

***I manuali SIFO***

# **Antimicrobial Stewardship in medicina: impatto/implementazione della figura del farmacista di dipartimento e /o di reparto nelle aziende sanitarie del SSN**



**SIFO**

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

edizioni  
**ilcampano**





Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie

## **I manuali SIFO**



# **Antimicrobial Stewardship in medicina: impatto/implementazione della figura del farmacista di dipartimento e /o di reparto nelle aziende sanitarie del SSN**

*Polidori Piera*

*Responsabile Scientifico del progetto SIFO*

## COMITATO SCIENTIFICO DEL PROGETTO

**Polidori Piera** SIFO Responsabile Scientifico del progetto  
**Fabrizio Laura** SIFO  
**Francesco Cattel** SIFO  
**Elisa Sciorsci** SIFO  
**Silvia Adami** SIFO  
**Stefano Bianchi** SIFO  
**Alessio Provenzani** SIFO  
**Susanna Ciampalini** SIFO  
**Alessandro Ghirardini** Ministero della Salute (fino al 2016)  
**Roberto Frontini** EAHP  
**Massimo Andreoni** SIMIT  
**Loredana Sarmati** SIMIT  
**Emidia Vagnoni** Università degli Studi di Ferrara  
**Stefania Cresti** Università degli Studi di Siena  
**Francesco Giuseppe De Rosa** Università degli Studi di Torino  
**Isidoro Mazzoni** SIFO  
**Eugenio Ciacco** SIFO

## I CENTRI ADERENTI AL PROGETTO

Azienda	Referente per l'Azienda	Referente per il Progetto	Borsista per il Progetto
Azienda Ospedaliera Universitaria - Ferrara - Arcispedale S. Anna	Paola Scanavacca	Rossella Carletti	Marcello Delfino
Azienda Ospedaliera Universitaria - Sassari	Mario Luigi Moretti	Mario Luigi Moretti	Luana Azara
ASLTO2 - Presidio Ospedaliero S. Giovanni Bosco - Torino	Anna Leggieri	Anna Leggieri	Francesca Angelini
Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale F. Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	Clelia Larenza	Clelia Larenza	Vincenzo Picerno
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	Gaetana Muserra	Gaetana Muserra	Marco Bellizzi
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	Maria Giardino	Laura Marcon	Victor Mario Conte

Hanno partecipato attivamente al Progetto, per tramite dei componenti inseriti nel Coordinamento del Progetto le seguenti Società Scientifiche e Istituzioni:

- EAHP – European Association of Hospital Pharmacist
- ESCP – European Society of Clinical Pharmacy
- SIMIT – Società Italiana delle Malattie Infettive Tropicali
- Università degli Studi di Ferrara
- Università degli Studi di Siena
- Università degli Studi di Torino
- Dipartimento della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute

Si ringraziano per il contributo offerto in fase di stesura del presente manuale:

**Maria Ernestina Faggiano** past Direttore Scientifico SIFO  
**Luigi Giuliani**

Si ringrazia **Simona Serao Creazzola** Presidente SIFO per la premessa

Si ringrazia **Marcello Pani** past Presidente SIFO per l'introduzione

Si ringrazia il **Comitato Scientifico SIFO** per la revisione del manuale.

Si ringrazia la **Segreteria SIFO** e in particolare **Giusy Lucente** e **Chiara Bernocchi** per il supporto nell'organizzazione del Progetto.

ISBN 978-8-86528-406-3

© 2017 by Edizioni Il Campano

Via Cavalca, 67, 56126 Pisa - Tel. 050 580722 - info@edizioniilcampano.it - www.edizioniilcampano.it

*Alle nuove generazioni di Farmacisti SIFO  
con l'augurio di diventare Farmacisti Clinici del futuro.*



# Indice

Premessa .....	9
Introduzione .....	11
1. Antimicrobial stewardship dal modello all'applicazione nella pratica clinica.....	13
2. Il progetto SIFO .....	29
3. Principi d'igiene.....	57
4. Le infezioni nosocomiali da Gram +/-: epidemiologia, terapia e resistenza.....	61
5. Prevenzione, monitoraggio e controllo della diffusione delle infezioni correlate all'assistenza.....	71
6. Infezioni funginee.....	77
7. Classi terapeutiche e trattamento delle principali infezioni batteriche, la de-escalation therapy.....	91
8. Classi terapeutiche e principi di terapia delle principali infezioni funginee .....	103
9. Antibiotico profilassi e utilizzo razionale degli antibiotici.....	117
10. La terapia empirica e mirata delle principali sindromi infettive .....	127

11. Principi di terapia delle infezioni .....	157
12. Tossicità e interazioni dei farmaci antibiotici e antifungini .....	179
13. Passaggio dalla terapia antibiotica iniettabile a quella orale ....	191
14. Utilizzo di antibiotici in combinazione e off label .....	197
15. Diagnosi microbiologica delle infezioni ospedaliere: l'antibiogramma .....	203
16. Linee guida sull'utilizzo appropriato degli antibiotici.....	211
17. Indicatori di farmaco utilizzazione e farmaco epidemiologia in antibiotico e antimiotico terapia su cui si basano gli <i>outcome</i> degli studi clinici.....	217
Conclusioni.....	219

# Premessa

*Simona Serao Creazzola, Presidente SIFO*

L'uso dei farmaci antimicrobici per il trattamento delle infezioni, nel corso degli anni, ha contribuito notevolmente a ridurre la mortalità dei pazienti affetti da sepsi. Tuttavia una larga parte delle prescrizioni di tali farmaci risultano essere inappropriate o non necessarie, a tal punto da contribuire allo sviluppo di germi resistenti a numerosi antibiotici, riducendo le opzioni terapeutiche efficaci per il controllo delle infezioni ospedaliere e risultando una criticità emergente in sanità.

Nello stesso tempo, pazienti che vengono trattati con farmaci antimicrobici non necessari, vengono esposti al rischio potenziale di tossicità indesiderate, a volte anche molto gravi, senza alcun beneficio terapeutico.

Tali fattori generano un incremento della spesa sanitaria sia per l'utilizzo inappropriato che per il prolungamento della degenza o la necessità di ricorrere a cure supplementari per il trattamento delle possibili reazioni avverse o della mancata risposta alle opzioni terapeutiche disponibili a causa dello sviluppo di ceppi multiresistenti.

In questo scenario l'intervento di maggiore efficacia suggerito dalle più autorevoli società scientifiche nazionali e internazionali, dalla Joint Commission e dalla SIFO (Società italiana di farmacia ospedaliera e dei servizi farmaceutici delle aziende sanitarie) è lo sviluppo di programmi multidisciplinari di antimicrobial stewardship. Il termine antimicrobial stewardship si riferisce ad una serie di interventi coordinati, che hanno lo scopo di promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e che indirizzano nella scelta ottimale del farmaco, della dose, della durata, della terapia e della via di somministrazione.

Una migliore gestione del trattamento delle infezioni è sicuramente importante, sia per la qualità della vita dei pazienti che per la sanità pubblica, risultando una priorità di intervento per migliorare gli obiettivi clinici, di sicurezza ed economici dei pazienti affetti da sepsi. All'interno di questi obiettivi la SIFO ha ritenuto strategico implementare un programma di antimicrobial stewardship nel quale il farmacista ospedaliero, all'interno degli interventi coordinati che il programma richiede, possa contribuire a ridurre al minimo la tossicità e i potenziali effetti indesiderati correlati all'utilizzo degli antibiotici, la durata della degenza, la selezione di ceppi resistenti agli antibiotici e i costi correlati, favorendo un utilizzo giudizioso e appropriato dei farmaci antimicrobici.



# Introduzione

*Marcello Pani, past Presidente SIFO*

**N**egli ultimi anni la SIFO ha dedicato una importante attenzione allo sviluppo e all'implementazione della figura del Farmacista di Dipartimento e/o di Reparto per assicurare il miglioramento della sicurezza dei pazienti, la qualità dell'assistenza farmaceutica e per mantenere sostenibile il sistema salute.

Questa nuova figura, già diffusa in altri paesi, può anche rappresentare un nuovo orizzonte di sviluppo professionale utile all'ampliamento delle opportunità di lavoro.

A seguito della positiva esperienza maturata in collaborazione con il Ministero della Salute nell'ambito di Dipartimenti e/o Reparti Oncologici, la SIFO ha deciso di attivare un analogo progetto finalizzato a sviluppare indicatori specifici nel campo dell'infettivologia, un'area strategica e trasversale nel panorama sanitario.

Le infezioni sostenute da germi antibiotico resistenti sono in continuo aumento in tutto il mondo. Le cause alla base di questo fenomeno sono molteplici, ma un ruolo particolare gioca il largo e inappropriato uso di antibiotici. Questo ha un impatto economico rilevante, a cui si aggiungono anche reazioni avverse indesiderate, interazioni tra farmaci, prolungamento del tempo di degenza, incremento dei costi di ricovero.

Ad oggi è divenuta sempre più necessaria l'adozione di una politica sanitaria volta a un uso più razionale dei farmaci antimicrobici, tenuto conto di una molteplicità di fattori quali: entità globale della problematica, diffusione di patogeni multi- o toti-resistenti, modifica dell'epidemiologia di alcune condizioni infettive, scarsità di nuove molecole attive.

Sviluppare indicatori di processo e di esito è un obiettivo necessario per affermare il valore del Farmacista di Dipartimento e/o di Reparto all'interno delle strutture sanitarie ad alta specializzazione come parte integrante di un gruppo di lavoro multidisciplinare orientato al paziente.

*Antimicrobial Stewardship in medicina: impatto/implementazione della figura del farmacista di dipartimento e /o di reparto nelle aziende sanitarie del SSN* è un nuovo manuale SIFO di riferimento, completo di

tutti gli aspetti legati alla sicurezza del paziente a alla qualità assistenziale, che individua indicatori di processo e di esito in infettivologia.

Per i suoi contenuti può rappresentare un utile strumento per la diffusione del Farmacista clinico di Dipartimento e/o di Reparto nelle Aziende Sanitarie italiane.

Un sentito ringraziamento va alla dott.ssa Piera Polidori che ha coordinato efficacemente il progetto, ai numerosi colleghi che hanno partecipato con grande passione e collaborato alla stesura dei capitoli di questo manuale, nonché ai giovani colleghi che hanno operato attivamente all'interno dei centri selezionati.

# 1. Antimicrobial stewardship dal modello all'applicazione nella pratica clinica

## 1.1 IL MODELLO DELLA STEWARDSHIP

*Luigi Giuliani, Maria Ernestina Faggiano, Piera Polidori*

### 1.1.1 La stewardship

Il modello della stewardship, che rappresenta una forma di collaborazione in cui l'autorevolezza di chi collabora in programmi dedicati alla governance di processi, è fondamentale quando devono essere affrontate tematiche che riguardano la salute. Si contrappone al modello di governance, che prevede una strategia tale che le istituzioni pubbliche e i suoi funzionari, esercitino l'autorità di formulare e regolare le politiche di governo non solo in campo sanitario, laddove è necessario creare strategie. In questo modello, che Stoker docente di scienze politiche presso l'Università di Strathclyde (Glasgow) evidenzia come la governance sia definibile "dall'insieme di attori che all'interno di un sistema interagiscono e contribuiscono al raggiungimento degli obiettivi del progetto", vi è un coordinamento verticale (modello mandato) che prevede un mandante, che dispone, controlla, premia e punisce, e un esecutore, che svolge i compiti e, a sua volta, può fungere da mandante sul livello gerarchicamente inferiore.

Al contrario, con la stewardship, il livello superiore *non solo* svolge un ruolo di indirizzo e coordinamento, ma anche di interlocutore per la promozione di un'azione collettiva, cooperativa, di crescita comune, di lavoro in comune, di partecipazione delle conoscenze.

Pertanto, si comprende come nel modello mandato gli obiettivi del mandante sono diversi da quelli degli esecutori e le decisioni e il controllo sono divisi dal fare e nel modello stewardship la partecipazione dei diversi livelli tende a obiettivi comuni, condividendo le decisioni, l'autocontrollo e il lavoro.

Il modello stewardship, in generale, quindi, si propone come forma di collaborazione, non autoritaria né fiscale, intrapresa in vista di un obiettivo di comune interesse e sostenuta dall'autorevolezza riconosciuta al team specialistico nelle specifico ambito di attività.

### 1.1.2 La stewardship in infettivologia

Posto che il modello stewardship è applicabile, a diversi livelli, praticamente in tutti i settori, la scelta di illustrarlo in ambito infettivologico deriva da una serie di considerazioni:

- La rilevanza clinica della terapia antibiotica in ospedale e sul territorio.
- La rilevanza clinica ed epidemiologica del fenomeno della resistenza batterica.
- La necessità di salvaguardare le risorse terapeutiche disponibili.
- L'ubiquità del problema infettivo.
- La possibilità di poter ridurre in modo rilevante ed in tempi brevi i costi diretti ed indiretti collegati alle patologie infettive.
- La qualità e quantità di dati a sostegno dell'efficacia dei programmi di stewardship antibiotica in termini di appropriatezza terapeutica e conseguenti outcomes clinici ed economici favorevoli.

Il modello "stewardship antibiotica" nella pratica quotidiana può essere declinato in una serie di interventi specifici, condotti trasversalmente in tutti i settori che utilizzano gli antibiotici da parte di un gruppo multidisciplinare di professionisti, finalizzati principalmente a ottimizzare l'outcome clinico e a minimizzare le conseguenze dannose, come tossicità, selezione di germi patogeni, induzione di resistenze batteriche e, secondariamente, a diminuire i costi senza compromettere la qualità della cura.

Le due strategie proattive fondamentali di questo sistema di stewardship sono costituite da un:

- Audit prospettico sull'uso degli antibiotici con interazione diretta e feedback con i prescrittori.
- Intervento di limitazione nel prontuario farmaceutico con contestuale adozione di richieste motivate.

Dai dati disponibili in letteratura si evidenziano quattro settori di intervento di stewardship antibiotica di documentata efficacia (AI, AII, AIII):

l'antibiotico profilassi perioperatoria, la terapia antibiotica sequenziale, la modifica del dosaggio sulla scorta dei dati individuali, la de-escalation therapy: la rilevanza clinica, epidemiologica ed economica degli effetti di una corretta stewardship in questi settori giustifica ampiamente l'istituzionalizzazione di questa modalità di governance.

### **1.1.3 Il farmacista e la stewardship antibiotica**

La composizione del gruppo operativo può essere diversa, a seconda del contesto in cui opera, prevedendo, comunque, che ogni operatore agisca nell'ambito delle proprie specifiche competenze, mettendole a disposizione del sistema: le raccomandazioni delle linee guida statunitensi prevedono un nucleo di base del team costituito dall'infettivologo e da un farmacista esperto di infettivologia, che operano in stretto contatto con il microbiologo, l'infermiere addetto al controllo infezioni, l'epidemiologo, il servizio controllo infezioni, la farmacia, la commissione del prontuario farmaci e altre figure coinvolte, avendo ricevuto un'adeguata, ufficiale investitura di competenze dalla direzione.

La realtà della farmacia italiana del SSN non dispone ancora di una base di esperienze di stewardship antibiotica sufficientemente solida e codificata per potersi proporre come elemento costituente privilegiato: molto più forte è il rapporto dell'infettivologo con il microbiologo e, talora, con il farmacologo, anche perché i farmacisti del SSN non hanno mai avuto la possibilità di accedere a una specializzazione infettivologica a tempo pieno.

In questo momento è necessario che tutte le iniziative di intervento operativo in ambito infettivologico, che vedono coinvolto o promotore il farmacista, vengano divulgate e ricondotte concettualmente alla stewardship antibiotica: la massa critica che ne deriva può attingere la forza sufficiente per richiedere al sistema riconoscimento, autonomia, investimenti.

Si ripropone, peraltro, l'annosa questione della non sostituibilità del ruolo del farmacista all'interno di un sistema in evoluzione innovativa: in pratica, quali strumenti potranno consentirgli di candidarsi al ruolo, strutturalmente codificato, di componente, con l'infettivologo, del nucleo di base di un programma di stewardship antibiotica?

Per fornire una risposta credibile a questa domanda può contribuire la successiva analisi schematica, basata sulla letteratura più recente, di due

aspetti fondamentali: la connotazione che assumerà la stewardship antibiotica nel prossimo futuro e i settori innovativi che possono vedere il ruolo propositivo del farmacista del SSN.

### **1.1.4 Lo scenario della stewardship antibiotica per il farmacista del SSN**

Le recenti nuove linee-guida nazionali americane sulla stewardship antibiotica adottano un approccio al problema più pratico, rispetto alle linee-guida precedenti, con indicazioni pragmatiche e raccomandando che i programmi, anche in questo caso in carico a infettivologi e farmacisti, vengano sviluppati individualmente, in base alla connotazione delle diverse realtà (problematiche, risorse, conoscenze).

Le 28 “raccomandazioni” delle nuove linee-guida vengono valutate sistematicamente sulla base della forza e della qualità delle evidenze, con il metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): è importante rilevare che, in un’ottica di stewardship antibiotica, solo 5 raccomandazioni risultano supportate da sufficienti evidenze:

- Preautorizzazione e/o audit prospettico con feedback.
- Interventi per ridurre l’uso di antibiotici con un alto rischio di infezioni da *Clostridium difficile*.
- Interventi per ridurre la durata della terapia antibiotica.
- Monitoraggio farmacocinetico con adattamento posologico degli aminoglicosidi.
- Promozione dello switch dalla via endovenosa a quella orale.

Ne deriva che gli spazi operativi per fornire forza e qualità agli interventi di stewardship antibiotica sono estremamente ampi e possono rappresentare per i farmacisti del SSN, sia ospedalieri che territoriali, un’occasione importante per evidenziare un ruolo basato sulla capacità di monitorare i fenomeni in un contesto collaborativo multidisciplinare.

Inoltre, il fatto di disporre di indicazioni a operare non tanto sulla base di un programma complessivo ma usufruendo delle risorse locali, specifiche di ogni struttura, riconducendole al principio generale della stewardship antibiotica, per interventi mirati limitati a una o più raccomandazioni, può supportare l’azione propositiva del farmacista in ambito infettivologico.

Dalla letteratura più recente emergono prepotentemente due aspetti di grande interesse:

- L'esigenza di interventi organizzativi e culturali in numerosi settori specialistici con una forte implicazione infettivologica, quali, ad esempio, la terapia antibiotica domiciliare, la terapia antinfettiva delle ferite, le infezioni micotiche, le infezioni virali, l'utilizzo domiciliare degli antibiotici, la sperimentazione clinica e tanto altro ancora, settori di attività che possono vedere un ruolo centrale del servizio farmaceutico.
- La possibilità di sviluppare un percorso di stewardship antibiotica per patologia sia in settori ad ampia diffusione (polmonite, infezione delle vie urinarie, ecc.), sia in settori a potenziale rischio di mal uso (sinusiti, faringiti, bronchite acuta, infezioni asintomatiche delle vie urinarie, infezioni del tratto respiratorio superiore, ecc.), sia in termini di verifica di aderenza a linee-guida specifiche consolidate.

### 1.1.5 Bibliografia

1. <[http://www.medscape.com/viewarticle/870002\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/870002_print)> accesso del 9.1.2017.
2. <<https://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-stewardship/print>> accesso del 9.1.2017.
3. <<http://emedicine.medscape.com/article/237521-overview#showall>> accesso del 9.1.2017
4. <[http://www.medscape.com/viewarticle/863819\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/863819_print)> accesso del 9.1.2017
5. <[http://www.medscape.com/viewarticle/830920\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/830920_print)> accesso del 9.1.2017
6. <<http://www.medscape.com/viewarticle/861924>> accesso del 9.1.2017
7. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al. *Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America*. Clin Infect Dis. 2016; 62: e51-e77.
8. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. *Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship*. Clin Infect Dis. 2007, 44: 159-177.

## 1.2 L'ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP NELLA PRATICA CLINICA

*Vincenzo Picerno, Francesco De Rosa*

La patologia infettiva costituisce un esempio emblematico di come il progresso in campo medico determini da un lato significativi vantaggi per la salute dell'uomo e dall'altro generi aspetti preoccupanti e allarmanti nell'ambito delle strutture sanitarie.

Negli ultimi trent'anni la tipologia dei pazienti ricoverati è cambiata enormemente per l'aumento della vita media della popolazione generale e per l'acquisizione di fondamentali conoscenze diagnostico-terapeutiche. Negli Ospedali sono sempre più rappresentati soggetti con ridotti poteri di difesa, quali anziani pluripatologici, immunodepressi per gravi malattie di base e/o per terapie immunosoppressive e antiblastiche, portatori di cateteri endovascolari o dispositivi per la ventilazione meccanica per un'assistenza di tipo intensivo.

Per queste e altre motivazioni correlate all'uso eccessivo e spesso inappropriato di antimicrobici soprattutto a un ampio spettro e di ultima generazione, a un ingiustificato protrarsi della profilassi operatoria e una insufficiente applicazione delle norme igieniche (principalmente il lavaggio delle mani), in ambiente ospedaliero ed extraospedaliero si assiste ormai da tempo al progressivo incremento di resistenze microbiche alla terapia antibiotica e antifungina, che hanno raggiunto recentemente aspetti allarmanti (ad esempio comparsa di carbapenemasi tra le Enterobacteriaceae). In Italia il fenomeno è molto più grave che nella maggior parte degli altri Paesi europei.

Ne parlava già Fleming, scopritore della penicillina: se somministrata in maniera sub-ottimale o sotto-dosata, può non uccidere i batteri, fino a indurre lo sviluppo di meccanismi di resistenza.

Dunque, l'impiego di farmaci antibiotici e antifungini in ambiente ospedaliero richiede un accurato e continuo monitoraggio, in quanto l'uso eccessivo e non appropriato degli stessi espone i pazienti all'insorgenza di effetti avversi, allo sviluppo di resistenze antimicrobiche con perdita di efficacia, creando nel contempo effetti negativi sulla spesa farmaceutica che incidono notevolmente sul bilancio dell'azienda ospedaliera.

L'incremento di efficienza dei processi di cura e l'ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse disponibili costituiscono obiettivi prioritari delle Aziende Sanitarie. Gli strumenti più largamente adottati sono l'accorciamento della

durata delle degenze e la razionalizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, con particolare riguardo proprio all'impiego dei farmaci. Ad esempio, riguardo la gestione corretta delle infezioni, questa può essere guidata da programmi aziendali multidisciplinari e condivisi di "politica antibiotica" che condensino varie iniziative anche mediante il coinvolgimento di figure professionali diverse ma complementari, tra cui il Farmacista Ospedaliero. In tale contesto, l'incontro all'interno del Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) tra Infettivologo, Microbiologo, Infermiere di reparto, Dirigente Igienista di Direzione Sanitaria e Farmacista, diventa un elemento portante per una politica di ottimizzazione dell'utilizzo di questi farmaci.

Le possibili soluzioni a queste tematiche posso essere riassunte sotto il termine "*antimicrobial stewardship*": programma o serie di interventi diretti al monitoraggio e all'orientamento dell'utilizzo degli antimicrobici in ospedale, attraverso un approccio standardizzato che sia supportato dall'evidenza, al fine di ottenere un uso giudizioso di tali farmaci.

Oltre all'appropriatezza, il fine è anche il miglioramento dell'outcome clinico, visto che è ampiamente dimostrato che il trattamento antibiotico empirico appropriato e tempestivo riduce la mortalità per infezione. In secondo luogo si punta a ridurre la selezione e la diffusione di germi resistenti, infatti è fondamentale individuare i germi alert (MDR - Multi Drug Resistant Organisms e XDR - Extensive Drug Resistent Organisms), sui quali va studiata una precisa politica di azione e soprattutto seguire un programma definito. Infine, è necessario anche ridurre gli effetti avversi e contenere i costi.

Gli sforzi devono puntare a garantire il miglioramento della sicurezza dei pazienti, la qualità dell'assistenza farmaceutica, quindi in generale migliorare il percorso assistenziale. Il tutto garantendo la migliore scelta terapeutica possibile, non trascurando la sostenibilità del sistema. Va rivolta particolare attenzione ai singoli reparti e ad alcune tematiche cruciali, sempre nell'ottica di una miglior politica di gestione di questi farmaci finalizzata anche e soprattutto al contenimento "razionale" dei costi. In una sola parola *antimicrobial stewardship*.

### **1.2.1 Le attività previste da un programma di Antimicrobial Stewardship**

Le competenze del Farmacista Ospedaliero e la sua presenza all'interno dell'Unità Operativa Complessa (UOC) di Farmacia Ospedaliera e dei

vari reparti, potranno essere utili per condurre un'attenta attività di sorveglianza delle infezioni e di monitoraggio delle prescrizioni antibiotiche e antimicotiche (appropriatezza d'uso e consumi), anche grazie all'utilizzo dei classici strumenti di raccolta dati (cartella clinica informatizzata, richiesta nominativa motivata, data base, ecc.).

Sarebbe necessario quindi pianificare una metodologia di valutazione del profilo dei trattamenti, considerando volta per volta l'aderenza alle indicazioni terapeutiche approvate in modo da ottenere i dati di appropriatezza per indicazione, posologia e durata (prendendo come riferimento quanto riportato in Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e quanto previsto dalle linee guida nazionali e internazionali). Contestualmente potrebbero essere:

- Valutati complessivamente in numero e la tipologia di pazienti.
- Quantificate le motivazione delle prescrizioni antibiotiche e antifungine.
- Calcolato l'utilizzo, espresso in Dose Definita Giornaliera (DDD), di antibiotici e antimicotici per tipologia di infezione/profilassi.
- Analizzato il tipo di trattamento impostato: profilassi, empirico, mirato, empirico con successivo *switch* a mirato.

Il tutto porterebbe a un confronto costante e approfondito con i medici prescrittori delle varie UOC e ad un'analisi complessiva dei trattamenti, che permetterebbe di identificare i reparti e gli ambiti che presentano maggiori criticità, verso i quali dedicare maggiore attenzione e rivolgere tutte le azioni previste da un ben definito programma di *antimicrobial stewardship*. Quest'ultimo dovrebbe prevedere l'applicazione di un metodo di standardizzazione dell'antibiototerapia incentrato su una strategia comune seppur specifica per tipologia d'infezione e d'intervento medico, che limiti l'uso indiscriminato degli antibiotici/antimicotici sia in terapia che in profilassi e lo spreco di risorse economiche. Utili strumenti potranno risultare l'adozione di misure preventive, l'avvio di programmi formativi interni al reparto stesso e la sinergia d'azione Medico di reparto - Farmacista con il supporto dell'Infettivologo.

È noto che il trattamento antibiotico empirico appropriato e tempestivo riduce la mortalità per infezione. Quindi, durante un programma di *antimicrobial stewardship* si lavorerà in questa direzione, anticipando il

prima possibile l'inizio della terapia (con una dose di carico quando prevista) soprattutto in quei casi particolari come la sepsi.

Nel contempo, va sottolineato che gli antibiotici ad ampio spettro sono appropriati solamente all'inizio, quando non è noto l'agente eziologico dell'infezione. Dunque, in seguito, ottenuti i risultati colturali, si devono prediligere antibiotici target a spettro ristretto.

Considerando quanto appena detto, l'obiettivo dovrà essere l'aumento di terapie mirate a discapito delle terapie empiriche. Soprattutto si dovrà puntare all'aumento della percentuale di terapie che, pur cominciando come empiriche, in seguito subiscono uno switch a terapia mirata. Il tutto nel più breve tempo possibile, anticipando l'avvio delle indagini microbiologiche. In attesa del risultato dell'antibiogramma, disponendo di metodiche diagnostiche di biologia molecolare, già dopo qualche ora sarebbe utile ricevere dal laboratorio di Microbiologia importanti informazioni come la presenza di gram+ o di gram- e particolari resistenze. In questo modo si potrà impostare una terapia empirica, che probabilmente potrà essere confermata come terapia target. Le nuove tecniche strumentali di biologia molecolare, consentirebbero dunque la riduzione dei tempi di diagnosi microbiologica e l'aumento di efficienza e accuratezza delle indagini condotte.

In ambiente ospedaliero, un numero elevato di prescrizioni sono spesso inappropriate a causa del notevole utilizzo della via di somministrazione endovenosa. Quest'ultima dovrebbe essere usata soltanto per il paziente:

- affetto da un'infezione grave;
- che necessita di dosi elevate di farmaco, che non possono essere raggiunte da un equivalente somministrazione per altre vie;
- che presenta problemi di assorbimento orale o di deglutizione.

Dunque, va prestata attenzione al maggiore utilizzo della via di somministrazione orale a discapito di quella endovenosa.

Contemporaneamente, in accordo con i medici utilizzatori, si dovrebbe puntare all'introduzione in Prontuario di forme farmaceutiche orali relative a molecole antibiotiche e antifungine già presenti nello stesso Prontuario con la sola formulazione endovenosa. Il fine è sempre quello di favorire il più possibile lo switch ev/os, considerando che i benefici indiretti, sia pure difficilmente calcolabili, derivanti da questa pratica sono numerosi:

- Riduzione della probabilità di acquisire infezioni nosocomiali.
- Riduzione delle infezioni catetere-correlate.
- Riduzione tromboflebiti.
- È favorita la *compliance* del paziente.
- Potenziale riduzione del rischio di reazioni avverse.
- Riduzione dei potenziali errori legati alla preparazione.
- Riduzione disagi del paziente e precoce dimissione dall'ospedale.
- Risparmio del tempo del personale medico e infermieristico.
- Riduzione della spesa. Va considerato che al costo del deflussore, sacca di fisiologica/glucosata, agocannula, ecc. va sommato il prezzo della fiala che spesso è ben più alto del prezzo della compressa/capsula.

Per alcune molecole non sono presenti in commercio le corrispondenti forme farmaceutiche orali. Perciò, in situazioni nelle quali è presente una maggiore libertà nella scelta del farmaco da utilizzare, compatibilmente con la situazione clinica del paziente e con le sue necessità terapeutiche, sfruttando la collaborazione dei medici e le indicazioni dell'infettivologo il farmacista dovrà proporre l'utilizzo di antibiotici e antifungini presenti in Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) sia in formulazione endovenosa che in formulazione orale. In tal modo sarà possibile impostare direttamente la terapia orale, oppure in base alle necessità, cominciare con la terapia endovena e dopo qualche giorno effettuare lo *switch* a terapia orale, proprio come descritto da numerosi studi scientifici presenti in letteratura.

L'utilizzo dell'antimicrobico si distingue da quella di altri farmaci per l'impatto che ha non solo sul singolo paziente, ma anche sulla flora ospedaliera e quindi sugli altri pazienti. È infatti dimostrata una stretta relazione tra l'impiego di antibiotici e i livelli di resistenza. Dunque, è fondamentale variare i principi attivi ai quali si ricorre, in modo da evitare un fenomeno che spesso accade: eccedere con la somministrazione di alcuni antibiotici e antimicotici e nello contempo trascurare totalmente tutti gli altri presenti in Prontuario. Il fine è sempre il miglioramento dei profili di antibioticoresistenza.

Sarebbe ideale che il Farmacista rivolga maggiore attenzione nei riguardi di alcune tematiche di sua stretta competenza, come la farmacodinamica e la farmacocinetica, in modo da divenire un utile supporto al medico di reparto nella pratica quotidiana. In tal modo, la presenza del Farmacista servirà soprattutto a porre notevole attenzione al fenomeno

delle interazioni tra farmaci (antibiotico-antibiotico e antibiotico-altri farmaci) che spesso causano un peggioramento del decorso clinico del paziente, con aumento dei costi diretti e indiretti correlati.

La dedizione del Farmacista dei confronti della Farmacovigilanza, consentirebbe di segnalare le reazioni avverse ai farmaci. Questa è una questione di notevole interesse data la scarsa attenzione da parte del personale di reparto nei confronti di questa tematica. Spesso il motivo dell'abitudine dei medici a non segnalare è legato al fatto che la segnalazione delle Reazioni Avverse ai Farmaci (ADR) viene vista come un ulteriore aumento dell'attività lavorativa e "burocrazia", in un periodo di forte carenza di risorse, tempo e personale. Al fine di provare a risolvere tale problematica, il Farmacista potrebbe contribuire concretamente alle segnalazioni sul sito dell'AIFA. Nel contempo, è importante prevedere incontri formativi con i reparti su questa tematica e la partecipazione a progetti regionali e nazionali di farmacovigilanza.

Un altro aspetto sul quale il Farmacista dovrà aiutare a porre attenzione è quello della necessaria riduzione del dosaggio di determinati principi attivi in presenza di ridotta funzionalità renale e/o epatica.

La strategia di controllo delle infezioni comprende anche la sorveglianza dei cosiddetti patogeni "sentinella" o "*alert microorganism*". Questa definizione è riferita a microrganismi di specie diverse accomunati dalla elevata probabilità di diffusione in ambiente ospedaliero, unita spesso a un problema di antibiotico-resistenza, ad esempio germi resistenti a più classi di antibiotici (MDR) ritenuti pericolosi in ragione delle scarse risorse terapeutiche attualmente a disposizione.

Si tratta di germi pericolosi a causa della particolare virulenza (Stafilococchi, *Pseudomonas*, *Enterobacter*) o germi dotati di minore virulenza (*Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Enterococchi*), ma che colpiscono pazienti con ridotti poteri di difesa immunitaria e di barriera.

I germi oggetto di sorveglianza sono il *Clostridium difficile*, *Legionella pneumophila*, *Candida*, *Staphylococcus aureus* metilino resistente (MRSA), *Enterococcus faecalis* ed *E. faecium* resistenti alla vancomicina (VRE), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicillina, *Acinetobacter species* multi resistente, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ceftazidime e carbapenemici, Enterobatteri produttori di ESBL e/o carbapenemasi (CPE). Questi microrganismi sono particolarmente selezionabili in ambiente ospedaliero e diffusibili attraverso gli operatori sanitari e le ma-

novre assistenziali. Lo scopo è di ridurre il rischio di diffusione dei germi *alert* in ambiente ospedaliero, applicando tutte quelle precauzioni utili ad interrompere la catena di trasmissione responsabile della colonizzazione/infezione di soggetti successivamente al primo. Ne deriva la necessità di implementare programmi di sorveglianza e controllo che prevedano, al momento dell'isolamento di un germe *alert*, la sua segnalazione da parte del microbiologo, la successiva messa in atto di misure volte al contenimento della sua diffusione e la scelta di un trattamento antibiotico e/o antifungino appropriato che vada a considerare soprattutto tutte le indagini microbiologiche effettuate, ma anche le condizioni cliniche del paziente e gli altri farmaci che lo stesso paziente assume.

Inoltre, in ogni reparto si potrà procedere alla diffusione (ai caposala, infermieri e medici) di informazioni utili inerenti la preparazione galenica degli antibiotici e antimicotici:

- Compatibilità.
- Modalità di preparazione.
- Tempo e modo di somministrazione.
- Particolari precauzioni.
- Stabilità della preparazione galenica.
- Utilizzo per via centrale vs periferica.

E si lavorerà al fine di abbattere il numero degli errori di terapia:

- Riduzione di alcune inapproprietezze dei trattamenti, ad esempio: terapie sottodosate, terapie troppo lunghe, mancanza della dose di carico quando prevista (es. teicoplanina, ciprofloxacina, fluconazolo ed echinocandine).
- Rispetto dei tempi di somministrazione previsti in scheda tecnica.
- Utilizzo appropriato dei solventi per la somministrazione endovena.
- Maggiore attenzione alle allergie crociate.
- Accurata correzione del dosaggio in caso di alterata funzionalità epatica e renale.

Scopo dell'Antimicrobial Stewardship è anche la riduzione del valore in Euro delle scorte nell'armadio di reparto.

Inoltre, è importante che il Farmacista con il supporto del CIO proceda alla raccolta di informazioni, procedure interne, approcci e eventuali protocolli già in uso presso l'Ospedale relativamente a terapie e profilassi an-

tibiotiche e antifungine. Questo lavoro dovrà coinvolgere tutti i Direttori e i Medici di ogni Unità Operativa.

In una fase successiva, il materiale raccolto andrebbe attentamente valutato e paragonato con quanto previsto delle indicazioni approvate e dalle linee guida ufficiali nazionali e internazionali, in modo da avviare una serie di incontri programmati (Consensus Conference) tra la UOC di Farmacia, i Medici delle Unità Operative interessate e il CIO/Direzione Sanitaria, allo scopo di porre attenzione su tutti i risultati raccolti, fare il punto della situazione e lavorare al fine di raggiungere tutti gli obiettivi preposti. Questo lavoro consentirebbe di aggiornare o stilare, per ogni singola Unità Operativa, opportune procedure interne aziendali/linee guida specifiche sulla terapia e sulla profilassi antimicrobica. È importante sottolineare che nella preparazione delle stesse procedure, va considerata anche l'epidemiologia dell'Ospedale e in particolare del singolo reparto.

A seguire, è fondamentale la condivisione e l'approvazione da parte dei Direttori delle UOC, dalla Farmacia Ospedaliera e dai vari componenti del CIO. L'ultima fase è quella della diffusione e implementazione in ogni reparto.

È importante continuare a monitorare nel tempo l'appropriatezza prescrittiva, i consumi e la reale applicazione di tutto quanto stabilito durante i programmi aziendali di *antimicrobial stewardship*. Un utile supporto in questo può essere dato dall'avvio di Sistemi di sorveglianza (es. Studi semestrali di prevalenza o delle infezioni ospedaliere; sistema di sorveglianza attiva attraverso i referenti di reparto; specifici studi di incidenza di infezioni per distretti o siti). Anche in questo caso, durante la valutazione della concreta applicazione delle indicazioni e delle linee guida, sarà considerata l'epidemiologia del reparto.

## 1.2.2 Conclusioni

Grazie alle specifiche competenze farmacologiche del Farmacista e per il suo contributo in un ben definito programma di *antimicrobial stewardship*, è possibile intraprendere un percorso di ottimizzazione dell'utilizzo di questi farmaci che ha molteplici obiettivi: migliorare il percorso assistenziale, l'esito del trattamento, ridurre gli effetti avversi, ridurre l'insorgenza delle resistenze antimicrobiche e garantire una terapia che risponda ai criteri di costo-efficacia.

La terapia antimicrobica è uno degli argomenti più rilevanti della pratica medica sia da un punto di vista clinico che di sanità pubblica e farmacoconomia. L'analisi generale e i risultati di una serie di attività orientate all'*antimicrobial stewardship* dovranno mettere in evidenza l'eventuale correlazione tra la presenza del Farmacista Ospedaliero dedicato e quanto realizzato sia in termini di appropriatezza apportata che di risparmio ottenuto.

Oltre al fatto che la terapia antimicrobica costituisce uno dei principali capitoli della spesa farmaceutica ospedaliera, il Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità ci dicono che l'Italia è il Paese europeo con la più alta percentuale di resistenza verso quasi tutti gli antibiotici. Del resto il problema non è solo italiano, il fenomeno è in aumento in generale nell'Unione europea. L'allarme, anche se non nuovo, lo hanno lanciato il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e l'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA). Inoltre, il rapporto inglese *Review on Antimicrobial Resistance* stima che nel 2050 le infezioni batteriche causeranno circa 10 milioni di morti nel mondo, superando ampiamente i decessi per tumore (8,2 ml/anno), diabete (1,5 ml/anno) o incidenti stradali (1,2 ml/anno) con un impatto negativo – secondo recenti stime del Fondo Monetario Internazionale – di circa 3,5% sul PIL mondiale. Nel nostro Paese, il 7-10% dei pazienti va incontro a un'infezione batterica multiresistente. Le Infezioni batteriche Correlate all'Assistenza (ICA) colpiscono annualmente circa 284.000 pazienti, causando dai 4.500 ai 7.000 decessi. La principale misura da mettere in campo è l'adozione dei principi di *antimicrobial stewardship*, per questo si ritiene fondamentale intraprendere nuove strategie di lotta all'uso non conforme delle terapie e delle profilassi antibiotiche, all'interno della quale il ruolo del Farmacista Ospedaliero assume notevole rilevanza, considerando anche arrivo in commercio di nuovissimi antibiotici che sono attivi anche contro alcuni ceppi multiresistenti, ma che nel contempo richiedono un notevole impegno di spesa.

### 1.2.3 Bibliografia

1. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. *Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit.* Am J Infect Control. 2008 May; 36 (4): 283-90.
2. Tamma PD, Cosgrove SE. Infect Dis Clin N Amer 2011; 25: 245-60.
3. Gattuso G, Tomasoni D, Costa P, Chiarelli C, Nespeca M, Borghesi E, Saccardi A, Storti P. *Un progetto aziendale di "antimicrobial stewardship" per la gestione della terapia antibiotica in ospedale.* Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive. 2013 Genn. 21 (s1): 38.
4. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Rue f C, Weber R. *Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey.* PLoS One. 2010 Nov 16; 5 (11): e14011.
5. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, Peterson LE, Musser JM. *Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs.* Arch Pathol Lab Med. 2013 Sep; 137 (9): 1247-54.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. *Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock,* 2012. Intensive Care Med. 2013 Feb; 39 (2): 165-228.



## 2. Il progetto SIFO

*Luana Azarà, Stefano Bianchi*

Il progetto "Antimicrobial Stewardship in medicina: impatto/implementazione della figura del farmacista di dipartimento e/o di reparto nelle aziende sanitarie" realizzato da SIFO, la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, nasce dalla volontà di voler fortemente sviluppare e implementare della figura del Farmacista di Dipartimento e/o di Reparto, al fine di assicurare il miglioramento della sicurezza dei pazienti e la qualità dell'assistenza farmaceutica pur non trascurando la sostenibilità del sistema.

L'iniziativa è stata attivata in seguito ai risultati positivi del progetto del 'Farmacista di dipartimento' in ambito oncologico, che quattro anni fa ha visto la SIFO al lavoro, in collaborazione con il Ministero della Salute, per promuovere la figura del farmacista di reparto esperto in oncologia. Si è ritenuto pertanto di dover proseguire in questo senso e sviluppare altri indicatori specifici nel campo dell'Infettivologia che rappresenta un'area strategica e trasversale nel panorama sanitario, tenendo conto inoltre del fatto che proprio le infezioni occupano un importante capitolo della spesa sanitaria.

Il progetto, promosso e sostenuto da SIFO, ha visto la collaborazione di alcune società scientifiche nazionali ed europee, università e istituzioni, tra le quali:

- Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT);
- European Society of Clinical Pharmacy (ESCP);
- European Association of Hospital Pharmacist (EAHP);
- Università degli Studi di Ferrara;
- Università degli Studi di Siena;
- Università degli Studi di Torino;
- Dipartimento della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute.

Dopo la selezione tramite bando dei centri interessati dal progetto e dopo i corsi di formazione, a cui hanno partecipato sette borsisti e sette tutor per un totale di 14 farmacisti (a cui hanno preso parte esperti SIFO oltre che di altri enti, infettivologi e microbiologi di rilievo), il progetto

Antimicrobial Stewardship è entrato nel vivo a settembre 2015 in sette centri ospedalieri: Torino, Milano, Roma, Alto Vicentino di Thiene (Vicenza), Ferrara, Sassari e Acquaviva delle Fonti (Bari). Successivamente il centro di Roma non ha potuto attivare il progetto a causa di ragioni organizzative puramente burocratiche, per cui sono rimasti coinvolti sei centri.

Tabella 1. Centri partecipanti al progetto.

Azienda	Referente per l'Azienda	Referente per il Progetto	Borsista per il Progetto
Azienda Ospedaliera Universitaria - Ferrara - Arcispedale S. Anna	Paola Scanavacca	Rossella Carletti	Marcello Delfino
Azienda Ospedaliera Universitaria - Sassari	Mario Luigi Moretti	Mario Luigi Moretti	Luana Azara
ASLTO2 - Presidio Ospedaliero San Giovanni Bosco - Torino	Anna Leggieri	Anna Leggieri	Francesca Angelini
EEOG Regionale "F. Miulli" - Acquaviva delle Fonti (BA)	Clelia Larenza	Clelia Larenza	Vincenzo Picerno
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	Gaetana Muserra	Gaetana Muserra	Marco Bellizzi
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino	Maria Giardino	Laura Marcon	Victor Mario Conte

Il programma del corso prevedeva i seguenti insegnamenti:

- Tossicità e interazioni dei farmaci antibiotici (ATB) e antifungini (ATF). Utilizzo di ATB in combinazione e off label.
- Principi di terapia delle infezioni: gestione del paziente critico, immunocompromesso, anziano, con alterata funzionalità d'organo e/o redistribuzione dei fluidi corporei, pediatrico, ecc.
- Riduzione dei dosaggi degli antibiotici in caso di ridotta funzionalità d'organo.
- Terapia antibiotica parenterale a domicilio.
- Switch ev po. Aderenza alla terapia.
- Prevenzione, monitoraggio e controllo della diffusione delle infezioni correlate con l'assistenza: Cultura della Prevenzione delle infezio-

ni, appropriatezza di utilizzo degli antibiotici e dei principi basilari per ridurre la trasmissione delle infezioni.

- Linee Guida Nazionali e Internazionali sull'utilizzo appropriato degli antibiotici. Antibiotico profilassi e uso razionale.
- Principi base nella diagnosi microbiologica delle infezioni ospedaliere: Antibiogramma e Concentrazione Minima Inibente (MIC); interpretazione dei risultati di laboratorio.
- Le infezioni fungine. Classi terapeutiche e principi di terapia delle principali infezioni funginee (ATF tempo e concentrazione dipendenti).
- Classi terapeutiche e trattamento delle principali infezioni batteriche (ATB tempo e concentrazione dipendenti – ATB battericidi e batteriostatici). Escalation e de-escalation, therapy dove e con chi.
- Le infezioni nosocomiali da gram +/-, epidemiologia e resistenza (infezioni emergenti e pipeline di nuovi antibiotici).
- La terapia empirica delle principali sindromi infettive.

Durante il corso sono stati illustrati e distribuiti gli indicatori in base attraverso i quali i farmacisti di reparto, in collaborazione con i medici, hanno monitorato e controllato i casi di infezione verificatisi durante il ricovero in ospedale e gestito l'impiego dei farmaci antibiotici e antifungini, controllando la preparazione, la scelta delle terapie, l'appropriatezza e anche le scorte. Il tutto facendo riferimento alle linee guida dei singoli ospedali.

### *Disegno dello studio*

Studio prospettico multicentrico della durata di 12 mesi dedicati all'implementazione della figura del Farmacista clinico di Dipartimento e/o di Reparto nelle Aziende Sanitarie italiane per il controllo e la gestione della terapia antibiotica e antifungina, in un reparto di medicina interna.

### *Obiettivi*

Il progetto ha come obiettivo principale la creazione di un modello di riferimento per l'introduzione della figura del Farmacista clinico di Dipar-

timento e/o di Reparto nelle Aziende Sanitarie italiane, attraverso anche l'elaborazione di un manuale specifico sulla tematica delle infezioni che verrà redatto al termine del progetto.

Altri obiettivi importanti del progetto includono:

- Il risparmio dato da una migliore gestione organizzativa e garantito dalla scelta della terapia in base ai criteri di costo-efficacia.
- La riduzione delle farmaco-resistenze, spesso conseguenza dell'utilizzo non appropriato degli antibiotici, fenomeno ingravescente e preoccupante soprattutto in Italia, sia dal punto di vista sanitario, sia in termini clinici ed economici.
- Riduzione degli effetti avversi ai farmaci, attraverso il monitoraggio delle terapie e le attività di farmacovigilanza attiva in reparto.
- Il miglioramento del percorso assistenziale dei pazienti, con l'obiettivo di offrire la terapia migliore e più appropriata.

Le attività previste per la realizzazione del progetto sono:

- Elaborazione di Indicatori di processo ed esito in Infettivologia con verifica dell'applicabilità e definizioni di valore di *benchmarking*.
- Attività di formazione e tutoraggio.
- Applicazione sul campo del Farmacista di Dipartimento.
- Stesura di Report e Relazioni.
- Presentazione dei risultati mediante Evento SIFO finale.
- Elaborazione del Manuale di riferimento.

### *Modalità di svolgimento*

Il progetto è articolato in tre fasi:

- Fase 1: Creazione di un *focus group* che, attraverso la raccolta delle evidenze scientifiche e della propria esperienza, individui indicatori di processo e di esito relativi al farmacista di Dipartimento e/o di Reparto che opera nel campo dell'Infettivologia in un Reparto di Medicina. Per ogni indicatore verranno descritti: numeratore, denominatore, obiettivo, popolazione inclusa/esclusa, origine dei dati, la frequenza di estrapolazione e il valore di *benchmarking* se applicabile. Elaborazione del protocollo di ricerca.

- Fase 2: Diffusione degli indicatori sviluppati dal *focus group* e relativa formazione per l'applicazione nei centri selezionati e relativa contabilizzazione economica. Elaborazione di un Manuale formativo.
- Fase 3: Stesura e diffusione di un Manuale contenente i risultati ottenuti nel corso del progetto che potrà, eventualmente, essere trasformato in corso Corso di Formazione a Distanza (FAD).

## 2.1 INDICATORI UTILIZZATI

SIFO ha elaborato gli indicatori di processo e di esito al fine di armonizzare la raccolta dati dei vari centri coinvolti nel progetto attraverso l'uso di strumenti guida atti a indicare, misurare, registrare e verificare la moltitudine di informazioni raccolte. Gli indicatori, raccolti mensilmente, riguardano la farmaco-utilizzazione e la farmaco-epidemiologia delle terapie antibiotiche/antifungine e nello specifico:

- Appropriatezza prescrittiva;
- Ottimizzazione della gestione di ATB/ATF (antibiotici/antifungini) in reparto;
- Sicurezza del trattamento ATB/ATF: monitoraggio delle allergie;
- Sicurezza del trattamento ATB/ATF: monitoraggio delle ADR;
- Riduzione casi di patologia specifica;
- Qualità e sicurezza.

L'appropriatezza prescrittiva è stata misurata con indicatori di processo basati su vari parametri quali l'utilizzo, rapportato a precisi periodi di riferimento, di antibiotici e antifungini espresso in DDD/100 giornate di degenza. Il dato sopra riportato è stato poi correlato anche al tasso di infezioni in reparto.

Inoltre sono stati analizzati e registrati gli switch ev/os sul totale delle prescrizioni antimicrobiche, ovvero la percentuale di passaggio dei farmaci ATB e ATF dalla via di somministrazione endovenosa a quella orale, nonché la percentuale di modifica/adattamento della posologia in relazione alla funzionalità renale.

L'ottimizzazione della gestione di antibiotici e antifungini in reparto ha previsto il calcolo della riduzione del valore in euro delle scorte nell'arma-

dio di reparto nel periodo in esame rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente con riduzione degli scaduti di reparto, attraverso periodiche rilevazioni inventariali misurate anche con specifici indicatori (es. indice di rotazione, copertura in giorni).

Il monitoraggio della sicurezza del trattamento con ATB/ATF si è concretizzato attraverso la verifica della presenza di allergie segnalate in cartella clinica e la rilevazione di eventuali segnalazioni di ADR, confrontate poi con le segnalazioni registrate nell'anno precedente, nonché attraverso attività di farmacovigilanza attiva in reparto.

L'analisi di patologie specifiche si è concentrata sulla rilevazione del trend di riduzione dei casi di Clostridium difficile nei reparti di Medicina, rispetto all'anno precedente, attraverso un indicatore di esito.

Il monitoraggio delle terapie antifungine si è attuato attraverso la valutazione del tipo di terapia (empirica/profilassi/mirata) e della durata, in base alle indicazioni e all'aderenza terapeutica, in accordo con le Linee guida di riferimento nazionali o interne.

Inoltre si è effettuato un controllo sull'appropriatezza e la coerenza delle terapie prescritte in dimissione, nonché una verifica delle prescrizioni *off-label* con la valutazione del possibile inserimento di procedure mirate a regolamentarne l'utilizzo diffuso e sistematico. Per il primo indicatore il confronto è stato fatto tra le terapie prescritte in dimissione nei primi 3 mesi di sperimentazione e quelle prescritte nell'ultimo trimestre di lavoro, mentre per le prescrizioni *off-label* è stato valutato l'eventuale inserimento di nuove procedure interne mirate a regolarne l'iter e l'aderenza ai protocolli esistenti, effettuando un confronto con l'anno precedente.

L'indicatore della qualità e della sicurezza ha previsto il miglioramento delle preparazioni dei farmaci ATB/ATF in reparto a seguito di elaborazione di protocollo galenico riportante: compatibilità, modalità di preparazione, tempo di somministrazione e eventuali particolari precauzioni. I centri si sono qui attivati in vario modo (elaborazione di protocolli, schede ecc) a seconda delle procedure/protocolli già attivi o meno. È stato inoltre rilevato il numero di errori di terapia relativi ai trattamenti antibiotici e antifungini praticati rispetto al numero di errori totali che si sono verificati durante il progetto.

Si riporta di seguito la Tabella 2 con il dettaglio degli indicatori, la loro descrizione, la tipologia e la frequenza di raccolta.

Tabella 2. Indicatori del progetto “Antimicrobial Stewardship”

Indicatore		Descrizione	Frequenza raccolta/tipologia di indicatore
ATB	<i>Appropriatezza prescrivitiva</i>	Utilizzo di antibiotici mensile (fluorochinoloni, carbapenemici, glicopeptidi, daptomicina, tigeciclina), espresso in DDD su 100 giornate di degenza, su diagnosi di infezione polmonare/ematica/gastrointestinale.	Trimestrale Indicatore di processo Nota: Correlare l'indicatore ai dati epidemiologici delle infezioni del reparto/ospedale.
		% di passaggio dei farmaci ATB E ATF dalla via di somministrazione endovenosa a quella orale (switch ev/os).	Trimestrale Indicatore di processo
		% di modifiche/correzioni posologia: adattamento della dose e dell'intervallo in relazione alla funzionalità renale.	Trimestrale Indicatore di processo
	<i>Ottimizzazione della gestione di ATB/ATF in reparto</i>	% Riduzione del valore in Euro delle scorte nell'armadio di reparto nel periodo in esame rispetto allo stesso periodo anno precedente con riduzione degli scaduti di reparto.	Trimestrale Estensibile a tutti i farmaci in PTO  Indicatore di processo
ATB/ATF	<i>Sicurezza del trattamento ATB/ATF: monitoraggio delle allergie</i>	N. segnalazioni di allergie segnalate in cartella clinica relative a ATB e ATF sul N. totale di prescrizioni ATB/ATF.  Differenziare la segnalazione per operatore (farmacista, infermiere, medico).	Trimestrale Estensibile a tutti i farmaci in PTO  Indicatore di processo
	<i>Sicurezza del trattamento ATB/ATF: monitoraggio delle ADR</i>	N. segnalazioni di ADR segnalate attraverso rete di farmacovigilanza relative a ATB e ATF sul N. totale di prescrizioni ATB/ATF (farmacista, infermiere, medico)	Trimestrale Estensibile a tutti i farmaci in PTO  Indicatore di processo
	<i>Riduzione casi di patologia specifica</i>	Trend di riduzione dei casi di C. Difficile nei Reparti di Medicina, dal confronto dei dati dell'anno precedente.	Trimestrale Indicatore di esito

Indicatore		Descrizione	Frequenza raccolta/tipologia di indicatore
<b>ATF:</b> terapia per candidemia in medicina interna (escludendo onco-ematologia)	<i>Appropriatezza prescrittiva</i>	Valutazione del tipo di terapia Empirica/Profilassi/Mirata in base alle Indicazioni e all'aderenza in accordo Linee guida di riferimento o interne.	Trimestrale Indicatore di processo
		Valutazione della durata della terapia (inizio e fine)	Trimestrale Indicatore di processo
		Valutazione dell'inserimento di procedure mirate a regolamentare l'utilizzo diffuso e sistematico di farmaci off label per il trattamento delle infezioni (indicazioni – dosaggi – via di somministrazione e combinazioni di farmaci): verificare quante procedure off label consolidate sono state ratificate attraverso specifica procedura o protocollo interno rispetto ai 12 mesi precedenti.	Trimestrale Indicatore di processo
		Corrispondenza prescrizioni in Primo ciclo di terapia verso lettera di dimissione consegnata al paziente. Valutando i primi 3 mesi di sperimentazione e gli ultimi 3 analizzare: - Eventuale discrepanze; - Mancato switch ev/po; - Correttezza prescrizione per erogazione/PT.	Trimestrale Indicatore di processo
		Valutazione della durata della terapia (inizio e fine).	Trimestrale Indicatore di processo
<b>ATB/ATF</b>	<i>Qualità e Sicurezza</i>	Miglioramento delle preparazioni dei farmaci ATB/ATF in reparto a seguito di elaborazione di protocollo galenico riportante: - Compatibilità; - Modalità di preparazione; - Tempo di somministrazione; - Particolari precauzioni; - Utilizzo per via centrale vs periferica.	Trimestrale Indicatore di processo
		Numero di Errori di Terapia relativi a ATB/ATF rilevati 3 mesi prima e negli ultimi 3 mesi del progetto sul numero di errori di terapia totali.	Trimestrale Indicatore di processo

## 2.2 RISULTATI

### *Risultati attesi*

I risultati attesi del progetto sono:

- Dimostrare il reale valore degli interventi del Farmacista di Dipartimento nel migliorare la sicurezza e l'efficacia delle terapie anche nell'ottica della sostenibilità e del controllo della spesa sanitaria.
- Favorire lo sviluppo di tale Figura come risorsa irrinunciabile per il SSN.
- Elaborare Indicatori e un Manuale d'uso che possano essere utilizzati da altri Centri per implementare la figura del Farmacista di Dipartimento nei Reparti di Medicina per l' "*Antimicrobial Stewardship*".

### *Risultati*

I farmacisti borsisti hanno lavorato nel corso del progetto nei rispettivi reparti ovvero:

- AOU di Sassari: UO Pneumotisiologia, Luana Azarà;
- AOU di Ferrara: Medicina Interna Ospedaliera I, Marcello Delfino;
- ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco di Torino: Medicina Interna, Francesca Angelini;
- AO Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano: Medicina a indirizzo gastroenterologico; Marco Bellizzi;
- Ente Ecclesiastico Ospedale Generale (EEOG) Miulli di Acquaviva delle Fonti (BA): UOC Medicina Interna, Vincenzo Picerno;
- Azienda ULSS 4 Alto Vicentino di Thiene: UOC Medicina Interna, Victor Conte.

I dati raccolti sono stati elaborati sulla base degli indicatori forniti all'inizio del progetto. Nel complesso sono state visualizzate 3.294 cartelle cliniche, di cui il 64% conteneva almeno una prescrizione di antimicrobico, per cui in totale sono state esaminate nel dettaglio 2.116 cartelle (nella Tabella 3 si riporta il dato per centro partecipante).

Tabella 3. Cartelle cliniche esaminate per centro partecipante.

Centri partecipanti	Cartelle cliniche visualizzate	Cartelle cliniche esaminate con ATB/ATF	%
AOU Sassari	383	297	78
AOU Ferrara	422	255	60
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	469	304	65
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	420	303	72
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	592	287	48
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	1.008	670	66
<b>TOTALE</b>	<b>3.294</b>	<b>2.116</b>	<b>64</b>

### **Utilizzo di antibiotici mensile (fluorochinoloni, carbapememici, glicopeptidi, daptomicina, tigeciclina), espressa in DDD, su diagnosi di infezione polmonare/ematica/gastrointestinale**

I consumi degli antibiotici sono stati rilevati mensilmente e misurati in DDD/100 giornate di degenza. Le rilevazioni periodiche effettuate nei vari centri mostrano un consumo di antimicrobici orientato verso cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni, penicilline protette e carbapenemici. L'antibiotico maggiormente utilizzato risulta il ceftriaxone, con picchi nell'Azienda ULSS 4 Alto Vicentino di Thiene (18.2 DDD/100 giornate di degenza). Si colloca al secondo posto un fluorochinolone, la levofloxacina, particolarmente prescritta nell'EEOG Miulli di Acquaviva delle Fonti (BA) con 16.7 DDD/100 giornate di degenza. Segue l'associazione dell'amoxicillina con l'acido clavulanico, antibiotico più utilizzato nell'AOU di Ferrara. Nel Centro di Sassari (UO di Pneumotisiologia) inoltre si registra un elevato utilizzo di claritromicina, che rientra nei protocolli di associazione, secondo le Linee Guida Americane, di trattamento delle polmoniti nosocomiali. Di seguito (vedi Tabella 4) si riporta il dettaglio de-

gli antimicrobici maggiormente prescritti nei vari centri, in cui le DDD/100 giornate di degenza sono state calcolate su base annuale.

Tabella 4. DDD/100 giornate di degenza degli antimicrobici più prescritti nei centri partecipanti al progetto.

Antimicrobici	AOU Sassari	AOU Ferrara	ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	Azienda U.LSS 4 Alto Vicentino - i Thiene	Tot DDD/100 giornate di degenza	Valore medio DDD/100 giornate di degenza
Ceftriaxone	12.3	10.7	11.0	11.4	7.2	18.2	70.8	<b>11.8</b>
Levofloxacin	7.1	3.3	11.4	3.2	16.7	5.8	47.5	<b>7.9</b>
Amoxicillina protetta	9.6	14.2	10.9	2.0	0.8	4.8	42.4	<b>7.1</b>
Piperacillina protetta	11.0	3.9	7.1	4.0	4.0	6.7	36.7	<b>6.1</b>
Meropenem	7.2	2.9	3.0	8.9	5.7	3.3	31.0	<b>5.2</b>
Claritromicina	16.8	1.9	1.7	1.7	2.2	0.4	24.8	<b>4.1</b>
Ciprofloxacina	1.3	5.0	2.1	1.5	5.2	2.4	17.4	<b>2.9</b>
Metronidazolo	0.0	1.2	3.3	9.6	0.7	1.8	16.6	<b>2.8</b>
Ampicillina protetta	1.4	1.1	0.0	0.1	0.0	13.8	16.4	<b>2.7</b>
Vancomicina	0.1	0.8	3.4	3.9	1.5	2.0	11.6	<b>1.9</b>
Fluconazolo	0.1	1.0	1.7	0.4	5.9	0,1	9.1	<b>1.8</b>
Teicoplanina	0.5	0.8	0.8	1.4	4.4	1.0	8.9	<b>1.5</b>
Azitromicina	0.0	0.6	0.7	0.1	0.7	6.3	8.3	<b>1.4</b>

Il consumo degli antimicrobici è stato correlato al tipo di infezione (respiratoria, urinaria, ematica, gastrointestinale, cute e tessuti molli, intra-addominale, ossea) e ai microrganismi circolanti in reparto nel periodo di osservazione, di cui si riporta il dettaglio degli isolamenti più frequenti nella Tabella 5.

Tabella 5. Isolamenti batterici più frequenti nei centri partecipanti al progetto.

Microorganismi	AOU Sassari	AOU Ferrara	ASL TO2 - P.O. S. Giovanni Bosco - Torino	AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	Azienda U.LSS 4 Alto Vicentino - Thiene	Tot isolamenti
<i>Escherichia coli</i>	5	22	3	34	6	41	111
<i>Clostridium difficile</i>	0	8	17	29	1	4	59
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	6	2	15	1	19	55
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	12	0	30	0	0	44
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	9	4	6	5	9	38
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	4	2	14	1	13	35
<i>Staphylococcus spp</i>	2	6	0	12	0	12	32
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	17	0	1	0	0	3	21
<i>Enterococcus spp</i>	0	0	0	0	1	18	19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	1	1	1	0	7	17
<i>Escherichia coli ESBL</i>	0	0	0	15	0	0	15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	6	0	0	3	6	15
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	2	10	0	0	12
<i>Chlamydia spp</i>	7	0	1	0	1	0	9

La tabella mostra un elevato numero di isolamenti di *Escherichia coli*, con picchi nell'Azienda ULSS 4 Alto Vicentino di Thiene (41) e nell'AO Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano (34). Il secondo microorganismo più diffuso risulta il *Clostridium difficile*, con 29 isolamenti nell'AO Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano, medicina interna a indirizzo gastroenterologico. Si evidenzia inoltre l'elevato numero di micobatteri isolati nel centro di Sassari, a indirizzo pneumologico. In generale si rileva nelle varie realtà un cospicuo numero di isolamenti di batteri a habitat intestinale, indice probabilmente di una scarsa applicazione dei protocolli igienico-sanitari negli ospedali.

## Percentuale di passaggio dei farmaci ATB E ATF dalla via di somministrazione endovenosa a quella orale (switch ev/os)

Sono stati rilevati i passaggi dei farmaci antimicrobici dalla somministrazione endovenosa a quella orale. In generale tale passaggio è avvenuto nei vari centri con percentuali variabili dal 7,4% al 31,6%, con una media del 16,5% (vedi dettaglio nella Tabella 6).

Tabella 6. Switch ev/os per centro partecipante e cartelle cliniche esaminate.

Centri partecipanti	Cartelle cliniche esaminate con ATB/ATF	Switch ev/os	%
AOU Sassari	297	38	12.8
AOU Ferrara	255	29	11.4
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	304	96	31.6
AO Fatebenefratelli e Oftalmico di Milano	282	21	7.4
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	287	50	17.4
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino di Thiene	670	111	16.6
<b>TOTALE</b>	<b>2.095</b>	<b>345</b>	<b>16.5</b>

Dal confronto degli *switch ev/os* avvenuti nel primo trimestre di lavoro con quelli dell'ultimo trimestre (vedi Tabella 7) si evidenzia un miglioramento complessivo del 42% circa, pertanto il farmacista di reparto ha offerto il suo contributo nel variare la somministrazione dell'antimicrobico nei pazienti con adeguati requisiti (emodinamicamente stabili, normale funzione gastrointestinale, abili all'ingestione ecc) migliorando quindi la *compliance* e l'aderenza ai trattamenti e permettendo di ottenere una riduzione dei costi associati alla somministrazione endovenosa (assistenza sanitaria, *device* di somministrazione ecc) e degli effetti collaterali correlati (es. flebiti).

Tabella 7. Confronto trimestrale degli *switch* ev/os relativamente agli antimicrobici.

Centri partecipanti	<i>Switch</i> ev/os primo trimestre	<i>Switch</i> ev/os ultimo trimestre	%
AOU Sassari	8	6	-25
AOU Ferrara	14	7	-50
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	14	51	264
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	4	5	25
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	8	20	150
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	41	37	-10
<b>TOTALE</b>	<b>89</b>	<b>126</b>	<b>42</b>

### Percentuale di modifiche/correzioni posologia: adattamento della dose e dell'intervallo in relazione alla funzionalità renale

L'analisi delle correzioni di posologia in relazione alla funzionalità renale dei pazienti ha evidenziato che tale pratica è ancora scarsamente diffusa in reparto, con notevoli ripercussioni in termini di efficacia dei trattamenti praticati, effetti collaterali da sovraesposizione da farmaco e di prolungamento della degenza. Nei centri partecipanti la modifica di dosaggio è avvenuta in media nel 12,6% dei pazienti (vedi Tabella 8).

Confrontando i dati delle modifiche di posologia relativi al primo trimestre con i dati dell'ultimo trimestre di lavoro si osserva un leggero miglioramento di tale pratica del 5% nei centri aderenti al progetto (vedi Tabella 9), indice di una maggiore sensibilizzazione ai consigli del farmacista di reparto da parte della classe medica.

Tabella 8. Modifiche/correzione posologia per centro partecipante e cartelle cliniche esaminate.

Centri partecipanti	Cartelle cliniche esaminate con ATB/ATF	Modifiche/correzione posologia	%
AOU Sassari	297	21	7.1
AOU Ferrara	255	21	8.2
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	304	13	4.3
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	282	55	19.5
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	287	23	8.0
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	670	131	19.6
<b>TOTALE</b>	<b>2.095</b>	<b>264</b>	<b>12.6</b>

Tabella 9. Confronto trimestrale delle modifiche/correzioni posologia relativamente agli antimicrobici.

Centri partecipanti	Modifiche/correzione posologia primo trimestre	Modifiche/correzione posologia ultimo trimestre	%
AOU Sassari	2	6	200
AOU Ferrara	5	4	-20
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	6	2	-67
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	13	15	15
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	4	7	75
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	45	45	0
<b>TOTALE</b>	<b>75</b>	<b>79</b>	<b>5</b>

## Percentuale di riduzione del valore in Euro delle scorte nell'armadio di reparto nel periodo in esame rispetto allo stesso periodo anno precedente con riduzione degli scaduti di reparto

Il controllo dell'armadio di reparto rappresenta un compito molto importante del farmacista ai fini dell'ottimizzazione delle richieste dei medicinali, della riduzione degli scaduti attraverso adeguata rotazione dei medicinali e dell'abbattimento dei costi di magazzino, attraverso la riduzione delle scorte e della durata degli stock immobilizzati. Sono stati effettuati quattro inventari (all'inizio del progetto, al termine del primo e secondo trimestre e alla fine del progetto) e dal confronto tra la prima e l'ultima rilevazione inventariale è emerso un notevole risparmio, limitatamente ai medicinali antimicrobici, pari al 34%. La Tabella 10 riporta il dettaglio del valore a magazzino rilevato nei vari centri aderenti al progetto.

Tabella 10. Confronto valori a magazzino inizio e fine progetto relativamente agli antimicrobici.

Centri partecipanti	Valore a magazzino inizio progetto	Valore a magazzino fine progetto	% risparmio
AOU Sassari	€ 10.259,26	€ 7.384,02	28
AOU Ferrara	€ 1.601,53	€ 1.758,10	-10
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	€ 4.664,16	€ 1.773,61	62
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	€ 1.258,22	€ 1.066,80	15
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	€ 11.196,65	€ 6.585,19	41
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	€ 5.306,08	€ 3.959,27	25
<b>TOTALE</b>	<b>€ 34.285,91</b>	<b>€ 22.526,99</b>	<b>34</b>

Limitatamente al reperimento di scaduti, soltanto alla prima rilevazione inventariale all'inizio del progetto sono state reperite tre confezioni di scaduti in due centri, di cui una relativa ad antibiotico, mentre agli inventari

effettuati successivamente, non risultano medicinali scaduti nei magazzini dei vari centri partecipanti al progetto e ciò è imputabile a un puntuale e costante controllo degli armadietti di reparto da parte del farmacista borsista, che ha saputo orientare gli operatori sanitari verso una gestione più razionale ed efficiente delle scorte.

### **Numero segnalazioni di allergie in cartella clinica relative a ATB e ATF sul numero totale di prescrizioni ATB/ATF**

Il farmacista di reparto ha verificato in cartella clinica la presenza di segnalazioni di allergie inserite da parte del medico prescrittore o dell'infermiere preposto e ha sensibilizzato questi ultimi alla corretta compilazione della cartella clinica, in maniera tale da implementare le informazioni relative alla sicurezza del paziente. Tale dato compare in media nel 13,6% delle cartelle cliniche esaminate e si è osservato un aumento del 4% della segnalazione di allergie alla fine del progetto (vedi Tabelle 11-12), rispetto alla fase iniziale.

*Tabella 11.* Numero segnalazioni di allergie per centro partecipante e cartelle cliniche esaminate.

<b>Centri partecipanti</b>	<b>Cartelle cliniche esaminate con ATB/ATF</b>	<b>N. segnalazioni di allergie</b>	<b>%</b>
AOU Sassari	297	63	21.2
AOU Ferrara	255	24	9.4
ASL TO2 - POS. Giovanni Bosco - Torino	304	27	8.9
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	282	19	6.7
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	287	10	3.5
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	670	142	21.2
<b>TOTALE</b>	<b>2095</b>	<b>285</b>	<b>13.6</b>

Tabella 12. Confronto trimestrale delle segnalazioni di allergie relativamente agli antimicrobici.

Centri partecipanti	N. segnalazioni di allergie primo trimestre	N. segnalazioni di allergie ultimo trimestre	% miglioramento/ peggioramento
AOU Sassari	17	21	24
AOU Ferrara	8	6	-25
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	1	10	900
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	4	4	0
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	2	2	0
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	50	42	-16
<b>TOTALE</b>	<b>82</b>	<b>85</b>	<b>4</b>

## Numero segnalazioni di ADR segnalate attraverso rete di farmacovigilanza relative a ATB e ATF sul numero totale di prescrizioni ATB/ATF

Il numero di segnalazioni di reazioni avverse ai medicinali attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza è sempre piuttosto basso nei reparti ospedalieri e i farmacisti impegnati nel progetto hanno implementato notevolmente la segnalazione di ADR per il 275%, con un totale di 45 segnalazioni di sospetta reazione avversa, di cui 26 relative ad antimicrobici, contro le 12 segnalate nello stesso periodo dell'anno precedente. Il farmacista ha quindi incrementato notevolmente le attività di farmacovigilanza in reparto e sensibilizzato gli operatori sanitari alla segnalazione delle reazioni avverse ai medicinali.

Tabella 13. Confronto delle segnalazioni ADR con l'anno precedente.

Centri partecipanti	N. ADR ott 2014-ago 2015	N. ADR di cui ATB/ATF ott 2014-ago 2015	N. ADR ott 2015-ago 2016	N. ADR di cui ATB/ATF ott 2015-ago 2016
AOU Sassari	0	0	6	5
AOU Ferrara	0	0	9	6
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	0	0	0	0
AO Fatebenefratelli e Oftal- mico - Milano	7	3	9	7
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	0	0	10	5
Azienda ULSS 4 Alto Vicen- tino - Thiene	5	1	11	3
<b>TOTALE</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>45</b>	<b>26</b>

## Trend di riduzione dei casi di *Clostridium difficile* nei Reparti di Medicina, dal confronto dei dati dell'anno precedente

L'analisi di riduzione dei casi di patologia specifica nel progetto SIFO si è focalizzata sull'infezione da *Clostridium difficile*, altamente diffusa in ambito ospedaliero a causa dell'abuso di antibiotici e altri farmaci predisponenti l'infezione (es. inibitori di pompa protonica), maggiore durata dei trattamenti antimicrobici e della degenza nei reparti a maggior rischio di infezione, scarsa conoscenza e attuazione dei protocolli adottati per la riduzione delle infezioni correlate all'assistenza. In due centri non si è avuta collaborazione con i laboratori, per cui non è stato possibile reperire il dato degli isolamenti relativo all'anno 2015. I farmacisti borsisti hanno rilevato il numero di casi di *Clostridium difficile* durante il progetto di lavoro e per i centri in cui è stato possibile ottenere il dato dell'anno precedente è emerso un trend di riduzione dei casi del 27% (vedi dettaglio nella Tabella 14).

Tabella 14. Confronto dei casi di *Clostridium difficile* con l'anno precedente.

Centri partecipanti	N. casi ott 2014-ago 2015	N. casi ott 2015-ago 2016	% miglioramento/ peggioramento
AOU Sassari	1	0	100
AOU Ferrara	14	8	43
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	dato non disponibile	17	/
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	33	32	3
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	dato non disponibile	24	/
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	12	4	67
<b>TOTALE</b>	<b>60*</b>	<b>44*</b>	<b>27*</b>

\* valore calcolato per i centri con disponibile il dato 2015.

## Valutazione del tipo di terapia empirica/profilassi/mirata in base alle indicazioni e all'aderenza in accordo Linee Guida di riferimento o interne

Sono state analizzate le terapie antimicrobiche praticate sulla base delle indicazioni riportate in cartella clinica e in accordo con le Linee Guida di riferimento nazionali/aziendali adottate nei vari reparti. Dall'elaborazione dei dati emerge che usualmente la terapia adottata in reparto è di tipo empirico, prescritta sulla base di evidenze cliniche e specifici esami diagnostici, con una percentuale media del 74.6%. Nel 16.5% dei casi il medico specialista ha praticato lo *switch* da una terapia empirica ad una mirata e solo nel 8.9% dei pazienti si è praticata una terapia mirata da subito, sulla base di un'infezione precedentemente diagnosticata. La Tabella 15 riporta il dettaglio della tipologia delle terapie rilevate nei vari centri.

Tabella 15. Tipologia di terapie praticate per centro partecipante.

Centri partecipanti	N. terapie analizzate	% terapia empirica	% terapia mirata	% <i>switch</i> empirica/mirata
AOU Sassari	<b>297</b>	75.1	4.0	20.9
AOU Ferrara	<b>255</b>	71.8	15.7	12.5
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	<b>337</b>	89.9	6.5	3.6
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	<b>378</b>	54.2	16.4	29.4
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	<b>287</b>	68.3	14.6	17.1
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	<b>670</b>	82.1	3.0	14.9
<b>TOTALE</b>	<b>2.224</b>	<b>74.6</b>	<b>8.9</b>	<b>16.5</b>

## Valutazione del tempo che intercorre per il cambio di una terapia empirica ad ampio spettro in una terapia mirata (antibiogramma) in relazione alla MIC/sensibilità

Nell'ambito delle terapie analizzate è stato valutato il tempo che intercorre per il cambio di una terapia empirica ad ampio spettro a una mirata sulla base dei risultati dell'antibiogramma e in relazione alla MIC. I tempi di *switch* empirica/mirata sono stati riportati per tipologia di infezione, come risulta nella tabella che segue. In media i tempi medi di *switch* sono maggiori per le infezioni respiratorie (7.4 gg) e inferiori per le infezioni ossee (3.0).

Tabella 16. Tempo medio *switch* empirica/mirata per tipo di infezione e centro partecipante.

Tipo di infezione	AOU Sassari	AOU Ferrara	ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	Azienda ULSS 4 Alto Vicentino di Thiene	Tempo medio <i>switch</i> empirica/mirata
Respiratoria	7.0	3.9	18.6	3.6	3.8	7.2	<b>7.4</b>
Urinaria	/	4.1	10.5	1.6	3.3	2.9	<b>4.5</b>
Ematica	/	/	7.5	3.0	4.0	6.9	<b>5.4</b>
Gastrointestinale	/	2.3	9.0	2.5	4.0	4.7	<b>4.5</b>
Cute e tessuti molli	/	1.2	14.3	3.8	3.6	3.9	<b>5.4</b>
Intra-addominale	/	no <i>switch</i>	4.5	5.0	7.0	/	<b>5.5</b>
Ossea	/	/	no <i>switch</i>	/	no <i>switch</i>	3.0	<b>3.0</b>
Altro	/	0.0	21.0	/	3.0	/	<b>8.0</b>

## Valutazione della durata della terapia (inizio e fine)

I farmacisti impegnati nel progetto hanno rilevato inoltre la durata delle terapie antimicrobiche praticate suddivise per tipologia di infezione, in quanto l'eccessiva durata di un trattamento con antibiotici/antifungini può determinare sviluppo di resistenze, aumento dei costi di degenza e delle reazioni avverse che si possono manifestare nei pazienti ricoverati, nonché una riduzione della loro *compliance* ai trattamenti praticati. Vengono riportati di seguito i dati raccolti. Si evidenzia la lunga durata di una terapia per infezione ossea (media 13.3 giorni), mentre in media una terapia per infezione urinaria dura 8 giorni.

Tabella 17. Durata media terapia per tipo di infezione e centro partecipante.

Tipo di infezione	AOU Sassari	AOU Ferrara	ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	Azienda U.L.SS 4 Alto Vicentino di Thiene	Durata media terapia
Respiratoria	12.2	11.1	10.8	8.4	9.8	9.6	<b>9.9</b>
Urinaria	/	10.3	7.9	5.6	9.9	7.6	<b>8.2</b>
Ematica	/	/	10.6	7.4	14.5	9.5	<b>10.5</b>
Gastrointestinale	/	10.5	9.8	9.6	10.7	9.2	<b>10.0</b>
Cute e tessuti molli	/	13.4	15.4	5.6	10.7	10.4	<b>11.1</b>
Intra-addominale	/	9.0	10.3	6.7	11.0	/	<b>9.3</b>
Ossea	/	/	6.3	/	21.0	12.6	<b>13.3</b>
Altro	/	19.0	12.0	/	6.6	/	<b>12.5</b>

**Valutazione dell'inserimento di procedure mirate a regolamentare l'utilizzo diffuso e sistematico di farmaci *off-label* per il trattamento delle infezioni (indicazioni – dosaggi – via di somministrazione e combinazioni di farmaci): verificare quante procedure *off-label* consolidate sono state ratificate attraverso specifica procedura o protocollo interno rispetto ai 12 mesi precedenti**

Sono state analizzate le prescrizioni *off-label* dei farmaci antimicrobici e verificato che fossero in linea con le procedure aziendali, qualora presenti. In alcuni centri è presente una procedura aziendale mirata a regolamentare l'utilizzo diffuso e sistematico di tali prescrizioni e durante il periodo del progetto non sono state introdotte nuove procedure interne. Le 6 terapie *off-label* autorizzate risultano coerenti con le procedure aziendali attivate.

*Tabella 18.* Numero terapie *off-label* e coerenza con le procedure aziendali presenti per centro partecipante.

<b>Centri partecipanti</b>	<b>N. terapie <i>off-label</i> ott 2015-ago 2016</b>	<b>Procedura aziendale per la regolamentazione degli <i>off-label</i></b>
AOU Sassari	1	Sì
AOU Ferrara	0	Sì
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	5	Sì
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	0	No
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	0	No
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	0	No

**Corrispondenza prescrizioni in primo ciclo di terapia verso lettera di dimissione consegnata al paziente. Valutando i primi 3 mesi di sperimentazione e gli ultimi 3 analizzare: eventuale discrepanze; mancato *switch* ev/os, correttezza prescrizione per erogazione/piano terapeutico**

Sono state analizzate le prescrizioni antimicrobiche alla dimissione e verificata la presenza di eventuali discrepanze tra primo ciclo di terapia e terapia alla dimissione (es. mancato *switch* ev/os, errori nella prescrizione, nel dosaggio, nella prescrizione ecc). Risultano 425 terapie prescritte alla dimissione, con 29 discrepanze rilevate all’inizio del progetto (errori nel dosaggio e nella tipologia di antimicrobico prescritto in relazione allo spettro di attività) e 6 errori nelle terapie prescritte alla dimissione al termine del progetto.

*Tabella 19.* Numero terapie antimicrobiche prescritte alla dimissione e presenza di eventuali discrepanze per centro partecipante.

<b>Centri partecipanti</b>	<b>N. terapie antimicrobiche alla dimissione ott 2015-ago 2016</b>	<b>N. discrepanze riscontrate</b>
AOU Sassari	163	2
AOU Ferrara	73	0
ASL TO2 - PO S. Giovanni Bosco - Torino	17	1
AO Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano	41	29
EEOG Miulli - Acquaviva delle Fonti (BA)	131	3
Azienda ULSS 4 Alto Vicentino - Thiene	dato non disponibile	dato non disponibile
<b>TOTALE</b>	<b>425</b>	<b>35</b>

## **Miglioramento delle preparazioni dei farmaci ATB/ATF in reparto a seguito di elaborazione di protocollo galenico riportante: compatibilità, modalità di preparazione, tempo di somministrazione, particolari precauzioni, utilizzo per via centrale vs periferica**

Il farmacista di reparto ha contribuito al miglioramento delle preparazioni dei farmaci ATB/ATF in reparto mediante elaborazione di protocolli, tabelle o schede informative, se non già presenti nel centro, proporzionalmente alla situazione esistente in reparto e alle esigenze riscontrate. In alcuni centri sono stati preparati protocolli riportanti: tipologia antimicrobico, via di somministrazione, modalità somministrazione (solvente per ricostituzione, solvente per infusione, tempo di infusione, stabilità dopo ricostituzione), incompatibilità chimiche, interazioni farmacologiche, in quanto si è riscontrata diffusa la pratica di diluire i medicinali sempre con lo stesso diluente (soluzione fisiologica) e stesso volume (100 ml). In altri centri sono state divulgate schede informative riportanti forma farmaceutica, istruzioni per la preparazione, modalità somministrazione (solvente per ricostituzione, solvente per infusione, tempo di infusione, stabilità dopo ricostituzione) e relative agli antimicrobici maggiormente utilizzati o più problematici in riferimento al loro allestimento in reparto. Inoltre quotidianamente il farmacista presente in reparto ha potuto dare indicazioni e suggerimenti sulle modalità di preparazione dei farmaci, aiutando gli operatori sanitari verso la gestione ottimale delle terapie.

## **Numero di errori di terapia relativi a ATB/ATF rilevati 3 mesi prima e negli ultimi 3 mesi del progetto sul numero di errori totali**

Altra attività importante del farmacista di reparto è stata quella di verificare la presenza di eventuali errori nella terapia antimicrobica prescritta, relativi per esempio all'eccessiva durata delle terapie, al sottodosaggio delle stesse, all'appropriatezza e alla coerenza prescrittiva, confrontando inoltre il dato dell'ultimo trimestre di lavoro con quello del primo trimestre. Sono stati rilevati nel complesso 41 errori di terapia, di cui 3 verificatisi nell'ultimo trimestre di lavoro. La maggior parte degli errori sono stati imputabili all'eccessiva durata delle terapie e al sottodosaggio degli antibiotici, con conseguente riduzione dell'efficacia e prolungamento dei trattamenti. Due errori si sono riscontrati invece nella terapia prescritta

alla dimissione, in cui il medico specialista ha indicato degli antibiotici verso il quale microrganismo responsabile dell'infezione era intrinsecamente resistente secondo il proprio spettro di attività e secondo quanto riportato nella scheda tecnica del medicinale. Allo scopo di aiutare il clinico nella scelta dell'antimicrobico più idoneo da prescrivere, il farmacista ha elaborato un poster, appeso in sala medici, riportante per ciascun antibiotico lo spettro di attività e le interazioni farmacologiche (vedi tra le altre attività riportate di seguito).

### **Altre attività**

Oltre alle attività previste dagli indicatori assegnati all'inizio del progetto, il farmacista borsista ha portato avanti ulteriori azioni legate alla situazione e alle criticità riscontrate nel proprio centro. Come accennato nell'indicatore di cui sopra, è stato elaborato un poster riportante per ciascun antibiotico lo spettro di attività e le interazioni farmacologiche; infatti nel centro di Sassari sono stati riscontrati errori di terapia imputabili alla scarsa conoscenza dei spettri di attività di alcuni antibiotici e numerose interazioni farmacologiche, che fortunatamente non hanno avuto esiti negativi. Sono stati programmati inoltre seminari e incontri con medici, infermieri e altri operatori sanitari, al fine di:

- Presentare i risultati del progetto;
- Riportare i dati di consumo, dei microrganismi circolanti;
- Discutere sulle terapie prescritte;
- Evidenziare eventuali criticità riscontrate (es. terapie troppo lunghe, sottodosaggio dei medicinali, interazioni farmacologiche ecc.).

Gli incontri sono stati fondamentali per mostrare a tutti i sanitari le numerose attività portate avanti dal giovane borsista, gli innegabili vantaggi derivanti dalla presenza del farmacista di reparto all'interno di un gruppo collaborante per l'Antimicrobial Stewardship e per un fruttuoso scambio tra le varie figure professionali coinvolte.



## 3. Principi d'igiene

Roberto Frontini

**N**on ci sono dubbi che la prevenzione delle infezioni è il miglior sistema per evitare l'uso degli antibiotici. Per questo è parte dell'attività del team "antibiotic stewardship" (AS) di tener conto dei problemi d'igiene che non solo possono causare o trasmettere le infezioni, ma specialmente ne sostengono la loro diffusione. Un classico esempio dell'importanza dell'igiene si può seguire storicamente in Norvegia, Olanda e Svezia, dove intense attività di igiene e profilassi hanno, negli anni '80, ridotto in modo accentuato le infezioni di MRSA (multi resistente staphilococco aureus). Tutt'oggi questi Paesi hanno la minore prevalenza di MRSA in Europa e da questi esempi si evince come l'igiene debba essere sostenuta e migliorata nel corso delle attività di AS.

### 3.1 ELEMENTI ESSENZIALI D'IGIENE IN OSPEDALE

Il primo elemento essenziale d'igiene in ospedale è la *disinfezione delle mani* e non solo il lavaggio prima di ogni attività critica come la visita clinica dei pazienti. Altre attività come la manipolazione dei cateteri o la preparazione di iniezioni intravenose richiedono speciale attenzione e rappresentano un grave rischio per i pazienti se le norme di profilassi non sono osservate.

Sebbene l'importanza della disinfezione delle mani sia nota a medici e infermieri, in pratica è spesso dimenticata o trascurata. False opinioni, come ritenere l'uso dei guanti sufficiente per evitare le infezioni o la sottovalutazione della trasmissione di germi multi resistenti durante le visite cliniche, si aggiungono al carico di lavoro e al tempo limitato a disposizione. Infine, allergie causate da disinfettanti non adatti, esacerbano la non-compliance.

Secondo le linee guida della WHO (World Health Organisation) la disinfezione delle mani è necessaria:

- Prima di ogni contatto con il paziente;
- Prima di ogni manipolazione dei dispositivi aseptici invasivi;

- Dopo il contatto con materiali o tessuti del paziente potenzialmente infettivi come lesioni, muco, escrementi e altre escrezioni;
- Dopo ogni contatto del paziente;
- Dopo ogni contatto con oggetti immediatamente vicini al paziente (lenzuola, comodino, letto ecc., nei reparti intensivi anche schermi, dispositivi per fleboclisi ecc.).

La disinfezione corretta delle mani non è una tecnica banale e richiede una continua formazione del personale allo scopo di imparare la tecnica giusta. Per esempio, nell'ospedale universitario di Lipsia, ogni circa tre mesi, un team chiede all'ingresso della mensa a tutti gli operatori di disinfettarsi le mani. Questo avviene con un disinfettante di uso corrente con aggiunta di fluoresceina. Sotto una lampada UV, il team mostra se la disinfezione è stata corretta o se alcune parti delle mani non sono state coperte. L'effetto è stato importante nell'aumentare la sensibilità dei medici e degli infermieri sulla corretta disinfezione delle mani. Materiale per corsi di aggiornamento è in genere anche fornito dalle ditte produttrici di disinfettanti e può essere utilizzato per visualizzare la tecnica giusta.

Oltre a corsi regolari di aggiornamento il team AS può sostenere azioni importanti per la riduzione dei rischi quali:

- Introduzione di dispensatori a ogni letto/stanza/carrello per le visite;
- Introduzione di contenitori di piccole dimensioni da tenere nel camice;
- Ampio assortimento di disinfettanti per coprire le allergie;
- Continua osservazione dell'igiene delle mani durante le visite;
- Raccolta e valutazione dei dati di compliance.

Specialmente agli ultimi due punti bisogna prestare particolare attenzione. Mentre in casi ad alto rischio di contaminazione è necessario un intervento diretto, di norma è importante osservare senza intervenire, documentando così la compliance del personale. Un confronto tra il periodo precedente e quello successivo è molto utile a valutare l'efficacia di ogni intervento formativo e specialmente nel controllarne la persistenza.

In Germania nel 2008 è stata lanciata un'iniziativa "Saubere Hände" ("Mani pulite") supportata dal Ministero della Salute e dall'iniziativa per la sicurezza del paziente. Gli ospedali possono misurare in modo standardizzato la compliance nei riguardi delle linee guida e ottenere secondo i punteggi raggiunti un certificato bronzo, argento e oro. Più di mille ospe-

dali partecipano a questa iniziativa, anche per ragioni di pubblicità e gli effetti positivi sono già misurabili. Nel 2015 sono stati raggiunti livelli di compliance tra il 92% e il 100%.

L'effetto della corretta igiene sulla riduzione delle infezioni è stata impressionante come già pubblicato nel 2000 in base alle esperienze di un ospedale in Svizzera e confermato anche recentemente in numerose pubblicazioni. Di tutti gli elementi d'igiene la disinfezione e non solo il lavaggio delle mani rimane quello più importante.

L'uso di *guanti sterili o non sterili* è consigliabile per tutte le attività, dove si aspetta il contatto con materiali o tessuti del paziente potenzialmente infettivi. Purtroppo questo non desume dalla disinfezione delle mani prima e specialmente dopo l'uso dei guanti, perché levandosi gli stessi si possono contaminare le mani e quindi trasmettere germi patogeni.

Un secondo elemento essenziale per evitare la diffusione di germi multi resistenti è l'*isolamento dei pazienti* affetti da tali infezioni. Questo intervento, pur essendo assolutamente necessario, trova in pratica molti problemi dovuti alla mancanza di camere o di reparti specializzati. Pazienti con germi identici, cioè caratterizzati geneticamente, possono essere ricoverati nella stessa camera. Per gli altri l'accesso deve essere limitato e controllato, richiedendo anche l'uso di abbigliamento separato (camice a uso unico, mascherina, guanti) e conseguente disinfezione delle mani e degli oggetti in immediata vicinanza del paziente. Anche qui il team AS può contribuire alla compliance specialmente nei riguardi delle misure di precauzione per l'accesso al paziente.

La *disinfezione delle superfici* e non solo la loro pulizia è necessaria per tutte quelle contaminate o direttamente in contatto con il paziente e deve essere eseguita giornalmente e quando necessario.

Per alcune situazioni cliniche è inoltre necessario aumentare le precauzioni usando tecniche ben conosciute ai farmacisti nel campo della produzione asettica. Si tratta dei pazienti immunosoppressi, dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, nelle unità di oncologia e di neonatologia. Anche donne gravide richiedono più attenzione. In questi casi è preferibile allestire tutti i medicinali sotto cappa per evitare ogni possibile rischio. Alternativamente si possono preparare siringhe o sacche nella farmacia dove si utilizzano tecniche specifiche per la produzione asettica.

## 3.2 IGIENE PERI OPERATORIA

Un tema a parte è il management peri-operatorio dei pazienti. I dati ad oggi esistenti sono in parte contraddittori ma alcuni processi risultano essere molto importanti.

Un processo è lo *screening dei MRSA* in pazienti a rischio (anziani, provenienti da case di cura ecc.). La colonizzazione del naso con MRSA è un fattore di rischio per infezioni post-operatorie e una sanitizzazione con Mupiricina nella maggior parte dei casi consigliabile. Anche il lavaggio completo del corpo con saponi disinfettanti può ridurre il rischio di complicazioni e può essere consigliato. Da evitare è invece la rasatura dei peli, quale causa di mini-lesioni che favoriscono l'ingresso di germi patologici. È preferibile effettuare un accorciamento dei peli con un rasoio elettrico o se necessario la depilazione. Un'intensa disinfezione chirurgica rimane però la scelta migliore.

La *disinfezione chirurgica delle mani* per tutto il team del complesso operatorio è obbligatoria e richiede molta più attenzione di quella igienica normalmente adottata nel reparto. Anche se il team AS non è impegnato in questo campo, è sempre importante sensibilizzare il personale sui rischi connessi a una scarsa igiene.

Nella competenza del team AS deve essere quindi prevista la gestione della profilassi antibiotica peri-operatoria.

Altri aspetti d'igiene come la disinfezione e riutilizzo dei dispositivi medici (endoscopi, strumenti chirurgici ecc.), il trasporto e il deposito dei rifiuti, la cucina e la pulizia sono al di fuori dell'obiettivo di questo manuale ma devono essere tenuti in considerazione in caso di epidemie o in caso di frequenti infezioni causate da germi tipici come gli enterococchi o gli stafilococchi.

In conclusione, è importante sottolineare che il team AS non deve interessarsi solamente dell'appropriato uso dei farmaci antiinfettivi, ma anche della prevenzione delle infezioni stesse tramite importanti interventi d'igiene.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pittet D et al. Lancet. 2000;356:1307-1312.

## 4. Le infezioni nosocomiali da Gram +/-: epidemiologia, terapia e resistenza

Victor Conte, Francesco De Rosa

**N**onostante i progressi in medicina e gli standard di cura sempre più elevati, l'incidenza di sepsi e infezioni invasive è in aumento. Il rischio di contrarre un'infezione comunitaria o da patogeni resistenti aumenta con la permanenza in ambiente ospedaliero, in particolare in terapia intensiva e nei pazienti immunocompromessi.

L'aumento dell'incidenza di queste infezioni è favorito inoltre dalla presenza in ambito ospedaliero di ospiti con fattori predisponenti, quali comorbidità, impiego di dispositivi che fungono da via di accesso per i microrganismi (cateteri venosi, cateteri vescicali, ventilatori per respirazione assistita).

Le infezioni da patogeni multiresistenti, tra cui Stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA), enterococco vancomicina-resistente (VRE), *Acinetobacter baumannii*, Enterobacteriaceae produttori beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) e/o carbapenemasi (CRE), *Pseudomonas aeruginosa* resistente ai carbapenemi, hanno tassi di incidenza in aumento in ambito ospedaliero e sono associate a elevati tassi di morbidità, mortalità e significativi costi assistenziali.

I batteri multiresistenti di interesse clinico vengono oggi indicati con l'acronimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp), che richiama la capacità di resistere agli antimicrobici. Questi microrganismi rivestiranno un'importanza crescente, non solo a causa del rischio clinico che rappresentano, ma anche perché offrono l'opportunità di studiare nuovi meccanismi di virulenza, trasmissione e patogenicità che possono favorire lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

L'infezione delle vie urinarie associata a catetere vescicale è l'infezione nosocomiale più comune, si stima fino al 40% delle infezioni contratte in ospedale. La batteriuria asintomatica confermata dai test di laboratorio può portare a un impiego inappropriato della terapia antibiotica in assen-

za di infezione conclamata. Il tratto urinario cateterizzato è un *reservoir* ideale per patogeni multi-resistenti.

La polmonite associata a ventilazione è definita come un'infezione del tessuto polmonare che si verifica oltre le 48 ore dall'intubazione, in pazienti con ventilatori per respirazione assistita. La polmonite nosocomiale è la seconda infezione più frequentemente contratta in ospedale, e si verifica in particolare in pazienti con intubazione endotracheale.

I cateteri arteriosi e venosi centrali sono spesso impiegati in ambito ospedaliero, in particolare in soggetti che richiedono un monitoraggio continuo dei parametri emodinamici e la somministrazione di terapia farmacologica per via endovenosa. Le infezioni del torrente circolatorio associate a catetere sono frequenti in terapia intensiva e comportano significative morbilità e mortalità.

Il trend di prevalenza di microrganismi resistenti in ambito nosocomiale è in continuo aumento. Lo sviluppo di resistenza multipla è particolarmente preoccupante per i batteri Gram-negativi, per i quali le terapie disponibili sono di limitata o nulla efficacia.

Altri patogeni che possono sviluppare infezioni nosocomiali significative sono il *Clostridium difficile* e la *Candida* spp. Non si tratta di patogeni tipicamente multiresistenti, tuttavia i fattori di rischio per la contrazione di infezioni da questi microrganismi sono simili a quelli per i batteri multi-resistenti, e di conseguenza anche le popolazioni affette sono le medesime.

L'aumentato rischio di infezione da patogeni multi-resistenti favorisce la selezione di tali ceppi, che sono in grado di colonizzare più facilmente l'ospite. Tra i fattori di rischio predisponenti sono compresi:

- Prevalenza significativa di microrganismi ESKAPE;
- Mancanza di autonomia funzionale, deficit cognitivo;
- Immunosoppressione patologica o iatrogena;
- Comorbidità (diabete, insufficienza renale, neoplasie, immunosoppressione);
- Trattamento antibiotico nei precedenti 90 giorni;
- Degenza prolungata, incluso il trasferimento in ospedale da Strutture sanitarie residenziali;
- Recente procedura invasiva o chirurgica;
- Trattamento domiciliare di ulcere cutanee o di infusione di farmaci.

Oltre ai fattori predisponenti, anche i fattori di prevenzione rivestono un ruolo fondamentale nel controllo del rischio di infezione da batteri MDR (multi drug resistant):

- Visite educative;
- *Audit* clinici e feedback (o altra sintesi di performance clinica);
- Opinion leader locale;
- Processo di consenso a livello locale;
- Meeting didattici.

I patogeni multi-resistenti non sono in genere sensibili alla terapia antibiotica empirica, ne consegue che prima di individuare il regime terapeutico più appropriato può passare un tempo considerevole.

La resistenza agli antimicrobici spesso preclude l'impiego ottimale degli agenti cosiddetti di prima linea, e richiede l'utilizzo di agenti di seconda linea, che hanno differente attività battericida e spesso proprietà farmacocinetiche sfavorevoli.

Tabella 1. Microrganismi che sviluppano frequentemente resistenza.

Microrganismo	Antibiotico	Meccanismo di resistenza
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticillina	EAI, M/PTS, LAA, OTS
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazide, Rifampina	M/PTS
<i>Klebsiella</i> spp	Carbapenemi	EAI, M/PTS, LAA
<i>Candida albicans</i>	Azoli	AE, M/PTS, OTS
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Echinocandine	M/PTS
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Sulbactam Tobramicina	LAA, EAI M/PTS
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporine Fluorochinoloni	EAI AE
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tetraciclina	AE, M/PTS, LAA
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Azoli	AE, M/PTS, OTS
<i>Plasmodium falciparum</i>	Cloroquina	AE/LAA

Legenda: EAI (enzymatic antibiotic inactivation), M/PTS (modification/protection of target sites), AE (active efflux), LAA (limiting antibiotic access to microbial cell), OTS (overproduction of target site).

Per ogni classe di antibiotici sono stati dimostrati uno o più meccanismi di resistenza, tra cui la degradazione enzimatica dell'antibiotico con perdita di attività, il cambiamento morfologico o protezione sterica dei siti target, il ridotto uptake dell'antibiotico all'interno del patogeno e la sovraespressione del sito target.

I batteri e i funghi che producono biofilm sono particolarmente resistenti. I biofilm sono in grado di ricoprire la superficie dei dispositivi medici impiantati e per chirurgia. I microrganismi sono in grado di riprodursi nelle ferite, cicatrici, protesi ortopediche, vascolari e valvolari.

#### 4.1 PIPELINE DI NUOVI ANTIBIOTICI IN COMMERCIO (fonte EMA)

##### **Fidaxomicina**

Antibiotico macrociclico a spettro ristretto, prodotto dall'actinomicete *Dactylosporangium aurantiacum*. Ha azione battericida selettiva verso il *Clostridium difficile*, inibisce la sintesi dell'RNA da parte dell'enzima batterico RNA polimerasi. Attualmente solo Metronidazolo e Vancomicina vengono impiegati con successo nelle infezioni da *Clostridium difficile*. La Fidaxomicina si è dimostrata non inferiore alla Vancomicina in termini di efficacia clinica (risoluzione della manifestazione clinica, prevenzione delle recidive), in virtù della selettività verso *Clostridium difficile* contribuisce a mantenere in equilibrio la flora intestinale prevenendo le infezioni ricorrenti. Viene somministrata per via orale a intervalli di 12 ore, ha un'azione locale e non viene assorbito significativamente nel circolo sistemico. Analogamente ad altri antimicrobici di recente introduzione (es. ceftolozane-Tazobactam), la prescrizione della Fidaxomicina prevede la compilazione di una scheda di monitoraggio che garantisce l'appropriatezza del trattamento. Tale modalità prescrittiva rispecchia lo sforzo dell'autorità regolatoria a limitare l'uso dei nuovi antibiotici al fine di preservarne l'efficacia limitando lo sviluppo di patogeni resistenti.

##### **Ceftarolina**

Cefalosporina di 5<sup>a</sup> generazione ad ampio spettro, tempo dipendente, attiva contro batteri Gram-negativi e Gram-positivi, incluso MRSA (Staf-

filococco aureo Meticillino-Resistente). La Ceftarolina è il primo antibiotico beta-lattamico con attività intrinseca anti-MRSA. Viene somministrata per via parenterale come Ceftarolina fosamil (profarmaco), convertito dalle fosfatasi sieriche in Ceftarolina attiva, che viene eliminata per via renale con un'emivita di 2-3 ore. La Ceftarolina non ha attività verso batteri produttori di ESBL e verso *Pseudomonas aeruginosa*. È indicata nel trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) e nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli. Si segnala che lo studio registrativo nel trattamento delle CAP è uno studio di non inferiorità con Ceftriaxone come comparator. La Ceftarolina ha un buon profilo di sicurezza, con un'incidenza di reazioni avverse (diarrea, nausea, rash le più comuni) paragonabile con quella dei gruppi di controllo nei trial clinici (vancomicina + aztreonam nelle infezioni cutanee, Ceftriaxone nella CAP).

### **Telavancina**

Antibiotico lipoglicopeptidico con attività verso batteri Gram-positivi, compreso MRSA. La Telavancina è indicata nel trattamento delle infezioni complicate di cute e tessuti molli e nelle polmoniti da MRSA nosocomiali e associate a ventilazione assistita. La Telavancina è un derivato semisintetico della Vancomicina, con cui condivide il meccanismo d'azione, inibisce la crescita della parete cellulare legandosi ai precursori di stadio avanzato del peptidoglicano, prevenendo la polimerizzazione dei precursori e la formazione dei legami crociati, ha inoltre un effetto depolarizzante sulla membrana cellulare. L'attività è di tipo battericida, concentrazione dipendente, Telavancina viene somministrata una volta al giorno e ha un'eliminazione prevalentemente renale.

### **Tedizolid**

Antibiotico di 2<sup>a</sup> generazione della classe degli ossazolidinoni, è indicato nel trattamento delle infezioni acute della cute e della struttura cutanea causate da batteri sensibili, tra cui *S. aureus*, compreso MRSA, *Streptococcus* ed *Enterococcus faecalis*. Rispetto al Linezolid, il Tedizolid ha una maggiore attività nei confronti di ceppi di *Stafilococcus* ed *Enterococcus*. Tedizolid è disponibile in formulazione orale e per somministrazione endovenosa, viene somministrato una volta al giorno al dosaggio di 200 mg. Tedizolid agisce come batteriostatico attraverso l'inibizione della subunità

ribosomiale batterica 50S. Negli studi registrativi si è osservata in alcuni soggetti una riduzione della conta piastrinica, neutrofila e dei livelli di emoglobina dopo trattamento con Tedizolid, con ritorno ai valori pretrattamento dopo interruzione della terapia. L'effetto mielosoppressivo correla con la durata del trattamento.

### **Oritavancina**

Glicopeptide semisintetico strutturalmente correlato alla Vancomicina. L'Oritavancina è indicata nel trattamento delle infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea. Rispetto alla Vancomicina ha una maggiore attività e uno spettro più ampio nei confronti di batteri Gram-positivi, una attività battericida concentrazione dipendente e un'emivita di eliminazione più lunga. Agisce inibendo due passaggi fondamentali nella sintesi della parete cellulare, la transglicosilazione e la transpeptidazione, interrompe inoltre l'integrità della membrana cellulare, portando a depolarizzazione e permeabilizzazione, con conseguente morte cellulare. Viene somministrata come infusione endovenosa in singola dose di 1200 mg, non sono necessarie dosi di mantenimento perché l'Oritavancina viene eliminata molto lentamente per via renale (emivita di 245 ore), senza subire alcuna modificazione.

### **Ceftolozane/Tazobactam**

Ceftolozane è una cefalosporina con attività battericida, si lega alle PBP (Penicillin Binding Protein) inibendo la sintesi della parete cellulare batterica e provocando morte cellulare. Tazobactam è un beta-lattamico strutturalmente correlato alle penicilline, è un inibitore di buona parte della beta-lattamsi di classe molecolare A. L'efficacia è stata dimostrata verso batteri Gram-negativi (*Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) comprese le Enterobacteriaceae produttrici ESBL, Gram-positivi (*Streptococcus* spp). Test in vitro indicano che *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* non sono sensibili a Ceftolozane/Tazobactam. Viene impiegato nel trattamento di infezioni intra-addominali complicate, pielonefrite acuta, infezioni complicate del tratto urinario. Ceftolozane/Tazobactam è un antibiotico tempo dipendente, la somministrazione è per via endovenosa, 3 volte al giorno. La prescrizione è soggetta alla compilazione di una scheda di monitoraggio clinico.

## Ceftazidime/Avibactam

Associazione di Cefalosporina di III generazione e inibitore non beta-lattamico delle beta-lattamasi. Viene impiegato nel trattamento delle infezioni da batteri Gram-negativi multi resistenti, tra cui infezioni complicate intra-addominali, infezioni complicate del tratto urinario (inclusa pielonefrite acuta). Ceftazidime/Avibactam è attivo nei confronti delle Enterobacteriaceae, inclusi i ceppi Ceftazidime-resistenti. Altri batteri Gram-negativi come *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* possono non essere sensibili a Ceftazidime/Avibactam a causa di altri meccanismi di resistenza oltre alla produzione di beta-lattamasi. Avibactam è in grado di inibire le carbapenemasi KCP (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasi).

## Dalbavancina

Antibiotico lipoglicopeptidico semisintetico di seconda generazione, pensato per migliorare i glicopeptidi naturali Vancomicina e Teicoplanina. Dalbavancina è attivo contro batteri Gram-positivi compresi MRSA e MRSE, approvato per il trattamento delle infezioni acute della cute e della struttura cutanea. Dalbavancina agisce legandosi al terminale D-Ala-D-Ala dell'estremità peptidica del peptidoglicano, prevenendo il cross-linking. Viene somministrato per via endovenosa in 2 singole dosi, a distanza di 1 settimana. Lo studio registrativo è uno studio di non inferiorità di Dalbavancina nei confronti della terapia combinata Vancomicina/Linezolid. La Dalbavancina ha un buon profilo di sicurezza, sono state riportati tassi limitati di nausea, cefalea, diarrea, rash.

## Fosfomicina iniettabile

La fosfomicina è un antibatterico scoperto nel 1969, con attività battericida, impiegato per via orale nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie da patogeni sensibili. Agisce inibendo la formazione del peptidoglicano in una fase di sintesi antecedente a quella dei beta-lattamaci, è attiva contro batteri Gram-positivi e Gram-negativi. L'interesse per la formulazione iniettabile di Fosfomicina è cresciuto negli ultimi anni in virtù della sua attività nei confronti di batteri resistenti quali l'MRSA, VRE (Enterococco Vancomicina resistente) e MDR Enterobacteriaceae. Grazie alla ottima distribuzione tissutale, viene impiegata nel trattamento di infe-

zioni dell'apparato urinario, respiratorie, dei tessuti molli, delle strutture osseo-articolari, delle infezioni chirurgiche. La Fosfomicina è bene tollerata anche a dosaggi elevati, consentendone l'impiego in infezioni gravi quali setticemie, meningiti e ustioni. La Fosfomicina è un antibiotico tempo dipendente, viene somministrata per via endovenosa al dosaggio di 2-4 g ogni 6-8 ore.

## 4.2 PIPELINE DI NUOVI ANTIBIOTICI NON ANCORA IN COMMERCIO (fonte EMA)

### **Eravaciclina**

Primo antibiotico della nuova classe delle Fluorocicline, strutturalmente simile alla glicilglicina Tigeciclina e alle tetracicline. Ha un ampio spettro di attività per batteri Gram-negativi e Gram-positivi, inclusi batteri multi-resistenti, è attualmente in Fase III nel trattamento delle infezioni complicate intra-addominali (vs. Ertapenem) e nelle infezioni complicate del tratto urinario (vs. Levofloxacina). Analogamente alle tetracicline, la sensibilità di *Pseudomonas aeruginosa* alla Eravaciclina è ridotta. Dai risultati preliminari dei trial, emerge una efficacia inferiore della formulazione orale rispetto alla endovenosa, che ne suggerisce una ridotta biodisponibilità. Considerato lo spettro ampio, Eravaciclina può essere impiegata in monoterapia.

### **Solitromicina**

Fluoroketolide di nuova generazione, disponibile in sia in formulazione orale che endovenosa, per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e nelle infezioni del tratto urinario. Solitromicina è stata sviluppata per superare le resistenze antimicrobiche ai macrolidi, agisce interagendo con 3 siti di legame nella subunità ribosomiale 30S, diversamente dai macrolidi classici che si legano in 1-2 siti. È attiva nei confronti di Gram-positivi (inclusi Streptococcus ed Enterococcus), Gram-negativi e batteri atipici quali Legionella e Mycoplasma. Nel trattamento della CAP Solitromicina si è dimostrata non inferiore alla Moxifloxacina, con un migliore profilo di sicurezza rispetto alla Telitromicina.

## **Plazomicina**

Amminoglicoside di nuova generazione, derivato dalla Sisomicina, attivo sia contro batteri Gram-positivi che Gram-negativi, studiato per superare i meccanismi di resistenza che riducono la sensibilità agli amminoglicosidi. Attualmente in trial clinico di fase III nelle batteriemie, infezioni complicate del tratto urinario, polmonite nosocomiale da batteri multiresistenti, incluse le Enterobacteriaceae produttori di carbapenemasi.

### 4.3 BIBLIOGRAFIA

1. Matteo Bassetti. *Chemioterapici antinfettivi e loro impiego razionale*. Academy, 2010.
2. Sergio Sanchez, Arnold L. Demain. *Antibiotics. Current Innovations and Future Trends*. Caister Academic Press, 2015.
3. John C. Rotschafer, David R. Andes, Keith A. Rodvold. *Antibiotic Pharmacodynamics*. Humana Press, 2016.
4. Sara E. Cosgrove, Edina Avdic, Kate Dzintars, Janessa Smith. *Antibiotic Guidelines 2015-2016*. Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program, 2015.
5. Ola Skold. *Antibiotic and Antibiotic Resistance*. Wiley, 2015.
6. Christopher Waish, Timothy Wencewicz. *Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities*. ASM Press, 2016.
7. Jason C. Gallagher, Conan MacDougall. *Antibiotics simplified, third edition*. Jones & Bartlett Learning, 2014.
8. Mrinal K. Battacharjee. *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*. Springer, 2016.
9. Wen-Liang Yu, Yin-Ching Chuang. *Clinical features, diagnosis, and treatment of Klebsiella pneumoniae infection*. UpToDate, 22/07/2015.
10. J. Thomas Lamont. *Clostridium difficile in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology*. UpToDate, 26/10/2016.
11. Vance G. Flower Jr. *Epidemiology of Staphylococcus aureus bacteremia in adults*. UpToDate, 18/07/2016.
12. Thomas M. File Jr. *Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-acquired associated pneumonia in adults*. UpToDate, 26/09/2016.
13. Deverick J. Anderson, N. Deborah Friedman. *Infection prevention: General principles*. UpToDate, 28/11/2016.
14. Deverick J. Anderson. *Infection prevention: Precautions for preventing transmission of infection*. UpToDate, 28/11/2016.
15. Dror Marchaim, Keith Kaye. *Infections and antimicrobial resistance in the intensive care unit: Epidemiology and prevention*. UpToDate, 26/08/2016.
16. M. Lindsay Grayson. *Kucers' The Use of Antibiotics, 6th edition*. Hodder Arnold, 2012.

## 5. Prevenzione, monitoraggio e controllo della diffusione delle infezioni correlate all'assistenza

*Marcello Delfino*

Le infezioni ospedaliere, meglio definite come “infezioni correlate all'assistenza” (ICA), rappresentano le complicanze più frequenti e gravi dell'assistenza sanitaria. Si definiscono così le infezioni comparse dopo 48 ore dal ricovero in ospedale o presenti al momento del ricovero in un paziente trasferito da un altro ospedale per acuti che, all'ingresso, non erano manifeste clinicamente né erano in incubazione.

Esse, sono l'effetto della progressiva introduzione di nuove tecnologie sanitarie, che se da una parte garantiscono la sopravvivenza a pazienti ad alto rischio di infezioni, dall'altra consentono l'ingresso dei microrganismi anche in sedi corporee normalmente sterili. Un altro elemento cruciale da considerare è l'emergenza di ceppi batterici resistenti agli antibiotici, visto il largo uso di questi farmaci a scopo profilattico o terapeutico.

Negli ultimi anni l'assistenza sanitaria ha subito profondi cambiamenti. Mentre prima gli ospedali erano il luogo in cui si svolgeva la maggior parte degli interventi assistenziali, a partire dagli anni Novanta sono aumentati sia i pazienti ricoverati in ospedale in gravi condizioni (quindi a elevato rischio di infezioni ospedaliere), sia i luoghi di cura extra-ospedalieri (residenze sanitarie assistite per anziani, assistenza domiciliare, assistenza ambulatoriale). Da qui la necessità di ampliare il concetto di infezioni ospedaliere a quello di infezioni correlate all'assistenza sanitaria e sociosanitaria.

Le persone a rischio di contrarre un'ICA sono innanzitutto i pazienti e, con minore frequenza, il personale ospedaliero, gli studenti e i tirocinanti.

Esistono condizioni che possono aumentare la suscettibilità alle infezioni, quali ad esempio, la presenza di altre infezioni o di gravi patologie concomitanti (tumori, leucemie, immunodeficienza, diabete, anemia, cardiopatie, insufficienza renale, malnutrizione, traumi, ustioni, alterazioni dello stato di coscienza, trapianti d'organo, ecc). Notoriamente, inoltre,

l'età più avanzata rappresenta di per sé una condizione predisponente l'insorgenza di infezioni opportunistiche: gli individui di età > 65 anni hanno infatti una probabilità di ammalarsi che è circa il doppio rispetto ai soggetti di età compresa tra 18 e 24 anni e il rischio è fino a 5 volte maggiore negli ultraottantacinquenni.

Circa l'80% di tutte le infezioni ospedaliere riguarda quattro sedi principali: il tratto urinario (da solo rappresenta il 35-40% di tutte le infezioni ospedaliere), le ferite chirurgiche, l'apparato respiratorio, le infezioni sistemiche (sepsi, batteriemie). Tuttavia, negli ultimi quindici anni, si sta assistendo a un aumento delle batteriemie e delle polmoniti, conseguenza di un graduale aumento dei fattori di rischio specifici, in particolare l'uso frequente e/o inappropriato di antibiotici e di cateterismi vascolari. Nel 2011-2012, 29 Stati membri UE/SEE e la Croazia hanno partecipato a uno studio di prevalenza sulle ICA e sull'uso degli antibiotici negli ospedali per acuti, coordinato dall'ECDC. Lo studio ha mostrato come la prevalenza di ICA variava dal 4,8% negli ospedali di primo livello al 7,2% in quelli di terzo livello. La prevalenza era più alta nei pazienti ricoverati in terapia intensiva, dove il 19,5% risultava aver avuto almeno un'infezione, rispetto al 5,2% in media per tutte le altre specialità. I microrganismi più frequentemente isolati erano, in ordine, *Escherichia coli* (15,9%), *Staphylococcus aureus* (12,3%), *Enterococcus* spp. (9,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,9%), *Klebsiella* spp. (8,7%), stafilococchi coagulasi negativi (7,5%), *Candida* spp. (6,1%), *Clostridium difficile* (5,4%), *Enterobacter* spp. (4,2%), *Proteus* spp. (3,8%) e *Acinetobacter* spp. (3,6%). Inoltre, la comparsa di antibiotico-resistenza è un fenomeno allarmante sempre più frequente a causa del crescente impiego di terapie antibiotiche non mirate, spesso inappropriate. La resistenza alla meticillina è stata riportata nel 41,2% degli isolati di *Staphylococcus aureus*, la resistenza alla vancomicina nel 10,2% degli enterococchi, la resistenza alle cefalosporine di terza generazione è stata riportata nel 33,4% di tutte le Enterobacteriaceae ed è stato più elevato in *Klebsiella pneumoniae*. La resistenza ai carbapenemi è stata riportata globalmente nel 7,6%.

Per quanto concerne la prevalenza di infezioni, il confronto tra l'Italia e l'Europa colloca il nostro Paese in una posizione in linea con la media europea: 6,6% in Italia vs 6,0% in Europa (da 2,3% a 10,8% nei diversi Paesi), anche se la frequenza di alcune infezioni (ad esempio le infezioni corre-

late a catetere intravascolare) è più elevata rispetto alla media europea. Tuttavia, anche in Italia, il problema è reso più drammatico dalla diffusione di microrganismi multiresistenti: i dati italiani mostrano come il 34% di *Escherichia coli* e il 65,2% di *Klebsiella pneumoniae* siano resistenti alle cefalosporine di III generazione; il 48,9% di *Klebsiella pneumoniae* e il 39,1% di *Pseudomonas aeruginosa* siano resistenti ai carbapenemi; il 58,6% di *Staphylococcus aureus* sia resistente alla meticillina. Un recente documento della WHO ha indicato alcuni punti-chiave per la gestione e il controllo delle ICA:

- migliorare la reportistica e i sistemi di sorveglianza a livello nazionale;
- garantire i requisiti minimi in termini di strutture e risorse dedicate disponibili per la sorveglianza delle ICA a livello istituzionale, compresa la performance dei laboratori di microbiologia;
- attuare le precauzioni standard, in particolare le buone pratiche di igiene delle mani soprattutto al letto del paziente;
- migliorare l'istruzione del personale e la responsabilità;
- adottare protocolli di sorveglianza già validati anche nei Paesi in via di sviluppo;
- condurre ricerche sul potenziale coinvolgimento dei pazienti e delle loro famiglie nella segnalazione e nel controllo delle ICA.

Una delle principali criticità è sicuramente relativa all'igiene delle mani riconosciuta come uno degli elementi essenziali per proteggere il paziente dalla trasmissione crociata di microrganismi. In Italia è stata condotta con successo alcuni anni fa una campagna mirata a promuovere il lavaggio delle mani, basata sulle indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, che ha coinvolto molte regioni e strutture sanitarie. A distanza di alcuni anni, questo studio documenta come l'igiene delle mani non sia divenuta una pratica corrente in tutti gli ospedali italiani: nei 49 ospedali partecipanti allo studio, il consumo di prodotti idroalcolici per l'igiene delle mani è inferiore a 10 litri per 1.000 giornate di degenza (la categoria più bassa in Europa), contro una media europea di 18,7 litri/1.000 con punte superiori a 40 nei Paesi scandinavi.

Conseguenze non trascurabili delle ICA sono l'allungamento del periodo di convalescenza e la necessità di successivi controlli ambulatoriali (es. infezione ferita chirurgica). Secondo il Centers for Disease Control (CDC) un'infezione del tratto urinario aumenta la degenza da 1 a 4 giorni, quella

del sito chirurgico da 7 a 8, la sepsi da 7 a 21 giorni, la polmonite da 7 a 30 giorni.

Le ICA hanno quindi un costo, sia in termini di salute che economici, per il paziente e per la struttura, dal momento che l'insorgenza di infezione nei soggetti ospedalizzati implica, oltre ad aspetti strettamente sanitari, anche effetti indiretti correlati all'insorgenza di infezione, di natura economica e sociale, costituendo un'importante causa di morbosità, mortalità evitabile e costi prevenibili; costi addizionali sono in relazione, ad esempio, al prolungamento della durata del periodo di degenza, alla eventuale necessità di riammissione in ospedale, all'utilizzo di ulteriori terapie farmacologiche, alla perdita di giornate lavorative, ecc.

Secondo le stime dell'Istituto Superiore di Sanità, per le 533.000 infezioni ospedaliere che ogni anno si contraggono negli ospedali italiani, vengono "spese" 3.730.000 giornate di degenza aggiuntive.

Tuttavia, non tutte le infezioni correlate all'assistenza sono prevenibili: è, quindi, opportuno sorvegliare selettivamente quelle che sono attribuibili a problemi nella qualità dell'assistenza. In genere, si possono prevenire le infezioni associate a determinate procedure, attraverso una riduzione delle procedure non necessarie, la scelta di presidi più sicuri, l'adozione di misure di assistenza al paziente che garantiscano condizioni asettiche al fine di prevenire o controllare la trasmissione di infezioni sia in ospedale che in tutte le strutture sanitarie non ospedaliere. Nonostante le nuove infezioni emergenti che gli operatori sanitari si trovano ad affrontare, le precauzioni standard rimangono essenziali nella prevenzione della trasmissione di agenti infettivi in tutti gli ambienti sanitari e il miglioramento della qualità professionale, fornita dal personale infermieristico, è un fattore chiave per la prevenzione e il controllo delle ICA.

In tale contesto il Farmacista Ospedaliero riveste un ruolo privilegiato nella lotta alle ICA e all'antibioticoresistenza rappresentando un importante anello di congiunzione tra il Clinico e il Laboratorio di Microbiologia. Egli mediante una rete informatizzata è in grado d'incrociare i dati di consumo degli antibiotici con i riscontri microbiologici osservati nell'ambito delle diverse Unità Operative. I dati sul consumo di antibiotici, espressi in DDD, vanno interpretati in rapporto alle resistenze esistenti ed emergenti, al numero di ricoveri, di giornate totali di degenza, alla degenza media e ai punti DRG (Diagnosis Related Groups). Questa attività di sorveglianza, se condotta razionalmente, si traduce in un effetto positivo

sulle modalità di prescrizione degli antibiotici, da parte degli operatori sanitari, con conseguente riduzione delle infezioni ospedaliere. Ai fini della sorveglianza e limitazione delle multiresistenze batteriche risulta fondamentale predisporre Linee-Guida per l'impiego di farmaci antinfettivi con il coinvolgimento dei Medici che operano sul campo. In quest'ottica la Farmacia Ospedaliera coordina gli esperti per la realizzazione di un Pronuario Ospedaliero per l'impiego corretto degli antibatterici, adeguato alla singola realtà epidemiologica locale. L'attività di controllo sull'utilizzo quantitativo e qualitativo degli antibiotici è cruciale soprattutto per quanto riguarda l'uso di molecole antinfettive particolarmente complesse e costose (carbapenemici) o cosiddette "di nicchia" (teicoplanina, linezolid, streptogramine). Queste ultime devono essere impiegate in paziente con infezione documentata microbiologicamente o in pazienti con gravi patologie infettive che non rispondono alle terapie convenzionali.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bello, AI, Asiedu, EN, Adegoke, BO, Quartey, JN, Appiah-Kubi, KO, Owusu-Ansah B. *Nosocomial infections: knowledge and source of information among clinical healthcare students in Ghana*. International Journal of General Medicine 2011; 4: 571-574.
2. Pittet, D. *Infection control and quality health care in the new millennium*. American Journal of Infection Control 2005; 33: 258-267.
3. Epicentro: <[http://www.epicentro.iss.it/problemi/infezioni\\_correlate/infezioni.asp](http://www.epicentro.iss.it/problemi/infezioni_correlate/infezioni.asp)> (aggiornato al 11/05/2015).
4. Assensi M, Baldelli I, Battistini A. *Il Controllo delle Infezioni correlate all'assistenza in Liguria*. Agenzia Regionale Sanitaria Ars Liguria 2011.
5. ECDC SURVEILLANCE REPORT *Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012*.
6. WHO. *Summary Report: Hand Hygiene Self-Assessment Framework Survey 2015/2016*.
7. World Health Organization (WHO). 2009. *WHO guidelines on hand hygiene in health care*. Retrieved from: <<http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/>>.
8. C.D.C Atlanta: Mangram AJ, et al. *Guideline for prevention of surgical site infection*. Inf. Cont H Epidemiol 1999; 20: 250-278.
9. Malattie infettive - Ministero della salute. Il sito fornisce informazioni relative alla prevenzione e alla sorveglianza delle malattie trasmissibili e alla profilassi internazionale. <<http://www.ministerosalute.it/promozione/malattie/malattie.jsp>>.
10. Siegel JD, Rhinehart E, Jakson M et al. *The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings*. 2007. Available from: <<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/isolation2007.pdf>>. Accessed April 8, 2015.
11. Yokoe DS, Mermel LA, Anderson DJ, et al. *A compendium of strategies to prevent health care associated infections in acute care hospitals*. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2008; 29: S12-S21.

## 6. Infezioni funginee

*Marcello Delfino, Elisa Sciorsci*

**G**li studi e le ricerche di micologia medica e dei relativi patogeni hanno visto, negli ultimi vent'anni, un'esplosione d'interesse sia in campo medico che veterinario. Ciò sembra dovuto a varie cause inerenti ai progressi della medicina di base, l'infezione da HIV (Human Immunodeficiency Virus), le nuove tecniche chirurgiche invasive, i trapianti d'organo e l'uso massiccio degli antibiotici antibatterici. In altre parole, la micologia medica è cresciuta di pari passo con la crescita in numero e gravità degli ospiti immunocompromessi.

### 6.1 GENERALITÀ

La micologia si occupa dello studio dei funghi o miceti che includono sia organismi macroscopici (come funghi eduli e non), sia organismi microscopici (come lieviti e muffe).

I funghi sono organismi "eucarioti" (presenza di membrana nucleare con più di un cromosoma), chemiosintetici, eterotrofi.

I funghi possono danneggiare la salute dell'uomo inducendo:

- **Ipersensibilità** - Reazione allergica a sostanze dei funghi e relative spore in seguito a sensibilizzazione per inalazione o ingestione di materiale fungino.
- **Micotossicosi** - Avvelenamento dovuto a cibo contaminato da miceti che producono tossine (ad esempio, aflatossine).
- **Micetismo** - Avvelenamento da ingestione diretta di funghi tossici ritenuti erroneamente eduli (basidiomiceti come *Amanita phalloides*).
- **Micosi** - Malattia fungina dovuta a invasione e danno dei tessuti dell'ospite.

## 6.2 CLASSIFICAZIONE DELLE MICOSI UMANE

Le micosi umane possono essere suddivise nei seguenti quattro gruppi in base al livello di penetrazione e diffusione dell'agente infettante nei tessuti e alle caratteristiche specifiche del microorganismo:

- Micosi superficiali;
- Micosi cutanee;
- Micosi sottocutanee;
- Micosi sistemiche e/o profonde;
- Micosi opportunistiche.

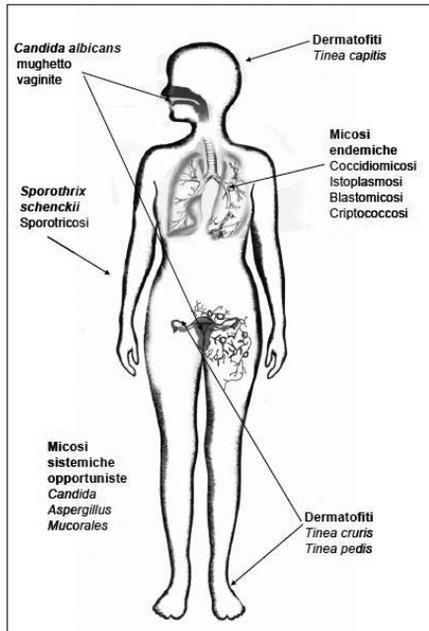


Figura 1. Esempi di malattie da funghi.

## 6.2.1 Micosi superficiali

Malattie causate da funghi che crescono solo sulla superficie della pelle e annessi cutanei con scarsa risposta infiammatoria da parte dell'ospite normale. Hanno quasi esclusivamente importanza dal punto di vista estetico, ma nei soggetti immunocompromessi (ad es. il soggetto HIV+) la diffusione del fungo sulla cute può essere patologica, perché molto vasta e distruttiva. Esempi: Pitiriasi versicolor (*Malassezia furfur*), Pitiriasi nera (*Hortaea werneckii*), Pietra nera (*Pietraia hortae*), Pietra bianca (*Trichosporon spp.*)

### Pitiriasi Versicolor

L'agente eziologico di questa comune infezione fungina superficiale diffusa in tutto il mondo è il lievito lipofilo *Malassezia furfur*.

#### *Epidemiologia*

È una malattia presente in tutto il mondo in molte persone sane, ma è più diffusa nelle regioni tropicali e subtropicali. *M. furfur* non si trova come saprofita in natura e non è stato isolato negli animali. Si può trasmettere per contatto diretto o indiretto del materiale cutaneo infetto da una persona all'altra.

#### *Aspetti clinici*

Le lesioni sono piccole macchie irregolari ipo- o iper-pigmentate e possono essere presenti in tutte le zone del corpo, preferibilmente su collo e schiena. In generale non si hanno sintomi, con l'eccezione a volte di un leggero prurito. Follicolite associata a eczema seborroico con invasione dell'ostio follicolare sono rare complicazioni di questa malattia.

#### *Trattamento*

La malattia è generalmente cronica e persistente. Vengono prescritti l'uso topico di azoli o di shampoo al solfuro di selenio o della pomata solfo-salicilica (unguento d Withfield). Si possono anche usare ketoconazolo o itraconazolo per via orale, ma solo per infezioni molto estese, come spesso succede nel soggetto HIV+. Per evitare ricadute è anche necessario mantenere un'elevata igiene degli indumenti intimi, tramite lavaggio ad alta temperatura.

## 6.2.2 Micosi cutanee

La crescita fungina avviene negli strati cheratinizzati e più profondi della pelle, annessi cutanei e mucose con danni tissutali e reazione infiammatoria da parte dell'ospite. Esempi: piede d'atleta, onicomicosi.

### **Micosi causate da funghi dermatofiti (dermatofitosi)**

Complesso di malattie provocate da diverse specie di funghi filamentosi tassonomicamente correlati nei generi *Trichophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*.

Sono noti come dermatofiti e hanno la capacità di invadere la pelle e annessi cutanei, sia negli uomini, che negli animali.

Sono cheratinofili e cheratolitici, in grado quindi di rompere la superficie cheratinizzata delle strutture cutanee, invadendo però solo lo *stratum corneum* più esterno. Le varie forme di dermatofitosi sono riferite come "tigna".

Clinicamente sono classificate in base al sito anatomico o alla struttura infettata:

- *tinea capitis* dei capelli, sopracciglia, ciglia;
- *tinea barbae* della barba;
- *tinea corporis* delle zone glabre della pelle;
- *tinea cruris* dell'inguine;
- *tinea pedis* del piede;
- *tinea unguium* delle unghie (onicomicosi).

I segni clinici e sintomi delle dermatofitosi variano in base all'agente eziologico, alla reazione immunitaria dell'ospite e al sito dell'infezione.

### **Onicomicosi causata da funghi non dermatofiti (dermatomicosi)**

Le infezioni delle unghie possono essere provocate anche da altre muffe non dermatofiti che come *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimittatum*, *Scytalidium hyalinum*, *Aspergillus*, *Fusarium* e da lieviti della specie *Candida*. Tra questi organismi *Scopulariopsis brevicaulis* e *Scytalidium* spp. sono agenti eziologici accertati dell'onicomicosi, invece per gli altri funghi non è accertata l'eziologia in quanto essi potrebbero rappresentare semplicemente una colonizzazione saprofitica del materiale ungueale anormale. I criteri utilizzati per determinare il ruolo eziologico

di questi funghi include l'isolamento ripetuto e la presenza di ife o conidi all'esame microscopico del campione ungueale.

Le infezioni dovute a *Scopulariopsis brevicaulis*, *Scytalidium dimidiatum*, *Scytalidium hyalinum* sono notoriamente difficili da trattare. Di solito è necessaria una parziale asportazione dell'unghia infetta associata a terapia con itraconazolo per via orale o terbinafina. Il trattamento intensivo con 5% di amorolfina sotto forma di smalto ungueale o unguento di Withfield (pomata solfo-salicilica) può essere utile per la remissione delle lesioni.

### 6.2.3 Micosi sottocutanee

Infezioni fungine in grado di penetrare sotto la pelle e coinvolgere il tessuto connettivo, sottocutaneo e osseo. Possono rimanere localizzate o diffondere per contiguità, o per via linfatica, con rilevante reazione immunitaria da parte dell'ospite. Si tratta di malattie poco diffuse nei Paesi a clima temperato e di fatto praticamente assenti in Italia.

Raramente evolvono in micosi sistemiche. Esempi: feoifomicosi, cromoblastomicosi, sporotricosi.

#### Cromoblastomicosi

Infezione fungina cronica della pelle e dei tessuti sottocutanei caratterizzata dallo sviluppo di noduli o placche verrucoidi a lenta crescita. È più diffusa ai tropici, dove a causa del clima caldo umido è più facile l'inoculazione diretta accidentale con materiale infetto. Gli agenti eziologici della cromoblastomicosi (funghi dematiacei del genere *Fonsecaea*, *Cladosporium*, *Exophiala*, *Cladophialophora*, *Phialophora*) sono presenti nel suolo e nelle piante come saprofiti e infettano in genere persone nelle aree rurali ai tropici, in particolare gambe e braccia facilmente più esposte ai traumi. Non ci sono dati di trasmissione da uomo a uomo.

### 6.2.4 Micosi opportunistiche

Sono infezioni causate da funghi, che si trovano normalmente nell'ambiente o nell'uomo come commensali, in pazienti debilitati da altre pa-

tologie (diabete, neoplasie) o immunodepressi o portatori di dispositivi protesici impiantati o cateteri vascolari.

Virtualmente qualsiasi fungo potrebbe essere un opportunisto patogeno e infatti la lista di nuovi patogeni aumenta di anno in anno. I più comuni opportunisti nei Paesi occidentali sono i lieviti *Candida* spp. e *Cryptococcus neoformans*, la muffa *Aspergillus* spp. E *Pneumocystis jiroveci*.

## Candidosi

Il gruppo più importante dei patogeni fungini opportunisti è costituito da specie del genere *Candida*.

Quest'ultime costituiscono la quarta causa di infezioni setticemiche nosocomiali dopo i patogeni Gram negativi e *Staphylococcus* spp. Sebbene più di 100 specie di *Candida* siano state descritte, solo poche specie sono implicate in infezioni cliniche. *C. albicans* è la specie più comune isolata da materiali clinici (90-100% dalle mucose; 50-70% dal sangue).

Approssimativamente il 95% di tutte le sepsi nosocomiali da *Candida* sono dovute principalmente a quattro specie: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Tra queste specie solo *C. glabrata* si può chiamare un reale patogeno emergente come responsabile di setticemie, questo a causa della sua resistenza intrinseca e acquisita agli azoli e altri antifungini. Il rimanente 5% comprende 12-14 differenti specie tra cui *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* e *C. rugosa* con resistenza innata o acquisita a una o più sostanze antifungine.

La candidiasi invasiva costituisce la più importante patologia micotica sistemica. Tra queste malattie la candidemia rappresenta la forma clinica maggiormente osservata in ambito sanitario.

La candidemia è una patologia infettiva in aumento esponenziale tra i pazienti trattati con farmaci antiblastici e immunosoppressori, tra quelli che fanno uso intensivo di cateteri vascolari, per chi ricorre alla nutrizione parenterale (per via venosa) e l'elevata somministrazione di terapie antibiotiche di combinazione ad ampio spettro.

Questa complicanza infettiva non è più un problema confinato a determinate aree specialistiche (come le Terapie Intensive o l'Ematologia) ma coinvolge in maniera progressiva anche i Reparti di Medicina Interna. Studi recenti, infatti, segnalano un'aumentata incidenza di candidemia nei Reparti, con tassi di mortalità più elevati.

## Epidemiologia

*Candida* spp. colonizza gli uomini e altri mammiferi ed è ampiamente diffusa in tutto il mondo. Il sito primario di colonizzazione è il tratto gastrointestinale, dalla bocca al retto. Si trova come commensale in vagina (in circa il 50% di tutte le donne in età fertile), nell'uretra, sulla pelle, sotto le unghie. *C. albicans* è il più comune agente eziologico di micosi nell'uomo ed è stato trovato anche nell'aria, nell'acqua, nel suolo, oltre che in quasi tutti gli animali indagati, compresi i pesci. Si stima che il 25-50% dei soggetti sani siano portatori di *Candida* come flora normale della bocca, con 80-90% di isolamento di *C. albicans*. Le percentuali di colonizzazione salgono nei bambini, pazienti ospedalizzati, quelli con infezione HIV, con protesi dentarie, sottoposti a chemioterapia, e antibioticoterapia. Virtualmente, tutti siamo portatori di *Candida* e possiamo contrarre malattia, qualora il nostro sistema immunitario risulti compromesso, come chiaramente dimostrato dalla elevatissima frequenza delle candidosi orali nel soggetto HIV+ con meno di 100 linfociti CD4+. La fonte di infezione predominante è il paziente stesso (candidosi endogena), quando la normale flora commensale dell'ospite approfitta della opportunità di provocare infezione; la trasmissione esogena (candidosi esogena) può anche avvenire con l'uso di soluzioni irriganti contaminate, liquidi parenterali nutritivi, valvole e cateteri a permanenza, valvole cardiache, cornee. La trasmissione di *Candida* dagli operatori sanitari ai pazienti e, da paziente a paziente, è ben documentata specialmente nelle unità di terapia intensiva. Le mani degli operatori costituiscono un potenziale veicolo di infezione per la trasmissione nosocomiale di *Candida* spp. *C. albicans*.

Premesso che *C. albicans* è sempre la specie più frequentemente isolata da campioni clinici, altre specie sono frequenti nei bambini e neonati (es. *C. parapsilosis*) e *C. glabrata* è frequente negli adulti. In America Latina predominano anche *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. La maggiore diffusione di terapie a base di antibiotici a largo spettro e immunosoppressori, il mantenimento in vita di malati molto debilitati, le particolari condizioni di lavoro (prolungato contatto con acqua o detersivi) e gli interventi chirurgici particolarmente invasivi con uso di cateteri a permanenza, la terapia intensiva possono indurre la maggiore diffusione dell'opportunismo delle varie specie di

*Candida*. Le conseguenze della candidemia in pazienti ospedalizzati sono gravi, infatti sono due volte più a rischio di morte rispetto ai pazien-

ti setticemici con altra eziologia. Pazienti leucemici o neutropenici, quelli sottoposti a chirurgia gastrointestinale, bambini prematuri, anziani con età maggiore di 70 anni sono 2 volte a rischio di candidemia, 7 volte se hanno un catetere centrale venoso, 10 volte se sono colonizzati da *Candida* in altri siti anatomici, 18 volte se sono in emodialisi acuta.

## **Criptococchi**

### *Epidemiologia*

La malattia si contrae nell'ambiente attraverso aerosol di cellule di *C. neoformans*. In seguito si ha disseminazione dai polmoni nel sistema nervoso centrale, con malattia conclamata negli individui sensibili. La criptococchi cutanea primaria è possibile attraverso inoculazione transcutanea, ma è rara. In genere è un patogeno opportunisto in pazienti con immunità compromessa (meningite).

*C. neoformans* var *neoformans* si trova ovunque nel suolo soprattutto in presenza di contaminazioni fecali aviarie, in particolare nelle feci di piccioni, *C. neoformans* var *gattii* si riscontra nei climi tropicali e subtropicali in associazione con gli alberi di eucalipto.

Entrambe provocano lo stesso tipo di malattia, ma le infezioni *C. var gattii* hanno una mortalità meno elevata e più sequele neurologiche, a causa della formazione di granulomi nel sistema nervoso centrale. *C. neoformans* var *neoformans* è il patogeno opportunisto più diffuso nei pazienti con AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). L'incidenza della criptococchi negli Stati Uniti sembra decrescere dagli anni 1990 per l'uso diffuso del fluconazolo e di nuovi farmaci antiretrovirali nell'infezione HIV.

## **6.2.5 Micosi sistemiche e/o profonde**

Infezioni, solitamente a livello polmonare, che possono disseminare per via ematica con coinvolgimento degli organi interni e della cute (micosi disseminate o sistemiche) con massima reazione immunitaria da parte dell'ospite e associate con elevata mortalità specialmente nell'ospite immunocompromesso. Queste malattie sono tipiche degli agenti di micosi endemiche. Esempi: istoplasmosi, blastomicosi, coccidioidomicosi. Tuttavia, anche molte micosi da agenti opportunistici possono essere sistemiche (es. candidosi, aspergillosi e criptococchi).

### **Micosi sistemiche causate da funghi endemici dimorfici**

I funghi dimorfi patogeni sono organismi che esistono sia in forma miceliale in natura e in laboratorio a 25-30°C, sia in forma lievito o di sferula (come nel caso di *Coccidioides*) nei tessuti o nei terreni micologici arricchiti a 37°C. Vengono considerati funghi patogeni primari sistemici, in quanto sono in grado di determinare infezione sia negli individui normali che in quelli compromessi e per la loro capacità di disseminazione profonda viscerale nell'ospite. I funghi patogeni dimorfi comprendono *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*, *Histoplasma capsulatum* var *varduboisii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*. Sono anche considerati endemici perché il loro habitat naturale è delimitato a specifiche aree geografiche e l'infezione è dovuta all'inalazione di spore da uno specifico ambiente e area geografica. La diagnosi di tali infezioni endemiche può essere indaginosa, perché l'infezione può rendersi manifesta dopo che il paziente ha lasciato l'area endemica oppure l'infezione, dopo un periodo di quiescenza si può riattivare, quando il paziente diventa immunocompromesso in un'area non endemica.

### **6.3 PATOGENESI**

I fattori responsabili della virulenza fungina sono molteplici e ancora in parte da definire anche se ci sono stati recentemente molti progressi nelle conoscenze per merito delle ricerche in ambito molecolare.

I funghi hanno sviluppato e diversificato molti meccanismi patogenetici per colonizzare e infettare l'uomo:

- La capacità di crescere a 37°C è uno dei fattori più importanti.
- La produzione di cheratinasi permette ai dermatofiti di digerire la cheratina nella pelle e annessi cutanei, mentre la produzione di aspartyl-proteasi da parte di *Candida* consente di digerire, oltre la cheratina, importanti proteine difensive, quali il complemento e le immunoglobuline.
- Il dimorfismo permette a molti funghi che esistono in natura come muffe, di cambiare in forma lievito e quindi di diventare patogeni sfuggendo alle difese dell'ospite. In contrasto, *Candida albicans* esi-

ste in forma lievito nella flora normale umana, ma diviene invasiva nella formaifale. Le proprietà antifagocitarie della capsula di *Cryptococcus neoformans* e le capacità adesive di *Candida albicans* costituiscono fattori di virulenza potenziali per questi funghi.

- L'infezione può essere localizzata alla pelle (dermatofiti, eumicetoma) o diffondere per via linfatica (*Sporothrix schenckii*) o per via polmonare e ematica, dopo fagocitosi a livello degli alveoli (micosi sistemiche).
- *Cryptococcus neoformans* rappresenta un'eccezione perché si dissemina senza essere fagocitato a causa della sua grossa capsula antifagocitaria.
- Inoltre la patogenesi di alcuni funghi è anche parzialmente dovuta alla reazione allergica dell'ospite sollecitata dal microrganismo.
- Molti funghi esercitano un potere patogeno attraverso la capacità di sfuggire alle difese immunitarie (variazioni antigeniche, dimorfismo, blocco della maturazione della cellula dendritica, e altri fenomeni).

Poiché la stragrande maggioranza dei funghi è costituita da patogeni opportunisti, che cioè colpiscono un ospite affetto da altre patologie di base, in particolare quello immunocompromesso, è del tutto evidente che le varie difese dell'immunità innata (barriere meccaniche, pH, sostanze antimicrobiche nel sangue e nei tessuti, complemento e fagociti) cui si associano quelle dell'immunità adattativa (immunità umorale e immunità cellulo-mediata) sono normalmente in grado di contenere le infezioni fungine.

L'efficienza dello stato immunitario dell'ospite è quindi di vitale importanza nel determinare la manifestazione, gravità ed esito della malattia fungina. Lo stato immunitario può essere compromesso da vari fattori come fattori dietetici (dieta non equilibrata ricca di carboidrati), fattori iatrogeni (terapie immunosoppressive), fattori meccanici, età, altre malattie concomitanti, disfunzioni endocrine, in particolare il diabete mellito. La compromissione immunitaria predispone all'insorgenza di micosi, in quanto i meccanismi di difesa umorali (essenzialmente anticorpali, Ab) e cellulo-mediati (ICM), importanti nel controllo delle malattie fungine, vengono alterati o propriamente perduti (come nel caso dell'AIDS).

## 6.4 EPIDEMIOLOGIA: DISTRIBUZIONE E FATTORI DI RISCHIO

I dati riguardanti la prevalenza e incidenza delle infezioni fungine sistemiche e mucosali sono difficili da reperire, in quanto queste non sono malattie notificabili. Si hanno solo delle indagini pubblicate su riviste internazionali da cui si può evincere che le infezioni sistemiche fungine soprattutto quelle causate da *Candida* spp. e da *Aspergillus* spp., in minore entità da *Cryptococcus* spp. e pochi altri funghi filamentosi, costituiscono gravi infezioni nei soggetti normali e soprattutto in quelli immunocompromessi. Considerando solo i pazienti ospedalizzati sappiamo da precedenti ricerche che le infezioni ospedaliere hanno un'incidenza superiore al 10% ogni anno e tra queste le infezioni fungine sono la terza o quarta causa con un'incidenza assoluta superiore all'1%. Perciò, per ogni milione di pazienti ospedalizzati più di 10.000 sono affetti ogni anno da infezioni fungine, con una percentuale di mortalità del 40%. Questi dati risultano più elevati di quelli della maggior parte delle malattie batteriche (es. meningite) e virali (es. rosolia) per le quali si utilizzano vaccini e, persino più elevati dei dati riguardanti tubercolosi e AIDS negli USA e nella maggior parte delle nazioni. Inoltre recenti indagini indicano che queste infezioni aumentano proporzionalmente con l'incremento dell'immunosoppressione dovuta a vari trattamenti medici, all'invecchiamento della popolazione, ai trapianti d'organo, sia solidi che ematologici e cellule staminali. Oltre a quanto già accennato sopra circa il fatto che varie specie di *Candida* sono diventate la terza causa più comune di infezione nosocomiale setticemica negli USA (la quarta nella maggior parte delle nazioni europee) sono stati chiaramente identificati i fattori di rischio per le candidosi profonde che sono frequenti persino in soggetti non immunocompromessi: colonizzazione dovuta al microrganismo, chirurgia cardiaca e gastrointestinale, lunga permanenza nei reparti di terapia intensiva, uso di antibiotici a largo spettro, nutrizione parenterale. Il fattore di rischio più importante per la candidosi e soprattutto per l'aspergillosi è il trapianto di organo, in particolare di midollo osseo, e la chemioterapia associata, con conseguente neutropenia. Infatti, i pazienti leucemici sottoposti a trapianto di midollo osseo sono attualmente la principale categoria a rischio per micosi invasiva letale. In Italia la principale ricerca nell'ambito delle infezioni fungine sistemiche è stata fatta dal gruppo SEIFEM che comprende 18 centri ematologici presenti in tutto il Paese. Lo studio ha esaminato 11.802 pazienti

affetti da leucemia cronica, linfoma o mieloma multiplo. In cinque anni (1999-2003) ci sono stati 538 casi di infezioni fungine invasive, provocate soprattutto da *Aspergillus* (56%) e *Candida* (42%) con una mortalità del 39% direttamente attribuita all'infezione fungina. La più alta incidenza e mortalità è presente in pazienti con leucemia mieloide acuta.

Per quanto riguarda le infezioni mucosali, va detto che esse sono diffuse soprattutto nei neonati e nelle donne, con prevalenza più alta per la vaginite da *Candida*. Approssimativamente due terzi di tutte le donne in età fertile vengono colpite da almeno un episodio di candidosi vaginale nell'arco della loro vita e il 50% dei soggetti ha avuto episodi multipli, soprattutto dopo una terapia antibiotica a largo spettro e uso di contraccettivi steroidi. Inoltre, attorno al 4-5% di queste donne soffre di vaginite ricorrente cronica (> 3 episodi all'anno) molto difficile da controllare e mai definitivamente curata prima della menopausa. Perciò si sta parlando di milioni di casi per anno, documentati dall'elevato numero di farmaci venduti annualmente in tutto il mondo e dalla consistente proporzione di donne che denunciano la malattia per tutto il periodo della loro vita sessuale.

Per quanto attiene alle specie fungine isolate, due studi sono particolarmente degni di nota:

1) In un grosso studio eseguito presso un ospedale regionale tedesco sono stati isolati lieviti da 492 pazienti con sospetta candidosi vulvovaginale da gennaio 1998 a marzo 2001. Ottantaquattro pazienti avevano una vaginite cronica ricorrente trattata con antifungini. Sono stati isolati 593 lieviti: *Candida albicans* (n. 420), *Candida glabrata* (n. 112), *Candida parapsilosis* (n. 8), *Candida lusitaniae* (n. 1), e *Trichosporon spp.* (n. 1). Molte di queste specie erano parzialmente o totalmente resistenti agli antifungini.

2) In un altro studio eseguito in Italia, otto ospedali e cliniche universitarie ginecologiche hanno partecipato a un monitoraggio prospettico di pazienti con Candidosi Vulvovaginale Sintomatica (VVC) confermata dall'esame colturale (da ottobre 1999 a marzo 2001). Sono stati valutati 931 dei 1138 pazienti reclutati in questo studio. Il 43,5% dei pazienti (358/823) con una media di  $2,9 \pm 2,7$  episodi per paziente (n. 302) hanno avuto candidosi vulvovaginale acuta. Settantasette pazienti (10,0%) hanno avuto un'infezione cronica ricorrente (quattro o più episodi in un anno). La presenza di lieviti è stata documentata dall'esame microscopico diretto nel 78,3% (448/572) e l'esame colturale è stato positivo in 98,3%

pazienti (909/925). *Candida albicans* è stata la specie predominante (77,1%), seguita da *Candida glabrata* (14,6%) e *Candida krusei* (4,0%). In conclusione questo studio conferma il ruolo predominante svolto da *C. albicans*, sia nella VVC cronica che in quella sporadica acuta.

Il maggior fattore predisponente e di rischio per le infezioni fungine invasive è il trapianto di organo, in particolare il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCT), insieme alla chemioterapia citostatica immunosoppressiva per la leucemia mieloide acuta. I pazienti HSCT sono particolarmente a rischio per l'aspergillosi e altre infezioni profonde causate da funghi filamentosi, sia durante la neutropenia indotta da una terapia mieloablattiva, sia più frequentemente durante i cicli di immunosoppressione post-trapianto (corticosteroidi, ciclosporina e altri immunosoppressori) eseguiti in pazienti non neutropenici per evitare la sindrome del trapianto contro l'ospite (*graft versus host*). In questi pazienti, le infezioni causate da Zygomycetes e da *Fusarium* spp. sono in aumento e sono difficili da trattare, e la mortalità è maggiore del 60%. Nel già citato studio multicentrico su 11.802 pazienti in Italia (Coorte SEIFEM) nell'arco dei due anni sono stati diagnosticati 346 casi di infezione invasiva dovuti a muffe (incluse infezioni da muffe rare come *Scedosporium*, *Acremonium*, *Cladosporium* e *Penicillium*) mentre 192 infezioni erano causate da lieviti (175 casi di *Candida*, 8 di *Cryptococcus*, 7 di *Trichosporon*). È da notare che le terapie immunosoppressive e HSCT sono in aumento nei pazienti leucemici e anziani.

## 6.5 CONTROLLO DELLE INFEZIONI FUNGINE

Il controllo delle infezioni fungine comprende il trattamento con opportune terapie e la prevenzione. La prevenzione consiste nell'attuare una serie di comportamenti volti a limitare la contrazione e la crescita dell'infezione:

- Mantenimento di un ambiente libero da spore fungine, specialmente a livello ospedaliero.
- Stretto controllo di malattie di base (diabete, ipertensione).
- Profilassi con antifungini nei casi di malattie gravi (AIDS, tumori), di trapianti di midollo osseo o di cellule staminali.

Notevoli sono stati anche gli avanzamenti delle biotecnologie per la preparazione di antigeni a potenziale valore vaccinale. Alcune formulazioni vaccinali sperimentali hanno fornito risultati molto promettenti in modelli animali, e ci sono buone possibilità che nei prossimi anni possano essere sviluppate e saggiate per l'uso nell'uomo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mondello F. *Funghi patogeni per l'uomo: generalità e prospettive*. Roma, Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/10).
2. Bertram G. Katzung. *Farmacologia generale e clinica*. Editore Piccin.

# 7. Classi terapeutiche e trattamento delle principali infezioni batteriche, la de-escalation therapy

Alessio Provenzani, Francesca Angelini, Piera Polidori

## 7.1 CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI

**E** sistono numerosi criteri sulla base dei quali è possibile classificare gli anti-infettivi, tra i principali troviamo:

- Tipo d'azione (battericida o batteriostatica);
- Spettro d'azione (molto ampio, ampio, medio e ristretto)
- Bersaglio batterico (parete batterica, membrana batterica, RNA o DNA batterico, antimetaboliti batterici, inibizione delle proteine batteriche).

Gli antibiotici esercitano il loro effetto attraverso due modalità: battericida che conduce all'uccisione del germe e batteriostatica che porta all'arresto della crescita batterica senza uccidere il germe. I farmaci che inibiscono la sintesi della parete batterica sono quasi sempre battericidi, al contrario quelli inibitori della sintesi proteica sono spesso batteriostatici, tuttavia questa classificazione ha delle limitazioni, infatti alcuni agenti ritenuti batteriostatici a seconda dei germi o dei dosaggi possono risultare battericidi.

Tabella 1. Antibiotici batteriostatici e battericidi.

Antibiotici batteriostatici	Antibiotici battericidi
Cloramfenicolo	Aminoglicosidi
Eritromicina e Macrolidi	Beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi)
Lincosamidi (Clindamicina)	Glicopeptidi (Vancomicina, Dalbavancina e Teicoplanina)
Antimetaboliti (Trimetropim)	Chinoloni
Tetraciline e glicilglicine	Rifamicine (Rifampicina)
Ossazolidinoni: (Linezolid e Tedizolid in attesa di AIC)	Lipopeptidi (Daptomicina)
	Nitroimidazoli (Metronidazolo) Polimixine (Colistina)

## 7.2 CLASSI TERAPEUTICHE E PRINCIPALI INFEZIONI BATTERICHE

Tabel 2. Classi terapeutiche e principali infezioni batteriche.

Classe di farmaci (ad esempio)	Farmacodinamica	Usi terapeutici
<p>Aminoglicosidi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amikacina</li> <li>• Gentamicina</li> <li>• Neomicina</li> <li>• Streptomina</li> <li>• Tobramicina</li> </ul>	Azione battericida mediata dal legame con sub. Ribosomiale 30S con interruzione della sintesi proteica e morte del batterio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batteri gram neg (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) e bacilli gram-neg (<i>Enterococcus</i>).</li> <li>• Inf. gravi associate alle cure sanitarie (batteremia da gram-neg, peritonite, polmonite).</li> <li>• Inf. vie urinarie da bacilli resistenti a penicilline e cefalosporine.</li> <li>• Inf. oculari e del SNC.</li> <li>• Microorganismi gram-pos (in combinazione con penicilline).</li> </ul>
<p>Penicilline</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicillina G benzatinnica</li> <li>• Penicillina V</li> <li>• Amoxicillina</li> <li>• Ampicillina</li> </ul>	Azione battericida mediata dal legame reversibile con numerosi enzimi al di fuori della membrana citoplasmatica batterica. Questo legame inibisce la sintesi della parete batterica causando lisi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inf. da gram-pos (<i>Listeria</i>).</li> <li>• Inf. da gram-neg (<i>N. gonorrhoeae</i>).</li> </ul>
<p>Cefalosporine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefazolina</li> <li>• Cefalexina</li> <li>• Cefoxitina</li> <li>• Cefixime</li> <li>• Cefotaxime</li> <li>• Ceftriaxone</li> <li>• Cefepime</li> <li>• Cefazidime</li> <li>• Cefbiprole medocaril</li> <li>• Cefzolozano/tazobactam</li> </ul>	Azione battericida mediata dal legame con alcuni enzimi implicati nella sintesi della parete batterica (PBP).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I e II generazione agiscono contro gram-pos (<i>Streptococcus</i>), usate anche in alternativa a penicilline.</li> <li>• III generazione agisce contro gram-neg (<i>N. gonorrhoeae</i>).</li> <li>• IV generazione agisce contro molti batteri gram-pos e gram-neg ed è prima scelta contro <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</li> <li>• Ultima generazione sono attivi contro <i>S. aureus</i> MRSA, <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>.</li> </ul>
<p>Tetracicline</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxiciclina</li> <li>• Minociclina</li> </ul>	Azione batteriostatica (blocco crescita e moltiplicazione batteri) mediata grazie alla penetrazione all'interno della parete batterica; qui legano i ribosomi inibendo la sintesi proteica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batteri gram-pos (<i>Actinomyces israelii</i>) e gram-neg (<i>Bordetella pertussis</i>).</li> <li>• Rickettsiae.</li> <li>• Alcuni protozoi.</li> </ul>
<p>Derivati della lincomicina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clindamicina</li> </ul>	Azione batteriostatica mediata dal legame alla subunità ribosomiale 50S.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microorganismi aerobi gram-pos (<i>Staphylococcus</i>).</li> <li>• La maggior parte degli anaerobi (inf. intra-addominali, pleuriche o polmonari causate da <i>Bacteroides fragilis</i>).</li> <li>• Alternative alla penicillina per il trattamento delle infezioni stafilococciche</li> </ul>

<p>Macrolidi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritromicina</li> <li>• Azitromicina</li> <li>• Claritromicina</li> </ul>	<p>Azione batteriostatica mediata dall'inibizione della sintesi proteica RNA-dipendente agendo su una piccola porzione del ribosoma.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Batteri gram-positivi e gram-neg.</li> <li>• Inf. da <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e polmonite da Legionella.</li> <li>• Alternative alla penicillina per inf. causate da streptococchi <math>\beta</math>-emolitici di gruppo A e <i>Streptococcus pneumoniae</i>; trattamento gonorrea e sifilide.</li> <li>• Inf. cutanee stafilococche minori.</li> <li>• In combinazione con farmaci anti-<math>H_2</math> nel trattamento delle infezioni da <i>H. pylori</i>.</li> </ul>
<p>Glicopeptidi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina</li> <li>• Teicoplanina</li> <li>• Dalbavancina</li> </ul>	<p>Azione battericida mediata dall'inibizione della sintesi della parete cellulare.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gram-positivi (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Enterococcus</i> e <i>S. pneumoniae</i>).</li> </ul>
<p>Carbapenemi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ertapenem</li> <li>• Imipenem-cilastatina</li> <li>• Meropenem</li> </ul>	<p>Azione battericida mediata dall'inibizione della sintesi della parete batterica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aerobi gram-positivi (<i>Streptococcus</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> ed <i>epidermidis</i>) e anaerobi.</li> <li>• Molte specie di <i>Enterobacter</i>.</li> <li>• Infezioni associate a cure sanitarie e infezioni in pazienti immunocompromessi causate da aerobi e anaerobi.</li> <li>• Meningiti batteriche causate da microrganismi suscettibili.</li> <li>• Infezioni intra-addominali, cutanee, urinarie e ginecologiche.</li> <li>• Ertapenem non è attivo su <i>P. aeruginosa</i>.</li> </ul>
<p>Monobattami</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aztreonam</li> </ul>	<p>Azione battericida mediata dall'inibizione della sintesi della parete batterica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gram-neg (<i>Escherichia coli</i>)</li> <li>• Inf. vie urinarie complicate e non, batteriemia, inf. vie respiratorie inferiori, cute e tessuti molli, intra-addominali e ginecologiche causate da gram-neg.</li> <li>• Non attivo su anaerobi.</li> </ul>
<p>Fluorochinoloni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciprofloxacina</li> <li>• Levofloxacina</li> <li>• Moxifloxacina</li> <li>• Norfloxacina</li> <li>• Ofloxacina</li> </ul>	<p>Azione battericida mediata dall'interruzione della sintesi del DNA durante la replicazione batterica per inibizione della DNA girasi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aerobi gram-positivi (<i>Staphylococcus aureus</i>) e gram-neg (<i>N. meningitidis</i>).</li> <li>• Infezioni basse vie respiratorie.</li> <li>• Diarrea infettiva.</li> <li>• Sinusite batterica acuta.</li> <li>• Prostatite.</li> <li>• Inf. vie urinarie.</li> <li>• Alcune infezioni sessualmente trasmesse.</li> <li>• Infezioni cute e tessuti molli.</li> </ul>
<p>Sulfonamidi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfadiazina</li> <li>• Trimetoprim-sulfametossazolo</li> </ul>	<p>Azione batteriostatica mediata da una ridotta sintesi di acido folico e quindi riduzione del numero di nucleotidi batterici. Battericida in associazione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gram-neg (<i>Haemophilus influenzae</i>) e gram-positivi.</li> <li>• Infezioni vie urinarie suscettibili.</li> <li>• Trimetoprim-sulfametossazolo per la polmonite da <i>Pneumocystis carinii</i>, otite media acuta e esacerbazioni bronchite cronica.</li> </ul>
<p>Nitrofurantoina</p>	<p>Solitamente batteriostatico; azione battericida concentrazione-dipendente. Azione mediata dall'inibizione della formazione di acetil-coenzima A dall'acido piruvico bloccando la produzione di energia del microrganismo infettante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni vie urinarie.</li> </ul>

## 7.3 ANTIBIOTICI CONCENTRAZIONE E TEMPO DIPENDENTI

La risposta individuale a un farmaco può variare da individuo a individuo in base a numerosi fattori quali età, sesso, razza e fattori genetici ereditari, stato nutrizionale, funzionalità renale ed epatica, concomitante assunzione di altri farmaci, abitudini di vita, ecc., tuttavia, pur essendo molteplici, le origini di questa variabilità possono essere più genericamente suddivise nell'ambito delle due maggiori fasi dell'azione farmacologica: la farmacocinetica e la farmacodinamica.

La farmacocinetica è la scienza che studia l'andamento nel tempo della concentrazione di farmaco nell'organismo, e, mediante l'applicazione di una serie di modelli matematici, descrive la relazione tra la dose somministrata e la concentrazione libera del farmaco nel sito d'azione (recettore farmacologico). Il destino di un farmaco attraverso l'organismo può quindi essere studiato attraverso le fasi che si succedono dopo la sua somministrazione e cioè l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione. La conoscenza di questi processi ci permette di poter definire il regime posologico più appropriato ai fini dell'effetto terapeutico desiderato.

La farmacodinamica invece descrive la relazione tra la concentrazione di farmaco libero a livello recettoriale e la risposta farmacologica. Studia quindi gli effetti biochimici e fisiologici dei farmaci e il loro meccanismo d'azione.

L'integrazione dei modelli farmacocinetici e farmacodinamici, definita "cinetica-dinamica (PK/PD)", può fornire un'affidabile rappresentazione dell'andamento nel tempo della risposta farmacologica e conseguentemente permettere l'ottimizzazione delle terapie per ciò che concerne le dosi, gli intervalli e le vie di somministrazione.

Tutto ciò consente il miglioramento dell'effetto terapeutico riducendo il più possibile gli eventuali effetti avversi garantendo il mantenimento delle concentrazioni efficaci nel sito d'azione. Negli ultimi 20 anni lo studio delle correlazioni PK/PD è maggiormente progredito nell'ambito della terapia infettiva. L'uso, spesso inappropriato, degli antibiotici ha favorito la comparsa e la diffusione di ceppi batterici antibiotico-resistenti. Oggi, infatti, la rapida diffusione di microrganismi resistenti agli antibiotici rappresenta un problema sociale di enorme dimensioni, e negli ultimi anni la ricerca farmaceutica per lo sviluppo di nuovi antibiotici si è praticamente fermata. Al momento, le 15 maggiori aziende farmaceutiche hanno

solo 5 nuovi antibiotici nella pipeline. Tale limitato impegno nella ricerca in questo settore è motivato principalmente dalla probabile bassa remunerazione dell'investimento e dalle difficoltà di sviluppare nuovi prodotti in un settore che sembra non permettere più scoperte con meccanismi di azione assolutamente innovativi o nuovi target, ma solo sviluppi di principi attivi già esistenti.

Quindi, a fronte dell'aumentato uso di antibiotici e del conseguente aumento dell'antibiotico resistenza, è fondamentale che gli antibiotici vengano utilizzati nel modo più corretto.

Sebbene per una corretta terapia farmacologica sia necessario scegliere l'antibiotico che includa nel proprio spettro d'azione l'agente eziologico che si intende eradicare, è tuttavia necessario, per aumentare le possibilità di ottenere un effetto terapeutico certo e quindi la guarigione del paziente, utilizzare gli antibiotici a nostra disposizione nel modo più corretto possibile attraverso la scelta dello schema posologico più adatto che varierà in relazione alla modalità in cui gli antibiotici esplicano la loro specifica attività antibatterica e quindi in base alle loro caratteristiche PK/PD.

È stato infatti dimostrato che gli antibiotici possono manifestare la loro attività antibatterica in modo dipendente, o dal tempo di esposizione (tempo-dipendenti), o dalla concentrazione (concentrazione-dipendenti) oppure da entrambi.

Tabella 3. Farmaci tempo- e concentrazione dipendenti.

Tempo-dipendenti	Concentrazione-dipendenti
Beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi escluso l'imipenem)	Aminoglicosidi
Glicopeptidi	Fluorochinoloni (bacilli gram negativi)
Rifamicine	Carbapenemi (solo Imipenem)
Streptogramine	Metronidazolo
Fluorochinoloni (Stafilococchi)	

Gli antibiotici tempo-dipendenti (Figura 1) che includono i beta-lattamici, i macrolidi, gli oxazolidinoni, ecc., esplicano la loro attività antibatterica quando le concentrazioni plasmatiche dell'antibiotico si man-

tengono sempre al di sopra della minima concentrazione inibente (MIC) del patogeno ( $t > MIC$ ). Mentre nei soggetti immunocompetenti è stato osservato che valori di  $t > MIC$  corrispondenti ad almeno il 50-60% dell'intervallo di dosaggio possono garantire una buona risposta terapeutica, nei soggetti immunocompromessi e/o nelle infezioni più gravi, il valore di  $t > MIC$  deve necessariamente corrispondere al 100% dell'intervallo di dosaggio, e cioè le concentrazioni plasmatiche minime dell'antibiotico ( $C_{min}$ ) non devono mai scendere, immediatamente prima di risomministrare il farmaco, al di sotto della MIC del patogeno. Solitamente per questo tipo di antibiotici le concentrazioni desiderate sono mantenute basse e intorno a valori corrispondenti a 4-5 volte la MIC del patogeno. Infatti, concentrazioni superiori non comportano un maggior effetto ma un eventuale aumento di tossicità. Inoltre, gli antibiotici tempo-dipendenti tendono ad avere un effetto post-antibiotico (Post-antibiotic effect – PAE – persistente soppressione della crescita batterica anche quando le concentrazioni dell'antibiotico scendono al di sotto della MIC del patogeno) ridotto o addirittura inesistente. In considerazione di tutte queste caratteristiche lo schema posologico più efficace per mantenere la  $C_{min}$  il più possibile al di sopra della MIC è rappresentato dal pluri-frazionamento posologico della dose giornaliera, che dovrà essere tanto più frequente quanto più breve è l'emivita del farmaco scelto. In linea di principio, per questa tipologia di antibiotici, l'infusione endovenosa continua rappresenta la modalità di somministrazione più efficace poiché la  $C_{min}$  corrisponderà alla concentra-

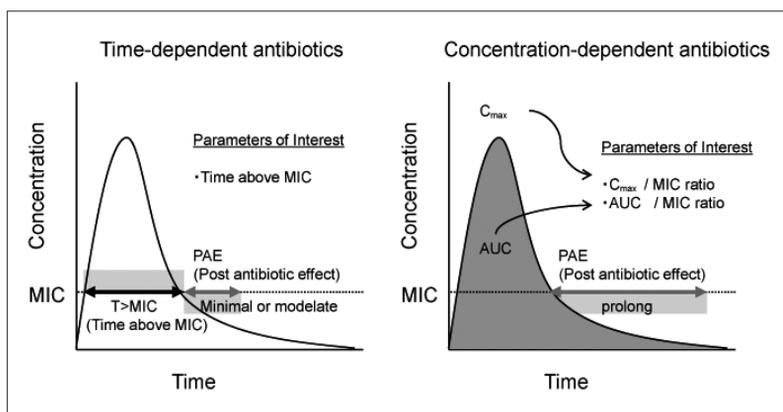


Figura 1. Antibiotici tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti.

zione all'equilibrio e cioè alla concentrazione desiderata. Un altro escamotage per aumentare l'efficacia terapeutica di questi antibiotici, ma senza aumentare il numero di somministrazioni giornaliere, è rappresentato dal prolungamento del tempo di somministrazione dell'infusione (per es. da 30 a 180 minuti) in modo da ridurre il più possibile il tempo oltre il quale la  $C_{min}$  si mantiene al di sotto della MIC del patogeno.

Per gli antibiotici concentrazione-dipendenti (Figura 1) di cui fanno parte i fluorochinoloni, gli aminoglicosidi, i lipopetidi, ecc., l'attività antibatterica dipende unicamente dalle concentrazioni raggiunte, e di conseguenza, all'aumentare della concentrazione aumenta progressivamente l'attività di tali antibiotici, teoricamente senza raggiungere mai un plateau. I parametri che ne determinano l'efficacia sono la concentrazione massima ( $C_{max}$ ) e la MIC e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e la MIC. Per questa tipologia di farmaci numerosi studi hanno dimostrato che, relativamente al rapporto  $C_{max}/MIC$ , per ottenere le migliori risposte, è necessario raggiungere concentrazioni che siano 10-12 volte superiori alla MIC del patogeno. Mentre per il rapporto AUC/MIC i valori possono essere differenti in relazione al loro grado di virulenza e patogenicità dei batteri e quindi cambiare fra specie Gram+ e Gram-.

Per i Gram+ è sufficiente che vengano raggiunti valori di AUC/MIC > di 40-50 mentre per i Gram- sono necessari valori molto più elevati (> di 100-125).

La modalità di somministrazione che garantisce la migliore risposta terapeutica è la mono-somministrazione giornaliera o al massimo la bi-somministrazione, il tutto ovviamente in relazione alle caratteristiche intrinseche del farmaco (idro o liposolubili) e della sua tollerabilità.

La mono-somministrazione è la modalità di somministrazione che permette di raggiungere concentrazioni picco elevate e conseguentemente elevati valori del rapporto  $C_{max}/MIC$ .

Gli antibiotici a carattere misto e cioè che riflettono un effetto sia tempo che concentrazione dipendente, sono costituiti principalmente da quegli antibiotici batteriostatici ad azione tempo dipendente che in virtù del loro forte effetto post-antibiotico assumono anche caratteristiche di antibiotici concentrazione-dipendenti. In questo caso la loro determinante di efficacia è costituita dal rapporto AUC/MIC nelle ventiquattro ore.

Nel panorama sanitario odierno, gli antibiotici rendono conto di circa il 30% della spesa farmaceutica ospedaliera e si stima che in più della metà

dei casi questi farmaci vengano utilizzati in modo inappropriato per indicazione, dosaggio, modalità e durata di somministrazione.

Ciò contribuisce alla selezione di patogeni resistenti con importanti ricadute sulla morbilità e mortalità dei pazienti e sui costi sanitari.

Conoscere la modalità con cui gli antibiotici esplicano la loro attività e farne un uso consapevole e prudente dovrebbe essere alla base di azioni efficaci in materia di prevenzione e controllo volte a ridurre la selezione e la trasmissione di batteri resistenti alle terapie antibiotiche attualmente disponibili.

## 7.4 DE-ESCALATION THERAPY

L'incremento di patogeni multiresistenti (MDR) rappresenta la sfida più grande nei reparti critici e considerato anche l'esiguo numero di nuovi antibiotici, porta alla necessità di sviluppare nuove strategie che prevenano il fenomeno della resistenza agli antibiotici. I protocolli standard di controllo delle infezioni che prevedono igiene delle mani, utilizzo di dispositivi di protezione individuale, isolamento dei pazienti infetti e un'attenta sorveglianza microbiologica; parallelamente all'Antimicrobial Stewardship, rappresentano un'importante strategia per il controllo dello sviluppo di agenti multi-resistenti.

Nell'ambito dell'Antimicrobial Stewardship è fortemente raccomandata, la de-escalation dei trattamenti antibiotici empirici e la sospensione dell'utilizzo di antibiotici somministrati in combinazione.

L'antibiotico de-escalation prevede o il passaggio da una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro ad una a spettro più ristretto oppure la riduzione del numero degli antibiotici. In alcuni casi si possono utilizzare entrambe le strategie. In questo modo si riduce l'utilizzo inappropriato di antibiotici che causerebbe lo sviluppo di resistenze.

L'obiettivo principale della de-escalation è ridurre la copertura dello spettro d'azione antimicrobico sulla base delle evidenze cliniche, dei risultati colturali e della suscettibilità dei patogeni identificati; un obiettivo secondario è la precoce sospensione della terapia antibiotica se non si è realmente instaurata una infezione. All'interno di tale strategia è preferibile, quando possibile, utilizzare un singolo antibiotico piuttosto che terapie multiple.

La De-escalation prevede:

- Utilizzare inizialmente un antibiotico ad ampio-spettro più efficace;
- Orientare le terapie (empiriche o mirate) sulla conoscenza dei pattern di suscettibilità locale;
- Ottimizzare la dose e la via di somministrazione;
- Utilizzare l'antibiotico per il più breve tempo possibile;
- Modificare o interrompere precocemente la terapia non appena ottenuti i risultati colturali, se necessario.

Molti studi supportano l'utilizzo della de-escalation sia per la riduzione degli eventi avversi che per la riduzione dei costi.

I benefici raggiungibili con la De-escalation possono essere così riassunti:

- Gli esiti del trattamento sono paragonabili agli approcci terapeutici convenzionali;
- Riduzione degli eventi avversi correlati all'antibiotico (per es. l'incidenza di infezioni da *Clostridium difficile* e /o di superinfezioni con batteri resistenti);
- Riduzione dei costi delle terapie antibiotiche;
- Riduzione dell'ospedalizzazione e della mortalità.

L'Antimicrobial stewardship ha tra gli obiettivi principali il miglioramento della diagnosi, l'appropriatezza prescrittiva e la riduzione dell'insorgenza di germi multi-resistenti alle terapie. Molti autori concordano che la de-escalation rappresenti un ottimo approccio in grado di trovare un equilibrio fra terapia antibiotica empirica ad ampio spettro e il controllo sull'insorgenza di infezioni multiresistenti. Per tale motivo la de-escalation therapy viene considerata fra le possibili strategie da utilizzare per migliorare gli esiti dei pazienti che necessitano di terapie antibiotiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. <<http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>>. Consultazione del 14/12/2016.
2. Högberg LD, Heddini A, Cars O. *The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances*. Trends Pharmacol Sci 2010; 31 (11): 509-15.
3. Gould IM, Bal AM. *New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance*. Virulence 2013; 4 (2): 185-91.
4. Pea F. *Farmacocinetica. Utilità nella pratica clinica quotidiana*. Ed. Seed, 2007. Sezione 7: 95-104.
5. Birkett DJ. *Elementi essenziali di farmacocinetica*. Ed. Piccin, 2006. Introduzione: 17-19.
6. Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*. Undicesima edizione (2006). Ed. Mc Graw Hill. Cap. 42:1095-1109.
7. *Guida Lippincott alle "Malattie infettive"*, Delfino Editore, 2013, Appendice A: 361-367
8. Maragakis LL. *Recognition and prevention of multidrug-resistant Gramnegative bacteria in the intensive care unit*. Crit Care Med 2010; 38 (8 Suppl): S345-S351
9. Leone M, *De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial*. Intensive care Med 2014; 40: 1399-1408.
10. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship*. Clin Infect Dis 2007; 44: 159-177.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive Care Med 2013; 39: 165-228.
12. *Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use NICE guideline [NG15]* Published date: August 2015, 9-52.
13. Kollef MH. *Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment*. Crit Care Med 2001; 29 (7): 1473-5.
14. Kollef MH. *Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs de-escalation*. Crit Care Med 2006; 34 (3): 903-5.
15. Heenen S et al. *Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why we do not de-escalate more often?* Crit Care Med 2012; 40: 1404-1409.

16. Park DR. *Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia*. *Respir Care* 2005; 50: 932-52.
17. Masterton RG, FRCPath, FRCP (Edin & Glas). *Antibiotic De-Escalation*. *Clinical Care Clinics*, January 2011; 149.
18. Vidaur L, Sirgo G, Rodriguez AH, et al. *Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia*. *Respir Care* 2005; 50: 965-74.
19. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. *De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia*. *Crit Care Med* 2004; 32: 2183-90.
20. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, et al. *Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital acquired pneumonia*. *Chest* 2005; 128: 2778-87.
21. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. *Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia*. *Chest* 2006; 129: 1210-8.
22. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. *De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate*. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1533-40.
23. Schlueter M, James C, Dominguez A, et al. *Practice patterns for antibiotic deescalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia*. *Infection* 2010; 38 (5): 357-62.



## 8. Classi terapeutiche e principi di terapia delle principali infezioni funginee

*Victor Conte, Elisa Sciorsci*

La maggior parte dei funghi sono opportunisti e richiedono un ospite compromesso o una barriera fisica non integra per causare un'infezione nell'uomo. Da un certo punto di vista, l'incremento delle infezioni sistemiche fungine è un indice del progresso in medicina, dal momento che gli standard di cura sempre più elevati in trapiantologia, oncologia, reumatologia, neonatologia, geriatria determinano come controparte il numero di ospiti suscettibili di infezione.

I funghi si dividono in due categorie principali: lieviti (organismi unicellulari che si riproducono per gemmazione) e muffe (organismi multicellulari costituiti da ife ramificate, si riproducono per traslocazione delle ife o tramite formazione di spore). Esistono anche funghi dimorfici, che possono esistere nell'una e l'altra forma.

*Tabella 1.* Funghi di interesse clinico.

Lieviti	Funghi dimorfici	Muffe
Candida	Histoplasma	Aspergillus
Cryptococcus	Blastomyces	Fusarium
	Coccidioides	Scedosporium
	Paracoccidioides	Zygomycetes

I lieviti, in particolare del genere *Candida*, sono la quarta causa di infezioni ematiche nosocomiali. Tuttavia, non sono disponibili criteri diagnostici univoci per individuare un'infezione invasiva da *Candida*. Le muffe in genere sono causa di infezione invasiva solo in ospiti immunocompromessi, devono tuttavia essere considerati potenziali agenti infettivi in qualunque soggetto immunodepresso.

Le infezioni da funghi dimorfici nella maggior parte dei casi non mettono in pericolo la vita dell'ospite, se non in soggetti con immunodeficienza.

La farmacoterapia antifungina presenta alcune criticità che rendono le infezioni da funghi più difficili da trattare efficacemente rispetto alle infezioni batteriche. In primo luogo, le manifestazioni cliniche delle infezioni fungine sono le medesime delle infezioni batteriche, inoltre i funghi possono rivelarsi di più difficile isolamento colturale. Questo aspetto rende fondamentale l'impostazione di un regime terapeutico empirico nel sospetto di infezione fungina invasiva. Nei soggetti immunocompromessi è fondamentale iniziare una profilassi antifungina al fine di evitare l'insorgere di infezioni potenzialmente letali.

Un altro aspetto critico risiede nella non disponibilità in tutti i centri di test di sensibilità fungina, in tal caso la scelta del regime terapeutico viene fatta sulla base del genere/specie isolata, piuttosto che sulla base dell'effettiva sensibilità.

Le condizioni cliniche dell'ospite sono spesso fondamentali per l'esito della terapia antifungina: ad esempio, in un ospite neutropenico affetto da micosi, il recupero dei neutrofili è un predittore significativo di successo terapeutico, diversamente il prolungarsi di uno stato di immunocompromissione è accompagnato da una prognosi severa. Ne consegue che, oltre alla scelta della terapia più appropriata, è di grande importanza anche la valutazione dei fattori di rischio del soggetto, laddove la rimozione di un catetere venoso centrale o la riduzione della dose di immunosoppressori possono modificare l'esito della terapia antifungina.

Rispetto alla grande disponibilità e varietà di farmaci antibatterici, gli antifungini sistemici sono limitati. I meccanismi molecolari che conferiscono tossicità selettiva sono più vari nei batteri procarioti che nei funghi eucarioti. Gli antifungini di più recente introduzione hanno modificato significativamente il trattamento delle infezioni fungine.

## 8.1 POLIENI

### **Amfotericina B, formulazioni lipidiche di Amfotericina B**

Per molti anni l'Amfotericina B ha rappresentato lo standard di cura per molte infezioni fungine sistemiche, sia per l'ampio spettro che per la mancanza di alternative efficaci. I polieni si legano all'ergosterolo nella membrana cellulare dei funghi, minando l'integrità della membrana.

L'Amfotericina B è un antifungino concentrazione-dipendente a monosomministrazione giornaliera, noto per la sua nefrotossicità e per le reazioni avverse correlate all'infusione.

Al fine di limitarne la tossicità, sono state sviluppate apposite formulazioni: dispersione colloidale di Amfotericina B, complesso lipidico di Amfotericina B, Amfotericina B liposomiale. L'impiego delle formulazioni speciali di Amfotericina B si è ridotto con l'introduzione delle echinocandine e degli azoli ad ampio spettro, tuttavia rimangono di indubbia utilità nel trattamento di infezioni da lieviti e da diversi generi di muffa.

#### *Meccanismo d'azione*

I polieni si legano all'ergosterolo nella membrana cellulare fungina, formando pori nella membrana e portando alla perdita di materiale plasmatico e a morte cellulare.

#### *Spettro di attività*

*Buona:* la maggior parte delle specie di *Candida* e *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, funghi dimorfici, molti generi di muffa.

*Moderata:* *Zygomycetes*.

*Scarsa:* *Candida lusitanae*, *Aspergillus terreus*.

#### *Effetti indesiderati*

*Reazioni correlate all'infusione:* febbre, brividi, tremori. Possono essere limitati somministrando una premedicazione con paracetamolo e idrocortisone. Tra le varie formulazioni, l'Amfotericina B liposomiale ha la minor incidenza di reazioni avverse.

*Renali:* la nefrotossicità dell'Amfotericina B si esplica attraverso un effetto diretto sui tubuli distali e un effetto indiretto di vasocostrizione dell'arteriola afferente. La nefrotossicità comporta perdita di magnesio e potassio (si può rendere necessario il supplemento).

*Altre:* aumento delle transaminasi e rash.

#### *Dose*

La molteplicità di formulazioni di Amfotericina B possono creare confusione nella scelta del dosaggio. L'Amfotericina viene generalmente somministrata alla dose di 1,5 mg/kg/die, mentre la formulazione liposomiale alla dose di 3-6 mg/kg/die. Sono stati riportati casi di morte da overdose di Amfotericina B somministrata al dosaggio delle formulazioni lipidiche.

### *Note*

L'Amfotericina B desossicolato, si accumula in milza, fegato, rene polmone, l'Amfotericina B liposomiale si accumula in milza, fegato, rene, polmone e l'Amfotericina B in complessi lipidici, si accumula fegato, milza e poco nel polmone.

La nefrotossicità può essere attenuata attraverso il carico di sodio, un metodo economico e pratico per prevenire il danno renale. Si praticano boli di soluzione salina prima e dopo la somministrazione di Amfotericina B.

La somministrazione di paracetamolo, difenidramina e idrocortisone riducono l'incidenza e severità delle reazioni infusionali.

La differenza di efficacia tra le diverse formulazioni lipidiche è oggetto di dibattito, tuttavia la differenza di sicurezza è significativa. La dispersione colloidale ha la maggior incidenza di reazioni infusionali, mentre la formulazione liposomiale ha la minore incidenza. Tutte le formulazioni lipidiche hanno minore nefrotossicità rispetto all'Amfotericina B.

### *Impiego*

Le formulazioni di Amfotericina B sono i farmaci di scelta nelle meningiti criptococciche e altri infezioni severe da funghi sensibili. Grazie all'ampio spettro, rappresentano una scelta ragionevole nel sospetto di infezione fungina da microrganismi non noti, come nella neutropenia febbrile. L'impiego nella candidiasi e nell'aspergillosi si è ridotto con la disponibilità di nuovi medicinali più sicuri.

## 8.2 ANTIMETABOLITI ANTIFUNGINI

### **Flucitosina (5-FC)**

La Flucitosina ha un meccanismo di azione che si distingue da altri antifungini in quanto è un antimetabolita che interferisce con la sintesi del DNA. La Flucitosina è stata studiata inizialmente come farmaco oncologico, ma è risultata significativamente più attiva nei confronti dei funghi.

Il ruolo principale della Flucitosina è la terapia di associazione con l'Amfotericina B nella malattia criptococcica: l'aumentata permeabilità della membrana causata dall'Amfotericina favorisce la penetrazione nella cellula fungina della Flucitosina (sinergismo d'azione). A causa della sua

tossicità e la relativa mancanza di efficacia, viene raramente impiegata per altre infezioni.

#### *Meccanismo di azione*

La Flucitosina subisce deaminazione a Fluorouracile all'interno della cellula target, e viene successivamente convertito in altri metaboliti che interferiscono con la sintesi del DNA e delle proteine.

#### *Spettro di attività*

*Buona:* in associazione ad Amfotericina B nelle infezioni da *Cryptococcus neoformans* e gran parte delle specie di *Candida*.

*Moderata:* monoterapia nelle infezioni da *Cryptococcus neoformans* e gran parte delle specie di *Candida*.

*Scarsa:* muffe, *Candida krusei*.

#### *Effetti indesiderati*

La Fucitosina è relativamente selettiva per i funghi, può causare significativa depressione midollare, in particolare ad alte dosi o terapie prolungate. Si verificano comunemente disturbi gastrointestinali.

#### *Note*

La Flucitosina è un antifungino tempo dipendente, impiegato al dosaggio di 100 mg/kg/die suddivisi in più somministrazioni, con ottima diffusione nel liquido cerebro-spinale e ad eliminazione renale.

La Flucitosina non dovrebbe essere impiegata in monoterapia nella candidiasi invasiva a causa della potenziale resistenza in vivo.

Sebbene l'impiego sia frequente e le linee guida prevedano l'uso della Flucitosina in associazione all'Amfotericina B, non c'è consenso sul beneficio incrementale dell'aggiunta della Flucitosina. In alcuni studi l'impiego della Flucitosina è stato associato a una più veloce negativizzazione del liquido cerebrospinale e a una maggiore sopravvivenza.

#### *Impiego*

L'indicazione elettiva è il trattamento della meningite criptococcica in associazione ad Amfotericina B. Può essere impiegata in caso di candiduria in pazienti allergici al Fluconazolo, tuttavia tale impiego è limitato.

## 8.3 AZOLI

### **Ketoconazolo, Fluconazolo, Itraconazolo, Voriconazolo, Posaconazolo**

Gli azoli sono antifungini tempo dipendenti che agiscono tramite inibizione del citocromo P450 fungino, con riduzione della produzione dell'ergosterolo. Questo meccanismo di azione comporta potenziali interazioni farmacologiche con altri medicinali metabolizzati dal medesimo citocromo. La maggior parte delle interazioni farmacologiche può essere gestita tramite aggiustamenti posologici in corso di terapia antifungina.

Sono stati sviluppati azoli con differenti spettri d'azione e profili di tossicità, elementi da tenere in considerazione nella scelta della terapia.

Nella terapia di associazione, i derivati azolici e i polieni possono dare luogo ad antagonismo terapeutico nei confronti di *Candida albicans* e *Aspergillus*, probabilmente a causa della deplezione dell'ergosterolo di membrana, bersaglio dei polieni, indotta dagli azoli.

### **Fluconazolo**

Il Fluconazolo ha un'elevata biodisponibilità, una buona penetrazione a livello liquorale e una lunga emivita plasmatica con possibilità di monosomministrazione giornaliera, disponibile sia in formulazione orale che endovenosa, è molto attivo in diverse specie di *Candida*. Prima dell'introduzione del Fluconazolo, nelle candidiasi invasive si impiegava l'Amfotericina B, i cui effetti indesiderati sono noti. Il Fluconazolo è ben tollerato, consente uno shift agevole dalla via endovenosa alla via orale.

#### *Meccanismo di azione*

Tutti gli azoli inibiscono il citocromo fungino P450 14-alfa demetilasi, inibendo la conversione del lanosterolo in ergosterolo, che è un componente fondamentale della membrana cellulare.

#### *Spettro di attività*

*Buona:* *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida lusitanae*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*.

*Moderata:* *Candida glabrata* (sensibile a elevate concentrazioni).

*Scarsa:* muffe, molti funghi dimorfici, *Candida krusei*.

### *Effetti indesiderati*

Sebbene il Fluconazolo sia ben tollerato, può causare epatotossicità o rash. Ha una minore probabilità di interazione farmacologica rispetto ad altri azoli. Si sono verificati casi di allungamento dell'intervallo QTc.

### *Dose*

In alcune infezioni le dosi di Fluconazolo devono essere aumentate al fine di garantire l'efficacia del trattamento (es. *Candida glabrata*), tuttavia l'aggiustamento posologico deve tenere in considerazione anche la funzionalità renale, attraverso cui il farmaco viene escreto.

### *Note*

Il Fluconazolo viene impiegato al dosaggio di 6-12 mg/kg/die, ha un'ottima biodisponibilità per via orale e uno scarso legame con le proteine plasmatiche. Il Fluconazolo è scarsamente efficace nei confronti di *Candida krusei* e alcuni ceppi di *Candida glabrata*. In caso di infezione da *Candida glabrata*, deve essere verificata la sensibilità. La dose abitualmente impiegata in queste infezioni è pari a 800 mg/die.

Il Fluconazolo viene impiegato in profilassi delle infezioni da *Candida* in pazienti con fattori di rischio (terapia intensiva, paziente oncologico, ecc.).

L'elevata biodisponibilità del Fluconazolo lo rende un farmaco ideale verso il quale operare uno shift dalla via endovenosa alla via orale.

### *Impiego*

Grazie alla sua ottima diffusione tissutale, il Fluconazolo è il farmaco di scelta nel trattamento di molte infezioni da microrganismi sensibili, incluse la candidiasi invasiva e non invasiva e la malattia criptococcica. È impiegato in alcune infezioni da funghi dimorfici (es. *Coccidioides*).

## **Itraconazolo**

L'itraconazolo ha uno spettro d'azione più ampio rispetto al Fluconazolo, e potrebbe occupare un ruolo di maggiore importanza nella farmacoterapia antifungina se avesse un profilo farmacocinetico più favorevole. È attivo verso *Aspergillus* e altre specie di muffe.

### *Meccanismo di azione*

Tutti gli azoli inibiscono il citocromo fungino P450 14-alfa demetilasi, inibendo la conversione del lanosterolo in ergosterolo, che è un componente fondamentale della membrana cellulare.

### *Spettro di attività*

*Buona:* Candida albicans, Candida tropicalis, Candida parapsilosis, Candida lusitanae, Cryptococcus neoformans, Aspergillus, molti funghi dimorfici.

*Moderata:* Candida glabrata, Candida krusei.

*Scarsa:* Zygomycetes, molte altre muffe.

### *Effetti indesiderati*

Il profilo di sicurezza dell'Itraconazolo è meno favorevole rispetto al Fluconazolo. L'Itraconazolo può causare epatotossicità, ha inoltre un effetto inotropo negativo, è controindicato nei pazienti con scompenso cardiaco. La soluzione orale di Itraconazolo può causare disturbi gastrointestinali. Inibisce il citocromo P450 e può provocare allungamento dell'intervallo Qt.

### *Note*

L'Itraconazolo viene impiegato al dosaggio di 400 mg/die suddivisi in due somministrazioni. L'Itraconazolo è disponibile in differenti formulazioni con distinta biodisponibilità. Le capsule hanno una minore biodisponibilità rispetto alla soluzione orale, e sono meno indicate nelle infezioni fungine sistemiche.

L'assorbimento intestinale può essere modificato dalle modalità di assunzione (con o senza cibo), inoltre può essere ridotto da farmaci che riducono il pH gastrico, come gli inibitori di pompa protonica.

L'Itraconazolo non è più disponibile in formulazione iniettabile.

### *Impiego*

L'Itraconazolo è il farmaco di scelta in alcune infezioni da funghi dimorfici, come l'Histoplasma. Il ruolo nel trattamento e profilassi dell'aspergillosi e altre infezioni da muffe è stato ridimensionato dalla disponibilità del Voriconazolo.

## Voriconazolo

Il Voriconazolo è un antifungino ad ampio spettro con buona attività nei confronti di *Candida* e molte muffe. Diversamente dall'Itraconazolo, il Voriconazolo è bene assorbito dopo assunzione orale, ed è disponibile sia in formulazione orale che iniettabile. Si è dimostrato superiore all'Amfotericina B nel trattamento dell'aspergillosi invasiva, ed è il farmaco di riferimento per questa indicazione.

### *Meccanismo d'azione*

Tutti gli azoli inibiscono il citocromo fungino P450 14-alfa demetilasi, inibendo la conversione del lanosterolo in ergosterolo, che è un componente fondamentale della membrana cellulare.

### *Spettro di attività*

*Buona:* *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*, molte muffe.

*Moderata:* *Candida glabrata* (a elevati dosaggi), *Candida albicans* resistenti al Fluconazolo, *Fusarium*.

*Scarsa:* *Zygomycetes*.

### *Effetti indesiderati*

Oltre all'epatotossicità, il rash, le interazioni farmacologiche tipiche di questa classe di farmaci, il Voriconazolo può causare insufficienza renale, a causa della ciclodestrina utilizzata come solubilizzante nella formulazione iniettabile, e disturbi della vista quali vista annebbiata o deformata. Questi ultimi sono molto comuni e dose-dipendenti.

### *Dose*

Il Voriconazolo viene metabolizzato a livello epatico dal citocromo P450 (isoenzima CYP2C19) e ha una significativa variabilità farmacocinetica individuale legata al fenotipo metabolizzatore lento. In pazienti in cui il trattamento si rivela inefficace o in cui si verificano effetti indesiderati può essere utile monitorare la concentrazione ematica di Voriconazolo.

### *Note*

Il Voriconazolo è impiegato abitualmente al dosaggio di 6 mg/kg ogni 12 ore per 2 somministrazioni, in seguito 4 mg/kg ogni 12 ore. È attivo nei confronti di ceppi di *Candida albicans* resistenti al Fluconazolo, tuttavia è meno efficace di quanto sia il Fluconazolo in ceppi sensibili. In questi casi una echinocandina è una scelta generalmente più appropriata.

Il Voriconazolo è un potente inibitore del citocromo P450, in quanto tale interagisce con una grande quantità di medicinali che condividono il percorso metabolico, per alcuni di questi (Rifampicina) la cosomministrazione del Voriconazolo è controindicata, in altri casi (Ciclosporina) è sufficiente l'aggiustamento posologico.

Il Voriconazolo viene eliminato per via epatica, non è efficace in caso di candiduria.

### *Impiego*

Il Voriconazolo è il farmaco di scelta nel trattamento delle aspergillosi invasive e viene frequentemente impiegato in infezioni causate da altre muffe. Può essere impiegato nel trattamento empirico della neutropenia febbrile.

## **Posaconazolo**

Il Posaconazolo è l'azolo di più recente introduzione. È un analogo dell'itraconazolo con maggiore attività su diversi tipi di funghi. È indicato solo nella profilassi delle infezioni fungine in soggetti neutropenici e nel trattamento della candidiasi orofaringea. È unico fra gli azoli in quanto ha buona attività nei confronti di *Zygomycetes*, difficilmente trattabile con altri antifungini.

### *Meccanismo d'azione*

Tutti gli azoli inibiscono il citocromo fungino P450 14-alfa demetilasi, inibendo la conversione del lanosterolo in ergosterolo, che è un componente fondamentale della membrana cellulare.

### *Spettro di attività*

*Buona:* *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, molte altre muffe, funghi dimorfici.

*Moderata:* *Fusarium*, *Candida glabrata*.

Sebbene il Posaconazolo sia attivo in vitro contro questi microrganismi, per molti di loro non sono disponibili dati clinici di efficacia.

#### *Effetti indesiderati*

Il Posaconazolo è generalmente ben tollerato, tuttavia può provocare epatotossicità, nausea e rash. Può causare interazioni farmacologiche via inibizione del citocromo P450.

#### *Dose*

Il Posaconazolo è disponibile solo in formulazioni per somministrazione orale, deve essere somministrato con cibo ricco di grassi per aumentare l'assorbimento.

#### *Note*

Il Posaconazolo viene impiegato al dosaggio di 600-800 mg/die in dosi suddivise. L'impiego primario del Posaconazolo è la profilassi in soggetti neutropenici. Come per il Voriconazolo, molti di questi soggetti possono essere in trattamento immunosoppressivo, è necessario dunque valutare le interazioni farmacologiche ed eventualmente aggiustare le dosi.

Recenti dati clinici di efficacia nelle infezioni da *Zygomycetes* individuano il Posaconazolo come farmaco di scelta.

#### *Impiego*

Oltre all'impiego in profilassi in pazienti a rischio e nel trattamento della candidiasi orofaringea, il Posaconazolo può essere impiegato anche nel trattamento di infezioni non responsive ad altri antifungini.

## 8.4 ECHINOCANDINE

### **Caspofungina, Micafungina, Anidulafungina**

Le echinocandine sono la classe di antifungini di più recente introduzione, agiscono inibendo la sintesi del beta-1,3-D-glucano, un componente della parete cellulare. Le tre echinocandine disponibili hanno uno spettro di attività pressoché sovrapponibile. Sono ben tollerate e hanno un'ottima attività contro la *Candida*, tuttavia a causa delle grandi dimen-

sioni molecolari non vengono assorbite per via orale. Le echinocandine causano meno interazioni farmacologiche rispetto agli azoli, minori effetti collaterali rispetto ai polieni e hanno un'ottima attività contro i lieviti resistenti al fluconazolo. Diversamente dagli azoli, le echinocandine sono antifungini concentrazione dipendenti, possono essere somministrati una volta al giorno per via endovenosa e hanno un prolungato effetto post-antibiotico di oltre 12 ore). Le echinocandine hanno una buona diffusione tissutale, anche a livello cerebrale seppure con concentrazioni non elevate.

#### *Meccanismo d'azione*

Le echinocandine inibiscono la beta-1,3-D-glucano sintetasi, sono attive solo nei confronti di funghi che dipendono dal beta-1,3-D-glucano.

#### *Spettro di attività*

*Buona:* *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Aspergillus*.

*Moderata:* *Candida parapsilosis*, alcuni funghi dimorfici, *Zygomycetes* (in combinazione con Amfotericina B).

*Scarsa:* la maggior parte delle muffe, *Cryptococcus neoformans*.

#### *Effetti indesiderati*

Le echinocandine hanno un eccellente profilo di sicurezza. Possono causare lievi reazioni infusionali mediate dall'istamina, tuttavia non sono reazioni comuni e possono essere prevenute riducendo la velocità di infusione. Possono causare alterazioni della funzionalità epatica e possibili alterazioni elettrolitiche (es. ipopotassemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia). Tra gli effetti più rari ci anemia, sonnolenza, insufficienza renale, artralgia (segnali soprattutto per Caspofungin).

#### *Note*

Le differenze tra le echinocandine sono di carattere minore, prevalentemente di tipo farmacocinetico. Hanno un alto legame alle proteine plasmatiche (80-99%), Caspofungina e Micafungina sono eliminate dal citocromo P450, mentre Anidulafungina viene metabolizzata nel plasma e non segue il metabolismo epatico. Emivita lunga 10-15 h (26 h per anidulafungina).

Micafungina è l'unica echinocandina registrata per uso pediatrico nella candidosi invasiva, anche in quella neonatale.

Le echinocandine sono meno attive nei confronti di *Candida parapsilosis* rispetto ad altre classi di antifungini, in tali casi è preferibile impiegare il Fluconazolo.

### *Impiego*

Le echinocandine sono i farmaci di scelta nel trattamento delle candidiasi invasive, in particolare in soggetti in condizioni cliniche instabili, e candidiasi esofagee. La micafungina anche nel neonato e nella profilassi delle infezioni da *Candida* nel paziente sottoposto a trapianto di midollo. Sono attivi anche nell'aspergillosi, tuttavia il Voriconazolo e i polieni rappresentano la prima scelta terapeutica in questo tipo di infezioