente o di una malattia fungina invasiva, che potrebbero essere responsabili della febbre prolungata.

La durata del trattamento dipenderà principalmente dalla risposta clinica (ad esempio, risoluzione della febbre e guarigione clinica) e, se identificati, dalla sede dell'infezione e dall'agente patogeno causale.

La continuazione del trattamento antibiotico fino al recupero dei neutrofili (conta assoluta dei neutrofili > 500 cellule/µL; > 0,5 × 10^9 cellule/L) è controversa e le raccomandazioni delle linee guida possono variare. Le evidenze suggeriscono che l'interruzione degli antibiotici sulla base di una valutazione clinica positiva - ad esempio, se la guarigione clinica è buona e non viene identificata alcuna fonte o se un'infezione è stata adeguatamente trattata e indipendentemente dalla conta dei neutrofili - può ridurre in modo sicuro l'esposizione agli antibiotici *(375,376)*.

Tabella 39.4 - Trattamento antibiotico empirico iniziale per la neutropenia febbrile (conta assoluta dei neutrofili < 500 cellule/µL (< 0,5 × 109 cellule/L)) in base alla valutazione iniziale del rischio del paziente

Rischio del paziente	Adulti	Bambini	Durata totale del trattamento
Basso rischio: durata prevista della neutropenia < 7 giorni, nessuna comorbidità importante, nessuna disfunzione d'organo, trattamento ambulatoriale possibile	**Amoxicillina+acido clavulanico** (oral): 500 mg+125mg ogni 8 ore **SI CONSIDERI DI AGGIUNGERE** **Ciprofloxacina**[a] (orale): 500 mg ogni 12 ore	**Amoxicillina+acido clavulanico**[b] (oral): 80-90 mg/kg/die del componente amoxicillina Fasce di peso per somministrazione orale: 3-< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6-< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10-< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15-< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore **CONSIDERARE DI AGGIUNGERE** **Ciprofloxacina** (orale) 15 mg/kg/dose ogni 12 ore Fasce di peso per somministrazione orale: 3-< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore 6-< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore 10-< 15 kg: 150 mg ogni 12 ore 15-< 20: kg 200 mg ogni 12 ore 20-<30 kg: 300 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	7 giorni

Alto rischio: durata prevista della neutropenia > 7 giorni, comorbidità importanti, disfunzione d'organo	**Prima scelta** **Piperacillina+tazobactam** (EV): 4 g + 500 mg ogni 6 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[c] (EV): 1 g ogni 8 ore **CONSIDERARE DI AGGIUNGERE:** **Amikacina**[d] (EV): 15 mg/kg una volta al giorno **E/OPPURE** **Vancomicina**[e] (EV): 15-20 mg/kg ogni 12 ore	**Prima scelta** **Piperacillina+tazobactam** (EV): 100 mg/kg/dose del componente piperacillina ogni 8 ore **Seconda scelta** **Meropenem**[c] (EV): 20 mg/kg/dose ogni 8 ore **CONSIDERARE DI AGGIUNGERE:** **Amikacina**[d] (EV): 15 mg/kg/dose una volta al giorno **E/OPPURE** **Vancomicina**[e] (EV): • Neonati: 15 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 15 mg/kg/dose ogni 8 ore	Fino a quando i segni clinici dell'infezione sono risolti, compresa l'assenza di febbre per almeno 48 ore. Se viene identificato un agente patogeno, la durata della terapia sarà basata sul particolare agente patogeno e sulla sede dell'infezione. Se il paziente presenta ancora neutropenia, deve essere monitorato attentamente per 24–48 ore e se la febbre ritorna, gli antibiotici devono essere ripresi

ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; EV: per via endovenosa; *MRSA*: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.
Nota. Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] L'uso di fluorochinoloni (come la ciprofloxacina) può essere associato a importanti effetti collaterali tra cui: (i) disturbi della salute mentale come disorientamento, agitazione, nervosismo, compromissione della memoria e delirio; (ii) gravi alterazioni della glicemia come il coma ipoglicemico; (iii) aumento del rischio di tendinite e rottura dei tendini; (iv) peggioramento dei sintomi nei soggetti con miastenia grave; e (v) potenziale neuropatia irreversibile (grave danno nervoso).
[b] Le formulazioni liquide orali dopo la ricostituzione devono essere conservate in frigorifero dato che l'acido clavulanico si degrada rapidamente a temperature ambiente elevate.
[c] Il meropenem empirico deve essere preso in considerazione solo in contesti con un'alta prevalenza di *Enterobacterales* produttori di ESBL o in pazienti con una precedente colonizzazione o infezione nota con agenti patogeni resistenti.
[d] Considerare l'aggiunta di amikacina in combinazione con piperacillina+tazobactam o meropenem quando si sospettano infezioni da batteri Gram-negativi resistenti in base all'epidemiologia locale e alla manifestazione clinica; ad esempio, pazienti gravemente malati, compresi quelli che diventano clinicamente instabili dopo la monoterapia empirica iniziale, e pazienti con una precedente colonizzazione o infezione nota con *Enterobacterales* produttori di ESBL. La necessità di continuare il trattamento di combinazione deve essere rivalutata nel tempo (per esempio, dopo 48–72 ore) in base ai risultati dei test microbiologici e alla risposta clinica.
[e] Considerare l'aggiunta di vancomicina in combinazione con piperacillina+tazobactam o meropenem quando si sospetta un'infezione da MRSA (ad es. pazienti con colonizzazione da MRSA) o quando vi è un forte sospetto di infezione della linea a causa del rischio di infezione da *Stafilococco* coagulasi-negativo multiresistente. La necessità di continuare il trattamento di combinazione deve essere rivalutata nel tempo (per esempio, dopo 48–72 ore) in base ai risultati dei test microbiologici e alla risposta clinica.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

40. Profilassi chirurgica

Il presente capitolo non tratta la profilassi antibiotica prima degli interventi odontoiatrici.

Messaggi chiave

- Le infezioni del sito chirurgico sono una complicanza importante degli interventi chirurgici e un'adeguata profilassi antibiotica può ridurre il rischio di infezioni del sito chirurgico per alcuni interventi.
- Gli antibiotici nel gruppo Access sono raccomandati come opzioni di prima scelta nella maggior parte dei casi.
- A seconda del tipo di intervento chirurgico, può essere necessario adattare la profilassi antibiotica nelle persone colonizzate da organismi multiresistenti.
- L'indicazione e la scelta della profilassi antibiotica dipendono dal tipo di intervento chirurgico. Non tutte le procedure chirurgiche richiedono la profilassi.
- La profilassi non deve essere continuata dopo l'intervento chirurgico per prevenire le infezioni. Nella maggior parte dei casi, una dose di antibiotico copre l'intera durata della potenziale contaminazione durante l'intervento chirurgico.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- Global guidelines for the prevention of surgical site infection, seconda edizione *(280)*.

Definizione dei termini utilizzati nel presente capitolo

Le definizioni sono estratte dalla pubblicazione OMS del 2018: *Global guidelines for the prevention of surgical site infections (280)*.

Profilassi antibiotica: prevenzione di complicanze infettive mediante la somministrazione di un agente antimicrobico efficace prima dell'esposizione alla contaminazione durante l'intervento.

Procedura chirurgica: un'operazione in cui viene praticata almeno un'incisione (comprese le incisioni laparoscopiche) attraverso la cute o le membrane mucose, o una nuova operazione attraverso un'incisione rimasta aperta dopo una precedente procedura operatoria. Viene effettuata in sala operatoria.

Infezione del sito chirurgico: infezione che si verifica dopo un intervento chirurgico nella parte del corpo in cui è stato effettuato l'intervento. Le infezioni del sito chirurgico possono talvolta essere infezioni superficiali che coinvolgono solo la cute. Altre infezioni del sito chirurgico sono più gravi e possono coinvolgere i tessuti sotto la cute, gli organi o il materiale impiantato.

L'infezione del sito chirurgico è definita anche come un'infezione che si verifica fino a 30 giorni dopo un'operazione e coinvolge:

- la cute e il tessuto sottocutaneo dell'incisione chirurgica (superficiale incisionale); e/o
- i tessuti molli profondi (ad esempio, fascia o muscolo) dell'incisione (incisionale profonda); e/o
- qualsiasi distretto anatomico (ad esempio, organi e spazi) diverso da quello aperto o manipolato durante l'intervento (organo o spazio).

Ferita chirurgica: ferita creata quando viene praticata un'incisione con un bisturi o un altro strumento affilato che viene poi richiusa in sala operatoria mediante sutura, graffette, nastro adesivo o colla, riunendo i lembi di cute.

Classi di ferite chirurgiche

- *Pulita*: ferita chirurgica non infetta, in cui non si riscontra infiammazione, e che non si trova nelle vie aeree, alimentari, genitali o urinarie. Inoltre, le ferite pulite vengono solitamente chiuse e, se necessario, drenate con un drenaggio chiuso. In questa classe rientrano le ferite chirurgiche incisionali che si verificano dopo un trauma non penetrante (contundente), se soddisfano i criteri.
- *Pulita-contaminata*: una ferita chirurgica delle vie aeree, alimentari, genitali o urinarie realizzata in condizioni controllate e senza contaminazioni insolite. Rientrano in questa categoria le operazioni che interessano le vie biliari, l'appendice, la vagina e l'oro-faringe, a condizione che non vi sia alcuna evidenza di infezione e non vi sia stata alcuna una interruzione importante (ossia significativa) delle tecniche asettiche.
- *Contaminata*: ferite aperte, recenti e accidentali. Rientrano in questa classe anche gli interventi che presentano un'interruzione importante delle tecniche asettiche (ad esempio, massaggio a cuore aperto) o una fuoriuscita sostanziale (del contenuto gastrointestinale) dal tratto gastrointestinale, nonché le incisioni in cui si riscontra un'infiammazione acuta non purulenta, compreso il tessuto necrotico, senza evidenza di drenaggio purulento, come la gangrena secca.
- *Sporca o infetta:* ferite traumatiche di vecchia data con ritenzione di tessuto necrotico e ferite che coinvolgono preesistenti infezioni o perforazioni di visceri. Tali ferite suggeriscono che gli organismi che causano l'infezione postoperatoria erano presenti nel sito dell'intervento prima dell'operazione.

ADULTI

Profilassi chirurgica

Non viene trattata la profilassi antibiotica prima degli interventi odontoiatrici

Definizione

Prevenzione di complicanze infettive mediante la somministrazione di un agente antibiotico efficace prima dell'esposizione alla contaminazione durante l'intervento

Tipi di procedure chirurgiche:

- **Pulita:** durante l'intervento non sono interessate le vie aeree, alimentari, genitali o urinarie
- **Pulita-contaminata:** sono interessate le vie aeree, alimentari, genitali o urinarie in condizioni controllate e senza contaminazioni insolite
- **Contaminata:** interruzione significativa delle tecniche asettiche o fuoriuscita sostanziale dal tratto gastrointestinale

WHO guidelines for the prevention of surgical site infections: https://apps.who.int/iris/handle/10665/277399

Agenti patogeni più probabili

Dipende dal distretto anatomico dell'intervento; spesso batteri appartenenti al microbiota umano

Profilassi antibiotica prima degli interventi chirurgici (Sezione 1 di 2)

Considerazioni cliniche

- La scelta della profilassi antibiotica dipende dal tipo di intervento chirurgico e dal distretto anatomico interessato
- Pazienti colonizzati da batteri Gram negativi multiresistenti: assenza di evienze di elevata qualità a supporto dell'ampliamento dello spettro della profilassi antibiotica; decisioni solitamente prese caso per caso
- Pazienti colonizzati da MRSA che devono subire un'incisione cutanea: considerare l'aggiunta di vancomicina al regime chirurgico raccomandato di routine

Timing della profilassi antibiotica

120 minuti al massimo prima dell'inizio dell'intervento chirurgico

Dose singola prima dell'intervento chirurgico. Non continuare l'antibiotico dopo l'intervento chirurgico per prevenire le infezioni. Considerare una dose aggiuntiva solo per interventi prolungati o in caso di perdite ematiche importanti.

Chirurgia intestinale

Comprende l'appendicectomia, le procedure chirurgiche dell'intestino tenue e colorettali

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Cefazolina 2 g dose singola **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg dose singola **EV**

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 2 g+200 mg dose singola **EV**

ADULTI

Profilassi chirurgica

Pagina 2 di 2

Profilassi antibiotica prima degli interventi chirurgici (Sezione 2 di 2)

Procedura pulita o pulita-contaminata

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Cefazolina 2 g dose singola **EV**

Seconda scelta

WATCH Cefuroxima 1,5 g dose singola **EV**

Procedure urologiche

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Cefazolina 2 g dose singola **EV**

Seconda scelta

ACCESS Gentamicina 5 mg/kg dose singola **EV**

Procedura contaminata

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Cefazolina 2 g dose singola **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg dose singola **EV**

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 2 g+200 mg dose singola **EV**

OPPURE

ACCESS Gentamicina 5 mg/kg dose singola **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 500 mg dose singola **EV**

La gentamicina deve essere somministrata in combinazione con il metronidazolo perché, se somministrata da sola, fornisce una copertura insufficiente dei batteri anaerobi

BAMBINI

Profilassi chirurgica

Pagina 1 di 2

Non viene trattata la profilassi antibiotica prima degli interventi odontoiatrici

Definizione

Prevenzione di complicanze infettive mediante la somministrazione di un agente antibiotico efficace prima dell'esposizione alla contaminazione durante l'intervento

Tipi di procedure chirurgiche:

• **Pulita:** non sono interessate le vie aeree, alimentari, genitali o urinarie

• **Pulita-contaminata:** sono interessate le vie aeree, alimentari, genitali o urinarie in condizioni controllate e senza contaminazioni insolite

• **Contaminata:** interruzione significativa delle tecniche asettiche o fuoriuscita sostanziale dal tratto gastrointestinale

WHO guidelines for the prevention of surgical site infections: https://apps.who.int/iris/handle/10665/277399

Agenti patogeni più probabili

Dipende dal distretto anatomico dell'intervento; spesso batteri appartenenti al microbiota umano

Profilassi antibiotica prima degli interventi chirurgici (Sezione 1 di 2)

Considerazioni cliniche

• La scelta della profilassi antibiotica dipende dal tipo di intervento chirurgico e dal distretto anatomico interessato

• Pazienti colonizzati da batteri Gram negativi multiresistenti: assenza di evidenze di elevata qualità a supporto dell'ampliamento dello spettro della profilassi antibiotica; decisioni solitamente prese caso per caso

• Pazienti colonizzati da MRSA che devono subire un'incisione cutanea: considerare l'aggiunta di vancomicina al regime chirurgico di routine raccomandato

Timing della profilassi antibiotica

120 minuti al massimo prima dell'inizio dell'intervento chirurgico

Dose singola prima dell'intervento chirurgico. Non continuare l'antibiotico dopo l'intervento chirurgico per prevenire le infezioni Considerare una dose aggiuntiva solo per interventi prolungati o in caso di perdite ematiche importanti.

Chirurgia intestinale

Comprende l'appendicectomia, le procedure chirurgiche dell'intestino tenue e colorettali

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Cefazolina 50 mg/kg dose singola **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 7,5 mg/kg dose singola **EV**

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 50 mg/kg del componente amoxicillina dose singola **EV**

BAMBINI

Profilassi chirurgica

Pagina 2 di 2

Profilassi antibiotica prima degli interventi chirurgici (Sezione 2 di 2)

Procedura pulita o pulita-contaminata

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Cefazolina 50 mg/kg dose singola **EV**

Seconda scelta

WATCH Cefuroxima 50 mg/kg dose singola **EV**

Procedure urologiche

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Cefazolina 50 mg/kg dose singola **EV**

Seconda scelta

ACCESS Gentamicina dose singola **EV**
- Neonati: 5 mg/kg
- Bambini: 7,5 mg/kg

Procedura contaminata

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Prima scelta

ACCESS Cefazolina 50 mg/kg dose singola **EV**

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 7,5 mg/kg dose singola **EV**

Seconda scelta

ACCESS Amoxicillina+acido clavulanico 50 mg/kg del componente amoxicillina dose singola **EV**

OPPURE

ACCESS Gentamicina dose singola **EV**
- Neonati: 5 mg/kg
- Bambini: 7,5 mg/kg

IN ASSOCIAZIONE A

ACCESS Metronidazolo 7,5 mg/kg dose singola **EV**

La gentamicina deve essere somministrata in combinazione con il metronidazolo perché, se somministrata da sola, fornisce una copertura insufficiente dei batteri anaerobi

Epidemiologia

La percentuale di infezioni del sito chirurgico varia a seconda del tipo di procedura chirurgica. Ad esempio, nel 2017, in 13 Paesi europei che hanno riportato dati su > 600.000 procedure chirurgiche, la percentuale complessiva di infezioni per 100 interventi variava dallo 0,5% dopo l'intervento di protesi al ginocchio al 10,1% dopo l'intervento al colon. Per la maggior parte delle tipologie di intervento, oltre l'80% dei pazienti ha ricevuto una profilassi antibiotica. L'unica eccezione è stata la colecistectomia, per la quale una percentuale inferiore di pazienti ha ricevuto la profilassi antibiotica: 44% in caso di colecistectomia laparoscopica e 66% in caso di colecistectomia aperta *(377)*.

Un altro studio ha incluso dati raccolti nel 2016 su oltre 12.000 pazienti provenienti da 66 Paesi con diversi indici di sviluppo umano (Human Development Index); il 10,2% dei pazienti proveniva da Paesi con un basso indice di sviluppo umano. Complessivamente, il 12,3% dei pazienti sottoposti a chirurgia gastrointestinale ha sviluppato un'infezione del sito chirurgico entro 30 giorni. Tuttavia, sono state riscontrate differenze statisticamente significative nell'incidenza delle infezioni del sito chirurgico in base agli indici di sviluppo umano. In particolare, l'incidenza delle infezioni del sito chirurgico è stata del 9,4% nei Paesi con un alto indice di sviluppo umano, del 14,0% nei Paesi con un medio indice di sviluppo umano e del 23,2% in quelli con un basso indice di sviluppo umano. I pazienti dei Paesi con un basso indice di sviluppo umano avevano una probabilità 1,6 volte maggiore di sviluppare un'infezione rispetto ai pazienti dei Paesi con un indice di sviluppo umano più elevato *(378)*. Si riscontra variabilità nei tassi di infezione anche dopo il parto cesareo, con tassi di infezione che vanno dal 3% all'11% nei Paesi ad alto reddito rispetto al 3%-24% nei Paesi a basso e medio reddito *(379)*.

Le infezioni del sito chirurgico e la profilassi chirurgica per prevenirle sono una causa frequente di utilizzo di antibiotici negli ospedali. L'indagine globale di prevalenza sull'uso degli antibiotici del 2015 (che riporta i dati di 303 ospedali in 53 Paesi) ha riportato che, nella giornata dell'indagine, l'1,6% dei pazienti ricoverati stava ricevendo antibiotici per un'infezione del sito chirurgico post-operatoria *(291)*. Si noti che il 34,4% dei pazienti adulti ricoverati riceveva almeno un antibiotico nella giornata dell'indagine. Il 17,8% delle prescrizioni totali di antibiotici era destinato alla profilassi chirurgica. L'antibiotico più frequentemente prescritto era la cefazolina, prescritta nel 27,5% dei pazienti sottoposti a profilassi chirurgica. Una profilassi chirurgica prolungata (> 1 giorno) era comune in tutte le regioni, dal 40,6% in Oceania all'86,3% in Europa orientale *(291)*.

Agenti patogeni più probabili

Gli agenti patogeni che causano le infezioni del sito chirurgico variano in base al tipo di procedura chirurgica (Tabella 40.1).

Tabella 40.1 - Agenti patogeni più frequentemente associati alle infezioni del sito chirurgico per distretto anatomico della procedura

Tipo di procedura	Agenti patogeni più frequentemente associati alle infezioni del sito chirurgico
Procedure cardiache	*Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi
Procedure di inserimento di dispositivi cardiaci (ad es. impianto di pacemaker)	*Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi
Procedure toraciche non cardiache (ad es. resezione polmonare)	*Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi *Haemophilus influenzae* *Enterobacter cloacae* *Klebsiella pneumoniae* *Acinetobacter* spp. *Pseudomonas aeruginosa* *Moraxella catarrhalis*
Procedure gastroduodenali	*Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi

	Enterococcus spp. *Enterobacterales* Anaerobi (*Bacteroides* spp.)
Procedure delle vie biliari	*Enterobacterales* Anaerobi *Enterococcus* spp. *Streptococcus* spp. *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi
Appendicectomia	*Escherichia coli* Anaerobi (*Bacteroides fragilis*)
Procedure sull'intestino tenue	*Enterobacterales* Anaerobi *Enterococcus* spp. *Streptococcus* spp. *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi
Procedure di riparazione dell'ernia	*Enterococcus* spp. *Streptococcus* spp. *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi
Procedure colorettali	*Escherichia coli* Anaerobi (*Bacteroides fragilis*)
Procedure su testa e collo	*Streptococcus* spp. *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi *Enterobacterales* Anaerobi (dal microbiota orale)
Procedure neurochirurgiche	*Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi Batteri Gram-negativi
Procedure ginecologiche	*Streptococcus agalactiae* (streptococco di gruppo B) *Staphylococcus aureus* *Enterococcus* spp. Anaerobi
Procedure oftalmiche	*Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi
Procedure ortopediche	*Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi
Procedure urologiche	*Enterobacterales* (principalmente *Escherichia coli*) *Enterococcus* spp.
Procedure vascolari	*Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi

Nota: questo elenco, basato su dati provenienti da contesti ad alto reddito, intende fornire una panoramica generale *(380)*. La distribuzione degli agenti patogeni più frequentemente associati alle infezioni del sito chirurgico può essere diversa in altri contesti.

Profilassi antibiotica

La scelta dell'antibiotico deve basarsi sul tipo di procedura chirurgica, poiché non tutte le procedure sono associate allo stesso rischio di sviluppare un'infezione (Tabella 40.2).

In via generale, la profilassi antibiotica prima di un intervento chirurgico, dove gli agenti patogeni causali più probabili sono i batteri Gram-positivi, consiste in cefalosporine di prima o seconda generazione per via endovenosa - cefazolina o, come seconda scelta alternativa, cefuroxima. Questi interventi comprendono procedure pulite come la chirurgia cardiaca e vascolare, ma anche procedure che comportano il posizionamento di una protesi o di un impianto.

Nel caso in cui altri agenti patogeni (ad esempio, anaerobi) possano causare infezioni (ad esempio, nelle procedure addominali), la profilassi antibiotica deve essere adattata di conseguenza. In tali casi, una soluzione appropriata sarebbe la cefazolina in combinazione con il metronidazolo.

Nei pazienti con colonizzazione nota da MRSA che devono subire un'incisione cutanea, può essere giustificata la profilassi con vancomicina (in aggiunta alla profilassi antibiotica raccomandata di routine). Tale raccomandazione è dovuta al fatto che la vancomicina da sola è meno efficace della cefazolina (l'antibiotico raccomandato come profilassi nella maggior parte degli interventi chirurgici) contro lo *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina nonchè perché la vancomicina non ha alcuna attività contro i batteri Gram-negativi. Va notato che nei pazienti colonizzati da MRSA possono essere utili misure preventive specifiche per la procedura, diverse dalla profilassi antibiotica (ad esempio, decolonizzazione nasale con pomata di mupirocina, antisepsi cutanea), che non sono trattate in modo specifico nel presente capitolo. Per informazioni su tali misure preventive, consultare le linee guida dell'OMS per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico *(280)*.

Nel contesto di pazienti con colonizzazione nota da batteri Gram-negativi multiresistenti (ad esempio, batteri che producono ESBL o carbapenemasi), le linee guida dell'OMS hanno riconosciuto la mancanza di evidenze di qualità elevata per esprimere raccomandazioni sulla possibilità di aggiungere altri antibiotici alla profilassi per coprire questi agenti patogeni *(280)*. Tra i fattori che possono aiutare a prendere una decisione caso per caso rientrano la vicinanza del probabile serbatoio di questi batteri al sito operatorio e le caratteristiche del paziente.

Tabella 40.2 - Profilassi antibiotica prima di interventi chirurgici (tutti in dose singola)

Tipo di procedura	Prima scelta	Seconda scelta
Procedura pulita[a]	**Cefazolina** (EV): • Bambini: 50 mg/kg • Adulti: 2 g[b]	**Cefuroxima** (EV): • Bambini: 50 mg/kg • Adulti: 1,5 g
Procedura contaminata pulita[c] (eccetto chirurgia intestinale e procedure urologiche)	**Cefazolina** (EV): • Bambini: 50 mg/kg • Adulti: 2 g[b]	**Cefuroxima** (EV): • Bambini: 50 mg/kg • Adulti: 1,5 g
Procedura contaminata[d]	**Cefazolina** (EV): • Bambini: 50 mg/kg • Adulti: 2 g[b] **E** **Metronidazolo** (EV): • Bambini: 7,5 mg/kg • Adulti: 500 mg	**Amoxicillina+acido clavulanico** (EV): • Bambini: 50 mg/kg del componente amoxicillina • Adulti: 2 g + 200 mg **OPPURE** **Gentamicina**[e] (EV): • Neonati: 5 mg/kg • Bambini: 7,5 mg/kg • Adulti: 5 mg/kg **E** **Metronidazolo** (EV): • Bambini: 7,5 mg/kg • Adulti: 500 mg
Chirurgia intestinale[f]	**Cefazolina** (EV): • Bambini: 50 mg/kg • Adulti: 2 g[b] **E** **Metronidazolo** (EV): • Bambini: 7,5 mg/kg • Adulti: 500 mg	**Amoxicillina+acido clavulanico** (EV): • Bambini: 50 mg/kg del componente amoxicillina • Adulti: 2 g + 200 mg
Procedure urologiche	**Cefazolina** (EV): • Bambini: 50 mg/kg • Adulti: 2 g[b]	**Gentamicina** (EV): • Neonati: 5 mg/kg • Bambini: 7,5 mg/kg • Adulti: 5 mg/kg

EV: per via endovenosa.

Nota: Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] Interventi chirurgici che non coinvolgono le vie aeree, alimentari, genitali o urinarie.
[b] Nei pazienti obesi (> 120 kg) possono essere necessarie dosi più elevate di cefazolina (ad es. 3 g).
[c] Le procedure chirurgiche che coinvolgono le vie aeree, alimentari, genitali o urinarie in condizioni controllate e senza contaminazioni insolite. Le operazioni che interessano le vie biliari, l'appendice, la vagina e l'oro-faringe rientrano in questa categoria.
[d] Interventi che presentano un'interruzione importante (significativa) delle tecniche asettiche (ad esempio, massaggio a cuore aperto) o una fuoriuscita sostanziale dal tratto gastrointestinale.
[e] Nelle procedure chirurgiche contaminate, la gentamicina deve essere somministrata in combinazione con il metronidazolo e non come opzione a sé stante perché, se somministrata da sola, fornisce una copertura insufficiente dei batteri anaerobi. In base alla disponibilità locale, al posto della gentamicina si potrebbe usare l'amikacina.
[f] La chirurgia intestinale comprende l'appendicectomia, le procedure chirurgiche dell'intestino tenue e colorettali.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

Timing della profilassi antibiotica preoperatoria

Secondo le succitate linee guida dell'OMS, l'antibiotico deve essere somministrato non più di 120 minuti prima dell'incisione *(280)*.

Durata della profilassi antibiotica

La profilassi antibiotica non deve essere continuata dopo l'intervento chirurgico allo scopo di prevenire le infezioni del sito chirurgico, anche in presenza di un drenaggio della ferita chirurgica *(280)*. Infatti, nella maggior parte dei casi, una dose di antibiotico usato in profilassi è sufficiente a coprire l'intero periodo di potenziale contaminazione (ossia a partire dal momento dell'incisione fino alla chiusura definitiva della ferita) e la prosecuzione della profilassi non presenta benefici aggiuntivi nel ridurre l'incidenza delle infezioni del sito chirurgico rispetto alla sua interruzione *(381)*. Allo stesso tempo, limitare la durata a una singola dose riduce il rischio di selezionare batteri resistenti nel microbiota del paziente e il rischio di sviluppare infezioni da *Clostridioides difficile.*

Solo in alcuni casi può essere necessaria un'ulteriore dose di antibiotico, come nel caso di interventi chirurgici prolungati (che superano circa due volte l'emivita dell'antibiotico) o in caso di importanti perdite di sangue *(380)*. Qualora sia necessaria un'altra dose, occorre considerare l'emivita dell'antibiotico, ad esempio somministrando una seconda dose di cefazolina 4 ore dopo la dose iniziale preoperatoria in caso di interventi chirurgici prolungati (Tabella 40.3).

Tabella 40.3 - Emivita degli antibiotici raccomandati per la profilassi chirurgica nella EML dell'OMS *(8)*

Antibiotico	Emivita[a] (ore)
Amoxicillina+acido clavulanico	1-2
Cefazolina	1,2-2,2
Cefuroxima	1-2
Gentamicina	2-3
Metronidazolo	6-8

EML: Elenco dei medicinali essenziali.
[a] Negli adulti con funzione renale normale.

pagina bianca per esigenze tipografiche

Parte 3
Antibiotici di riserva

pagina bianca per esigenze tipografiche

41. Panoramica

Messaggi chiave

- Gli antibiotici di riserva sono antibiotici che mantengono la loro attività contro alcuni dei batteri multiresistenti elencati nella lista degli agenti patogeni prioritari dell'OMS.
- Ogni Paese deve considerare di sviluppare metodi formali per monitorare e controllare l'uso degli antibiotici di riserva.
- La classificazione AWaRe e l'elenco degli antibiotici Reserve vengono aggiornati ogni 2 anni dall'EML sulla base della disponibilità di nuovi antibiotici, di nuovi dati su efficacia sperimentale, efficacia reale e sicurezza, degli aggiornamenti dell'elenco degli agenti patogeni prioritari dell'OMS e dell'evoluzione dell'epidemiologia.
- L'elenco degli antibiotici di riserva dell'EML è del tutto coerente con l'elenco dell'OMS degli antimicrobici di importanza critica e con l'analisi dell'OMS della pipeline clinica antibatterica.

Ulteriori risorse dell'OMS *(controllare regolarmente gli aggiornamenti)*

- WHO antibiotic characterization® Aware portal *(11)*.
- WHO AWaRe classification of antibiotics, 2021 *(10)*.

Il gruppo di antibiotici di riserva comprende gli antibiotici che hanno ancora rilevanti livelli di attività contro alcuni dei batteri multiresistenti elencati nella lista degli agenti patogeni prioritari dell'OMS, compresi i batteri che sono resistenti alla maggior parte o a tutti gli antibiotici dell'EML nei gruppi Access e Watch (Tabella 41.1)

Inoltre, tutti gli antibiotici di riserva sono classificati come ad alta o altissima priorità nell'elenco OMS degli antimicrobici di importanza critica per la medicina umana *(382)*. Questo elenco è destinato alle autorità di sanità pubblica e veterinaria, che devono garantire che gli antibiotici di importanza critica per l'uomo siano usati in modo ragionevole anche in medicina veterinaria. L'uso di antibiotici di riserva negli animali deve essere evitato per quanto possibile.

Gli antibiotici di riserva possono essere antibiotici più vecchi con brevetto scaduto che sono stati reintrodotti nella pratica clinica (ad esempio polimixina B, colistina, fosfomicina) o nuovi antibiotici che sono stati autorizzati recentemente per il trattamento di batteri multiresistenti. È importante notare che nella EML non sono stati inclusi tutti gli antibiotici che hanno un'attività contro i ceppi di batteri multiresistenti *(8)*. Tra il 2017 e il 2021, l'elenco degli antibiotici di riserva è stato aggiornato, vedendo l'eliminazione o l'aggiunta di alcuni antibiotici. Solo gli antibiotici elencati nella EML e nella EMLc sono considerati essenziali per tutti i sistemi sanitari.

È necessario aggiornare continuamente l'EML man mano che si rendono disponibili nuove evidenze sugli antibiotici presenti nell'elenco o che vengono introdotti nuovi antibiotici. L'elenco degli antibiotici di riserva nell'EML 2021 è pienamente coerente con l'analisi dell'OMS sulla pipeline clinica antibatterica *(383)*, che considera il modo in cui i farmaci antibatterici in fase di sviluppo rispondono all'elenco degli agenti patogeni prioritari dell'OMS. In linea di massima, un antibiotico in fase di sviluppo procederà attraverso la pipeline e, dopo l'autorizzazione, sarà preso in considerazione per l'inserimento nell'EML come antibiotico di riserva.

Il principio fondamentale per l'inserimento di un antibiotico nella EML come antibiotico di riserva è l'evidenza della sua utilità nel trattamento efficace di un'infezione clinica grave per la quale le opzioni terapeutiche attualmente disponibili sono molto limitate, a indicazione di un chiaro bisogno di salute pubblica globale non soddisfatto. Altre considerazioni importanti sono la chiara evidenza che l'antibiotico abbia le seguenti caratteristiche: migliore efficacia, sicurezza e *durability* (bassa probabilità di selezione della resistenza durante il trattamento) rispetto a farmaci analoghi; basso impatto sul microbioma; semplicità di somministrazione. È quindi probabile che esista una varietà di antibiotici di riserva che coprono diverse infezioni cliniche gravi. Tali antibiotici potrebbero comprendere, ad esempio, antibiotici sistemici mirati a particolari fenotipi multiresistenti (ad esempio organismi resistenti ai carbapenemi) o mirati a agenti patogeni importanti (ad esempio *Pseudomonas* spp. o *Acinetobacter* spp.). Allo stesso

modo, sussiste un'importante necessità clinica insoddisfatta di farmaci orali attivi che possano essere utilizzati come trattamento mirato di agenti patogeni multiresistenti ai farmaci (ad esempio *Klebsiella* spp.). Questa attenzione alla salute pubblica sottolinea l'importanza che gli antibiotici di riserva abbiano un'attività fenotipica e genotipica rilevante a livello globale. Ad esempio, gli antibiotici di riserva attivi contro gli agenti patogeni resistenti ai carbapenemi devono possibilmente essere attivi anche contro i tipi genetici più comuni identificati nei Paesi a basso e medio reddito, ad esempio le metallo-beta-lattamasi.

Gli antibiotici di riserva sono considerati, per così dire, antibiotici di ultima istanza che sono ancora efficaci per il trattamento di specifiche popolazioni di pazienti. Esiste un complesso equilibrio tra l'uso efficace degli antibiotici di riserva nei pazienti malati, laddove necessario, e il loro uso eccessivo, che può potenzialmente portare a un rapido declino della loro efficacia. La maggior parte degli antibiotici di riserva sono utilizzati per via endovenosa e in ambiente ospedaliero. L'uso degli antibiotici di riserva è più diffuso nei Paesi ad alto reddito che in quelli a basso e medio reddito: ciò solleva evidenti questioni di equità nell'accesso agli antibiotici di riserva, che sono generalmente più costosi degli antibiotici del gruppo Access o Watch.

Pertanto, tali antibiotici devono essere disponibili per le cure cliniche ove necessario, ma devono essere utilizzati solo in determinate situazioni in cui è probabile che il loro uso produca evidenti benefici clinici. Gli antibiotici di riserva sono preferibilmente utilizzati per un trattamento **mirato** dopo che sia stata confermata la presenza di batteri multiresistenti, ad esempio dopo l'identificazione in laboratorio dell'agente patogeno da un'emocoltura e un test di sensibilità che dimostri un'ampia multiresistenza ai farmaci ma anche la sensibilità a un antibiotico di riserva. Tuttavia, in molti contesti spesso non sono disponibili dati di coltura rapida e di sensibilità di alta qualità e l'identificazione di un agente patogeno può non essere fattibile anche avendo accesso a tecniche microbiologiche all'avanguardia. L'AWaRe book si concentra sul trattamento empirico quando i risultati dei test diagnostici, comprese le colture microbiologiche, non sono disponibili. Gli antibiotici di riserva possono essere presi in considerazione per la terapia empirica in casi molto limitati in cui si ha un forte sospetto di un agente patogeno multiresistente come causa dell'infezione sulla base dell'infezione clinica, della microbiologia locale, del trattamento precedente o della colonizzazione nota con un agente patogeno multiresistente.

Gli antibiotici di riserva non sono elencati come opzioni di prima o seconda scelta per alcuna delle infezioni incluse nell'AWaRe book. Tuttavia, per favorire un uso appropriato degli antibiotici di riserva, è stato aggiunto un commento sul loro potenziale ruolo nella terapia empirica nei capitoli specifici in cui è più probabile che vengano utilizzati, ad esempio per infezioni gravi contratte in ospedale o infezioni gravi in pazienti che hanno ricevuto più trattamenti antibiotici nel recente passato. I rischi e i benefici del trattamento devono essere considerati attentamente nelle popolazioni di pazienti ad alto rischio con infezioni multiresistenti che hanno un'elevata mortalità. Alcuni antibiotici della lista di riserva presentano una notevole tossicità, ma possono comunque essere utilizzati per il trattamento se non esistono altre opzioni terapeutiche, o ne esistono poche, e il rischio di morte o di sequele permanenti dovute all'infezione è elevato. Garantire l'uso ottimale degli antibiotici di riserva è complesso e difficile sia a livello di paziente che di Paese; tuttavia, il controllo dell'uso degli antibiotici di riserva è fondamentale per mantenere la loro efficacia futura. A titolo esemplificativo, in Sudafrica l'uso della colistina è autorizzato solo se vengono soddisfatti criteri specifici e con l'approvazione del Medicines Control Council, come previsto dalla sezione 21 del *Medicines and Related Substances Act 101* del 1965 *(384)*.

La necessità di una *stewardship* oculata degli antibiotici di riserva e ciò che i Paesi dovrebbero fare per contribuire in tal senso sono oggetto del Box 41.1.

Box 41.1 - Stewardship degli antibiotici di riserva

- Preservare l'efficacia degli antibiotici di riserva (ossia prevenire lo sviluppo futuro della resistenza a questi antibiotici) è fondamentale per mantenere la loro longevità nell'uso clinico.
- Pertanto, occorre fare tutto il possibile per garantire un uso attento degli antibiotici di riserva nell'ambito delle strategie di *stewardship* locali e nazionali, che dovrebbero comprendere il monitoraggio e la segnalazione di routine del loro uso a livello locale e/o nazionale.
- I Paesi devono considerare di elaborare linee guida formali sull'uso degli antibiotici di riserva e il loro controllo a livello nazionale e locale, anche attraverso la regolamentazione dei farmaci.

I prescrittori devono essere a conoscenza della limitata disponibilità di dati sull'efficacia clinica della maggior parte degli antibiotici di riserva nel trattamento delle infezioni multiresistenti ai farmaci. L'approvazione regolamentare è conseguita solitamente attraverso studi di non inferiorità (di solito studi su IVU e/o infezioni intra-addominali complicate) contenenti pochi pazienti ad alto rischio con infezioni multiresistenti. Le popolazioni di pazienti vulnerabili a particolare rischio di infezione da agenti patogeni multiresistenti, come i giovanissimi, gli anziani e gli individui immunocompromessi, sono spesso sottorappresentate in questi studi. Pertanto, l'efficacia di queste nuove molecole su isolati multiresistenti si basa spesso su dati in vitro o su case report e studi osservazionali retrospettivi con un elevato rischio intrinseco di *bias*. Inoltre, il reclutamento di pazienti con agenti patogeni resistenti ai carbapenemi in studi con focus sugli agenti patogeni o su una popolazione limitata è stato difficile, portando a stime di efficacia clinica basate su studi di piccole dimensioni. Si rendono urgentemente necessari studi comparativi strategici focalizzati sulla salute pubblica (piuttosto che sulla regolamentazione) per le infezioni multiresistenti, che confrontino direttamente più agenti in popolazioni ad alto rischio per quanto riguarda l'efficacia clinica, la tossicità, la resistenza e gli effetti economici sulla salute, al fine di informare le gravi priorità di salute pubblica non soddisfatte in questo settore critico.

L'attività attesa degli antibiotici di riserva contro i batteri produttori di beta-lattamasi è riportata nella Tabella 41.1.

Tabella 41.1 - Attività attesa degli antibiotici di riserva contro i batteri resistenti alle cefalosporine e ai carbapenemi di terza generazione in base al tipo di beta-lattamasi prodotta

Tipi di beta-lattamasi	**ESBL[a]**	**KPC[b]**	**NDM, VIM, IMP[b]**	**AmpC**	**OXA-48[b]**	**Non-fermentanti[c]**
Classe di Ambler[d]	**A[e]**	**A[e]**	**B** (MBL)	**C[e]**	**D[e]**	NA
Cefiderocol	**+**	**+**	**+**	**+**	**+**	**+[f]**
Ceftazidima+ avibactam	**+**	**+**	**–**	**+**	**+**	**–** *Acinetobacter baumannii*
						+ *Pseudomonas aeruginosa*
Fosfomicina (EV) (considerare l'utilizzo solo in terapia di combinazione)	**+**	**+/–**	**+/–**	**+**	**+/–**	**–** *Acinetobacter baumannii*
						+/- *Pseudomonas aeruginosa*
Meropenem+vaborbactam	**+**	**+**	**–**	**+**	**–**	**+/–**
Plazomicina	**+**	**+**	**+/–**	**+**	**+**	**–**
Polimixina B e colistina	**+**	**+**	**+**	**+**	**+**	**+**

AmpC: ampicillinase C; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IMP: imipenemase; EV: per via endovenosa; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL: metallo-beta-lattamasi; NA: non applicabile; NDM: New Delhi metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48; VIM: *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi.
Attività attesa: + attivo; +/– possibilmente attivo; – non attivo o attivo in modo insufficiente.
[a] ESBL sono un gruppo di beta-lattamasi diversi che conferiscono resistenza alla maggior parte degli antibiotici betalattamici (con l'importante eccezione dei carbapenemi).
[b] Carbapenemasi.
[c] I non fermentanti sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa.* Si noti che, nell'utilizzare la presente tabella, occorre sempre considerare che, anche quando viene riportata l'attività di un determinato antibiotico di riserva contro i non fermentanti resistenti ai carbapenemi, tale attività dipende

in ultima analisi dal tipo di carbapenemasi prodotta e dal meccanismo di resistenza. Alcuni studi in vitro hanno mostrato un'attività della plazomicina contro *Pseudomonas aeruginosa* simile a amikacina (426).

[d] La classificazione Ambler delle beta-lattamasi è la più utilizzata. Secondo questa classificazione, le beta-lattamasi sono suddivise in quattro classi (A, B, C e D) in base alle somiglianze nella loro sequenza aminoacidica.

[e] Le Ambler di classe A, C e D sono serina beta-lattamasi.

[f] È stata riportata una mortalità più elevata in caso di infezioni da *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi.

42. Cefiderocol

Messaggi chiave

- L'uso principale di cefiderocol è il trattamento delle infezioni causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi che producono metallo-beta-lattamasi (MBL).
- Le evidenze sull'uso del cefiderocol nei bambini sono molto limitate.
- È necessaria cautela nell'utilizzo del cefiderocol per le infezioni da *Acinetobacter baumannii*, poiché in una sperimentazione clinica è stato riportato un tasso di mortalità più elevato rispetto alla migliore terapia alternativa disponibile.

Il cefiderocol è la prima cefalosporina siderofora disponibile a livello clinico. I composti sideroforo-antibiotico sono in grado di legare il ferro libero extracellulare e di utilizzare i trasportatori di ferro per attraversare le membrane cellulari batteriche (nel caso del cefiderocol la membrana esterna dei batteri Gram-negativi aerobi), con conseguente accumulo attivo dell'antibiotico nel sito d'azione. Inoltre, il cefiderocolo può anche entrare nella cellula batterica diffondendosi passivamente attraverso i canali delle porine, come altri beta-lattamici.

Il Cefiderocol è stato autorizzato per il trattamento di IVU complicate, polmonite batterica nosocomiale e polmonite batterica associata a ventilatore in pazienti di età pari o superiore a 18 anni. Le sue indicazioni comprendono infezioni gravi causate da alcuni ceppi di *Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi, a seconda del tipo di carbapenemasi prodotta e del meccanismo di resistenza, in pazienti con opzioni terapeutiche limitate.

L'uso principale del cefiderocol è il trattamento delle infezioni causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi che producono metallo-beta-lattamasi per le quali le opzioni terapeutiche alternative sono molto limitate (al momento della pubblicazione dell'AWaRe book).

Particolare cautela è necessaria nei pazienti con infezioni da *Acinetobacter baumannii* a causa di dati preoccupanti emersi da una sperimentazione clinica randomizzata che ha riportato una mortalità più elevata con il cefiderocol in questa popolazione di pazienti *(385,386)*.

Le sue indicazioni attuali nell'EML e EMLc (8, 9) comprendono le infezioni causate da alcuni ceppi *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi, a seconda del tipo di carbapenemasi prodotta e del meccanismo di resistenza.

Somministrazione

Il cefiderocol è attualmente disponibile come polvere per infusione endovenosa (1 g/flaconcino). Viene somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 3 ore.

Meccanismo d'azione

Il cefiderocol agisce inibendo gli enzimi batterici responsabili della sintesi della parete cellulare, principalmente le proteine leganti la penicillina, portando alla lisi e alla morte delle cellule.

RESERVE

Cefiderocol

Farmacologia

- Cefalosporina siderofora
- **Meccanismo d'azione:** Inibizione degli enzimi batterici responsabili della sintesi della parete cellulare

Indicazioni per l'uso

Trattamento mirato

- Infezioni gravi causate da Enterobacterales e/o *P. aeruginosa* resistenti ai carpabenemi confermati in laboratorio (in particolare infezioni causate da agenti patogeni che producono MBL)
  - Cautela necessaria con le infezioni da *A. baumannii* a causa della mortalità più elevata rispetto alla migliore terapia alternativa disponibile descritta in uno studio clinico (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058795/)

Uso empirico

- Solo in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati (es. sepsi/shock settico):
  - che non hanno risposto ai carbapenemi se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da un agente patogeno resistente ai carbapenemi (specialmente in ambienti con un'alta prevalenza di agenti patogeni che producono MBL)
  - che sono stati trattati in precedenza per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili a cefiderocol
  - con colonizzazione nota da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili al cefiderocol

Considerazioni importanti

- Efficacia dimostrata in sperimentazioni cliniche per uso empirico per IVU complicate, VAP/HAP, BSI e sepsi negli adulti
- Scarsa evidenza per altre infezioni e uso nei bambini

Formulazioni

- Polvere per infusione endovenosa: 1 g/flaconcino

Spettro di attività

- **Attivo contro:**
  - Batteri aerobi Gram-negativi compresi diversi Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii resistenti ai carbapenemi
    - Carbapenemasi: KPC, OXA-48 e metallo-beta-lattamasi (MBL)
    - Beta-lattamasi ESBL e AmpC
- **Non attivo contro:**
  - Batteri Gram-positivi e anaerobi
- **Resistenza emersa a Cefiderocol in Enterobacterales, *A. baumanii* e *P. aeruginosa*:**
  - La proporzione di isolati resistenti al cefiderocol è bassa ma i dati sono molto limitati

Tossicità

Ben tollerato con effetti collaterali simili ad altri beta-lattamici (principalmente gastrointestinali)

Dose

Durata del trattamento antibiotico

- La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e dovrebbe essere la più breve possibile
- In genere **7-14 giorni**

Adulti

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale; necessario aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale

RESERVE Cefiderocol 2 g q8h **EV**

Bambini o Neonati

Nessun dato per bambini o neonati

Spettro di attività

Il cefiderocol è attivo solo contro i batteri Gram-negativi aerobi (Tabella 42.1). In particolare, è attivo contro molti isolati clinici di *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi. Il cefiderocol non ha alcuna attività, o ha un'attività limitata, contro i batteri Gram-positivi e gli anaerobi.

In vitro, il cefiderocol non viene degradato dalle ESBL e da alcuni tipi di carbapenemasi, in particolare le carbapenemasi di *Klebsiella pneumoniae*, la beta-lattamasi oxacillinasi-48 (OXA-48) e le metallo-beta-lattamasi come la New Delhi, la *Verona integron-encoded* o imipenemasi.

Si noti che il cefiderocolo è uno dei pochi antibiotici di riserva per il quale è documentata l'attività contro le metallo-beta-lattamasi. Altri antibiotici di questo tipo sono la colistina/polimixina B, la fosfomicina e l'aztreonam in combinazione con l'avibactam, sotto forma di ceftazidima+avibactam.

Tabella 42.1 - Attività attesa di cefiderocol contro i batteri resistenti alle cefalosporine e ai carbapenemi di terza generazione in base al tipo di beta-lattamasi prodotta

Tipi di beta-lattamasi	ESBL[a]	KPC[b]	NDM, VIM, IMP[b]	AmpC	OXA-48[b]	Non-fermentanti[c]
Classe di Ambler[d]	**A[e]**	**A[e]**	**B** (MBL)	**C[e]**	**D[e]**	NA
Attività attesa di cefiderocol	**+**	**+**	**+**	**+**	**+**	**+[f]**

AmpC: ampicillinase C; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IMP: imipenemase; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; NA: non applicabile; NDM: New Delhi metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48; VIM: *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi.
Attività attesa: + attivo.
[a] ESBL sono un gruppo di beta-lattamasi diversi.
[b] Carbapenemasi.
[c] I non fermentanti sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa.* Nell'utilizzare la presente tabella, occorre sempre considerare che, anche quando viene riportata l'attività di un determinato antibiotico di riserva contro i non fermentanti resistenti ai carbapenemi, tale attività dipende in ultima analisi dal tipo di carbapenemasi prodotta e dal meccanismo di resistenza.
[d] La classificazione Ambler delle beta-lattamasi è la più utilizzata. Secondo questa classificazione, le beta-lattamasi sono suddivise in quattro classi (A, B, C e D) in base alle somiglianze nella loro sequenza aminoacidica.
[e] Le Ambler di classe A, C e D sono serina beta-lattamasi.
[f] È stata documentata una mortalità più elevata in caso di infezioni da *Acinetobacter baumannii* resistenti ai carbapenemi.

Efficacia clinica

Al momento della pubblicazione dell'AWaRe book, l'efficacia e la sicurezza di cefiderocol negli adulti era stata valutata da tre sperimentazioni cliniche randomizzate *(385, 387, 388)*. I risultati di questi studi forniscono l'evidenza che il cefiderocol non è inferiore ai carbapenemi per il trattamento delle infezioni causate da batteri Gram-negativi (non specificamente multiresistenti), in particolare per le IVU complicate, la polmonite nosocomiale (HAP), compresa la polmonite da ventilazione assistita (VAP) e le infezioni ematiche o la sepsi.

Una sperimentazione clinica, che ha arruolato 150 pazienti con infezione confermata da Gram-negativi resistenti ai carbapenemi e ha confrontato il cefiderocol con la migliore terapia disponibile, ha documentato una mortalità più elevata nel gruppo del cefiderocol, che sembrava essere legata a un esito peggiore nel sottogruppo di pazienti con infezioni da *Acinetobacter baumannii (385)*. La mortalità al giorno 28 è stata del 24,8% (25/101) nel gruppo cefiderocol contro il 18,4% (9/49) nel gruppo con la migliore terapia disponibile (differenza 6,4%, intervallo di confidenza (IC) 95%: da -8,6% a 19,2%). La differenza statisticamente significativa persisteva al 49° giorno: 34/101 (33,7%) nel gruppo cefiderocol contro 10/49 (20,4%) nel gruppo della migliore terapia disponibile (differenza 13,3%, 95% IC: da -2,5% a 26,9%).

Una possibile spiegazione fornita dagli autori per questa differenza è che, nonostante la randomizzazione, al momento della randomizzazione era presente un rischio di mortalità più elevato nel gruppo cefiderocol; ad esempio, un maggior numero di pazienti si trovava nell'unità di terapia intensiva o aveva subito uno shock nel mese precedente la randomizzazione. L'aumento della mortalità rimane comunque una preoccupazione importante in questa popolazione di pazienti e richiede ulteriori indagini negli studi clinici.

Sebbene in queste sperimentazioni sia stato incluso un numero molto ridotto di pazienti con *Enterobacterales* produttori di metallo-beta-lattamasi, gli esiti in questo gruppo di pazienti sono stati favorevoli.

Al momento della pubblicazione dell'AWaRe book, il cefiderocol è in fase di valutazione in studi di fase II (ossia studi che valutano la sicurezza e l'efficacia in piccoli gruppi di pazienti) nei bambini e mancano evidenze sulla sua efficacia e sicurezza in ambito pediatrico.

Tossicità

Il cefiderocol ha un buon profilo di sicurezza, simile a quello di altri beta-lattamici, ed è ben tollerato. Nelle sperimentazioni cliniche, gli effetti collaterali sono stati descritti in proporzioni simili a quelli sperimentati dai pazienti nei gruppi di controllo. Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono quelli gastrointestinali (ad esempio, diarrea).

Dose

Il cefiderocol richiede un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale (Tabella 42.2). La funzione renale deve essere attentamente monitorata e le dosi devono essere adattate di conseguenza. L'aggiustamento della dose non è trattato nell'AWaRe book. Per ulteriori informazioni, consultare il capitolo sul dosaggio.

Tabella 42.2 - Dosi consigliate di Cefiderocol

Dose negli adulti	Dose nei bambini	Dose nei neonati
2 g ogni 8 ore	Non ci sono dati per bambini o neonati	Non ci sono dati per bambini o neonati

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

Indicazioni per l'uso come antibiotico di riserva

Trattamento mirato

Il cefiderocol potrebbe essere considerato un'opzione di ultima istanza per il trattamento mirato di infezioni invasive gravi (es. emocoltura positiva) causate da *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio, in particolare se la resistenza è causata da metallo-beta-lattamasi. L'uso di cefiderocol deve essere limitato alle situazioni in cui non sono disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate. Dato l'aumento della mortalità osservato nella sperimentazione clinica summenzionata *(385)*, il cefiderocol deve essere usato con cautela nei pazienti con infezione da *Acinetobacter baumannii*.

Per preservarne l'efficacia (ossia per prevenire lo sviluppo di resistenza), il cefiderocol non deve essere utilizzato per trattare infezioni causate da isolati che producono solo ESBL quando esistono altre opzioni disponibili.

Trattamento empirico

Il Cefiderocol potrebbe essere preso in considerazione per l'uso empirico eccezionalmente in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati con infezioni invasive (ad es. pazienti con sepsi/shock settico), compresi i pazienti di seguito indicati.

- Pazienti che non hanno risposto ai carbapenemi se: (i) sono state escluse prima altre cause di fallimento del trattamento e (ii) c'è un forte sospetto che l'infezione sia causata da batteri resistenti ai carbapenemi, soprattutto in contesti con un'alta prevalenza di *Enterobacterales* produttori di metallo-beta-lattamasi. Tuttavia, se il paziente non migliora, il fallimento dell'antibiotico non è l'unica possibile causa da considerare. Tra le possibili altre cause rientrano: diagnosi alternative; sviluppo di complicanze (ad esempio un ascesso); controllo inadeguato della fonte di infezione; dose subottimale di antibiotico; o impossibilità per l'antibiotico di raggiungere una concentrazione adeguata nel sito di infezione. È sempre importante considerare queste possibili cause del mancato miglioramento di un paziente prima di cambiare antibiotico, o di aggiungerne di nuovi.
- Pazienti precedentemente trattati per infezioni causate da batteri resistenti ai carbapenemi e sensibili solo al cefiderocol.
- Pazienti con colonizzazione nota da batteri resistenti ai carbapenemi, risultati sensibili solo al cefiderocol.

Per aiutare i prescrittori a identificare gli scenari clinici in cui l'uso empirico degli antibiotici di riserva potrebbe essere eccezionalmente preso in considerazione, nei capitoli pertinenti dell'AWaRe book vengono forniti suggerimenti per alcune infezioni - solo per le infezioni in cui l'uso empirico potrebbe essere potenzialmente appropriato caso per caso.

Resistenza emersa in *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*

La maggior parte dei batteri Gram-negativi è sensibile al cefiderocol. Tuttavia, al momento della pubblicazione dell'AWaRe book, erano disponibili pochi dati sulla resistenza. La maggior parte delle evidenze proviene da due studi di sorveglianza di laboratorio che hanno testato l'attività in vitro del cefiderocol in oltre 30.000 isolati Gram-negativi aerobi (anni 2014–2017) e hanno dimostrato che il cefiderocol è efficace a basse concentrazioni minime inibitorie per oltre il 99% degli isolati *(389,390)*. Negli studi è emerso un aumento delle concentrazioni minime inibitorie di cefiderocol durante il trattamento in una piccola percentuale di pazienti.

I dati sulla resistenza al cefiderocol non sono attualmente riportati dal GLASS.

Durata

La durata del trattamento varia a seconda delle indicazioni e deve essere la più breve possibile, di solito tra i 7 e i 14 giorni.

43. Ceftazidima+avibactam

Messaggi chiave

- Ceftazidima+avibactam è attivo contro molti *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi, ma non contro i ceppi che producono metallo-beta-lattamasi.
- Quando viene utilizzato per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate, deve essere somministrato con metronidazolo a causa dell'attività non costante contro gli anaerobi.

Ceftazidima+avibactam è una combinazione di una cefalosporina di terza generazione (ceftazidima) in uso clinico dagli anni '80 e di un nuovo inibitore delle beta-lattamasi non beta-lattamico (avibactam). Le sue indicazioni attuali nell'EML e nell'EMLc *(8,9)* comprendono infezioni causate da alcuni ceppi di *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi, a seconda del tipo di carbapenemasi prodotta e del meccanismo di resistenza. La sua attività contro *Acinetobacter baumannii* è limitata.

Somministrazione

Ceftazidima+avibactam è attualmente disponibile come polvere per infusione endovenosa (2 g + 0,5 g in flaconcino). Viene somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 2 ore.

Meccanismo d'azione

Ceftazidima agisce inibendo gli enzimi batterici responsabili della sintesi della parete cellulare, principalmente la proteina 3 legante la penicillina. L'avibactam ha come bersaglio il sito di alcune serina beta-lattamasi e le inattiva, proteggendo così la ceftazidima dalla degradazione.

RESERVE

Ceftazidima+Avibactam

Farmacologia

- Combinazione di una cefalosporina di terza generazione (ceftazidima) e un nuovo inibitore delle beta-lattamasi non-beta-lattamico (avibactam)
- **Meccanismo di azione:**
  - La ceftazidima inibisce gli enzimi batterici responsabili della sintesi della parete cellulare
  - Avibactam inattiva alcune serine beta-lattamasi, proteggendo la ceftazidima dalla degradazione

Indicazioni per l'uso

Trattamento mirato

- Infezioni gravi causate da Enterobacterales o *P. aeruginosa* (non *A. baumannii*) resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio, sensibili a ceftazidima+avibactam (CAZ-AVI)

Uso empirico

- Solo in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati (es. sepsi/shock settico):
  - che non hanno risposto ai carbapenemi se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da un agente patogeno resistente ai carbapenemi
  - che sono stati trattati in precedenza per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili a CAZ-AVI
  - con colonizzazione nota da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili a CAZ-AVI

Considerazioni importanti

- Quando viene utilizzato per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate, CAZ-AVI deve essere somministrato con metronidazolo a causa dell'attività imprevedibile contro gli anaerobi
- Poiché non è attivo contro le MBL, è importante conoscere l'epidemiologia locale dei genotipi più diffusi per i batteri aerobi Gram-negativi

Formulazioni

- Polvere per infusione endovenosa: 2 g + 500 mg in flaconcino

Tossicità

- Gli effetti collaterali sono simili a quelli precedentemente riportati per la ceftazidima da sola
- I più frequenti sono diarrea, nausea e vomito

Spettro di attività

- **Attivo contro:**
  - Batteri aerobi Gram-negativi compresi isolati resistenti a ceftazidima e molti isolati resistenti ai carbapenemi Enterobacterales e *Pseudomonas aeruginosa*
    - Carbapenemasi: KPC e OXA-48
    - Beta-lattamasi ESBL e AmpC
- **Attività variabile contro:**
  - *Streptococcus* spp.
  - *Staphylococcus* spp.
  - Anaerobi
- **Non attivo contro:**
  - Batteri Gram-negativi produttori di MBL (inattivi contro carbapenemasi NDM, VIM, IMP eccetto se co-prescritto con aztreonam)
  - *Enterococcus* spp.
  - *Acinetobacter* spp.
- **Resistenza emersa a CAZ-AVI in Enterobacterales e *Pseudomonas aeruginosa*:**
  - La proporzione di isolati resistenti a CAZ-AVI è bassa (più elevato per *P. aeruginosa*) con variabilità geografica

Dose

Durata del trattamento antibiotico

- La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e dovrebbe essere la più breve possibile
- In genere **7-14 giorni**

Adulti

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale; necessario aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale

RESERVE Ceftazidime+Avibactam 2,5 g (2 g ceftazidime + 500 mg avibactam) q8h **EV**

Bambini

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale; necessario aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale

RESERVE Ceftazidima+avibactam 62,5 mg/kg/dose q8h **EV** (50 mg/kg/dose ceftazidima + 12,5 mg/kg/dose avibactam) dose massima giornaliera: 2 g ceftazidima + 500 mg avibactam

Spettro d'attività

Ceftazidima+Avibactam è attivo soprattutto contro i batteri Gram-negativi aerobi. In particolare, è attivo contro gli isolati clinici di *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti alla ceftazidima e a molti carbapenemi, ma la sua attività contro *Acinetobacter spp.* è limitata.

L'avibactam inibisce l'attività delle beta-lattamasi ESBL e AmpC, delle carbapenemasi di *Klebsiella pneumoniae* e delle beta-lattamasi OXA-48 (Tabella 43.1), preservando così l'attività di ceftazidima contro molti batteri Gram-negativi multiresistenti. Tuttavia, l'avibactam non inibisce l'attività delle metallo-beta-lattamasi come la New Delhi metallo-beta-lattamasi, la *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi o la metallo-beta-lattamasi imipenemasi; quindi, ceftazidima è inattiva contro i ceppi che esprimono queste beta-lattamasi.

Ceftazidima+avibactam ha anche una certa attività antistreptococcica, un'attività antistafilococcica molto limitata e nessuna attività antienterococcica. La sua attività contro gli anaerobi varia: *Clostridium* spp. sono resistenti e *Bacteroides* spp. mostrano una sensibilità imprevedibile.

Tabella 43.1 - Attività attesa di ceftazidima+avibactam contro i batteri resistenti alle cefalosporine e ai carbapenemi di terza generazione in base al tipo di beta-lattamasi prodotta

Tipi di beta-lattamasi	ESBL[a]	KPC[b]	NDM, VIM, IMP[b]	AmpC	OXA-48[b]	Non-fermentanti[c]
Classe di Ambler[d]	**A[e]**	**A[e]**	**B** (MBL)	**C[e]**	**D[e]**	NA
Attività attesa di ceftazidima+ avibactam[f]	**+**	**+**	**–**	**+**	**+**	**–** *Acinetobacter baumannii*
						+ *Pseudomonas aeruginosa*

AmpC: ampicillinase C; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IMP: imipenemase; KPC: *Klebsiella pneumoniae carbapenemasi*; MBL: metallo-beta-lattamasi; N.A.: non applicabile; NDM: New Delhi metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48; VIM: *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi.
Attività attesa: + attivo; – non attivo o attivo in modo insufficiente.
[a] ESBL sono un gruppo di beta-lattamasi diversi.
[b] Carbapenemasi.
[c] I non fermentanti sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa.* Nell'utilizzare la presente tabella, occorre sempre considerare che, anche quando viene riportata l'attività di un determinato antibiotico di riserva contro i non fermentanti resistenti ai carbapenemi, tale attività dipende in ultima analisi dal tipo di carbapenemasi prodotta e dal meccanismo di resistenza.
[d] La classificazione Ambler delle beta-lattamasi è la più utilizzata. Secondo questa classificazione, le beta-lattamasi sono suddivise in quattro classi (A, B, C e D) in base alle somiglianze nella loro sequenza aminoacidica.
[e] Le Ambler di classe A, C e D sono serina beta-lattamasi.
[f] Ceftazidima+avibactam co-prescritto con aztreonam mantiene l'attività contro i batteri produttori di metallo-beta-lattamasi; tuttavia, aztreonam non rientra attualmente nell'elenco nell'EML e nell'EMLc dell'OMS.

Efficacia clinica

Diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ceftazidima+avibactam negli adulti e hanno dimostrato che non è inferiore ai carbapenemi per il trattamento delle infezioni causate da batteri Gram-negativi, in particolare per: IVU complicate *(391, 392)*; infezioni intra-addominali complicate in combinazione con metronidazolo *(392–394)*; HAP *(395)*. Da notare che nella maggior parte degli studi l'infezione causata da organismi multiresistenti non era un criterio di inclusione. Nei bambini, al momento della pubblicazione dell'AWaRe book, ceftazidima+avibactam è stata valutata in studi di fase II (ossia studi che valutano la sicurezza e l'efficacia in piccoli gruppi di pazienti) per il trattamento delle IVU complicate, rispetto a cefepime *(396),* e in combinazione con metronidazolo per il trattamento delle infezioni intra-addominali complicate, rispetto a meropenem *(397)*.

In entrambi gli studi, ceftazidima+avibactam è stata ben tollerata mostrando un profilo di sicurezza simile a quello della sola ceftazidima ed è apparsa efficace nei bambini con infezioni delle vie urinarie o intra-addominali complicate causate da agenti patogeni Gram-negativi.

Tossicità

Ceftazidima+avibactam è ben tollerato e presenta effetti collaterali simili a quelli precedentemente riportati per la sola ceftazidima. Gli effetti collaterali più frequenti sono diarrea, nausea e vomito.

Dose

Per ceftazidima+avibactam è necessario un aggiustamento della dose in caso di compromissione renale (Tabella 43.2). Occorre monitorare attentamente la funzione renale e adattare le dosi di conseguenza. Per ulteriori informazioni, consultare il capitolo sul dosaggio.

Tabella 43.2 - Dosi consigliate di ceftazidima+avibactam

Dose negli adulti	Dose nei bambini
EV: 2,5 g (2 g ceftazidima + 500 mg avibactam) ogni 8 ore	EV: 62,5 mg/kg/dose (50 mg/kg/dose ceftazidima + 12,5 mg/kg/dose avibactam) ogni 8 ore Dose massima al giorno: di 2 g ceftazidima + 500 mg avibactam

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

Indicazioni per l'uso come antibiotico di riserva

Trattamento mirato

Ceftazidima+avibactam potrebbe essere presa in considerazione come opzione di ultima istanza per il trattamento mirato di infezioni invasive gravi (ad es. shock settico con emocoltura positiva) causate da *Enterobacterales* o *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio (non *Acinetobacter baumannii*), comprese le infezioni causate da ceppi che producono alcune carbapenemasi e che sono risultati sensibili a questo antibiotico.

Ceftazidima+avibactam non è indicato per le infezioni causate da ceppi che producono metallo-beta-lattamasi. Talvolta, per questi ceppi, ceftazidima+avibactam viene usata in combinazione con aztreonam, ma le evidenze restano limitate.

Se ceftazidima+avibactam viene utilizzata per il trattamento di infezioni intra-addominali, deve essere usata come parte di un trattamento di combinazione, poiché non è attivo contro gli organismi anaerobi; pertanto, viene solitamente usata in combinazione con il metronidazolo.

Per preservarne l'efficacia (ossia per prevenire lo sviluppo di resistenza), ceftazidima+avibactam non deve essere utilizzata per trattare infezioni causate da isolati che producono solo ESBL o da batteri resistenti alla ceftazidima quando sono disponibili altre opzioni.

Trattamento empirico

Ceftazidima+avibactam potrebbe essere presa in considerazione per l'uso empirico eccezionalmente in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati con infezioni invasive (ad esempio, pazienti con sepsi/shock settico senza risultati di test microbiologici) che si sospetta siano causate da un agente patogeno multiresistente (ad esempio, infezioni gravi acquisite in ospedale o infezioni in pazienti che hanno ricevuto trattamenti antibiotici multipli nel recente passato) come nelle situazioni di seguito indicate.

- Pazienti che non hanno risposto ai carbapenemi se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da batteri resistenti ai carbapenemi. Poiché ceftazidima+avibactam non è attivo contro le metallo-beta-lattamasi che veicolano la resistenza ai carbapenemi, è importante conoscere le varianti genotipiche più diffuse in circolazione dei batteri Gram-negativi aerobi nel contesto in cui il paziente ha contratto l'infezione. Tuttavia, se un paziente non migliora, il fallimento dell'antibiotico non è l'unica causa possibile da considerare. Tra le altre possibili cause rientrano, ad esempio: diagnosi alternative; sviluppo di complicanze (ad esempio, un ascesso); controllo inadeguato della fonte; dose non ottimale dell'antibiotico; o impossibilità per l'antibiotico di raggiungere una concentrazione adeguata nel sito di infezione. È sempre importante considerare le possibili cause alternative prima di cambiare antibiotico, o di aggiungerne di nuovi.
- Pazienti precedentemente trattati per infezioni causate da batteri resistenti ai carbapenemi.
- Pazienti con colonizzazione nota da batteri resistenti ai carbapenemi, risultati sensibili a ceftazidima+avibactam.

Per aiutare i prescrittori a identificare le situazioni cliniche in cui l'uso empirico degli antibiotici di riserva potrebbe essere eccezionalmente preso in considerazione, nei capitoli pertinenti dell'AWaRe book vengono forniti suggerimenti per alcune infezioni (solo per le infezioni in cui l'uso empirico potrebbe essere potenzialmente appropriato, caso per caso).

Resistenza emersa in *Enterobacterales* e *Pseudomonas aeruginosa*

La maggior parte delle Klebsielle pneumoniae (*Enterobacterales*) produttrici di carbapenemasi e *Pseudomonas aeruginosa* sono ancora sensibili a ceftazidima+avibactam. La percentuale di isolati resistenti a ceftazidima+avibactam è bassa (più alta per *Pseudomonas aeruginosa*) con una variabilità tra le diverse regioni geografiche *(398,399)*. I dati sulla resistenza a ceftazidima+avibactam non sono attualmente riportati dal GLASS. La resistenza è spesso associata a una precedente esposizione a ceftazidima+avibactam *(400)*.

Durata

La durata del trattamento varia a seconda delle indicazioni e deve essere la più breve possibile, di solito tra i 7 e i 14 giorni.

44. Fosfomicina (per via endovenosa)

Nota. Nel presente capitolo viene trattata solo la formulazione per uso endovenoso.

Messaggi chiave

- La fosfomicina è attiva contro lo *Staphylococcus aureus* meticillino resistente, gli enterococchi resistenti alla vancomicina e molti *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi.
- La fosfomicina viene solitamente utilizzata come parte di trattamenti di combinazione per via di timori relativi all'insorgenza di resistenze.
- Le evidenze sull'uso della fosfomicina nei bambini sono molto limitate.
- La dose ottimale di fosfomicina non è chiaramente definita.

La fosfomicina è un antibiotico appartenente alla classe degli antibiotici fosfonici scoperti alla fine degli anni '60. Le sue attuali indicazioni nell'EML e nell'EMLc comprendono le infezioni causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi *(8,9)*. Per *Pseudomonas aeruginosa,* l'attività della fosfomicina è variabile.

Somministrazione

La fosfomicina è disponibile come polvere per infusione endovenosa (2 g; 4 g – come fosfomicina sodica – in flaconcino). La fosfomicina deve essere somministrata per infusione endovenosa lenta. L'uso intramuscolare è sconsigliato dall'Agenzia Europea per i Medicinali a causa dell'insufficienza di dati che confermino i benefici per i pazienti *(401)*. Le formulazioni orali (fosfomicina trometamolo e fosfomicina calcio) utilizzate principalmente per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie inferiori non sono attualmente incluse nell'EML e nell'EMLc *(8,9)* e pertanto non vengono trattati nel presente capitolo.

Meccanismo d'azione

La fosfomicina agisce inibendo gli enzimi batterici responsabili della sintesi della parete cellulare, in particolare la piruvil transferasi, un enzima necessario per la sintesi del peptidoglicano.

RESERVE

Fosfomicina

Questa infografica tratta solo la formulazione EV della fosfomicina. Le formulazioni orali non sono attualmente incluse nell'EML/EMLc

Farmacologia

- Appartiene alla classe degli antibiotici dell'acido fosfonico
- **Meccanismo d'azione:** Inibizione degli enzimi batterici responsabili della sintesi della parete cellulare

Indicazioni per l'uso

Trattamento mirato

- Infezioni gravi causate da Enterobacterales o *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio sensibili alla fosfomicina
- Terapia di salvataggio per infezioni altrimenti non trattabili causate da MRSA e da *Enterococcus* vancomicino-resistente (VRE) sensibili alla fosfomicina

Uso empirico

- Solo in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati (es. sepsi/shock settico):
  - che non hanno risposto ai carbapenemi se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da un agente patogeno resistente ai carbapenemi
  - che sono stati trattati in precedenza per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili alla fosfomicina
  - che sono colonizzati da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili alla fosfomicina

Considerazioni importanti

- Solitamente somministrato in combinazione con altri antibiotici per via dei timori di rapida comparsa di resistenza se usato da solo
- Dati molto limitati da sperimentazioni cliniche su efficacia e la sicurezza (bambini e adulti)

Formulazioni

- Polvere per infusione endovenosa: 2 g/flaconcino o 4 g/flaconcino (come fosfomicina sodica)

Spettro di attività

- **Attivo contro:**
  - Enterobacterales produttori di beta-lattamasi ESBL e AmpC
  - Batteri Gram-positivi inclusi MRSA, VRE e *S. epidermidis*
- **Attività variabile contro:**
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - Batteri aerobi Gram-negativi compresi diversi Enterobacterales resistenti ai carbapenemi
    - Carbapenemasi: KPC, OXA-48 e metallo-beta-attamasi (MBL)
- **Non attivo contro:**
  - *Acinetobacter baumannii*
- **Resistenza emersa alla fosfomicina in Enterobacterales:**
  - Rara nella pratica clinica anche se può svilupparsi rapidamente *in vitro*

Tossicità

- Generalmente ben tollerato
- Considerare il rischio di:
  - Ipernatriemia in pazienti con insufficienza cardiaca (correlato alla formulazione di sale di sodio)
  - Ipokaliemia (necessità di monitorare regolarmente i livelli di potassio)

Dose

Durata del trattamento antibiotico

- La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e dovrebbe essere la più breve possibile
- In genere **7-14 giorni**

Adulti

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale; necessario aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale

RESERVE Fosfomicina 6 g q8h **EV**
- La dose giornaliera totale può variare: range 12-24 g a seconda dell'indicazione e della funzionalità renale

Bambini

Il dosaggio si intende per una funzionalità renale normale

RESERVE Fosfomicina 200-400 mg/kg/die divisa q8-12h **EV**

Spettro d'attività

La fosfomicina è attiva contro diversi batteri Gram-positivi e Gram-negativi, ma non come agente singolo contro *Streptococcus* spp. o *Acinetobacter* spp. o batteri anaerobi. In particolare, è generalmente attiva contro *Enterococcus* spp. (compresi i ceppi resistenti alla vancomicina), *Staphylococcus aureus* (compresi i ceppi resistenti alla meticillina) e *Staphylococcus epidermidis*. È anche attiva contro gli *Enterobacterales* Gram-negativi (compresi i ceppi produttori di ESBL); tuttavia, l'attività contro i ceppi resistenti ai carbapenemi o produttori di carbapenemasi è variabile (Tabella 44.1). L'attività della fosfomicina contro *Pseudomonas aeruginosa* è variabile.

Tabella 44.1 - Attività attesa di fosfomicina per via endovenosa contro i batteri resistenti alle cefalosporine e ai carbapenemi di terza generazione in base al tipo di beta-lattamasi prodotta

Tipi di beta-lattamasi	ESBL[a]	KPC[b]	NDM, VIM, IMP[b]	AmpC	OXA-48[b]	Non-fermentanti[c]
Classe di Ambler[d]	**A[e]**	**A[e]**	**B** (MBL)	**C[e]**	**D[e]**	NA
Attività attesa di fosfomicina EV	**+**	**+/–**	**+/–**	**+**	**+/–**	**–** *Acinetobacter baumannii*
(considerare l'utilizzo solo in terapia di combinazione)						**+/-** *Pseudomonas aeruginosa*

AmpC: ampicillinase C; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IMP: imipenemase; EV: per via endovenosa; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; NA: non applicabile; NDM: New Delhi metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48; VIM: *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi.
Attività attesa: + attivo; +/– possibilmente attivo; – non attivo o attivo in modo insufficiente.
[a] ESBL sono un gruppo di beta-lattamasi diversi.
[b] Carbapenemasi.
[c] I non fermentanti sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa.* Nell'utilizzare la presente tabella, occorre sempre considerare che, anche quando viene riportata l'attività di un determinato antibiotico di riserva contro i non fermentanti resistenti ai carbapenemi, ciò dipende in ultima analisi dal tipo di carbapenemasi prodotta e dal meccanismo di resistenza.
[d] La classificazione Ambler delle beta-lattamasi è la più utilizzata. Secondo questa classificazione, le beta-lattamasi sono suddivise in quattro classi (A, B, C e D) in base alle somiglianze nella loro sequenza aminoacidica.
[e] Le Ambler di classe A, C e D sono serina beta-lattamasi.

Efficacia clinica

La fosfomicina per via endovenosa può essere presa in considerazione per il trattamento di alcune infezioni gravi quando altri antibiotici non possono essere utilizzati o non sono efficaci. Di solito viene utilizzata come parte di trattamenti di combinazione, soprattutto a causa dei timori per l'insorgenza di resistenze, quando utilizzata da sola. I benefici del trattamento di combinazione rispetto alla monoterapia in termini di migliore efficacia clinica non sono chiari, in quanto le evidenze cliniche sono limitate *(402,403)*.

Pochi studi clinici hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della fosfomicina (per via endovenosa) negli adulti. La fosfomicina è stata valutata per il trattamento delle IVU complicate e i risultati hanno dimostrato che la fosfomicina non era inferiore a piperacillina+tazobactam *(404)*. Recentemente è stato completato un altro studio di non inferiorità che ha confrontato la fosfomicina con meropenem e ceftriaxone *(405)*. La fosfomicina è stata anche valutata per il trattamento della batteriemia MRSA e dell'endocardite in combinazione con la daptomicina e questa combinazione è risultata più efficace della sola daptomicina *(406)*.

Esistono altre prove a sostegno dell'uso della fosfomicina per le infezioni da *Staphylococcus aureus* difficili da trattare (incluso MRSA), ma sono aneddotiche e non conclusive. Tali evidenze provengono per lo più da studi osservazionali

e in vitro, compresi i risultati di uno studio clinico che ha confrontato la fosfomicina (in combinazione con l'imipenem) con la vancomicina da sola per il trattamento della batteriemia MRSA complicata e dell'endocardite; tuttavia, questo studio non ha raggiunto una dimensione campionaria adeguata *(407)*.

Nei bambini, le evidenze sono ancora più limitate. Recentemente è stato completato uno studio farmacocinetico e di sicurezza sulla fosfomicina come trattamento empirico nella sepsi neonatale *(408)*.

L'uso della fosfomicina per altre indicazioni (ad esempio, infezioni ossee e articolari, polmonitenosocomiale, meningite e infezioni addominali) si basa su evidenze provenienti da case report o altri studi osservazionali e in vitro, che sono quindi meno solide.

Tossicità

La fosfomicina è ben tollerata. Tuttavia, l'uso della formulazione endovenosa può essere associato a un sovraccarico di sodio legato alla formulazione del sale sodico (ciò può essere di rilievo nei pazienti con insufficienza cardiaca) e all'ipokaliemia (pertanto i livelli di potassio devono essere regolarmente monitorati).

Dose

La dose endovenosa ottimale deve essere ancora definita chiaramente (Tabella 44.2). Di solito, le dosi variano in base alla gravità della malattia e alla funzione renale del paziente. Sono necessari aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale. Per ulteriori informazioni, consultare il capitolo sul dosaggio.

Tabella 44.2 - Dosi consigliate di fosfomicina

Dose negli adulti	Dose nei bambini
EV: 6 g ogni 8 ore (Nota. La dose totale giornaliera può variare a seconda dell'indicazione e può essere compresa tra 12 e 24 g al giorno suddivisi ogni 8-12 ore)	EV: 200-400 mg/kg/die suddivisi ogni 8-12 ore

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

Indicazioni per l'uso come antibiotico di riserva

Trattamento mirato

La fosfomicina (di solito come parte di una terapia di combinazione per ridurre il rischio di sviluppo di resistenza) potrebbe essere presa in considerazione nei seguenti casi.

- Come opzione di ultima istanza per il trattamento mirato di infezioni gravi causate da *Enterobacterales* o *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio (compresi i ceppi che producono carbapenemasi) che si sono dimostrati sensibili a questo antibiotico. È necessaria cautela con le infezioni causate da *Pseudomonas aeruginosa* perché l'attività della fosfomicina contro questo agente patogeno è variabile.

- Come opzione di ultima istanza per le infezioni difficili da trattare causate da *Staphylococcus aureus* (incluso MRSA) e *Enterococcus* spp, inclusi i ceppi resistenti alla vancomicina. Tuttavia, le versioni del 2021 dell'EML e dell'EMLc non comprendono tale uso.

Trattamento empirico

Solitamente come parte di una terapia di combinazione, la fosfomicina può essere presa in considerazione per l'uso empirico in casi selezionati di pazienti gravemente malati con infezioni invasive (ad es. pazienti con sepsi/shock settico) che si sospetta siano causate da un agente patogeno multiresistente (ad es. infezioni gravi nosocomiali o infezioni in pazienti che hanno ricevuto recentemente trattamenti antibiotici multipli), come nelle situazioni indicate di seguito.

- Pazienti che non hanno risposto ai carbapenemi se sono state escluse prima altre cause di fallimento del trattamento e se c'è un forte sospetto che l'infezione sia causata da un *Enterobacterales* resistente ai carbapenemi - la fosfomicina non tratta in modo affidabile *Acinetobacter* spp. e la sua attività contro *Pseudomonas aeruginosa* è variabile. Tuttavia, se un paziente non migliora, il fallimento dell'antibiotico non è l'unica causa possibile da considerare. Tra le altre possibili cause rientrano, ad esempio: diagnosi alternative; sviluppo di complicanze (ad esempio, un ascesso); controllo inadeguato della fonte; dose non ottimale dell'antibiotico; o impossibilità per l'antibiotico di raggiungere una concentrazione adeguata nel sito di infezione. È sempre importante considerare le possibili cause alternative prima di cambiare antibiotico, o di aggiungerne di nuovi.

- Pazienti precedentemente trattati per infezioni causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi. In alcuni contesti *Klebsiella pneumoniae* può essere resistente alla fosfomicina; pertanto, la conoscenza locale dei profili di sensibilità per i batteri Gram-negativi aerobi è fondamentale *(409)*. La fosfomicina non tratta in modo affidabile *Acinetobacter* spp. e la sua attività contro *Pseudomonas aeruginosa* è variabile.

- Pazienti con colonizzazione nota da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi, risultati sensibili alla fosfomicina.

Per aiutare i prescrittori a identificare gli scenari clinici in cui l'uso empirico degli antibiotici di riserva potrebbe essere eccezionalmente preso in considerazione, nei capitoli pertinenti dell'AWaRe book vengono forniti suggerimenti per alcune infezioni (solo per le infezioni in cui l'uso empirico potrebbe essere potenzialmente appropriato, caso per caso).

Resistenza emersa in *Enterobacterales*

La resistenza crociata non è comune a causa della struttura e del meccanismo d'azione unici della fosfomicina. Può verificarsi una resistenza sia cromosomica che plasmidica (ossia trasmissibile). La resistenza può svilupparsi rapidamente in vitro, ma nella pratica clinica la resistenza è ancora poco comune, anche se è in aumento *(410)*.

I dati sulla resistenza alla fosfomicina non sono attualmente riportati dal GLASS.

Durata

La durata del trattamento varia a seconda delle indicazioni e deve essere la più breve possibile, di solito tra i 7 e i 14 giorni.

45. Linezolid

Messaggi chiave

- Il linezolid è attivo contro la maggior parte dei ceppi di *Enterococcus* spp. resistenti alla vancomicina e di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina.
- Il linezolid ha una buona biodisponibilità orale.
- L'uso prolungato (> 4 settimane) di linezolid è associato a una maggiore incidenza di tossicità (mielosoppressione, neuropatia) e deve essere, se possibile, evitato.

Il linezolid è un antibiotico sintetico della classe degli ossazolidinoni, in uso clinico dai primi anni del 2000 per il trattamento delle infezioni causate da batteri Gram-positivi resistenti ad altri antibiotici. Le sue attuali indicazioni nell'EML e nell'EMLc comprendono le infezioni causate da MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente alla vancomicina ed *Enterococcus* spp. resistente alla vancomicina e *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente *(8,9)*.

Somministrazione

Il linezolid è attualmente disponibile come soluzione per infusione endovenosa (2 mg/mL in sacca da 300 mL) somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 30-120 minuti, e come formulazione orale (compresse: 400 mg; 600 mg). È disponibile anche una formulazione neonatale o pediatrica (polvere per liquido orale: 100 mg/5 mL). L'elevata biodisponibilità orale del linezolid consente di iniziare il trattamento orale in alternativa a quello endovenoso.

Sono disponibili versioni generiche del linezolid.

Meccanismo d'azione

Il linezolid agisce legandosi all'unità 50S del ribosoma batterico, inibendo la sintesi delle proteine batteriche.

RESERVE

Linezolid

Farmacologia

- Antibiotico di sintesi della classe degli ossazolidinoni
- **Meccanismo di azione:** Inibizione della sintesi proteica batterica

Spettro di attività

- **Attivo contro:**
  - Batteri Gram-positivi inclusi MRSA, VRE e pneumococchi non sensibili alla penicillina
  - *Mycobacterium tuberculosis* inclusi ceppi ultraresistenti
- **Non attivo contro:**
  - Batteri Gram-negativi
  - Anaerobi
- **Resistenza emersa al Linezolid in MRSA, VRSA, VRE:**
  - Documentata ma bassa

Indicazioni per l'uso

Trattamento mirato

- Infezioni da MRSA in situazioni specifiche:
  - Insufficienza renale grave
  - Ipersensibilità alla vancomicina
  - Necessità di utilizzare il trattamento orale e altre opzioni orali più economiche non disponibili o non indicate
- Infezioni da VRSA o VRE
- Infezioni da micobatteri, incluso *M. tuberculosis* ultraresistente (opzione di seconda linea)

Uso empirico

Solo in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati con infezioni invasive, con colonizzazione nota da VRE o VRSA

Considerazioni importanti

L'elevata biodisponibilità orale del linezolid consente di iniziare il trattamento orale in alternativa a quello endovenoso

Formulazioni

- Soluzione per infusione endovenosa: 2 mg/mL in sacca 300 mL
- Formulazioni orali:
  - Compressa: 400 mg; 600 mg
  - Compressa (dispersibile): 150 mg
  - Polvere per liquido orale: 100 mg/5 mL

Tossicità

- Generalmente ben tollerato, i rischi aumentano con l'uso prolungato (>4 settimane)
- Considerare il rischio di:
  - Mielosoppressione (principalmente trombocitopenia)
    - Monitorare emocromo completo ogni settimana
  - Neuropatia ottica grave e neuropatia periferica (entrambe rare)

Dose

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e dovrebbe essere la più breve possibile (aumento del rischio di effetti collaterali se usata per >4 settimane)

Adulti

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale; necessario aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale

RESERVE Linezolid 600 mg q12h **EV/ORALE**

Bambini

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale; necessario aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale

RESERVE Linezolid 10 mg/kg/dose q8h **EV/ORALE**

Neonati

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale; necessario aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale

RESERVE Linezolid **EV/ORALE**
- 1a settimana di vita: 10 mg/kg/dose q12h
- >1a settimana di vita: 10 mg/kg/dose q8h

Spettro d'attività

Il linezolid è attivo principalmente contro i batteri Gram-positivi aerobi, e in particolare contro la maggior parte degli isolati clinici di *Enterococcus* spp. resistenti alla vancomicina, MRSA e pneumococchi non sensibili alla penicillina. Inoltre, il linezolid ha una qualche attività battericida contro il *Mycobacterium tuberculosis*, compresi i ceppi con resistenza estesa ai farmaci e alcuni micobatteri non tubercolari.

Il linezolid non è indicato per il trattamento delle infezioni da Gram-negativi. Anche se il linezolid ha una qualche attività in vitro contro alcuni batteri Gram-negativi e anaerobi, i dati clinici sono limitati e il suo uso non è raccomandato per il trattamento di questi agenti patogeni.

Efficacia clinica

In diversi studi clinici è stata valutata l'efficacia e la sicurezza del linezolid rispetto alla vancomicina per il trattamento delle infezioni da MRSA in generale *(411)* e per le infezioni della cute e dei tessuti molli in particolare, comprese quelle causate da MRSA *(412).* Il linezolid è stato associato a una migliore sopravvivenza a breve termine rispetto alla daptomicina per il trattamento delle infezioni ematiche causate da *Enterococcus* spp. resistente alla vancomicina *(413–415).* Tuttavia, la superiorità complessiva del linezolid rispetto alla daptomicina è meno chiara, poiché un ampio studio di coorte ha mostrato un maggiore fallimento del trattamento e una maggiore mortalità a breve termine con il linezolid rispetto alla daptomicina *(416)*. Per quanto riguarda la polmonite associata all'assistenza sanitaria, i risultati di una revisione sistematica e di una meta-analisi non hanno mostrato un chiaro beneficio del linezolid per la guarigione clinica o l'eradicazione microbiologica rispetto alla vancomicina o alla teicoplanina, e il linezolid è stato associato a un maggior numero di effetti collaterali *(417)*.

Il linezolid può essere utilizzato anche come parte di un regime più lungo (più lungo della durata standard del trattamento della TBC) per il trattamento di pazienti con TBC multifarmaco – e rifampicina-resistente – come indicato nelle linee guida dell'OMS per il trattamento della TBC resistente ai farmaci *(418)*.

Tossicità

Il linezolid è generalmente ben tollerato; tuttavia, può causare mielosoppressione (soprattutto trombocitopenia, ma anche anemia o leucopenia), che di solito è reversibile quando il linezolid viene interrotto. Pertanto, è necessario eseguire settimanalmente una conta ematica completa, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, come quelli con mielosoppressione preesistente o con l'uso concomitante di farmaci che causano la soppressione del midollo osseo. Come per qualsiasi altro medicinale, prima di prescrivere linezolid è necessario verificare le interazioni con altri farmaci; tale aspetto, tuttavia, non viene trattato nell'AWaRe book. Può verificarsi raramente una grave neuropatia ottica, soprattutto se il linezolid viene utilizzato per più di 28 giorni. È necessario avvisare i pazienti che devono segnalare tutti i nuovi sintomi visivi. All'uso (prolungato) di linezolid è associata raramente anche la neuropatia periferica. Il rischio di effetti collaterali aumenta con l'uso prolungato (di solito > 4 settimane), che deve essere evitato a meno che non esistano alternative.

Dose

Il linezolid non richiede aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale (Tabella 45.1). Per ulteriori informazioni, consultare il capitolo sul dosaggio.

Tabella 45.1 - Dosi consigliate di Linezolid

Dose negli adulti	Dose nei bambini	Dose nei neonati
600 mg ogni 12 ore	10 mg/kg/dose ogni 8 ore	10 mg/kg/dose ogni 12 ore (prima settimana di vita) o ogni 8 ore (> prima settimana di vita)

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

Indicazioni per l'uso come antibiotico di riserva

Il linezolid può essere preso in considerazione nelle situazioni di seguito indicate.

- È necessario il trattamento orale dell'MRSA e le altre alternative orali meno costose rispetto al linezolid non sono indicate o rischiano di essere inefficaci a causa di problemi di resistenza o tossicità.
    - Può essere necessario il trattamento orale quando è difficile mantenere l'accesso per il trattamento parenterale o per passare dal trattamento endovenoso a quello orale, quando il paziente potrebbe essere dimesso dall'ospedale prima del completamento del ciclo di trattamento previsto.
    - In caso di ipersensibilità documentata alla vancomicina.
- In caso di insufficienza renale grave.
- In caso di infezioni causate da *Enterococcus* spp. o *Staphylococcus aureus* resistenti alla vancomicina.
- In casi molto selezionati di pazienti gravemente malati con infezioni invasive di cui è nota la colonizzazione con *Enterococcus* spp. or *Staphylococcus aureus* resistenti alla vancomicina.
- Come opzione di seconda linea per il trattamento delle infezioni da micobatteri, compreso il *Mycobacterium tuberculosis* estensivamente resistente ai farmaci, come raccomandato nelle linee guida dell'OMS *(418)*.

Quando si usa il linezolid, si deve sempre tenere conto del rischio di effetti collaterali (soprattutto trombocitopenia), soprattutto in caso di uso prolungato. Per tale motivo e per il rischio di insorgenza di resistenze, l'uso del linezolid come antibiotico di riserva deve essere limitato a popolazioni di pazienti ben definite e deve essere il più breve possibile.

Resistenza emersa in batteri Gram-positivi

La resistenza al linezolid nei batteri Gram-positivi solitamente sensibili si manifesta più comunemente attraverso mutazioni nell'RNA ribosomiale 23S batterico, ma può anche essere trasmessa attraverso plasmidi. La resistenza può svilupparsi in assenza di un precedente trattamento con linezolid e anche dopo brevi periodi di esposizione all'antibiotico e deve essere attentamente monitorata.

In tutto il mondo sono stati segnalati isolati resistenti di enterococchi, stafilococchi e streptococchi, ma la loro percentuale rimane bassa e in generale la maggior parte dei batteri Gram-positivi è ancora sensibile al linezolid *(419)*. La selezione per la resistenza potrebbe essere favorita da un dosaggio non ottimale dell'antibiotico, soprattutto nei pazienti gravemente malati, dove i volumi di distribuzione possono essere più elevati, con conseguenti bassi livelli plasmatici *(420)*.

I dati sulla resistenza al linezolid non sono attualmente riportati dal GLASS.

Durata

La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e deve essere la più breve possibile. Il trattamento prolungato (> 4 settimane) deve essere evitato per quanto possibile a causa dell'aumento del rischio di tossicità (consultare la sezione Tossicità).

46. Meropenem+vaborbactam

Messaggi chiave

- Meropenem+vaborbactam è attivo contro molti *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi, in particolare quelli che producono *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi (KPC), ma non i ceppi che producono metallo-beta-lattamasi e oxacillinasi-48 (OXA-48).
- L'uso di Meropenem+vaborbactam non è attualmente autorizzato per i bambini.

Meropenem+vaborbactam è una combinazione di un carbapeneme (meropenem) e di un nuovo inibitore delle beta-lattamasi non beta-lattamico (vaborbactam). Le sue attuali indicazioni nell'EML comprendono infezioni causate da alcuni ceppi di *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi *(8-).* La sua attività varia a seconda del tipo di carbapenemasi prodotta e del meccanismo di resistenza.

Tuttavia, per la maggior parte dei ceppi di *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, l'aggiunta di vaborbactam non comporta alcun vantaggio aggiuntivo rispetto al solo meropenem, a causa della presenza di diversi meccanismi di resistenza. Di conseguenza, l'attività di Meropenem+vaborbactam contro questi agenti patogeni è limitata.

Somministrazione

Meropenem+vaborbactam è attualmente disponibile come polvere per infusione endovenosa (1 g + 1 g in flaconcino). Deve essere somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 3 ore.

Meccanismo d'azione

Meropenem+vaborbactam agisce inibendo gli enzimi batterici responsabili della sintesi della parete cellulare, principalmente le proteine leganti la penicillina. Il Vaborbactam ha come bersaglio il sito di alcune alcune serina beta-lattamasi (Ambler classe B) e le inattiva, proteggendo così il meropenem dalla degradazione.

RESERVE

Meropenem+Vaborbactam

Farmacologia

- Associazione di un carbapeneme (meropenem) e un nuovo inibitore non β-lattamico (vaborbactam)
- **Meccanismo di azione:**
  - Meropenem inibisce gli enzimi batterici responsabili della sintesi della parete cellulare
  - Vaborbactam inattiva alcune serine beta-lattamasi, proteggendo il meropenem dalla degradazione

Indicazioni per l'uso

Trattamento mirato

- Infezioni gravi causate da Enterobacterales produttori di KPC confermati in laboratorio, inclusi batteri resistenti a ceftazidime+avibactam ma sensibili a meropenem+vaborbactam

Uso empirico

- Solo in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati (es. sepsi/shock settico):
  - che non hanno risposto ai carbapenemi se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da un agente patogeno resistente ai carbapenemi
  - che sono stati trattati in precedenza per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili a meropenem+vaborbactam
  - con colonizzazione nota da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili a meropenem+ vaborbactam

Considerazioni importanti

- Poiché non è attivo contro le metallo-beta-lattamasi (classe B di Ambler) e le carbapenemasi di classe D (come OXA-48), è importante conoscere l'epidemiologia locale delle varianti genotipiche più diffuse per i batteri aerobi Gram-negativi

Formulazioni

- Polvere per infusione endovenosa: 1 g + 1 g in flacone

Spettro di attività

- **Attivo contro:**
- Batteri aerobi Gram-negativi compresi diversi Enterobacterales resistenti ai carbapenemi
  - Carbapenemasi KPC
  - Beta-lattamasi ESBL e AmpC
- Batteri aerobi Gram-positivi
- Anaerobi
- **Attività variabile contro:**
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- **Non attivo contro:**
- Batteri Gram-negativi che producono metallo-beta-lattamasi (NDM, VIM, IMP) o carbapenemasi di classe D di Ambler (come OXA-48)
- **Resistenza emersa a Meropenem+Vaborbactam in Enterobacterales:**
- Molto rara nella pratica clinica

Tossicità

- Generalmente ben tollerato
- Effetti collaterali simili al meropenem da solo

Dose

Durata del trattamento antibiotico

- La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e dovrebbe essere più breve possibile
- In genere **7-14 giorni**

Adulti

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale; necessario aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale

RESERVE Meropenem+vaborbactam 4 g (2 g meropenem + 2 g vaborbactam) q8h **EV**

Bambini o Neonati

Attualmente non autorizzato per l'uso nei bambini o nei neonati

Spettro d'attività

Meropenem+vaborbactam ha un ampio spettro d'azione che comprende batteri Gram-positivi aerobi, Gram-negativi aerobi e anaerobi. In particolare, il vaborbactam inibisce l'attività di beta-lattamasi ESBL e AmpC e KPC, preservando così l'attività del meropenem contro molti batteri Gram-negativi multiresistenti (Tabella 46.1). Tuttavia, il vaborbactam non inibisce l'attività delle metallo-beta-lattamasi e delle beta-lattamasi OXA-48 e quindi il meropenem non è attivo contro i ceppi che esprimono queste beta-lattamasi (Tabella 46.1).

Tabella 46.1 - Attività attesa di meropenem+vaborbactam contro i batteri resistenti alle cefalosporine e ai carbapenemi di terza generazione in base al tipo di beta-lattamasi prodotta

Tipi di beta-lattamasi	ESBL[a]	KPC[b]	NDM, VIM, IMP[b]	AmpC	OXA-48[b]	Non-fermentanti[c]
Classe di Ambler[d]	**A[e]**	**A[e]**	**B** (MBL)	**C[e]**	**D[e]**	NA
Attività attesa di meropenem + vaborbactam	**+**	**+**	**–**	**+**	**–**	**+/–**

AmpC: ampicillinase C; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IMP: imipenemase; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; NA: non applicabile; NDM: New Delhi metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48; VIM: *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi.
Attività attesa: + attivo; +/– possibilmente attivo; – non attivo o attivo in modo insufficiente.
[a] ESBL sono un gruppo di beta-lattamasi diversi.
[b] Carbapenemasi.
[c] I non fermentanti sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa.* Nell'utilizzare la presente tabella, occorre sempre considerare che, anche quando viene riportata l'attività di un determinato antibiotico di riserva contro i non fermentanti resistenti ai carbapenemi, ciò dipende in ultima analisi dal tipo di carbapenemasi prodotta e dal meccanismo di resistenza.
[d] La classificazione Ambler delle beta-lattamasi è la più utilizzata. Secondo questa classificazione, le beta-lattamasi sono suddivise in quattro classi (A, B, C e D) in base alle somiglianze nella loro sequenza aminoacidica.
[e] Le Ambler di classe A, C e D sono serina beta-lattamasi.

Efficacia clinica

Lo studio TANGO I ha dimostrato che l'efficacia e la sicurezza di meropenem+vaborbactam negli adulti non sono inferiori a quelle di piperacillina+tazobactam per il trattamento delle IVU complicate *(421)*. Lo studio TANGO II (77 pazienti) ha dimostrato un miglioramento della guarigione clinica e una riduzione della mortalità e della nefrotossicità a breve termine rispetto alla migliore terapia disponibile per il trattamento di infezioni causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi, accertate o sospette *(422)*.

Tossicità

Meropenem+vaborbactam è ben tollerato e presenta effetti collaterali simili a quelli precedentemente riportati per il solo meropenem. Tuttavia, meropenem+vaborbactam è meno dannoso per i reni rispetto ad altri antibiotici utilizzati per trattare le infezioni causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi.

Dose

In caso di insufficienza renale è necessario un aggiustamento della dose (Tabella 46.2). Nei bambini, la dose ottimale non è nota a causa dei limitati dati farmacocinetici e farmacodinamici specifici per l'età pediatrica *(423)*. Per ulteriori informazioni, consultare il capitolo sul dosaggio.

Tabella 46.2 - Dosi consigliate di meropenem+vaborbactam

Dose negli adulti	Dose nei bambini	Dose nei neonati
EV: 4 g (2 g di meropenem + 2 g di vaborbactam) ogni 8 ore	Attualmente non autorizzato per l'uso nei bambini	Attualmente non autorizzato per l'uso nei neonati

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

Indicazioni per l'uso come antibiotico di riserva

Trattamento mirato

Meropenem+vaborbactam può essere preso in considerazione nelle situazioni di seguito indicate.

- Come opzione di ultima istanza per il trattamento mirato di infezioni gravi causate da *Enterobacterales* produttori *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi (KPC) confermati in laboratorio. Non è indicato nei casi di produzione di metallo-beta-lattamasi e OXA-48.
- Nel trattamento delle infezioni causate da batteri resistenti a ceftazidima+avibactam, a meno che la resistenza a ceftazidima+avibactam non sia dovuta alla produzione di metallo-beta-lattamasi.
- Sulla base dei risultati degli studi disponibili, meropenem+vaborbactam potrebbe essere preso in considerazione nei casi di infezioni complicate gravi delle vie urinarie e intra-addominali e per polmoniti nosocomiali quando gli altri antibiotici non possono essere utilizzati o non sono efficaci.

Trattamento empirico

Meropenem+vaborbactam potrebbe essere preso in considerazione per l'uso empirico eccezionalmente in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati con infezioni invasive (ad es. pazienti con sepsi/shock settico) che si sospetta siano causate da un agente patogeno multiresistente (ad es. infezioni gravi nosocomiali o infezioni in pazienti che hanno ricevuto recentemente trattamenti antibiotici multipli), come nelle situazioni indicate di seguito.

- Pazienti che non hanno risposto ai carbapenemi, se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da un agente patogeno resistente ai carbapenemi. Tuttavia, se un paziente non migliora, il fallimento dell'antibiotico non è l'unica causa possibile da considerare. Tra le altre possibili cause rientrano, ad esempio: diagnosi alternative; sviluppo di complicanze (ad esempio, un ascesso); controllo inadeguato della fonte; dose non ottimale dell'antibiotico; o impossibilità per l'antibiotico di raggiungere una concentrazione adeguata nel sito di infezione. È sempre importante considerare le possibili cause alternative prima di cambiare antibiotico, o di aggiungerne di nuovi.

- Pazienti precedentemente trattati per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi.

- Pazienti con colonizzazione nota da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi, risultati sensibili a meropenem+vaborbactam.

Per aiutare i prescrittori a identificare tali situazioni specifiche, nelle quali l'uso empirico di meropenem+vaborbactam può essere eccezionalmente preso in considerazione, nei capitoli pertinenti dell'AWaRe book vengono forniti suggerimenti per infezioni selezionate (solo per le infezioni in cui l'uso empirico potrebbe essere preso in considerazione caso per caso).

Resistenza emersa in *Enterobacterales*

La maggior parte delle Klebsielle pneumoniae (*Enterobacterales*) produttrici di carbapenemasi è ancora sensibile a meropenem+vaborbactam, con pochissime segnalazioni di ceppi resistenti *(424)*.

I dati sulla resistenza al meropenem+vaborbactam non sono attualmente riportati dal GLASS.

Durata

La durata del trattamento varia a seconda delle indicazioni e deve essere la più breve possibile, di solito tra i 7 e i 14 giorni.

47. Plazomicina

Messaggi chiave

- La plazomicina è attiva contro molti *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi, come quelle che producono *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi (KPC) e oxacillinasi-48 (OXA-48), ma non contro i ceppi che producono metallo-beta-lattamasi.
- Gli effetti collaterali della plazomicina sono simili a quelli di altri aminoglicosidi, in genere a livello renale e dell'orecchio interno.
- La plazomicina non è attualmente autorizzata per l'uso nei bambini.

La plazomicina è un nuovo aminoglicoside semisintetico derivato dalla sisomicina, un aminoglicoside più datato *(425)*. Le sue attuali indicazioni nell'EML comprendono le infezioni causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi *(8,9)*.

Somministrazione

La plazomicina è stata sviluppata come iniezione per uso endovenoso (500 mg/10 mL). Viene somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti.

Meccanismo d'azione

La plazomicina agisce legandosi all'unità 30S del ribosoma batterico, inibendo così l'inizio della sintesi delle proteine batteriche.

RESERVE

Plazomicina

Farmacologia

- Nuovo aminoglicoside semisintetico
- **Meccanismo d'azione:** inibizione della sintesi proteica batterica

Indicazioni per l'uso

Trattamento mirato

- Infezioni gravi causate da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio sensibili alla plazomicina (non *P. aeruginosa* o *A. baumannii*)
- Infezioni causate da batteri Gram-negativi resistenti ad altri aminoglicosidi, se non è possibile utilizzare antibiotici diversi da quelli di riserva

Uso empirico

- Solo in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati (es. sepsi/shock settico causato da infezioni del tratto urinario se usato in monoterapia - per altre infezioni gli aminoglicosidi sono solitamente usati in combinazione con altri antibiotici):
  - che non hanno risposto ai carbapenemi se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da un agente patogeno resistente ai carbapenemi
  - che sono stati trattati in precedenza per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili alla plazomicina
  - con colonizzazione nota da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili alla plazomicina

Considerazioni importanti

- Efficacia dimostrata nelle sperimentazioni cliniche solo per infezioni complicate delle vie urinarie negli adulti
- Evidenze molto limitate per le altre infezioni e per l'uso nei bambini

Formulazioni

- Iniezione endovenosa: 500 mg/10 mL

Spettro di attività

- **Attivo contro:**
  - Batteri aerobi Gram-negativi compresi diversi Enterobacterales resistenti ai carbapenemi
    - Carbapenemasi: KPC e OXA-48
    - Beta-lattamasi ESBL e AmpC
  - Batteri che producono enzimi modificanti gli aminoglicosidi
- **Attività variabile contro:**
  - Ceppi produttori di metallo-beta-lattamasi
- **Non attivo contro:**
  - *Acinetobacter baumannii*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
- **Resistenza emersa alla plazomicina in Enterobacterales:**
  - Dati molto limitati

Tossicità

- Effetti collaterali simili agli altri aminoglicosidi
- I più frequenti sono:
  - Danno renale (monitorare regolarmente i livelli di creatinina)
  - Perdita dell'udito e tossicità vestibolare

Dose

Durata del trattamento antibiotico

- La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e dovrebbe essere più breve possibile
- In genere **7-14 giorni**

Adulti

Viene utilizzato il dosaggio una volta al giorno basato sul peso; il dosaggio si intende per una funzionalità renale normale

RESERVE Plazomicina 15 mg/kg q24h **EV**

Bambini o Neonati

Nessun dato per bambini o neonati

Spettro d'attività

La plazomicina è attiva principalmente contro i batteri aerobi Gram-negativi, compresi gli *Enterobacterales* produttori di ESBL, quelli resistenti ai carbapenemi (compresi quelli produttori di carbapenemasi) (Tabella 47.1) e i batteri che producono enzimi modificanti gli aminoglicosidi.

Tabella 47.1 - Attività attesa di plazomicina contro i batteri resistenti alle cefalosporine e ai carbapenemi di terza generazione in base al tipo di beta-lattamasi prodotta

Tipi di beta-lattamasi	ESBL[a]	KPC[b]	NDM, VIM, IMP[b]	AmpC	OXA-48[b]	Non-fermentanti[c]
Classe di Ambler[d]	**A[e]**	**A[e]**	**B** (MBL)[f]	**C[e]**	**D[e]**	NA
Attività attesa di plazomicina	**+**	**+**	**+/–** [f]	**+**	**+**	**–**

AmpC: ampicillinase C; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IMP: imipenemase; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; NA: non applicabile; NDM: New Delhi metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48; VIM: *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi.
Attività attesa: + attivo; +/– possibilmente attivo; – non attivo o attivo in modo insufficiente.
[a] ESBL sono un gruppo di beta-lattamasi diversi.
[b] Carbapenemasi.
[c] I non fermentanti sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa.* Nell'utilizzare la presente tabella, occorre sempre considerare che, anche quando viene riportata l'attività di un determinato antibiotico di riserva contro i non fermentanti resistenti ai carbapenemi, ciò dipende in ultima analisi dal tipo di carbapenemasi prodotta e dal meccanismo di resistenza. Per la plazomicina, alcuni studi in vitro hanno dimostrato un'attività contro *Pseudomonas aeruginosa* simile a quella dell'amikacina *(426)*.
[d] La classificazione Ambler delle beta-lattamasi è la più utilizzata. Secondo questa classificazione, le beta-lattamasi sono suddivise in quattro classi (A, B, C e D) in base alle somiglianze nella loro sequenza aminoacidica.
[e] Le Ambler di classe A, C e D sono serina beta-lattamasi.
[f] La sensibilità alla plazomicina tra i ceppi produttori di metallo-beta-lattamasi può essere > 50%.

Efficacia clinica

La plazomicina può essere considerata come terapia di salvataggio per le infezioni da Gram-negativi resistenti ai carbapenemi altrimenti non trattabili.

L'efficacia è stata dimostrata solo per il trattamento delle IVU complicate negli adulti, dove la plazomicina ha dimostrato la non inferiorità rispetto al meropenem *(427)*.

Esistono evidenze molto limitate per il trattamento di altri tipi di infezioni e per l'uso nei bambini. La plazomicina è stata anche confrontata con la colistina come parte di una terapia di combinazione per il trattamento di infezioni gravi causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi, come batteriemia e polmonite *(428)*. I risultati dello studio hanno indicato che la plazomicina ha ridotto la mortalità a breve termine e le complicanze correlate alla malattia, ma lo studio è stato interrotto precocemente a causa di rilevanti difficoltà nell'arruolamento dei pazienti. Lo studio fornisce quindi solo statistiche e rilievi descrittivi; di conseguenza, i suoi risultati sono non conclusivi.

Tossicità

La plazomicina può causare danni ai reni e all'apparato auditivo in modo simile ad altri aminoglicosidi. Il rischio di nefrotossicità è maggiore nei pazienti anziani (> 65 anni) e in quelli con insufficienza renale preesistente; pertanto, i livelli di creatinina devono essere monitorati regolarmente.

Dose

Si utilizza un dosaggio basato sul peso, una volta al giorno (Tabella 47.2). In caso di insufficienza renale è necessario un aggiustamento della dose. Non è attualmente disponibile un dosaggio pediatrico. Per ulteriori informazioni, consultare il capitolo sul dosaggio.

Tabella 47.2 - Dosi consigliate di plazomicina

Dose negli adulti	Dose nei bambini	Dose nei neonati
EV: 15 mg/kg una volta al giorno	Attualmente non autorizzato per l'uso nei bambini	Attualmente non autorizzato per l'uso nei neonati

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

Indicazioni per l'uso come antibiotico di riserva

Trattamento mirato

La plazomicina può essere presa in considerazione nelle situazioni di seguito indicate.

- Come opzione di ultima istanza per il trattamento mirato di infezioni gravi (soprattutto IVU) causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio, comprese le infezioni causate da ceppi che producono carbapenemasi e che si sono dimostrati sensibili a questo antibiotico.
    - Un importante vantaggio della plazomicina è che deve essere somministrata solo una volta al giorno, mentre altri antibiotici di riserva con uno spettro di attività paragonabile richiedono più dosi giornaliere.
    - Per preservarne l'efficacia (ossia per prevenire lo sviluppo di resistenza), non deve essere utilizzata per trattare isolati di *Enterobacterales* che producono solo ESBL quando sono disponibili altre opzioni.
- Per le infezioni causate da batteri Gram-negativi resistenti ad altri aminoglicosidi come la gentamicina o l'amikacina, se non è possibile utilizzare antibiotici diversi da quelli di riserva.

Trattamento empirico

La plazomicina potrebbe essere presa in considerazione per l'uso empirico, eccezionalmente, in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati con infezioni invasive (ad esempio, pazienti con sepsi/shock settico causati da infezioni delle vie urinarie, se usata come monoterapia; in altre situazioni, la plazomicina, come altri aminoglicosidi, verrebbe probabilmente usata in combinazione con altri antibiotici) che si sospetta siano causate da un agente patogeno multiresistente (ad esempio, infezioni gravi nosocomiali o infezioni in pazienti che hanno ricevuto recentemente trattamenti antibiotici multipli), come nelle situazioni indicate di seguito.

- Pazienti che non hanno risposto ai carbapenemi se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da batteri resistenti ai carbapenemi. Tuttavia, se un paziente non migliora, il fallimento dell'antibiotico non è l'unica causa possibile da considerare. Tra le altre possibili cause rientrano: diagnosi alternative; sviluppo di complicanze (ad esempio, un ascesso); controllo inadeguato della fonte; dosaggio non ottimale dell'antibiotico; o impossibilità per l'antibiotico di raggiungere una concentrazione adeguata nel sito di infezione. È sempre importante considerare le possibili cause alternative prima di cambiare antibiotico, o di aggiungerne di nuovi.

- Pazienti precedentemente trattati per infezioni causate da batteri resistenti ai carbapenemi.

- Pazienti con colonizzazione nota da batteri resistenti ai carbapenemi, risultati sensibili a plazomicina.

Per aiutare i prescrittori a identificare le situazioni cliniche in cui l'uso empirico degli antibiotici di riserva potrebbe essere eccezionalmente preso in considerazione, nei capitoli pertinenti dell'AWaRe book vengono forniti suggerimenti per alcune infezioni (solo per le infezioni in cui l'uso empirico potrebbe essere potenzialmente appropriato, caso per caso).

Resistenza emersa in *Enterobacterales*

I principali meccanismi di resistenza si sovrappongono ad alcuni di quelli di altri aminoglicosidi. In particolare, le modifiche ribosomiali del sito bersaglio all'interno del ribosoma possono impedire alla plazomicina di legarsi al suo bersaglio e le alterazioni delle pompe di ingresso ed efflusso possono diminuire la concentrazione dell'antibiotico nel sito d'azione. Tuttavia, a differenza di altri aminoglicosidi, la plazomicina mantiene l'attività contro la maggior parte degli enzimi modificatori di aminoglicosidi, enzimi che possono ridurre l'affinità dell'antibiotico per il suo bersaglio ribosomiale attraverso un meccanismo diverso dalle modifiche ribosomiali. È stata descritta anche una resistenza mediata da plasmidi (ossia una resistenza trasmissibile).

I dati sulla resistenza alla plazomicina non sono attualmente riportati dal GLASS.

Durata

La durata del trattamento varia a seconda delle indicazioni e deve essere la più breve possibile, di solito tra i 7 e i 14 giorni.

48. Polimixina B e Colistina (Polimixina E)

Messaggi chiave

- La polimixina B e la colistina hanno lo stesso spettro di attività che comprende molti ceppi di batteri Gram-negativi multiresistenti, tra cui *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.
- La polimixina B e la colistina sono solitamente utilizzate come parte di trattamenti di combinazione; tuttavia, l'unico studio clinico randomizzato attualmente disponibile non ha dimostrato una superiorità rispetto alla monoterapia.
- È necessario prestare molta attenzione per evitare errori di dosaggio, poiché le dosi possono essere somministrate in unità diverse sulle etichette e una dose iniziale di carico è sempre necessaria.
- L'effetto collaterale principale della polimixina B e della colistina è il danno renale, causato più spesso dalla colistina che dalla polimixina B.

La polimixina B e la colistina sono polipeptidi appartenenti alla classe degli antibiotici polimixine. Questi antibiotici si sono resi disponibili per l'uso clinico a partire dagli anni '60, ma sono stati sostituiti da altre classi a causa del loro profilo di sicurezza sfavorevole, in particolare la nefrotossicità. Negli ultimi anni, tuttavia, sono stati riscoperti perché mantengono la loro attività contro molti ceppi di batteri Gram-negativi multiresistenti, compresi i ceppi produttori di carbapenemasi. La polimixina B e la colistina hanno strutture chimiche molto simili; tuttavia, la polimixina B viene somministrata direttamente come antibiotico attivo, mentre la colistina viene somministrata come profarmaco inattivo (sale sodico di colistina metano sulfonato, noto anche come colistimetato). Poiché il colistimetato è prodotto mediante modifica chimica delle molecole di colistina attraverso l'aggiunta di gruppi metansolfonati, in un determinato prodotto sono presenti diversi derivati parzialmente metansolfonati, con conseguente variabilità da lotto a lotto (e da marca a marca) dell'esatta composizione. Inoltre, esiste un'importante variabilità da paziente a paziente nel metabolismo del colistimetato, che rende difficile prevedere la farmacocinetica della colistina *(429)*.

Le indicazioni attuali per le polimixine B e la colistina nell'EML e nell'EMLc comprendono infezioni causate da *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi *(8,9)*.

Somministrazione

La polimixina B e la colistina sono disponibili in polvere per iniezione endovenosa (polimixina B: 500 000 UI in flaconcino; colistina: 1 milione UI (come colistemetato sodico) in flaconcino). Vengono somministrati per infusione endovenosa nell'arco di 60-90 minuti. Esistono importanti differenze geografiche nella disponibilità di questi antibiotici; la polimixina B, ad esempio, non è disponibile in molti Paesi. La formulazione orale non assorbibile della colistina (colistina solfato) non è attualmente inclusa nell'EML e nell'EMLc *(8,9)* e pertanto non è trattata nel presente capitolo.

Meccanismo d'azione

La polimixina B e la colistina agiscono interrompendo la membrana cellulare batterica attraverso l'interazione con i lipopolisaccaridi presenti nelle membrane dei batteri Gram-negativi, portando così alla lisi cellulare. Tuttavia, il meccanismo esatto è sconosciuto.

RESERVE

Polimixina B e Colistina

Farmacologia

- La polimixina B e la colistina sono polipeptidi appartenenti alla classe degli antibiotici delle polimixine
- La polimixina B e la colistina hanno strutture chimiche molto simili, tuttavia:
  - la polimixina B viene somministrata direttamente come antibiotico attivo
  - la colistina viene somministrata come farmaco inattivo (colistimetato sodico)
- **Meccanismo d'azione:** la polimixina B e la colistina agiscono disgregando la membrana cellulare batterica, portando alla lisi cellulare

Spettro di attività

- La polimixina B e la colistina hanno lo stesso spettro antibatterico
- **Attivo contro:**
  - Batteri aerobi Gram-negativi (compresi molti isolati multi-resistenti)
- **Non attivo contro:**
  - Anaerobi
  - Batteri Gram-positivi
  - Cocchi Gram-negativi (es. *Neisseria* spp.)
- **Resistenza emersa alle polimixine in Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*e *Pseudomonas aeruginosa*:**
  - La resistenza può essere dovuta a mutazioni cromosomiche che portano a variazioni nella membrana batterica che compromettono la capacità della polimixina B e della colistina di legarsi al loro bersaglio
  - È sempre più descritta anche la resistenza trasmissibile dovuta ai geni *mcr* (mobilized colistin resistance)

Tossici

- La polimixina B e la colistina possono causare danni renali (colistina > polimixina B) e, più raramente, neurotossicità (es. parestesia)
- Gli effetti collaterali sono reversibili nella maggior parte dei casi e sono associati alla dose cumulativa e alla durata della terapia

Indicazioni per l'uso

Trattamento mirato

- Infezioni gravi causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio sensibili alle polimixine (comprese le infezioni causate da ceppi produttori di carbapenemasi sensibili alle polimixine)

Uso empirico

- Solo in casi molto selezionati di pazienti gravemente malati (es. sepsi/shock settico):
  - che non hanno risposto ai carbapenemi se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da un agente patogeno resistente ai carbapenemi
  - che sono stati trattati in precedenza per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili alle polimixine
  - con colonizzazione nota da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili alle polimixine

Considerazioni importanti

- Se sono disponibili entrambi, la polimixina B è solitamente preferita alla colistina (**importante**: eccetto per le infezioni delle vie urinarie) perché ha migliori caratteristiche farmacocinetiche e minore capacità di causare danni renali
- Solitamente somministrato come parte della terapia di combinazione a seconda del tipo di infezione, sebbene non ci siano attualmente evidenze da studi clinici randomizzati relativamente alla superiorità della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con colistina con riferimento al successo clinico a breve termine - almeno per le infezioni causate da *Acinetobacter* spp. ultraresistente

RESERVE

Polimixina B e Colistina (Polimixina E)

Formulazioni

Polimixina B:
- *Polvere per infusione endovenosa: 50 mg (500 000 UI) in flaconcino*

Colistina:
- *Polvere per infusione endovenosa: 1 milione UI (di colistimetato sodico) in flaconcino (equivalenti a 34 mg di attività base della colistina)*

Dose

Durata del trattamento antibiotico

- La durata del trattamento varia a seconda dell'indicazione e dovrebbe essere più breve possibile
- In genere **7-14 giorni**

Considerazioni cliniche

- È necessario porre molta attenzione per evitare errori di dosaggio con polimixina B e colistina, in quanto le dosi possono essere espresse in unità diverse sulle etichette

- **Le dosi di polimixina B** possono essere espresse in:
  - mg
  - Unità Internazionali (UI)
- 1 mg di polimixina B corrisponde a 10 000 UI

- **Le dosi di colistina (polimixina E)** possono essere espresse in:
  - Unità Internazionali (UI) della colistimetato sodico (CMS)
  - mg di colistimetato sodico
  - mg di attività base della colistina (CBA)
- 34 mg di attività base di colistina corrispondono a:
  - 1 milione UI di colistimetato sodico
  - 80 mg di colistimetato sodico

- Quando si utilizzano le polimixine, è fondamentale iniziare la terapia con una dose di carico (per raggiungere più rapidamente concentrazioni plasmatiche efficaci) seguita da una dose di mantenimento dopo 12-24 ore
- Per la colistina (ma non per la polimixina B), sono necessari aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale

Bambini

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Pochi dati sono disponibili per il dosaggio nei bambini; le dosi approvate dalle agenzie regolatorie possono essere subottimali per molti bambini a causa della variabilità interpaziente

Polimixina B

RESERVE
Polimixina B **EV**
- Dose di carico: 2,5 mg/kg/dose (25 000 UI/kg)
- Dose di mantenimento:
  - *Bambini <2 anni*: 0,75-2,25 mg/kg/dose (7 500–22 500 UI/kg) q12h
  - *Bambini ≥2 anni*: 1,5 mg/kg/dose (15 000 UI/kg/dose) q12h

Colistina

RESERVE
Colistina **EV**
- Dose di carico: dati insufficienti
- 0,625-1,25 mg/kg CBA (18 750-37500 UI/kg CMS) q6h
  OPPURE
- 1,25-2,5 mg/kg CBA (37 500-75 000 UI/kg CMS) q12h

Adulti

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Polimixina B

RESERVE
Polimixina B **EV**
- Dose di carico: 2,5 mg/kg/dose (25 000 UI/kg)
- Dose di mantenimento: 1,5 mg/kg (15 000 UI/kg/dose) q12h

Colistina

RESERVE
Colistina **EV**
- Dose di carico: 300 mg CBA (9 milioni di UI CMS)
- Dose di mantenimento: 150 mg CBA (4,5 milioni UI CMS) q12h

Neonati

Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale normale

Polimixina B

RESERVE
Polimixina B **EV**
- Dose di carico: 2,5 mg/kg (25 000 UI/kg/dose)
- Dose di mantenimento: 0.75-2.25 mg/kg/dose (7 500-22 500 UI/kg/dose) q12h

Colistina

RESERVE
Colistina **EV**
- Dose di carico: dati insufficienti
- 0,625-1,25 mg/kg CBA (18 750-37 500 UI/kg CMS) q6h
  OPPURE
- 1,25-2,5 mg/kg CBA (37 500-75 000 UI/kg CMS) q12h

Spettro d'attività

La polimixina B e la colistina hanno lo stesso spettro antibatterico ed entrambe sono attive solo contro i batteri Gram-negativi aerobi, senza alcuna attività contro gli anaerobi, i batteri Gram-positivi e i cocchi Gram-negativi, ad esempio, *Neisseria* spp. Le polimixine sono attive contro molti isolati clinici di *Enterobacterales*, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* resistenti ai carbapenemi, compresi molti isolati che producono carbapenemasi (Tabella 48.1).

Tabella 48.1 - Attività attesa delle polimixine contro i batteri resistenti alle cefalosporine e ai carbapenemi di terza generazione in base al tipo di beta-lattamasi prodotta

Tipi di beta-lattamasi	ESBL[a]	KPC[b]	NDM, VIM, IMP[b]	AmpC	OXA-48[b]	Non-fermentanti[c]
Classe di Ambler[d]	**A[e]**	**A[e]**	**B** (MBL)	**C[e]**	**D[e]**	NA
Attività attesa di polimixina B e colistina	**+**	**+**	**+**	**+**	**+**	**+**

AmpC: ampicillinase C; ESBL: beta-lattamasi a spettro esteso; IMP: imipenemase; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi; MBL: metallo-beta-lattamasi; N.A.: non applicabile; NDM: New Delhi metallo-beta-lattamasi; OXA-48: oxacillinasi-48; VIM: *Verona integron-encoded* metallo-beta-lattamasi.
Attività attesa: + attivo.
[a] ESBL sono un gruppo di beta-lattamasi diversi.
[b] Carbapenemasi.
[c] I non fermentanti sono batteri che non possono catabolizzare il glucosio e quindi non sono in grado di fermentare. I più rilevanti in questo ambito sono *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa.* Nell'utilizzare la presente tabella, occorre sempre considerare che, anche quando viene riportata l'attività di un determinato antibiotico di riserva contro i non fermentanti resistenti ai carbapenemi, ciò dipende in ultima analisi dal tipo di carbapenemasi prodotta e dal meccanismo di resistenza.
[d] La classificazione Ambler delle beta-lattamasi è la più utilizzata. Secondo questa classificazione, le beta-lattamasi sono suddivise in quattro classi (A, B, C e D) in base alle somiglianze nella loro sequenza aminoacidica.
[e] Le Ambler di classe A, C e D sono serina beta-lattamasi.

Efficacia clinica

La polimixina B e la colistina possono essere considerate come terapia di salvataggio per le infezioni altrimenti non trattabili causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi.

Per le infezioni gravi, vengono solitamente somministrati come parte di una terapia di combinazione, spesso con alte dosi di carbapenemi (ma solo se la concentrazione minima inibente dei carbapenemi è ≤ 8-16 mg/L) o in combinazione con altri antibiotici, a seconda del tipo di infezione e della sensibilità in vitro *(430)*.

Tuttavia, l'unico studio clinico randomizzato attualmente disponibile non ha dimostrato la superiorità della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con colistina ai fini del successo clinico a breve termine – almeno per le infezioni causate da *Acinetobacter* spp. con resistenza estesa. Non è chiaro se ciò valga anche per gli *Enterobacterales* produttori di carbapenemasi *(431)*. Sono disponibili prove da studi osservazionali, ma devono essere interpretate con cautela per via delle limitazioni metodologiche intrinseche *(432,433)*.

La polimixina B e la colistina sono state approvate per l'uso decenni fa; quindi, non sono state soggette allo stesso processo di sviluppo attualmente richiesto per l'approvazione di un nuovo antibiotico. Occorre tenere presente tale aspetto quando si interpretano i dati sulla loro efficacia e sicurezza: ad esempio, i prodotti attuali di polimixine possono essere meno nefrotossici di quelli inizialmente utilizzati *(434)*. Sono state recentemente autorizzate combinazioni di beta-lattamici e inibitori di beta-lattamasi del gruppo Reserve (ceftazidima+avibactam, meropenem+vaborbactam) o antibiotico-siderofori (cefiderocol), considerati da alcuni esperti preferibili alle polimixine per il loro migliore profilo di sicurezza e la loro potenziale maggiore efficacia. Tuttavia, esistono evidenze deboli relativamente alla loro superiorità, mentre l'accesso e l'accessibilità economica di questi nuovi antibiotici costituisce una problematica importante in molti contesti a basso e medio reddito.

Tossicità

L'uso di polimixina B e colistina può causare danni renali (la colistina ha maggiori probabilità di causare danni rispetto alla polimixina B) e, più raramente, neurotossicità (ad esempio, parestesia). Gli effetti collaterali sono reversibili nella maggior parte dei casi e sono associati alla dose cumulativa e alla durata della terapia, nonché all'uso di farmaci concomitanti con tossicità simili.

Dose

È necessario prestare molta attenzione per evitare errori di dosaggio con la polimixina B e la colistina (Tabella 48.2 e Tabella 48.3). La possibilità di errore è dovuta al fatto che le dosi sulle etichette possono essere indicate utilizzando unità diverse *(435–437)*.

Le dosi di polimixina B possono essere somministrate in unità internazionali (UI) o in milligrammi. Ad esempio, una dose di 1 milione di UI corrisponde a 100 mg.

Le dosi di colistina possono essere somministrate in: UI di colistimetato sodico; mg di colistimetato sodico; o mg di attività base della colistina. Ad esempio, una dose di 1 milione di UI di colistimetato sodico corrisponde a 80 mg di colistimetato sodico e a 34 mg di attività base della colistina.

Quando si utilizzano le polimixine, è fondamentale iniziare la terapia con una dose di carico seguita da una dose di mantenimento dopo 12-24 ore. Lo scopo è di raggiungere con rapidità concentrazioni plasmatiche efficaci. Inoltre, per la colistina (ma non per la polimixina B), sono necessari aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale *(438)*.

Sono disponibili pochi dati per il dosaggio nei bambini. Le evidenze attuali suggeriscono che le dosi approvate dalle agenzie regolatorie possono essere subottimali per molti bambini a causa della variabilità interpaziente *(438)*.

Per ulteriori informazioni, consultare il capitolo sul dosaggio.

Tabella 48.2 - Dosi consigliate di Polimixina B

	Dose negli adulti	Dose nei bambini	Dose nei neonati
Dose di carico	2,5 mg/kg (25 000 UI/kg)	2,5 mg/kg (25 000 UI/kg)	2,5 mg/kg (25 000 UI/kg)
Dose di mantenimento (iniziare 12 ore dopo la dose di carico)	1,5 mg/kg/dose (15 000 UI/kg/dose) ogni 12 ore È possibile utilizzare dosi più elevate, fino a 2,5-3 mg/kg/dose (25 000-30 000 UI/kg/dose), ma la dose massima giornaliera non deve superare i 200 mg (2 000 000 UI)	1,5 mg/kg/dose (15 000 UI/kg/dose) ogni 12 ore **Bambini <2 anni:** 0,75-2,25 mg/kg/dose (7 500 -22 500 UI/kg/dose) ogni 12 ore	0,75-2,25 mg/kg/dose (7 500-22 500 UI/kg/dose) ogni 12 ore

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

Tabella 48.3 - Dosi consigliate di colistina

Nota. Le dosi sono espresse in mg di CBA e in UI di colistimetato sodico[a]			
	Dose negli adulti	**Dose nei bambini**	**Dose nei neonati**
Dose di carico	300 mg di CBA (9 milioni di UI di colistimetato di sodio)	Dati insufficienti	Dati insufficienti
Dose di mantenimento (iniziare 12 ore dopo la dose di carico)	150 mg di CBA (4,5 milioni di UI di colistimetato sodico) ogni 12 ore La dose massima giornaliera non deve superare i 300-400 mg di CBA o 9-12 milioni di UI di colistimetato sodico.	0,625-1,25 mg/kg/dose di CBA (18 750-37 500 UI/kg/dose di colistimetato sodico) ogni 6 ore **OPPURE** 1,25-2,5 mg/kg/dose di CBA (37 500-75 000 UI/kg/dose di colistimetato sodico) ogni 12 ore	0,625-1,25 mg/kg/dose di CBA (18 750-37 500 UI/kg/dose di colistimetato sodico) ogni 6 ore **OPPURE** 1,25-2,5 mg/kg/dose di CBA (37 500-75 000 UI/kg/dose di colistimetato sodico) ogni 12 ore

CBA: attività base della colistina (*colistin base activity*); UI: Unità internazionali.
Nota: tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.
[a] 34 mg di CBA corrispondono a 1 milione UI di colistimetato sodico e a 80 mg di colistimetato sodico.

Indicazioni per l'uso come antibiotico di riserva

Trattamento mirato

La polimixina B o la colistina potrebbero essere prese in considerazione, di solito come parte di una terapia di combinazione, come opzione di ultima istanza per il trattamento mirato di infezioni gravi causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi confermati in laboratorio, comprese le infezioni causate da ceppi produttori di carbapenemasi che sono risultati sensibili a questi antibiotici.

Se disponibile, la polimixina B è solitamente preferita alla colistina perché ha migliori caratteristiche farmacocinetiche e una minore capacità di causare danni renali.

L'unica situazione in cui è preferibile l'uso della colistina è per il trattamento delle IVU, in quanto la colistina raggiunge concentrazioni più elevate nelle urine rispetto alla polimixina B. Il profarmaco colistimetato è escreto principalmente dai reni, mentre la polimixina B è eliminata principalmente attraverso vie non renali; tuttavia, vi è poca chiarezza sulla frazione di colistimetato che viene convertita in colistina nelle urine *(439)*.

Trattamento empirico

La polimixina B o la colistina devono essere prese in considerazione per l'uso empirico solo eccezionalmente in casi selezionati di pazienti gravemente malati con infezioni invasive (ad es. pazienti con sepsi/shock settico) che si sospetta siano causate da un agente patogeno multiresistente (ad es. infezioni gravi acquisite in ospedale o infezioni in pazienti che hanno ricevuto recentementei trattamenti antibiotici multipli), come nelle situazioni di seguito indicate.

- Pazienti che non hanno risposto ai carbapenemi, se prima sono state escluse altre cause di fallimento terapeutico ed esiste il forte sospetto che l'infezione sia causata da un agente patogeno resistente ai carbapenemi. Tuttavia, se un paziente non migliora, il fallimento dell'antibiotico non è l'unica causa possibile da considerare. Tra le altre possibili cause rientrano, ad esempio: diagnosi alternative; sviluppo di complicanze (ad esempio, un ascesso); controllo inadeguato della fonte; dose non ottimale dell'antibiotico; o impossibilità per l'antibiotico di raggiungere una concentrazione adeguata nel sito di infezione. È sempre

importante considerare le possibili cause alternative prima di cambiare antibiotico, o di aggiungerne di nuovi.

- Pazienti che sono stati trattati in precedenza per infezioni causate da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi sensibili alle polimixine.
- Pazienti con colonizzazione nota da agenti patogeni resistenti ai carbapenemi, risultati sensibili alle polimixine.

Per aiutare i prescrittori a identificare gli scenari clinici in cui l'uso empirico degli antibiotici di riserva potrebbe essere eccezionalmente preso in considerazione, nei capitoli pertinenti dell'AWaRe book vengono forniti suggerimenti per alcune infezioni (solo per le infezioni in cui l'uso empirico potrebbe essere potenzialmente appropriato, caso per caso).

Resistenza emersa in *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*

L'identificazione della resistenza alla polimixina B e alla colistina presenta alcune difficoltà tecniche. Ad esempio, le polimixine si diffondono poco nei test di diffusione, quali i test di diffusione su disco. La microdiluizione in brodo, che è il metodo raccomandato, è poco pratica e raramente utilizzata nella maggior parte dei laboratori *(440)*. La resistenza può essere legata a mutazioni cromosomiche che portano a cambiamenti nella membrana batterica che riducono la capacità della polimixina B e della colistina di legarsi al loro bersaglio. È stata descritta sempre più spesso anche la resistenza mediata da plasmidi (ossia la resistenza trasmissibile) dovuta ai geni *mcr* (mobilized colistin resistance) *(441,442)*.

I dati sulla resistenza alla colistina e polimixina B non sono attualmente riportati dal GLASS.

Durata

La durata del trattamento varia a seconda delle indicazioni e deve essere la più breve possibile, di solito tra i 7 e i 14 giorni.

Parte 4
Guida al dosaggio

pagina bianca per esigenze tipografiche

49. Guida al dosaggio - Adulti

La Tabella 49.1 elenca gli antibiotici e le dosi suggerite da utilizzare negli adulti per le condizioni trattate nell'AWaRe book.

Tabella 49.1 - Guida al dosaggio degli antibiotici: adulti
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.

Antibiotico (in ordine alfabetico)	Dose	Indicazioni per l'uso
Amikacina	**EV:** 15 mg/kg/dose una volta al giorno	Neutropenia febbrile (rischio alto) Sepsi (di origine sconosciuta) Infezione delle vie urinarie superiori (grave)
Amoxicillina	**Orale:** **Dose inferiore:** 500 mg ogni 8 ore **Dose superiore:** 1 g ogni 8 ore **EV:** 2 g ogni 4 ore	**Dose inferiore (orale):** Faringite Otite media acuta Riacutizzazioni di BPCO (lieve) Infezioni dentali **Dose superiore (orale):** Sinusite acuta PAC (lieve) **EV:** Meningite
Amoxicillina+acido clavulanico	**Orale:** **Dose inferiore:** 500 mg + 125 mg ogni 8 ore **Dose superiore:** 875 mg + 125 mg ogni 8 ore **EV:** **Dose inferiore:** 1 g + 200 mg ogni 8 ore **Dose superiore:** 2 g + 200 mg (dose singola per la profilassi)	**Dose inferiore (orale):** Otite media acuta Sinusite acuta Cellulite periorbitale Riacutizzazioni di BPCO (grave) Infezione delle vie urinarie inferiori SSTI (lieve) Neutropenia febbrile (rischio basso) **Dose superiore (orale):** PAC (lieve) HAP Infezioni intra-addominali (lievi) Piomiosite **Dose inferiore (EV)** Infezioni ossee e articolari PAC (grave) HAP Cellulite periorbitale (o presettale) Infezioni intra-addominali (lievi) Piomiosite

		Dose superiore (EV) Profilassi chirurgica
Ampicillina	**EV:** 2 g ogni 4 ore	Meningite
Azitromicina	**Orale:** **Dose inferiore:** 500 mg una volta al giorno **Dose superiore:** 1 g (dose singola)	**Dose inferiore** Febbre tifoide (lieve) Diarrea infettiva acuta **Dose singola** Infezione da clamidia[a] Colera Infezione gonococcica[a] Tracoma
Benzatina benzilpenicillina (solo per uso IM)	**IM**: 2,4 milioni di UI (≈1,8 g) (il numero delle dosi dipende dallo stadio dell'infezione)	Sifilide[a]
Benzilpenicillina (solo per uso EV)	**EV:** **Dose inferiore:** 2-4 milioni di UI (1,2-2,4 g) ogni 4 ore **Dose superiore:** 4 milioni di UI (2,4 g) ogni 4 ore	**Dose inferiore:** Neurosifilide **Dose superiore:** Meningite
Benzilpenicillina procaina (solo per uso IM)	**IM**: 1,2 milioni UI (1,2 g) una volta al giorno	Sifilide[a] Neurosifilide[a]
Cefalexina	**Orale**: 500 mg ogni 8 ore	Riacutizzazioni di BPCO (lieve) Cellulite periorbitale (o presettale) Faringite Piomiosite SSTI (lieve)
Cefazolina	**EV:** 2 g ogni 8 ore o dose singola	Infezioni ossee e articolari Profilassi chirurgica (dose singola)
Cefiderocol	**EV:** 2 g ogni 8 ore	**L'uso empirico deve essere eccezionale** (ad esempio, pazienti gravemente malati con fattori di rischio per infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemi o che non rispondono ai carbapenemi dopo che sono state escluse altre cause di fallimento del trattamento).
Cefiximа	**Orale**: 400 mg una volta al giorno	Diarrea infettiva acuta Infezione gonococcica[a] (dose singola)
Cefotaxima	**EV/IM**: **Dose inferiore:** 1 g ogni 8 ore **Dose superiore:** 2 g ogni 8 ore **Dose massima:** 2 g ogni 6 ore	**Dose inferiore** (3 g/die): Infezione delle vie urinarie superiori (grave) **Dose superiore** (6 g/die): Infezioni ossee e articolari PAC (grave) HAP Infezioni intra-addominali (lievi e gravi) Sepsi (di origine sconosciuta) **Dose massima (8 g/die):** Meningite

Ceftazidima+avibactam	**EV:** 2 g + 500 mg ogni 8 ore	**L'uso empirico deve essere eccezionale** (ad esempio, pazienti gravemente malati con fattori di rischio per infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemi o che non rispondono ai carbapenemi dopo che sono state escluse altre cause di fallimento del trattamento).
Ceftriaxone	**EV/IM:** **Dose singola:** 250 mg **Dose inferiore:** 1 g una volta al giorno **Dose superiore:** 2 g una volta al giorno **Dose massima:** 2 g ogni 12 ore	**Dose singola:** Infezione gonococcica[a] **Dose inferiore (1g/die):** Diarrea infettiva acuta (grave) Infezione delle vie urinarie superiori (grave) **Alta dose (2 g/die):** Infezioni ossee e articolari PAC (grave) Endoftalmite Febbre tifoide (grave) HAP Infezioni intra-addominali (lievi e gravi) Fascite necrotizzante Sepsi (di origine sconosciuta) **Dose massima (4 g/die):** Meningite
Cefuroxima	**EV:** 1,5 g (dose singola)	Profilassi chirurgica
Ciprofloxacina *La ciprofloxacina ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa*	**Orale**: 500 mg ogni 12 ore 1 g (dose singola)	Infezione delle vie urinarie superiori (lieve) Diarrea infettiva acuta Infezioni intra-addominali (lievi) Febbre tifoide Neutropenia febbrile (rischio basso) Colera (dose singola)
Claritromicina *La claritromicina ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa*	**Orale**: 500 mg ogni 12 ore **EV:** 500 mg ogni 12 ore	Faringite (orale) PAC (grave) (EV/orale)
Clindamicina	**EV/orale:** **Dose inferiore:** 600 mg ogni 8 ore **EV:** **Dose superiore:** 900 mg ogni 8 ore	**Dose inferiore:** Infezioni ossee e articolari **Dose superiore:** Fascite necrotizzante
Cloramfenicolo	**EV:** 1 g ogni 6 ore	Meningite
Cloxacillina	**Dose inferiore:** (**orale**) 500 mg ogni 6 ore**Dose superiore:** (**EV**) 2 g ogni 6 ore	**Dose inferiore:** SSTI (lieve) **Dose superiore:** Infezioni ossee e articolari Cellulite periorbitale (o presettale) Piomiosite

Colistina (Polimixina E) CBA: (colistin base activity) attività base della colistina; CMS (colistimethate sodium) colistimetato sodico	**EV:** **Dose di carico:** 300 mg CBA/9 milioni UI CMS **Dose di mantenimento:** 150 mg CBA/4,5 milioni UI CMS ogni 12 ore La dose massima giornaliera non deve superare i 300 mg (fino a 400 mg) CBA o 9 (fino a 12) milioni UI CMS	**L'uso empirico deve essere eccezionale** (ad esempio, pazienti gravemente malati con fattori di rischio per infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemi o che non rispondono ai carbapenemi dopo che sono state escluse altre cause di fallimento del trattamento).
Doxiciclina	**Orale**: 100 mg ogni 12 ore 300 mg (dose singola)	PAC (lieve) Riacutizzazioni di BPCO (lieve) Infezione da clamidia[a] Colera (dose singola)
Fenossimetilpenicillina	**Orale**: 500 mg (800 000 UI[b]) ogni 6 ore	Faringite PAC (lieve) Infezioni dentali
Fosfomicina (EV)	**EV:** 6 g ogni 8 ore (range 12-24 g al giorno a seconda dell'indicazione)	**L'uso empirico deve essere eccezionale** (ad esempio, pazienti gravemente malati con fattori di rischio per infezioni dovute a batteri resistenti ai carbapenemi o che non rispondono ai carbapenemi dopo che sono state escluse altre cause di fallimento del trattamento).
Gentamicina	**EV:** 5 mg/kg una volta al giorno	Sepsi (di origine sconosciuta) Profilassi chirurgica Infezione delle vie urinarie superiori (grave)
Linezolid	**EV/orale:** 600 mg ogni 12 ore	**L'uso empirico deve essere eccezionale** (ad esempio, trattamento orale per infezioni da sospetta MRSA quando non sono disponibili alternative) Per l'uso nella tubercolosi, fare riferimento alle linee guida dell'OMS *(418)*
Meropenem	**EV:** **Dose inferiore:** 1 g ogni 8 ore **Dose superiore:** 2 g ogni 8 ore	**Dose inferiore:** Neutropenia febbrile (rischio alto) Infezioni intra-addominali (gravi)
Meropenem+vaborbactam	**EV:** 2 g + 2 g ogni 8 ore	**L'uso empirico deve essere eccezionale** (ad esempio, pazienti gravemente malati con fattori di rischio per infezioni resistenti ai carbapenemi o che non rispondono ai carbapenemi dopo che siano state escluse altre cause di fallimento del trattamento).
Metronidazolo *Il metronidazolo ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa*	**Orale/EV:** **Dose singola: 500 mg, 2 g** **Dose minima:** 500 mg ogni 12 ore **Dose inferiore:** 500 mg ogni 8 ore **Dose superiore:** 750 mg ogni 8 ore	**Dose singola:** Profilassi chirurgica (500 mg) Tricomoniasi (2 g) **Dose minima:** Tricomoniasi **Dose inferiore:** Infezione da *Clostridioides difficile*

		Infezioni intra-addominali (lievi e gravi) Fascite necrotizzante **Dose superiore:** Ascesso amebico
Nitrofurantoina	**Orale**: 100 mg ogni 12 ore (rilascio modificato) 50 mg ogni 6 ore (rilascio immediato)	Infezione delle vie urinarie inferiori
Piperacillina+tazobactam	**EV:** 4 g + 500 mg ogni 6 ore	HAP Infezioni intra-addominali (gravi) Fascite necrotizzante Neutropenia febbrile (rischio alto)
Plazomicina	**EV:** 15 mg/kg/dose una volta al giorno	**L'uso empirico deve essere eccezionale** (ad esempio, pazienti gravemente malati con fattori di rischio per infezioni resistenti ai carbapenemi o che non rispondono ai carbapenemi dopo che siano state escluse altre cause di fallimento del trattamento).
Polimixina B	**EV:** **Dose di carico:** 2,5 mg/kg (25 000 UI/kg) **Dose di mantenimento:** 1,5 mg/kg (15 000 UI/kg) ogni 12 ore È possibile utilizzare dosi più elevate, fino a 2,5-3,0 mg/kg (25 000-30 000 UI/kg),ma la dose massima giornaliera non deve superare i 200 mg (2 milioni UI).	**L'uso empirico deve essere eccezionale** (ad esempio, pazienti gravemente malati con fattori di rischio per infezioni resistenti ai carbapenemi o che non rispondono ai carbapenemi dopo che siano state escluse altre cause di fallimento del trattamento).
Sulfametossazolo+trimetoprim	**Orale**: 800 mg + 160 mg ogni 12 ore	Infezione delle vie urinarie inferiori Diarrea infettiva acuta
Trimetoprim	**Orale**: 200 mg ogni 12 ore	Infezione delle vie urinarie inferiori
Vancomicina La vancomicina non è assorbita dal tratto gastrointestinale quando è somministrata per via orale. L'unica indicazione per la vancomicina orale è l'infezione da *Clostridioides difficile.*	**EV:** 15-20 mg/kg ogni 12 ore **Orale**: 125 mg ogni 6 ore o 500 mg ogni 6 ore	**EV:** Endoftalmite Neutropenia febbrile (rischio alto) (in caso di MRSA sospetta) Fascite necrotizzante (in caso di MRSA sospetta) **Orale:** Infezione da *Clostridioides difficile* (dose superiore per casi gravi)

PAC: (community-acquired pneumonia) Polmonite acquisita in comunità; CBA: (colistin base activity) attività base della colistina; CMS (colistimethate sodium) colistimetato sodico; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; HAP: (hospital-acquired pneumonia) polmonite nosocomiale; IM: per via intramuscolare; UI: Unità internazionali; EV: per via endovenosa; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino resistente; SSTI (*skin and soft tissue infections*) Segni e sintomi di infezioni della cute dei tessuti molli; IVU: infezioni delle vie urinarie.
[a] Le linee guida dell'OMS sul trattamento delle infezioni sessualmente trasmesse sono attualmente in fase di revisione. Si prega di controllare il sito dell'OMS per eventuali aggiornamenti.
[b] Unità del sale di potassio.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

50. Guida al dosaggio - Bambini

La Tabella 50.1 elenca gli antibiotici e le dosi suggerite da utilizzare nei bambini per le condizioni trattate nell'AWaRe book.

Per i bambini, è usato il dosaggio rapportato al peso corporeo per trattamenti orali ove possibile. Si è usato come riferimento il rapporto EML 2019 sul documento di consenso relativo ai regimi di dosaggio pediatrici per gli antibiotici, ma adattato e ponderato in base all'infezione e alla gravità della malattia *(20)*. Si devono prendere in considerazione le linee guida locali e nazionali sul dosaggio eventualmente disponibili.

Tabella 50.1 - Guida al dosaggio degli antibiotici: bambini
Tutti i dosaggi si intendono per una funzionalità renale ed epatica normale.

Antibiotico (in ordine alfabetico)	Dose	Indicazioni per l'uso
Amikacina	**EV**: 15 mg/kg/dose una volta al giorno Fino a una dose massima giornaliera di 1,5 g	Neutropenia febbrile (rischio alto) Sepsi (di origine sconosciuta) Infezione delle vie urinarie superiori (grave)
Amoxicillina	**Orale**: 80-90 mg/kg/die Fino a una dose massima giornaliera di 1,5 g. La dose può essere superiore in caso di infezioni batteriche gravi. Fasce di peso: 3-< 6 kg: 250 mg ogni 12 ore 6-< 10 kg: 375 mg ogni 12 ore 10-< 15 kg: 500 mg ogni 12 ore 15-< 20 kg: 750 mg ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 8 ore oppure 1 g ogni 12 ore **EV:** • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Dopo la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore Fino a una dose massima giornaliera di 6 g (infezioni batteriche gravi)	**Orale:** Faringite Otite media acuta Infezioni dentali Sinusite acuta PAC (lieve) Sepsi (ricovero in ospedale non possibile) **EV:** Meningite PAC
Amoxicillina+acido clavulanico *Le formulazioni liquide per uso orale dopo ricostituzione vanno conservate in frigorifero.*	**Orale:** 80-90 mg/kg/die (componente amoxicillina) **Fasce di peso:** 3-< 6 kg: 250 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 6-< 10 kg: 375 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 10-< 15 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore 15-< 20 kg: 750 mg di amoxicillina/dose ogni 12 ore ≥ 20 kg: 500 mg di amoxicillina/dose ogni 8 ore oppure 1 g di amoxicillina/dose ogni 12 ore	**Orale:** Otite media acuta Sinusite acuta Infezione delle vie urinarie inferiori SSTI (lieve) Neutropenia febbrile (rischio basso) **Orale/EV:** Infezioni intra-addominali (lievi) Infezioni ossee e articolari HAP

	EV: • 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 12 ore • Dopo la 1a settimana di vita: 50 mg/kg di amoxicillina/dose ogni 8 ore	Cellulite periorbitale (o presettale) Piomiosite **EV:** Profilassi chirurgica
Ampicillina	**EV:** • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Dopo la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore Fino a una dose massima giornaliera di 6 g (infezioni batteriche gravi)	Meningite Sepsi Infezioni intra-addominali (lievi e gravi) PAC
Azitromicina	**Orale:** **Dose inferiore:** 10 mg/kg/dose ogni 24 ore **Dose superiore:** 20 mg/kg/dose ogni 24 ore Fino a una dose massima giornaliera di 500 g	**Dose inferiore:** Diarrea emorragica acuta **Dose superiore:** Febbre tifoide (lieve) Colera (dose singola) Tracoma (dose singola)
Benzatina benzilpenicillina (solo per uso IM)	**IM**: 50 000 IU (≈37,5 mg)/kg (dose singola)	Sifilide congenita (solo in casi determinati)
Benzilpenicillina (solo per uso EV)	**EV:** **Dose inferiore:** 50 000-75 000 UI/kg/dose (30–45 mg/kg/dose) ogni 12 ore **Dose superiore:** *PAC grave/sepsi* 50 000 UI/kg/dose (30 mg/kg/dose) ogni 8 ore *Meningite* 100 000 UI/kg/dose (60 mg/kg/dose) ogni 6 ore Fino a una dose massima giornaliera di 6 milioni UI (3,6 g)	**Dose inferiore:** Sifilide congenita **Dose superiore:** PAC grave Sepsi Meningite
Benzilpenicillina procaina (solo per uso IM)	**IM**: 50 000 UI (50 mg)/kg una volta al giorno	Sifilide congenita
Cefalexina	**Orale:** 25 mg/kg/dose ogni 12 ore Dose massima giornaliera: utilizzare dosaggio degli adulti **Fasce di peso:** 3-< 6 kg: 125 mg ogni 12 ore 6-< 10 kg: 250 mg ogni 12 ore 10-< 15 kg: 375 mg ogni 12 ore 15-< 20 kg: 500 mg ogni 12 ore 20-< 30 kg: 625 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	Cellulite periorbitale (o presettale) Faringite Piomiosite SSTI (lieve)
Cefazolina	**EV:** 25 mg/kg/dose ogni 12 ore 50 mg/kg (dose singola per profilassi chirurgica) Dose massima giornaliera: si veda il dosaggio degli adulti	Infezioni ossee e articolari Profilassi chirurgica
Cefiximа	**Orale:** 10 mg/kg/dose una volta al giorno Dose massima giornaliera: si veda il dosaggio degli adulti	Diarrea infettiva acuta

Cefotaxima	**EV/IM**: • 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Dopo la 1a settimana di vita: 50 mg/kg/dose ogni 8 ore Dose massima giornaliera: si veda il dosaggio degli adulti	Infezione delle vie urinarie superiori (grave) Infezioni ossee e articolari PAC (grave) HAP Infezioni intra-addominali (lievi e gravi) Sepsi (di origine sconosciuta) Meningite
Ceftazidima+avibactam	**EV:** 62,5 mg/kg/dose (50 mg/kg/dose ceftazidima + 12,5 mg/kg/dose avibactam) ogni 8 ore Dose massima giornaliera: si veda il dosaggio degli adulti	Pazienti gravemente malati con presunta infezione da batteri multiresistenti
Ceftriaxone	**EV/IM:** **Dose inferiore:** 80 mg/kg/dose una volta al giorno **Dose superiore:** 100 mg/kg/dose una volta al giorno Fino a una dose massima giornaliera di 3 g	**Dose inferiore:** Diarrea infettiva acuta (grave) Infezione delle vie urinarie superiori (grave) Infezioni ossee e articolari PAC (grave) Endoftalmite Febbre tifoide (grave) HAP Infezioni intra-addominali (lievi e gravi) Fascite necrotizzante Sepsi (di origine sconosciuta) **Dose superiore:** Meningite
Cefuroxima	**EV:** 50 mg/kg (dose singola)	Profilassi chirurgica
Ciprofloxacina *La ciprofloxacina ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa*	**Orale**: 15 mg/kg/dose ogni 12 ore **Fasce di peso:** 3-< 6 kg: 50 mg ogni 12 ore 6-< 10 kg: 100 mg ogni 12 ore 10-< 15 kg: 150 mg ogni 12 ore 15-< 20 kg: 200 mg ogni 12 ore 20-<30 kg: 300 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: Utilizzare la dose per adulti Fino a una dose massima giornaliera di 1,5 g (orale), oppure 1,2 g (EV)	Infezione delle vie urinarie superiori (lieve) Diarrea infettiva acuta Infezioni intra-addominali (lievi) Febbre tifoide Neutropenia febbrile (rischio basso) Colera (dose singola)
Cloramfenicolo *Utilizzare cloramfenicolo solo se non sono disponibili altre opzioni per problemi di tossicità*	**EV/IM**: 25 mg/kg/dose ogni 6 ore Dose massima giornaliera: utilizzare dosaggio degli adulti	Meningite
Claritromicina	**Orale**: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore Fino a una dose massima giornaliera di 1 g	Faringite
Clindamicina	**EV/orale**: • Neonati: 5 mg/kg/dose ogni 8 ore • Bambini: 10 mg/kg/dose ogni 8 ore Dose massima giornaliera: si veda il dosaggio degli adulti	Infezioni ossee e articolari Fascite necrotizzante

Cloxacillina	**EV:** • Neonati: 25-50 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 25 mg/kg/dose ogni 6 ore Fino a una dose massima giornaliera di 1,5 g. La dose può essere superiore in caso di infezioni batteriche gravi. **Orale**: 15 mg/kg/dose ogni 6 ore **Fasce di peso:** 3-< 6 kg: 62,5 mg ogni 6 ore 6-< 10 kg: 125 mg ogni 6 ore 10-< 15 kg: 250 mg ogni 6 ore 15-< 20 kg: 375 mg ogni 6 ore ≥ 20 kg: 500 mg ogni 6 ore	SSTI (lieve) Infezioni ossee e articolari Cellulite periorbitale (o presettale) Piomiosite
Colistina (Polimixina E) CBA: (colistin base activity) attività base della colistina; CMS (colistimethate sodium) colistimetato sodico;	**EV:** 0,625-1,25 mg/kg/dose di CBA (18 750-37 500 UI/kg/dose CMS) ogni 6 ore **OPPURE** 1,25-2,5 mg/kg/dose di CBA (37 500-75 000 UI/kg/dose CMS) ogni 12 ore Fino a una dose massima giornaliera di 200 mg CBA (6 milioni UI CMS)	Pazienti gravemente malati con presunta infezione da batteri multiresistenti
Doxiciclina	**Orale**: • < 45 kg (< 12 anni): 2–4 mg/kg (dose singola) • > 45 kg (> 12 anni): 300 mg (dose singola)	Colera
Fenossimetilpenicillina	**Orale**: 10–15 mg/kg/dose (16 000-24 000 UI[a]/kg/dose) ogni 6-8 ore	Faringite Infezioni dentali
Gentamicina	**EV:** • 1a settimana di vita: 5 mg/kg una volta al giorno • Dopo la 1a settimana di vita: 7,5 mg/kg una volta al giorno	Sepsi (di origine sconosciuta) Profilassi chirurgica Infezione delle vie urinarie superiori (grave) Infezioni intra-addominali (lievi e gravi)
Fosfomicina (EV)	**EV:** • 200-400 mg/kg/die suddivisi ogni 8-12 ore Dose massima giornaliera: si veda il dosaggio degli adulti	Pazienti gravemente malati con presunta infezione da batteri multiresistenti
Linezolid	**EV/orale:** • 1a settimana di vita: 10 mg/kg/dose ogni 12 ore • Dopo la 1a settimana di vita: 10 mg/kg/dose ogni 8 ore Fino a una dose massima giornaliera di 1,2 g	Pazienti gravemente malati con presunta infezione da batteri multiresistenti Per l'uso nella tubercolosi, fare riferimento alle linee guida dell'OMS *(418)*
Meropenem	**EV:** 20 mg/kg/dose ogni 8 ore Fino a una dose massima giornaliera di 6 g	Neutropenia febbrile (rischio alto) Infezioni intra-addominali (gravi)

Metronidazolo *Il metronidazolo ha un'ottima biodisponibilità orale e la via endovenosa deve essere riservata a pazienti con funzionalità gastrointestinale compromessa.*	**Orale/EV:** • Neonati: 7,5 mg/kg/dose ogni 12 ore (per via endovenosa iniziando con una dose di carico di 15 mg/kg) • Bambini: 7,5 mg/kg/dose ogni 8 ore Fino a una dose massima giornaliera di 1 g **Fasce di peso:** 3-< 6 kg: 30 mg ogni 8 ore 6-< 10 kg: 50 mg ogni 8 ore 10-< 15 kg: 100 mg ogni 8 ore 15-< 20 kg: 150 mg ogni 8 ore 20-< 30 kg: 200 mg ogni 8 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti **Dose superiore:** 10-15 mg/kg/dose ogni 8 ore Dose massima giornaliera: si veda il dosaggio degli adulti	Infezioni intra-addominali (lievi e gravi) Fascite necrotizzante Infezione da *Clostridioides difficile* **Dose superiore:** Ascesso amebico **Dose singola:** Profilassi chirurgica
Nitrofurantoina	**Orale**: 2 mg/kg/dose ogni 12 ore; oppure 1 mg/kg/dose ogni 6 ore (formulazione a rilascio immediato) Fino a una dose massima giornaliera di 200 g	Infezione delle vie urinarie inferiori
Piperacillina+tazobactam	**EV:** 100 mg/kg/dose del componente piperacillina ogni 8 ore Fino a una dose massima giornaliera di 10 g del componente piperacillina	HAP Infezioni intra-addominali (gravi) Fascite necrotizzante Neutropenia febbrile (rischio alto)
Polimixina B	**EV:** **Dose di carico:** 2,5 mg/kg (25 000 UI/kg) **Dose di mantenimento:** < 2 anni: 0,75-2,25 mg/kg/dose (7500–22 500 UI/kg/dose) ogni 12 ore ≥ 2 anni: 1,5 mg/kg/dose (15 000 UI/kg/dose) ogni 12 ore	Pazienti gravemente malati con presunta infezione da batteri multiresistenti
Sulfametossazolo+trimetoprim	**Orale**: 20 mg/kg di sulfametossazolo + 4 mg/kg di trimetoprim ogni 12 ore Fino a una dose massima giornaliera di 1200 g del componente sulfametossazolo/trimetoprim **Fasce di peso:** mg di componente sulfametossazolo/trimetoprim3-< 6 kg: 100 mg + 20 mg ogni 12 ore 6-< 10 kg: 200 mg + 40 mg ogni 12 ore 10-< 30 kg: 400 mg + 80 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	Infezione delle vie urinarie inferiori Diarrea infettiva acuta
Trimetoprim	**Orale**: 4 mg/kg ogni 12 ore **Fasce di peso:** 3-< 6 kg: 20 mg ogni 12 ore 6-< 10 kg: 40 mg ogni 12 ore 10-< 30 kg: 80 mg ogni 12 ore ≥ 30 kg: utilizzare la dose per adulti	Infezione delle vie urinarie inferiori

Vancomicina La vancomicina non è assorbita dal tratto gastrointestinale quando è somministrata per via orale. L'unica indicazione per la vancomicina orale è l'infezione da *Clostridioides difficile*	**EV:** • Neonati: 15 mg/kg/dose ogni 12 ore • Bambini: 15 mg/kg/dose ogni 8 ore Fino a una dose massima giornaliera di 2 g (EV) **Orale**: 5-10 mg/kg/dose ogni 6 ore Fino a una dose massima giornaliera di 2 g (orale)	**EV:** Endoftalmite Neutropenia febbrile (rischio alto - in caso di MRSA sospetta) Fascite necrotizzante (in caso di MRSA sospetta) **Orale:** Infezione da *Clostridioides difficile* (dose superiore per casi gravi)

PAC: (community-acquired pneumonia) Polmonite acquisita in comunità; CBA: (colistin base activity) attività base della colistina; CMS (colistimethate sodium) colistimetato sodico; HAP: (hospital-acquired pneumonia) polmonite nosocomiale; IM: per via intramuscolare; UI: unità internazionali; EV: per via endovenosa; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino resistente; SSTI (*skin and soft tissue infections*) Segni e sintomi di infezioni della cute e dei tessuti molli; IVU: infezioni delle vie urinarie.
[a] Unità del sale di potassio.
Legenda: gli antibiotici ACCESS sono indicati in verde, gli antibiotici WATCH in giallo e gli antibiotici RESERVE in rosso.

pagina bianca per esigenze tipografiche

Bibliografia

pagina bianca per esigenze tipografiche

1. WHO model prescribing information: drugs used in bacterial infections. Geneva: World Health Organization; 2001 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/42372, accessed 30 August 2022).
2. WHO policy guidance on integrated antimicrobial stewardship activities. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/341432, accessed 30 August 2022).
3. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404, accessed 30 August 2022).
4. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO Technical Report Series, No. 1006; https://apps.who.int/iris/handle/10665/259481, accessed 30 August 2022).
5. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2019 (including the 21st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO Technical Report Series, No. 1021; https://apps.who.int/iris/handle/10665/330668, accessed 30 August 2022).
6. The selection and use of essential in vitro diagnostics: report of the third meeting of the WHO Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics, 2020 (including the third WHO model list of essential in vitro diagnostics). Geneva: World Health Organization; 2020 (WHO Technical Report Series, No. 1301; https://apps.who.int/iris/handle/10665/339064, accessed 30 August 2022).
7. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, Jr., et al. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. JAMA. 2016;315(17):1864–73. https://doi.org/10.1001/jama.2016.4151
8. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/345533, accessed 30 August 2022).
9. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children – 8th List, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/345534, accessed 30 August 2022).
10. WHO access, watch, reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/345555, accessed 30 August 2022).
11. WHO Antibiotic characterization – AWaRe portal [internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://aware.essentialmeds.org/groups, accessed 30 August 2022).
12. Executive Board, 144. Proposed programme budget 2020–2021: thirteenth General Programme of Work, 2019–2023: WHO Impact Framework. Geneva: World Health Organization; 2018. (https://apps.who.int/iris/handle/10665/327341, accessed 30 August 2022).
13. Using indicators to measure country pharmaceutical situations: fact book on WHO level I and level II monitoring indicators. Geneva: World Health Organization; 2006 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/354554, accessed 30 August 2022).
14. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:c2096. https://doi.org/10.1136/bmj.c2096
15. van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of antibiotic resistance for patients' recovery from common infections in the community: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017;65(3):371–82. https://doi.org/10.1093/cid/cix233
16. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736, accessed 30 August 2022).
17. Bortone B, Jackson C, Hsia Y, Bielicki J, Magrini N, Sharland M. High global consumption of potentially inappropriate fixed dose combination antibiotics: analysis of data from 75 countries. PLoS One. 2021;16(1):e0241899. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241899
18. Substandard and falsified medical products – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products, accessed 30 August 2022).
19. Khare S, Purohit M, Sharma M, Tamhankar AJ, Lundborg CS, Diwan V, et al. Antibiotic prescribing by informal healthcare providers for common illnesses: a repeated cross-sectional study in rural India. Antibiotics (Basel). 2019;8(3). https://doi.org/10.3390/antibiotics8030139
20. Lutsar I. Report on consensus guidance on pediatric dosing regimens for access antibiotics on the Essential Medicine List for Children. Submitted to the 22nd WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 1–5 May 2019. (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/2019-eml-expert-committee/late-papers/abwg_paediatric_dosing_ab.pdf, accessed 30 August 2022).
21. Rizk NA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Kanj SS. Extended infusion of beta-lactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15(7):645–52. https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1348894
22. Osthoff M, Siegemund M, Balestra G, Abdul-Aziz MH, Roberts JA. Prolonged administration of beta-lactam antibiotics – a comprehensive review and critical appraisal. Swiss Med Wkly. 2016;146:w14368. https://doi.org/10.4414/smw.2016.14368
23. Safety monitoring of medicinal products. Guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre; 2000 (https://who-umc.org/media/1703/24747.pdf, accessed 30 August 2022).
24. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. 2019;393(10167):183–98. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32218-9
25. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(4):362–73.e2. https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.07.009
26. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA. 2019;321(2):188–99. https://doi.org/10.1001/jama.2018.19283

27. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, et al. The 3 Cs of antibiotic allergy – Classification, Cross-reactivity, and Collaboration. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(6):1532–42. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.017
28. Macy E, Blumenthal KG. Are cephalosporins safe for use in penicillin allergy without prior allergy evaluation? J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):82–9. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.033
29. Devchand M, Urbancic KF, Khumra S, Douglas AP, Smibert O, Cohen E, et al. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice: the validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(3):1063–5.e5. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.048
30. Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL, Bourke J, Yun J, Douglas A, et al. Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule. JAMA Intern Med. 2020;180(5):745–52. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0403
31. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, second edition. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/81170, accessed 30 August 2022).
32. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019, accessed 30 August 2022).
33. Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance, 23 November 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/349321, accessed 30 August 2022).
34. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 16 September 2022. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/362843, accessed 30 September 2022).
35. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. Wkly Epidemiol Rec. 2019;94(8):85–104.
36. Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccination position paper – July 2013. Wkly Epidemiol Rec. 2013;88(39):413–26.
37. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. Wkly Epidemiol Rec. 2022;97(19):185–208.
38. Smith MP, Lown M, Singh S, Ireland B, Hill AT, Linder JA, et al. Acute cough due to acute bronchitis in immunocompetent adult outpatients: CHEST expert panel report. Chest. 2020;157(5):1256–65. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.044
39. Schwartz KL, Langford BJ, Daneman N, Chen B, Brown KA, McIsaac W, et al. Unnecessary antibiotic prescribing in a Canadian primary care setting: a descriptive analysis using routinely collected electronic medical record data. CMAJ Open. 2020;8(2):E360–e69. https://doi.org/10.9778/cmajo.20190175
40. Wang CN, Huttner BD, Magrini N, Cheng Y, Tong J, Li S, et al. Pediatric antibiotic prescribing in China according to the 2019 World Health Organization Access, Watch, and Reserve (AWaRe) antibiotic categories. J Pediatr. 2020;220:125–31.e5. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.044
41. Havers FP, Hicks LA, Chung JR, Gaglani M, Murthy K, Zimmerman RK, et al. Outpatient antibiotic prescribing for acute respiratory infections during influenza seasons. JAMA Netw Open. 2018;1(2):e180243. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0243
42. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD000245. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000245.pub4
43. Chonmaitree T, Alvarez-Fernandez P, Jennings K, Trujillo R, Marom T, Loeffelholz MJ, et al. Symptomatic and asymptomatic respiratory viral infections in the first year of life: association with acute otitis media development. Clin Infect Dis. 2015;60(1):1–9. https://doi.org/10.1093/cid/ciu714
44. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1789–858. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7
45. Kawai K, Adil EA, Barrett D, Manganella J, Kenna MA. Ambulatory visits for otitis media before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccination. J Pediatr. 2018;201:122–7.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.047
46. Marom T, Tan A, Wilkinson GS, Pierson KS, Freeman JL, Chonmaitree T. Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001–2011. JAMA Pediatr. 2014;168(1):68–75. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3924
47. Chronic suppurative otitis media: burden of illness and management options. Geneva: World Health Organization; 2004 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/42941, accessed 30 August 2022).
48. Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant bacteria detected from the middle ear fluid of children experiencing otitis media: a systematic review. PLoS One. 2016;11(3):e0150949. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150949
49. Kozyrskyj A, Klassen TP, Moffatt M, Harvey K. Short-course antibiotics for acute otitis media. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(9):CD001095. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001095.pub2
50. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Kearney DH, Bhatnagar S, Shope TR, et al. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. N Engl J Med. 2016;375(25):2446–56. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606043
51. Venekamp RP, Schilder AGM. Clinical failure is more common in young children with acute otitis media who receive a short course of antibiotics compared with standard duration. Evid Based Med. 2017;22(3):100. https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110697
52. Rheumatic heart disease – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rheumatic-heart-disease, accessed 30 August 2022).
53. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation, Geneva, 20 October–1 November 2001. Geneva: World Health Organization; 2004 (WHO Technical Report Series, No. 923; https://apps.who.int/iris/handle/10665/42898, accessed 30 August 2022).
54. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(31):417–36.
55. Barnett ML, Linder JA. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States, 1997–2010. JAMA Intern Med. 2014;174(1):138–40. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11673

56. Mehta N, Schilder A, Fragaszy E, H ERE, Dukes O, Manikam L, et al. Antibiotic prescribing in patients with self-reported sore throat. J Antimicrob Chemother. 2017;72(3):914–22. https://doi.org/10.1093/jac/dkw497
57. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: a meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(3):e0006335. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006335
58. Ralph AP, Carapetis JR. Group a streptococcal diseases and their global burden. Curr Top Microbiol Immunol. 2013;368:1–27. https://doi.org/10.1007/82_2012_280
59. Zuhlke LJ, Beaton A, Engel ME, Hugo-Hamman CT, Karthikeyan G, Katzenellenbogen JM, et al. Group A Streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: epidemiology and clinical considerations. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017;19(2):15. https://doi.org/10.1007/s11936-017-0513-y
60. Little P, Stuart B, Hobbs FD, Butler CC, Hay AD, Delaney B, et al. Antibiotic prescription strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2014;14(3):213–9. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70294-9
61. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD004417. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub5
62. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. BMJ. 2006;333(7579):1153–6. https://doi.org/10.1136/bmj.39031.420637.BE
63. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990–2015. N Engl J Med. 2017;377(8):713–22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603693
64. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making. 1981;1(3):239–46. https://doi.org/10.1177/0272989x8100100304
65. Engel ME, Cohen K, Gounden R, Kengne AP, Barth DD, Whitelaw AC, et al. The Cape Town clinical decision rule for streptococcal pharyngitis in children. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(3):250–5. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001413
66. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD004406. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004406.pub4
67. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA, Milner RA, Pusic MV, Al Othman MA. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012(8):CD004872. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004872.pub3
68. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, Giske CG, Mölstad S, Norman C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. BMJ. 2019;367:l5337. https://doi.org/10.1136/bmj.l5337
69. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Mäkelä M, De Sutter AI. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9(9):CD006089. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006089.pub5
70. Shaikh N, Wald ER. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(10):CD007909. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007909.pub4
71. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis. 2012;54(8):e72–e112. https://doi.org/10.1093/cid/cir1043
72. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(2):161–71. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03306.x
73. Guideline: sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/149782 , accessed 30 August 2022).
74. Oral health – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health, accessed 30 August 2022).
75. Ending childhood dental caries: WHO implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/330643, accessed 30 August 2022).
76. WHO monograph on tobacco cessation and oral health integration. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/255692, accessed 30 August 2022).
77. Information brochure for early detection and management of noma. Brazzavile: World Health Organization Regional Office for Africa; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/254579, accessed 30 August 2022).
78. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. J Dent Res. 2017;96(4):380–7. https://doi.org/10.1177/0022034517693566
79. Thompson W, Williams D, Pulcini C, Sanderson S, Calfon P, Verma M. The essential role of the dental team in reducing antibiotic resistance. Geneva: FDI World Dental Federation; 2020 (https://www.fdiworlddental.org/resource/fdi-white-paper-essential-role-dental-team-reducing-antibiotic-resistance, accessed 30 August 2022).
80. Thompson W, Williams D, Pulcini C, Sanderson S, Calfon P, Verma M. Tackling antibiotic resistance: why dentistry matters. Int Dent J. 2021;71(6):450–3. https://doi.org/10.1016/j.identj.2020.12.023
81. Mekonnen D, Derbie A, Abeje A, Shumet A, Nibret E, Biadglegne F, et al. Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14(4):e0215647. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215647
82. McCulley JP, Dougherty JM. Bacterial aspects of chronic blepharitis. Trans Ophthalmol Soc U K. 1986;105 (Pt 3):314–8.
83. Viswalingam M, Rauz S, Morlet N, Dart JK. Blepharokeratoconjunctivitis in children: diagnosis and treatment. Br J Ophthalmol. 2005;89(4):400–3. https://doi.org/10.1136/bjo.2004.052134

84. Doan S, Gabison EE, Nghiem-Buffet S, Abitbol O, Gatinel D, Hoang-Xuan T. Long-term visual outcome of childhood blepharokeratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol. 2007;143(3):528–9. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.09.058
85. Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Liu DT, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, et al. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(9):3089–94. https://doi.org/10.1167/iovs.05-0275
86. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. JAMA. 2013;310(16):1721–9. https://doi.org/10.1001/jama.2013.280318
87. Friedlaender MH. A review of the causes and treatment of bacterial and allergic conjunctivitis. Clin Ther. 1995;17(5):800–10; discussion 779. https://doi.org/10.1016/0149-2918(95)80058-1
88. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012(9):CD001211. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001211.pub3
89. WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/246114, accessed 30 August 2022).
90. Cho H, Shin YU, Siegel NH, Yu HG, Sobrin L, Patel A, et al. Endogenous endophthalmitis in the American and Korean population: an 8-year retrospective study. Ocul Immunol Inflamm. 2018;26(4):496–503. https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1195000
91. Celiker H, Kazokoglu H. Ocular culture-proven endogenous endophthalmitis: a 5-year retrospective study of the microorganism spectrum at a tertiary referral center in Turkey. Int Ophthalmol. 2019;39(8):1743–51. https://doi.org/10.1007/s10792-018-0997-9
92. Durand ML. Bacterial and fungal endophthalmitis. Clin Microbiol Rev. 2017;30(3):597–613. https://doi.org/10.1128/cmr.00113-16
93. Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, Barza M, Vine AK, Doft BH, et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. Am J Ophthalmol. 1996;122(1):1–17. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71959-2
94. McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. Retina. 2011;31(4):654–61. https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31820a67e4
95. Brockhaus L, Goldblum D, Eggenschwiler L, Zimmerli S, Marzolini C. Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics. Clin Microbiol Infect. 2019;25(11):1364–9. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.01.017
96. Kim CH, Chen MF, Coleman AL. Adjunctive steroid therapy versus antibiotics alone for acute endophthalmitis after intraocular procedure. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD012131. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012131.pub2
97. Ung L, Bispo PJM, Shanbhag SS, Gilmore MS, Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. Surv Ophthalmol. 2019;64(3):255–71. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.12.003
98. Khor WB, Prajna VN, Garg P, Mehta JS, Xie L, Liu Z, et al. The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: a prospective multicenter study of infectious keratitis in Asia. Am J Ophthalmol. 2018;195:161–70. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.040
99. McDonald EM, Ram FS, Patel DV, McGhee CN. Topical antibiotics for the management of bacterial keratitis: an evidence-based review of high quality randomised controlled trials. Br J Ophthalmol. 2014;98(11):1470–7. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304660
100. Ambati BK, Ambati J, Azar N, Stratton L, Schmidt EV. Periorbital and orbital cellulitis before and after the advent of Haemophilus influenzae type B vaccination. Ophthalmology. 2000;107(8):1450–3. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00178-0
101. Baiu I, Melendez E. Periorbital and orbital cellulitis. JAMA. 2020;323(2):196. https://doi.org/10.1001/jama.2019.18211
102. Nageswaran S, Woods CR, Benjamin DK, Jr., Givner LB, Shetty AK. Orbital cellulitis in children. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(8):695–9. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000227820.36036.f1
103. Sobol SE, Marchand J, Tewfik TL, Manoukian JJ, Schloss MD. Orbital complications of sinusitis in children. J Otolaryngol. 2002;31(3):131–6. https://doi.org/10.2310/7070.2002.10979
104. Wong SJ, Levi J. Management of pediatric orbital cellulitis: A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018;110:123–9. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.05.006
105. Stimes GT, Girotto JE. Applying pharmacodynamics and antimicrobial stewardship to pediatric preseptal and orbital cellulitis. Paediatr Drugs. 2019;21(6):427–38. https://doi.org/10.1007/s40272-019-00357-3
106. Botting AM, McIntosh D, Mahadevan M. Paediatric pre- and post-septal peri-orbital infections are different diseases. A retrospective review of 262 cases. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2008;72(3):377–83. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.11.013
107. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Al-Rashed W, Al-Amri A, Arat YO. Inpatient preseptal cellulitis: experience from a tertiary eye care centre. Br J Ophthalmol. 2008;92(10):1337–41. https://doi.org/10.1136/bjo.2007.128975
108. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. Incidence and prevalence in a small urban community. Arch Ophthalmol. 1962;68:502–14. https://doi.org/10.1001/archopht.1962.00960030506014
109. Trachoma – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trachoma, accessed 30 August 2022).
110. World Health Assembly Resolution WHA51.11. Global elimination of blinding trachoma. Geneva: World Health Organization; 1998 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/79806, accessed 30 August 2022).
111. Solomon AW, Kello AB, Bangert M, West SK, Taylor HR, Tekeraoi R, et al. The simplified trachoma grading system, amended. Bull World Health Organ. 2020;98(10):698–705. https://doi.org/10.2471/blt.19.248708
112. Trachoma control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2006 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/43405, accessed 30 August 2022).
113. Taylor HR, Burton MJ, Haddad D, West S, Wright H. Trachoma. Lancet. 2014;384(9960):2142–52. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62182-0
114. Solomon AW, Holland MJ, Burton MJ, West SK, Alexander ND, Aguirre A, et al. Strategies for control of trachoma: observational study with quantitative PCR. Lancet. 2003;362(9379):198–204. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13909-8

115. Validation of elimination of trachoma as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/208901, accessed 30 August 2022).
116. Merbs S, Resnikoff S, Kello AB, Mariotti S, Greene G, West SK. Trichiasis surgery for trachoma, second edition. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/155227, accessed 30 August 2022).
117. Amza A, Goldschmidt P, Einterz E, Huguet P, Olmiere C, Bensaid P, et al. Elimination of active trachoma after two topical mass treatments with azithromycin 1.5% eye drops. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(11):e895. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000895
118. Revised WHO classification and treatment of pneumonia in children at health facilities: evidence summaries. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/137319, accessed 30 August 2022).
119. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/353829, accessed 30 August 2022).
120. Peyrani P, Mandell L, Torres A, Tillotson GS. The burden of community-acquired bacterial pneumonia in the era of antibiotic resistance. Expert Rev Respir Med. 2019;13(2):139–52. https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1562339
121. The top 10 causes of death – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death, accessed 30 August 2022).
122. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 2016;388(10063):3027–35. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8
123. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. Thorax. 2012;67(1):71–9. https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502
124. Kim SH, Chung DR, Song JH, Baek JY, Thamlikitkul V, Wang H, et al. Changes in serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates from adult patients in Asia: emergence of drug-resistant non-vaccine serotypes. Vaccine. 2020;38(38):6065–73. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.065
125. Aliberti S, Cook GS, Babu BL, Reyes LF, A HR, Sanz F, et al. International prevalence and risk factors evaluation for drug-resistant Streptococcus pneumoniae pneumonia. J Infect. 2019;79(4):300–11. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.07.004
126. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/329479, accessed 30 August 2022).
127. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58(5):377–82. http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.5.377
128. Aston SJ, Rylance J. Community-acquired pneumonia in sub-Saharan Africa. Semin Respir Crit Care Med. 2016;37(6):855–67. https://doi.org/10.1055/s-0036-1592126
129. Implementing tuberculosis diagnostics: policy framework. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/162712, accessed 30 August 2022).
130. Uranga A, Espana PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2016;176(9):1257–65. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3633
131. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. Lancet Infect Dis. 2016;16(8):e139–52. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30024-X
132. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd), accessed 30 August 2022).
133. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva: World Health Organization; 2007 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/43776, accessed 30 August 2022).
134. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021 report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD; 2020 (https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf, accessed 30 August 2022)
135. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1. Epidemiology. Thorax. 2006;61(2):164–8. https://doi.org/10.1136/thx.2005.041806
136. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1736–88. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7
137. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114, accessed 30 August 2022).
138. Siddharthan T, Grigsby MR, Goodman D, Chowdhury M, Rubinstein A, Irazola V, et al. Association between household air pollution exposure and chronic obstructive pulmonary disease outcomes in 13 low- and middle-income country settings. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(5):611–20. https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1861OC
139. Koul PA, Mir H, Akram S, Potdar V, Chadha MS. Respiratory viruses in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Lung India. 2017;34(1):29–33. https://doi.org/10.4103/0970-2113.197099
140. van Rijn AL, van Boheemen S, Sidorov I, Carbo EC, Pappas N, Mei H, et al. The respiratory virome and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2019;14(10):e0223952. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223952

141. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. N Engl J Med. 2019;381(2):111–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803185
142. Brett AS, Al-Hasan MN. COPD exacerbations – a target for antibiotic stewardship. N Engl J Med. 2019;381(2):174–5. https://doi.org/10.1056/NEJMe1905520
143. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD010257. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010257.pub2
144. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cochrane Database Syst Rev. 2018;10:CD009764. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009764.pub3
145. The treatment of diarrhoea. A manual for physicians and other senior health workers. Fourth revision. Geneva: World Health Organization; 2005 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209, accessed 30 August 2022).
146. Diarrhoeal disease – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease, accessed 30 August 2022).
147. Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(34):477–500.
148. Technical note on the use of antibiotics for the treatment and control of cholera. Global Task Force on Cholera Control; May 2018 (https://www.gtfcc.org/wp-content/uploads/2019/10/gtfcc-technical-note-on-use-of-antibiotics-for-the-treatment-of-cholera.pdf, accessed 30 August 2022).
149. Rotavirus vaccines: WHO position paper – July 2021. Wkly Epidemiol Rec. 2021;96(28):301–19.
150. Schistosomiasis (bilharzia) – health topic [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis, accessed 30 August 2022).
151. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):1211–28. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-13099(18)30362-1
152. Fletcher SM, McLaws ML, Ellis JT. Prevalence of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: systematic review and meta-analysis. J Public Health Res. 2013;2(1):42–53. https://doi.org/10.4081/jphr.2013.e9
153. Measles vaccines: WHO position paper – April 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(17):205–27.
154. Typhoid vaccines: WHO position paper – March 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(13):153–72.
155. Crump JA. Progress in typhoid fever epidemiology. Clin Infect Dis. 2019;68(Suppl 1):S4–s9. https://doi.org/10.1093/cid/ciy846
156. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Infect Dis. 2019;19(4):369–81. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30685-6
157. Cruz Espinoza LM, McCreedy E, Holm M, Im J, Mogeni OD, Parajulee P, et al. Occurrence of typhoid fever complications and their relation to duration of illness preceding hospitalization: a systematic literature review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2019;69(Suppl 6):S435–s48. https://doi.org/10.1093/cid/ciz477
158. Britto CD, Wong VK, Dougan G, Pollard AJ. A systematic review of antimicrobial resistance in Salmonella enterica serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(10):e0006779. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006779
159. Butt MH, Saleem A, Javed SO, Ullah I, Rehman MU, Islam N, et al. Rising XDR-typhoid fever cases in Pakistan: are we heading back to the pre-antibiotic era? Front Public Health. 2021;9:794868. https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.794868
160. Zmora N, Shrestha S, Neuberger A, Paran Y, Tamrakar R, Shrestha A, et al. Open label comparative trial of mono versus dual antibiotic therapy for typhoid fever in adults. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12(4):e0006380. http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006380
161. National treatment guidelines for antimicrobial use in infectious diseases, Version 1.0. New Delhi: National Centre for Disease Control Government of India; 2016 (https://ncdc.gov.in/WriteReadData/l892s/File622.pdf, accessed 30 August 2022).
162. Akram J, Khan AS, Khan HA, Gilani SA, Akram SJ, Ahmad FJ, et al. Extensively drug-resistant (XDR) typhoid: evolution, prevention, and its management. Biomed Res Int. 2020;2020:6432580. https://doi.org/10.1155/2020/6432580
163. Marchello CS, Carr SD, Crump JA. A systematic review on antimicrobial resistance among Salmonella Typhi worldwide. Am J Trop Med Hyg. 2020;103(6):2518–27. https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0258
164. Saha S, Sajib MSI, Garrett D, Qamar FN. Antimicrobial resistance in typhoidal Salmonella: around the world in 3 days. Clin Infect Dis. 2020;71(Suppl 2):S91–s95. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa366
165. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2013 (https://www.fda.gov/media/71052/download, accessed 30 August 2022).
166. Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, Flohr C, Hay RJ, Langan SM, et al. Global skin disease morbidity and mortality: an update from the Global Burden of Disease Study 2013. JAMA Dermatol. 2017;153(5):406–12. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5538
167. Patel M, Lee SI, Akyea RK, Grindlay D, Francis N, Levell NJ, et al. A systematic review showing the lack of diagnostic criteria and tools developed for lower-limb cellulitis. Br J Dermatol. 2019;181(6):1156–65. https://doi.org/10.1111/bjd.17857
168. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1(1):CD003261. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003261
169. Corcione S, De Rosa FG. The optimal duration of treatment for skin and soft tissue infections and acute bacterial skin and skin structure infections. Curr Opin Infect Dis. 2018;31(2):155–62. https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000440
170. Burns – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns, accessed 30 August 2022).
171. Lachiewicz AM, Hauck CG, Weber DJ, Cairns BA, van Duin D. Bacterial infections after burn injuries: impact of multidrug resistance. Clin Infect Dis. 2017;65(12):2130–6. https://doi.org/10.1093/cid/cix682

172. Stewart BT, Gyedu A, Agbenorku P, Amankwa R, Kushner AL, Gibran N. Routine systemic antibiotic prophylaxis for burn injuries in developing countries: a best evidence topic (BET). Int J Surg. 2015;21:168–72. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.08.002
173. Ramos G, Cornistein W, Cerino GT, Nacif G. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. J Hosp Infect. 2017;97(2):105–14. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.06.015
174. Prevention and management of wound infection. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://www.who.int/publications/i/item/prevention-and-management-of-wound-infection, accessed 30 August 2022).
175. Snakebite envenoming – health topic [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/health-topics/snakebite, accessed 30 August 2022).
176. Snakebite envenoming: a strategy for prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/324838, accessed 30 August 2022).
177. Global status report on road safety 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. (https://apps.who.int/iris/handle/10665/276462, accessed 30 August 2022).
178. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(6):53–76.
179. Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018. Wkly Epidemiol Rec. 2018;93(16):201–19.
180. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. Wkly Epidemiol Rec. 2017;92(27):369–92.
181. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. (https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899, accessed 30 August 2022).
182. Road traffic injuries – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/road-traffic-injuries, accessed 30 August 2022).
183. Naghavi M, Marczak LB, Kutz M, Shackelford KA, Arora M, Miller-Petrie M, et al. Global mortality from firearms, 1990–2016. JAMA. 2018;320(8):792–814. https://doi.org/10.1001/jama.2018.10060
184. Animal bites – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/animal-bites, accessed 30 August 2022).
185. Bula-Rudas FJ, Olcott JL. Human and animal bites. Pediatr Rev. 2018;39(10):490–500. https://doi.org/10.1542/pir.2017-0212
186. Davies HD. When your best friend bites: a note on dog and cat bites. Can J Infect Dis. 2000;11(5):227–9. https://doi.org/10.1093/pch/5.7.381
187. De Klerk P, Van Dijk M, Van As AB. Treatment and outcome of unusual animal bite injuries in young children. S Afr Med J. 2016;106(2):206–9. https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.v106i2.10106
188. Tetanus reported cases and incidence [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/TTETANUS.html?CODE=Global&DISEASE=TTETANUS&YEAR, accessed 30 August 2022).
189. Sexually transmitted infections (STIs) – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organziation; 2021 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis), accessed 30 August 2022).
190. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/246165, accessed 30 August 2022).
191. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/342523, accessed 30 August 2022).
192. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. Geneva: World Health Organization; 2013 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/85343, accessed 30 August 2022).
193. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/341412, accessed 30 August 2022).
194. Hussen S, Wachamo D, Yohannes Z, Tadesse E. Prevalence of chlamydia trachomatis infection among reproductive age women in sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2018;18(1):596. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3477-y
195. Chico RM, Mayaud P, Ariti C, Mabey D, Ronsmans C, Chandramohan D. Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. JAMA. 2012;307(19):2079–86. https://doi.org/10.1001/jama.2012.3428
196. Xia Q, Wang T, Xian J, Song J, Qiao Y, Mu Z, et al. Relation of Chlamydia trachomatis infections to ectopic pregnancy: a meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2020;99(1):e18489. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018489
197. Tang W, Mao J, Li KT, Walker JS, Chou R, Fu R, et al. Pregnancy and fertility-related adverse outcomes associated with Chlamydia trachomatis infection: a global systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2020;96(5):322–9. https://doi.org/10.1136/sextrans-2019-053999
198. Li B, Hocking JS, Bi P, Bell C, Fairley CK. The efficacy of azithromycin and doxycycline treatment for rectal chlamydial infection: a retrospective cohort study in South Australia. Intern Med J. 2018;48(3):259–64. https://doi.org/10.1111/imj.13624
199. Kong FY, Tabrizi SN, Fairley CK, Vodstrcil LA, Huston WM, Chen M, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2015;70(5):1290–7. https://doi.org/10.1093/jac/dku574
200. Lau A, Kong FYS, Fairley CK, Templeton DJ, Amin J, Phillips S, et al. Azithromycin or doxycycline for asymptomatic rectal Chlamydia trachomatis. N Engl J Med. 2021;384(25):2418–27. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031631

201. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/44863, accessed 30 August 2022).
202. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/341666, accessed 30 August 2022).
203. Global Health Observatory – WHO Gonococcal AMR Surveillance Programme [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/who-gonococcal-amr-surveillance-programme-who-gasp, accessed 30 August 2022).
204. Wi T, Lahra MM, Ndowa F, Bala M, Dillon JR, Ramon-Pardo P, et al. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: Global surveillance and a call for international collaborative action. PLoS Med. 2017;14(7):e1002344. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002344
205. Unemo M, Lahra MM, Escher M, Eremin S, Cole MJ, Galarza P, et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for Neisseria gonorrhoeae 2017–18: a retrospective observational study. Lancet Microbe. 2021;2(11):e627–e36. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00171-3
206. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. PLoS One. 2015;10(12):e0143304. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143304
207. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4):1–187. https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1
208. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2020:956462420949126. https://doi.org/10.1177/0956462420949126
209. Fifer H, Saunders J, Soni S, Sadiq ST, FitzGerald M. 2018 UK national guideline for the management of infection with Neisseria gonorrhoeae. Int J STD AIDS. 2020;31(1):4–15. https://doi.org/10.1177/0956462419886775
210. WHO guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis). Geneva: World Health Organization; 2016 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/249572, accessed 30 August 2022).
211. WHO guideline on syphilis screening and treatment for pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/259003, accessed 30 August 2022).
212. Yaws – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yaws, accessed 30 August 2022).
213. Giacani L, Lukehart SA. The endemic treponematoses. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):89–115. https://doi.org/10.1128/cmr.00070-13
214. Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant Treponema pallidum. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(2):583–9. https://doi.org/10.1128/aac.01095-09
215. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiané SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes – estimates for 2016 and progress since 2012. PLoS One. 2019;14(2):e0211720. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211720
216. Hook EW, 3rd. Syphilis. Lancet. 2017;389(10078):1550–7. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32411-4
217. Arando M, Fernandez-Naval C, Mota-Foix M, Martinez D, Armengol P, Barberá MJ, et al. Early syphilis: risk factors and clinical manifestations focusing on HIV-positive patients. BMC Infect Dis. 2019;19(1):727. https://doi.org/10.1186/s12879-019-4269-8
218. Kojima N, Park H, Konda KA, Joseph Davey DL, Bristow CC, Brown B, et al. The PICASSO Cohort: baseline characteristics of a cohort of men who have sex with men and male-to-female transgender women at high risk for syphilis infection in Lima, Peru. BMC Infect Dis. 2017;17(1):255. https://doi.org/10.1186/s12879-017-2332-x
219. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/42782, accessed 30 August 2022).
220. Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, Jamil MS, Rumbold AR. Trichomonas vaginalis as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Dis. 2014;41(6):369–76. https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000134
221. Kissinger P, Muzny CA, Mena LA, Lillis RA, Schwebke JR, Beauchamps L, et al. Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):1251–9. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30423-7
222. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on urological infections. Arnhem: European Association of Urology; 2022 (https://uroweb.org/guideline/urological-infections/, accessed 30 August 2022).
223. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2016;29(1):73–9. https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000228
224. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. Am J Epidemiol. 2000;151(12):1194–205. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010170
225. Kronenberg A, Butikofer L, Odutayo A, Muhlemann K, da Costa BR, Battaglia M, et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. BMJ. 2017;359:j4784. https://doi.org/10.1136/bmj.j4784
226. Torres NF, Chibi B, Middleton LE, Solomon VP, Mashamba-Thompson TP. Evidence of factors influencing self-medication with antibiotics in low and middle-income countries: a systematic scoping review. Public Health. 2019;168:92–101. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.11.018
227. Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney MV, Snyder GM, Hirsch EB. Clinical management of an increasing threat: Outpatient urinary tract infections due to multidrug-resistant uropathogens. Clin Infect Dis. 2016;63(7):960–5. https://doi.org/10.1093/cid/ciw396

228. Miotla P, Romanek-Piva K, Bogusiewicz M, Markut-Miotla E, Adamiak A, Wrobel A, et al. Antimicrobial resistance patterns in women with positive urine culture. Does menopausal status make a significant difference? Biomed Res Int. 2017;2017:4192908. https://doi.org/10.1155/2017/4192908
229. Gebremariam G, Legese H, Woldu Y, Araya T, Hagos K, GebreyesusWasihun A. Bacteriological profile, risk factors and antimicrobial susceptibility patterns of symptomatic urinary tract infection among students of Mekelle University, northern Ethiopia. BMC Infect Dis. 2019;19(1):950. https://doi.org/10.1186/s12879-019-4610-2
230. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. J Chemother. 2017;29(suppl 1):2–9. https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1380395
231. Raja NS. Oral treatment options for patients with urinary tract infections caused by extended spectrum betaeta-lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae. J Infect Public Health. 2019;12(6):843–6. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.012
232. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic Escherichia coli. Pol J Microbiol. 2019;68(4):403–15. https://doi.org/10.33073/pjm-2019-048
233. Gangcuangco LM, Alejandria M, Henson KE, Alfaraz L, Ata RM, Lopez M, et al. Prevalence and risk factors for trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant Escherichia coli among women with acute uncomplicated urinary tract infection in a developing country. Int J Infect Dis. 2015;34:55–60. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.02.022
234. Sepsis – fact sheet [internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis, accessed 30 August 2022).
235. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Orgnization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/334216, accessed 30 August 2022).
236. Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, February 2015. Wkly Epidemiol Rec. 2015;90(8):57–62.
237. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):775–87. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289
238. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801–10. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287
239. GLASS method for estimating attributable mortality of antimicrobial resistant bloodstream infections. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/332457, accessed 30 August 2022).
240. Adhikari NKJ, Rubenfeld GD. qSOFA score for patients with sepsis in low- and middle-income countries. JAMA. 2018;319(21):2175–7. https://doi.org/10.1001/jama.2018.6413
241. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) score with excess hospital mortality in adults with suspected infection in low- and middle-income countries. JAMA. 2018;319(21):2202–11. https://doi.org/10.1001/jama.2018.6229
242. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. Lancet. 2018;392(10141):75–87. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2
243. Rudd KE, Kissoon N, Limmathurotsakul D, Bory S, Mutahunga B, Seymour CW, et al. The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. Crit Care. 2018;22(1):232. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2157-z
244. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200–11. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7
245. Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020;46(8):1536–51. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06106-2
246. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2(6):e323–33. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X
247. WHO Global Maternal Sepsis Study Research Group. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. Lancet Glob Health. 2020;8(5):e661–e71. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30109-1
248. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(1):56–66. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30605-4
249. World Health Assembly Resolution WHA70.7. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/275646, accessed 30 August 2022).
250. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):819–27. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0
251. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. Crit Care Med. 2013;41(10):2336–43. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828e969f
252. von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, et al. Effect of C-reactive protein-guided antibiotic treatment duration, 7-day treatment, or 14-day treatment on 30-day clinical failure rate in patients with uncomplicated Gram-negative bacteremia: a randomized clinical trial. JAMA. 2020;323(21):2160–9. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6348

253. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e210–e6. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002355
254. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43(3):304–77. https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6
255. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. BMJ. 2016;353:i1585. https://doi.org/10.1136/bmj.i1585
256. Samuel L. Direct detection of pathogens in bloodstream during sepsis: Are we there yet? J Appl Lab Med. 2019;3(4):631–42. https://doi.org/10.1373/jalm.2018.028274
257. Managing meningitis epidemics in Africa: a quick reference guide for health authorities and health-care workers, Revised 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/154595, accessed 30 August 2022).
258. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. Pediatr Res. 2020;88(1):14–26. https://doi.org/10.1038/s41390-020-0785-x
259. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, van den Hoogen A, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. Pediatr Res. 2020. https://doi.org/10.1038/s41390-020-0785-x
260. Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, Koenig JM, Keij FM, McGovern M, et al. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. Pediatr Res. 2020. https://doi.org/10.1038/s41390-020-0850-5
261. WHO recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/259269, accessed 30 August 2022).
262. Guideline: managing possible serious bacterial infection in young infants when referral is not feasible. Geneva: World Health Organization; 2015 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/181426, accessed 30 August 2022).
263. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. J Pediatr. 2001;138(1):92–100. https://doi.org/10.1067/mpd.2001.109608
264. Pal S, Jain A, Garg M, Sekhar JC. Predicting outcome in neonates with possible clinical sepsis by estimating an early Score for Neonatal Acute Physiology-II (SNAP-II). J Trop Pediatr. 2019. https://doi.org/10.1093/tropej/fmz076
265. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6(1):2–8. https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
266. Pediatric SIRS, sepsis, and septic shock criteria [internet]. New York: MDCalc; 2022 (https://www.mdcalc.com/pediatric-sirs-sepsis-septic-shock-criteria, accessed 30 August 2022).
267. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. JAMA Pediatr. 2017;171(10):e172352. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352
268. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. Lancet. 2017;390(10104):1770–80. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4
269. Kwizera A, Festic E, Dünser MW. What's new in sepsis recognition in resource-limited settings? Intensive Care Med. 2016;42(12):2030–3. https://doi.org/10.1007/s00134-016-4222-x
270. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):302. https://doi.org/10.1186/s12879-017-2396-7
271. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. Scand J Infect Dis. 2010;42(10):723–33. https://doi.org/10.3109/00365548.2010.489906
272. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu GY, Li SF, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. Crit Care. 2018;22(1):316. https://doi.org/10.1186/s13054-018-2236-1
273. WHO Guidelines for malaria. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/354781, accessed 30 August 2022).
274. Defeating meningitis by 2030: a global road map. Geneva: World Health Organization; 2021. (https://apps.who.int/iris/handle/10665/342010, accessed 30 August 2022).
275. Meningitis – health topic [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/health-topics/meningitis, accessed 30 August 2022).
276. Meningococcal vaccines: WHO position paper – November 2011. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(47):521–39.
277. WHO recommendations for routine immunization – summary tables [Internet]. Geneva: World Health Organization (https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables, accessed 30 August 2022).
278. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2018;17(12):1061–82. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30387-9
279. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Tuberculosis meningitis. Curr Infect Dis Rep. 2017;19(11):39. https://doi.org/10.1007/s11908-017-0595-4
280. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/277399, accessed 30 August 2022).
281. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;351(18):1849–59. https://doi.org/10.1056/NEJMoa040845
282. Bijlsma MW, Brouwer MC, Kasanmoentalib ES, Kloek AT, Lucas MJ, Tanck MW, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):339–47. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00430-2

283. Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H, Tembo M, Mwenechanya J, Kayira K, et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9328):211–8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09458-8
284. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, Ly VC, Dinh XS, Ho Dang TN, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2007;357(24):2431–40. https://doi.org/10.1056/NEJMoa070852
285. Gudina EK, Tesfaye M, Adane A, Lemma K, Shibiru T, Wieser A, et al. Adjunctive dexamethasone therapy in unconfirmed bacterial meningitis in resource limited settings: is it a risk worth taking? BMC Neurol. 2016;16(1):153. https://doi.org/10.1186/s12883-016-0678-0
286. Consolidated guidelines on HIV testing services, 2019. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/336323, accessed 30 August 2022).
287. Marti C, Grosgurin O, Harbarth S, Combescure C, Abbas M, Rutschmann O, et al. Adjunctive corticotherapy for community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(12):e0144032. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144032
288. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, Torres A, Fernandez-Serrano S, Meduri GU, et al. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data meta analysis. Clin Infect Dis. 2018;66(3):346–54. https://doi.org/10.1093/cid/cix801
289. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163(7):519–28. https://doi.org/10.7326/M15-0715
290. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2017;12(12):CD007720. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007720.pub3
291. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. Lancet Glob Health. 2018;6(6):e619–e29. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30186-4
292. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. Curr Opin Pulm Med. 2013;19(3):216–28. https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f27be
293. Burton LA, Price R, Barr KE, McAuley SM, Allen JB, Clinton AM, et al. Hospital-acquired pneumonia incidence and diagnosis in older patients. Age Ageing. 2016;45(1):171–4. https://doi.org/10.1093/ageing/afv168
294. Sopena N, Sabrià M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. Chest. 2005;127(1):213–9. https://doi.org/10.1378/chest.127.1.213
295. Lübbert C, Schneitler S. Parasitic and infectious diseases of the biliary tract in migrants and international travelers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;10(11):1211–25. https://doi.org/10.1080/17474124.2016.1240614
296. Cho JY, Han HS, Yoon YS, Ahn KS. Risk factors for acute cholecystitis and a complicated clinical course in patients with symptomatic cholelithiasis. Arch Surg. 2010;145(4):329–33; discussion 33. https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.35
297. Andercou O, Olteanu G, Mihaileanu F, Stancu B, Dorin M. Risk factors for acute cholecystitis and for intraoperative complications. Ann Ital Chir. 2017;88:318–25.
298. Yokoe M, Takada T, Hwang TL, Endo I, Akazawa K, Miura F, et al. Validation of TG13 severity grading in acute cholecystitis: Japan-Taiwan collaborative study for acute cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017;24(6):338–45. https://doi.org/10.1002/jhbp.457
299. Ahmed M. Acute cholangitis – an update. World J Gastrointest Pathophysiol. 2018;9(1):1–7. https://doi.org/10.4291/wjgp.v9.i1.1
300. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S, et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(2):145–54. https://doi.org/10.1001/jama.2014.7586
301. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018;25(1):3–16. https://doi.org/10.1002/jhbp.518
302. Haal S, Ten Böhmer B, Balkema S, Depla AC, Fockens P, Jansen JM, et al. Antimicrobial therapy of 3 days or less is sufficient after successful ERCP for acute cholangitis. United European Gastroenterol J. 2020;8(4):481–8. https://doi.org/10.1177/2050640620915016
303. Tinusz B, Szapáry L, Paládi B, Tenk J, Rumbus Z, Pécsi D, et al. Short-course antibiotic treatment is not inferior to a long-course one in acute cholangitis: a systematic review. Dig Dis Sci. 2019;64(2):307–15. https://doi.org/10.1007/s10620-018-5327-6
304. Coccolini F, Sartelli M, Catena F, Montori G, Di Saverio S, Sugrue M, et al. Antibiotic resistance pattern and clinical outcomes in acute cholecystitis: 567 consecutive worldwide patients in a prospective cohort study. Int J Surg. 2015;21:32–7. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.07.013
305. Mavilia MG, Molina M, Wu GY. The evolving nature of hepatic abscess: a review. J Clin Transl Hepatol. 2016;4(2):158–68. https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00004
306. Shi SH, Zhai ZL, Zheng SS. Pyogenic liver abscess of biliary origin: the existing problems and their strategies. Semin Liver Dis. 2018;38(3):270–83. https://doi.org/10.1055/s-0038-1661363
307. Luo M, Yang XX, Tan B, Zhou XP, Xia HM, Xue J, et al. Distribution of common pathogens in patients with pyogenic liver abscess in China: a meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016;35(10):1557–65. https://doi.org/10.1007/s10096-016-2712-y
308. Lo JZ, Leow JJ, Ng PL, Lee HQ, Mohd Noor NA, Low JK, et al. Predictors of therapy failure in a series of 741 adult pyogenic liver abscesses. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22(2):156–65. https://doi.org/10.1002/jhbp.174
309. Ren Y, Wang H, Chang Z, Liu Z. Clinical and computed tomography features of extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae liver abscess. BMC Infect Dis. 2020;20(1):416. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05142-z
310. Kumanan T, Sujanitha V, Sreeharan N. Amoebic liver abscess: a neglected tropical disease. Lancet Infect Dis. 2020;20(2):160–2. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30696-6

311. Shirley DT, Farr L, Watanabe K, Moonah S. A review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. Open Forum Infect Dis. 2018;5(7):ofy161. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy161
312. Khim G, Em S, Mo S, Townell N. Liver abscess: diagnostic and management issues found in the low resource setting. Br Med Bull. 2019;132(1):45–52. https://doi.org/10.1093/bmb/ldz032
313. Tayfur M, Balci MG. Pathological changes in appendectomy specimens including the role of parasites: a retrospective study of 2400 cases of acute appendicitis. Niger J Clin Pract. 2019;22(2):270–5. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_271_18
314. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, et al. The Global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. Ann Surg. 2017;266(2):237–41. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002188
315. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet. 2015;386(10000):1278–87. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00275-5
316. Kotaluoto S, Ukkonen M, Pauniaho SL, Helminen M, Sand J, Rantanen T. Mortality related to appendectomy: a population based analysis over two decades in Finland. World J Surg. 2017;41(1):64–9. https://doi.org/10.1007/s00268-016-3688-6
317. Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. Ann Surg. 2014;260(1):109–17. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000560
318. Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9777):1573–9. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60410-8
319. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. JAMA. 2015;313(23):2340–8. https://doi.org/10.1001/jama.2015.6154
320. Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, Sanchez SE, et al. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. N Engl J Med. 2020;383(20):1907–19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2014320
321. van Rossem CC, Schreinemacher MH, van Geloven AA, Bemelman WA. Antibiotic duration after laparoscopic appendectomy for acute complicated appendicitis. JAMA Surg. 2016;151(4):323–9. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4236
322. David A, Dodgion C, Zein Eddine SB, Davila D, Webb TP, Trevino CM. Perforated appendicitis: Short duration antibiotics are noninferior to traditional long duration antibiotics. Surgery. 2020;167(2):475–7. https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.08.007
323. van den Boom AL, de Wijkerslooth EML, Wijnhoven BPL. Systematic review and meta-analysis of postoperative antibiotics for patients with a complex appendicitis. Dig Surg. 2020;37(2):101–10. https://doi.org/10.1159/000497482
324. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(12):1609–13. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.020
325. Loffeld RJ. Long-term follow-up and development of diverticulitis in patients diagnosed with diverticulosis of the colon. Int J Colorectal Dis. 2016;31(1):15–7. https://doi.org/10.1007/s00384-015-2397-1
326. Swanson SM, Strate LL. Acute colonic diverticulitis. Ann Intern Med. 2018;168(9):Itc65–itc80. https://doi.org/10.7326/AITC201805010
327. Kechagias A, Rautio T, Kechagias G, Mäkelä J. The role of C-reactive protein in the prediction of the clinical severity of acute diverticulitis. Am Surg. 2014;80(4):391–5.
328. Mäkelä JT, Klintrup K, Takala H, Rautio T. The role of C-reactive protein in prediction of the severity of acute diverticulitis in an emergency unit. Scand J Gastroenterol. 2015;50(5):536–41. https://doi.org/10.3109/00365521.2014.999350
329. Sartelli M, Weber DG, Kluger Y, Ansaloni L, Coccolini F, Abu-Zidan F, et al. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. World J Emerg Surg. 2020;15(1):32. https://doi.org/10.1186/s13017-020-00313-4
330. Desai M, Fathallah J, Nutalapati V, Saligram S. Antibiotics versus no antibiotics for acute uncomplicated diverticulitis: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2019;62(8):1005–12. https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001324
331. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. N Engl J Med. 2015;372(21):1996–2005. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411162
332. Infection prevention and control – health topic [internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/health-topics/infection-prevention-and-control, accessed 30 August 2022).
333. Evans CT, Safdar N. Current trends in the epidemiology and outcomes of Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis. 2015;60 Suppl 2:S66–71. https://doi.org/10.1093/cid/civ140
334. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of Clostridium difficile on the healthcare system. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2(Suppl 2):S88–92. https://doi.org/10.1093/cid/cis335
335. Davies K, Lawrence J, Berry C, Davis G, Yu H, Cai B, et al. Risk factors for primary Clostridium difficile infection: results from the observational study of risk factors for Clostridium difficile infection in hospitalized patients with infective diarrhea (ORCHID). Front Public Health. 2020;8:293. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00293
336. Fang FC, Polage CR, Wilcox MH. Point-counterpoint: what is the optimal approach for detection of Clostridium difficile infection? J Clin Microbiol. 2017;55(3):670–80. https://doi.org/10.1128/JCM.02463-16
337. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis. 2007;45(3):302–7. https://doi.org/10.1086/519265
338. Stevens VW, Nelson RE, Schwab-Daugherty EM, Khader K, Jones MM, Brown KA, et al. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with Clostridium difficile infection. JAMA Intern Med. 2017;177(4):546–53. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9045

339. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis. 2014;59(3):345–54. https://doi.org/10.1093/cid/ciu313
340. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. Clin Infect Dis. 2007;45(3):273–80. https://doi.org/10.1086/519268
341. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylenstierna N, Lannergard A, et al. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9840):484–90. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60608-4
342. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection – 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2013;68(10):2183–91. https://doi.org/10.1093/jac/dkt177
343. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired Escherichia coli urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMC Infect Dis. 2015;15:545. https://doi.org/10.1186/s12879-015-1282-4
344. Dehbanipour R, Khanahmad H, Sedighi M, Bialvaei AZ, Faghri J. High prevalence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli strains isolated from urine clinical samples. J Prev Med Hyg. 2019;60(1):E25–e30. https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.884
345. Alberici I, Bayazit AK, Drozdz D, Emre S, Fischbach M, Harambat J, et al. Pathogens causing urinary tract infections in infants: a European overview by the ESCAPE study group. Eur J Pediatr. 2015;174(6):783–90. https://doi.org/10.1007/s00431-014-2459-3
346. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organziation; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331, accessed 30 August 2022).
347. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/352522, accessed 30 August 2022).
348. Kubwimana O, Uwizeyimana E, Legg L, Lucero-Prisno DE. Chronic osteomyelitis in sub-Saharan Africa – a review. Glob Surg. 2019;5:1–5. https://doi.org/10.15761/GOS.1000207
349. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. N Engl J Med. 2019;380(5):425–36. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710926
350. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet. 2010;375(9717):846–55. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61595-6
351. Abram SGF, Alvand A, Judge A, Beard DJ, Price AJ. Mortality and adverse joint outcomes following septic arthritis of the native knee: a longitudinal cohort study of patients receiving arthroscopic washout. Lancet Infect Dis. 2020;20(3):341–9. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30419-0
352. Cheng NC, Tai HC, Chang SC, Chang CH, Lai HS. Necrotizing fasciitis in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors for mortality. BMC Infect Dis. 2015;15:417. 10.1186/s12879-015-1144-0
353. Zundel S, Lemaréchal A, Kaiser P, Szavay P. Diagnosis and treatment of pediatric necrotizing fasciitis: a systematic review of the literature. Eur J Pediatr Surg. 2017;27(2):127–37. https://doi.org/10.1055/s-0036-1584531
354. Diab J, Bannan A, Pollitt T. Necrotising fasciitis. BMJ. 2020;369:m1428. https://doi.org/10.1136/bmj.m1428
355. Schröder A, Gerin A, Firth GB, Hoffmann KS, Grieve A, Oetzmann von Sochaczewski C. A systematic review of necrotising fasciitis in children from its first description in 1930 to 2018. BMC Infect Dis. 2019;19(1):317. https://doi.org/10.1186/s12879-019-3941-3
356. Nawijn F, Smeeing DPJ, Houwert RM, Leenen LPH, Hietbrink F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. World J Emerg Surg. 2020;15:4. https://doi.org/10.1186/s13017-019-0286-6
357. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy LV, Louras P, et al. Impact of intravenous immunoglobulin on survival in necrotizing fasciitis with vasopressor-dependent shock: a propensity score-matched analysis from 130 US hospitals. Clin Infect Dis. 2017;64(7):877–85. https://doi.org/10.1093/cid/ciw871
358. Shittu A, Deinhardt-Emmer S, Vas Nunes J, Niemann S, Grobusch MP, Schaumburg F. Tropical pyomyositis: an update. Trop Med Int Health. 2020;25(6):660–5. https://doi.org/10.1111/tmi.13395
359. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;59(2):e10–52. https://doi.org/10.1093/cid/ciu444
360. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56–93. https://doi.org/10.1093/cid/cir073
361. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: an overview about well-established and recently emerging clinical data. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;120:163–79. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.005
362. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;90(3):190–9. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006
363. MASCC risk index for febrile neutropenia [internet]. New York: MDCalc; 2022 (https://www.mdcalc.com/mascc-risk-index-febrile-neutropenia, accessed 30 August 2022).
364. Haeusler GM, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Allaway Z, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: a national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. EClinicalMedicine. 2020;18:100220. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.11.013

365. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541–52. https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972
366. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. Paediatr Child Health (Oxford). 2020;30(3):93–7. https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.12.002
367. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2007;45(10):1296–304. https://doi.org/10.1086/522533
368. Combariza JF, Lombana M, Pino LE, Arango M. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. Support Care Cancer. 2015;23(4):1009–13. https://doi.org/10.1007/s00520-014-2454-2
369. Arif T, Phillips RS. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(10):e27887. https://doi.org/10.1002/pbc.27887
370. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2013;21(8):2303–8. https://doi.org/10.1007/s00520-013-1787-6
371. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(10):CD003039. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003039.pub2
372. Koenig C, Schneider C, Morgan JE, Ammann RA, Sung L, Phillips B. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer: a systematic review. Support Care Cancer. 2020;28(3):1369–83. https://doi.org/10.1007/s00520-019-04961-4
373. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Novales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. Cochrane Database Syst Rev. 2019;3(3):CD009031. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009031.pub2
374. Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. Lancet Infect Dis. 2008;8(10):612–20. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(08)70228-7
375. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. Lancet Haematol. 2017;4(12):e573–e83. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(17)30211-9
376. Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1(1):CD012184. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012184.pub2
377. Healthcare-associated infections: surgical site infections. Annual Epidemiological Report for 2017. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019 (https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-surgical-site-infections-annual-1, accessed 30 August 2022).
378. GlobalSurg Collaborative. Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(5):516–25. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30101-4
379. Rickard J, Beilman G, Forrester J, Sawyer R, Stephen A, Weiser TG, et al. Surgical infections in low- and middle-income countries: a global assessment of the burden and management needs. Surg Infect (Larchmt). 2020;21(6):478–94. https://doi.org/10.1089/sur.2019.142
380. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(3):195–283. https://doi.org/10.2146/ajhp120568
381. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, Dellinger EP, Egger M, Salanti G, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1182–92. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30084-0
382. Critically important antimicrobials for human medicine, sixth revision. Geneva: World Health Organization; 2019 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/312266, accessed 30 August 2022).
383. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/340694, accessed 30 August 2022).
384. Medicines and Related Substances Act (previously Drugs Control Act) 101 of 1965 [internet]. Cape Town: Government of South Africa; 2022 (https://www.gov.za/documents/drugs-control-act-7-jul-1965-0000, accessed 30 August 2022).
385. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(2):226–40. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30796-9
386. Heil EL, Tamma PD. Cefiderocol: the Trojan horse has arrived but will Troy fall? Lancet Infect Dis. 2021;21(2):153–5. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30828-8
387. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(12):1319–28. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30554-1

388. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(2):213–25. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30731-3
389. Yamano Y. In vitro activity of cefiderocol against a broad range of clinically important gram-negative bacteria. Clin Infect Dis. 2019;69(Suppl 7):S544–s51. https://doi.org/10.1093/cid/ciz827
390. Karlowsky JA, Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against Gram-negative bacilli isolated by clinical laboratories in North America and Europe in 2015–2016: SIDERO-WT-2015. Int J Antimicrob Agents. 2019;53(4):456–66. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.007
391. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. Clin Infect Dis. 2016;63(6):754–62. https://doi.org/10.1093/cid/ciw378
392. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis. 2016;16(6):661–73. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4
393. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. Clin Infect Dis. 2016;62(11):1380–9. https://doi.org/10.1093/cid/ciw133
394. Qin X, Tran BG, Kim MJ, Wang L, Nguyen DA, Chen Q, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. Int J Antimicrob Agents. 2017;49(5):579–88. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.010
395. Torres A, Zhong N, Pachl J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(3):285–95. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30747-8
396. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Huang LM, MasCasullo V, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children ≥3 months to <18 years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2019;38(9):920–8. https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002395
397. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, et al. Safety and efficacy of ceftazidima-avibactam plus metronidazole in the treatment of children ≥3 months to <18 years with complicated intra-abdominal infection: results from a phase 2, randomized, controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2019;38(8):816–24. https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002392
398. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidima-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist. 2019;22:18–27. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009
399. Spiliopoulou I, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidima/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM global surveillance programme (2015–17). J Antimicrob Chemother. 2020;75(2):384–91. https://doi.org/10.1093/jac/dkz456
400. Di Bella S, Giacobbe DR, Maraolo AE, Viaggi V, Luzzati R, Bassetti M, et al. Resistance to ceftazidima/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: a systematic review of observational clinical studies. J Glob Antimicrob Resist. 2021;25:268–81. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.001
401. Fosfomycin-containing medicinal products [internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2020 (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fosfomycin-containing-medicinal-products, accessed 30 August 2022).
402. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, and Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(5):695–701. https://doi.org/10.1007/s10096-011-1360-5
403. Bakthavatchalam YD, Shankar A, Muthuirulandi Sethuvel DP, Asokan K, Kanthan K, Veeraraghavan B. Synergistic activity of fosfomycin-meropenem and fosfomycin-colistin against carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae: an in vitro evidence. Future Sci OA. 2020;6(4):Fso461. https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0074
404. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. Clin Infect Dis. 2019;69(12):2045–56. https://doi.org/10.1093/cid/ciz181
405. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Effectiveness of fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant Escherichia coli bacteremic urinary tract infections: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2137277. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.37277
406. Pujol M, Miró JM, Shaw E, Aguado JM, San-Juan R, Puig-Asensio M, et al. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin alone for methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. A randomized clinical trial. Clin Infect Dis. 2021;72(9):1517–25. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1081
407. Pericàs JM, Moreno A, Almela M, García-de-la-Mària C, Marco F, Muñoz P, et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem versus vancomycin for complicated bacteraemia and endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2018;24(6):673–6. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.010
408. Intravenous and oral fosfomycin in hospitalised neonates with clinical sepsis (NeoFosfo). Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine; 2018 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03453177; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03453177, accessed 30 August 2022).

409. Abbott IJ, Dekker J, van Gorp E, Wijma RA, Raaphorst MN, Klaassen CHW, et al. Impact of bacterial species and baseline resistance on fosfomycin efficacy in urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 2020;75(4):988–96. https://doi.org/10.1093/jac/dkz519
410. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, frequency and clinical consequences. Int J Antimicrob Agents. 2019;53(1):22–8. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013
411. Li J, Zhao QH, Huang KC, Li ZQ, Zhang LY, Qin DY, et al. Linezolid vs. vancomycin in treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(17):3974-79.
412. Yue J, Dong BR, Yang M, Chen X, Wu T, Liu GJ. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. Cochrane Database Syst Rev. 2016(1):CD008056. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008056.pub3
413. Chuang YC, Wang JT, Lin HY, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2014;14:687. https://doi.org/10.1186/s12879-014-0687-9
414. Balli EP, Venetis CA, Miyakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):734–9. https://doi.org/10.1128/aac.01289-13
415. Whang DW, Miller LG, Partain NM, McKinnell JA. Systematic review and meta-analysis of linezolid and daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(10):5013-8. https://doi.org/10.1128/aac.00714-13
416. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparison of the effectiveness and safety of linezolid and daptomycin in vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: a national cohort study of Veterans Affairs patients. Clin Infect Dis. 2015;61(6):871-8. https://doi.org/10.1093/cid/civ444
417. Jiang H, Tang RN, Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32(9):1121-8. 10.1007/s10096-013-1867-z
418. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (https://apps.who.int/iris/handle/10665/332397, accessed 30 August 2022).
419. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, van Belkum A, Mirzaii M, Khoramrooz SS, et al. The global prevalence of daptomycin, tigecycline, quinupristin/dalfopristin, and linezolid-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):56. https://doi.org/10.1186/s13756-020-00714-9
420. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, Dimitrijevic A, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016;12(6):595–600. https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1170807
421. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. JAMA. 2018;319(8):788–99. https://doi.org/10.1001/jama.2018.0438
422. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. Infect Dis Ther. 2018;7(4):439–55. https://doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1
423. Chiotos K, Hayes M, Gerber JS, Tamma PD. Treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(1):56–66. https://doi.org/10.1093/jpids/piz085
424. Pfaller MA, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK, Castanheira M. In vitro activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme. Int J Antimicrob Agents. 2018;52(2):144–50. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.02.021
425. Shaeer KM, Zmarlicka MT, Chahine EB, Piccicacco N, Cho JC. Plazomicin: A next-generation aminoglycoside. Pharmacotherapy. 2019;39(1):77–93. https://doi.org/10.1002/phar.2203
426. Castanheira M, Deshpande LM, Woosley LN, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent countries, including Enterobacteriaceae molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms. J Antimicrob Chemother. 2018;73(12):3346–54. https://doi.org/10.1093/jac/dky344
427. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, Cebrik DS, Krause KM, Keepers TR, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. N Engl J Med. 2019;380(8):729–40. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801467
428. McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, Smith A, et al. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. N Engl J Med. 2019;380(8):791–3. https://doi.org/10.1056/NEJMc1807634
429. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5(5):811–21. https://doi.org/10.1586/14787210.5.5.811
430. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):654–63. https://doi.org/10.1128/aac.01222-13
431. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):391–400. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9
432. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2017;72(1):29–39. https://doi.org/10.1093/jac/dkw377
433. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2014;69(9):2305–9. https://doi.org/10.1093/jac/dku168

434. Vaara M. Polymyxins and their potential next generation as therapeutic antibiotics. Front Microbiol. 2019;10:1689. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01689
435. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. Clin Infect Dis. 2017;64(5):565–71. https://doi.org/10.1093/cid/ciw839
436. Ahern JW, Schnoor JB. Colistin: potential for dosage error. Clin Infect Dis. 2012;55(9):1275; author reply 75–6. https://doi.org/https://doi.org/10.1093/cid/cis632
437. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, et al. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: How do they perform? Clin Infect Dis. 2016;62(5):552–8. https://doi.org/10.1093/cid/civ964
438. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. 2019;39(1):10–39. https://doi.org/10.1002/phar.2209
439. Luque S, Escano C, Sorli L, Li J, Campillo N, Horcajada JP, et al. Urinary concentrations of colistimethate and formed colistin after intravenous administration in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(8). https://doi.org/10.1128/AAC.02595-16
440. Ezadi F, Ardebili A, Mirnejad R. Antimicrobial susceptibility testing for polymyxins: Challenges, issues, and recommendations. J Clin Microbiol. 2019;57(4). https://doi.org/10.1128/JCM.01390-18
441. Wang R, van Dorp L, Shaw LP, Bradley P, Wang Q, Wang X, et al. The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene mcr-1. Nat Commun. 2018;9(1):1179. https://doi.org/10.1038/s41467-018-03205-z
442. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016;16(2):161–8. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00424-7
443. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee, 2021 (including the 22nd WHO Model List of Essential Medicines and the 8th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO Technical Report Series, No. 1035; https://apps.who.int/iris/handle/10665/351172, accessed 30 August 2022).

AIFA
AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO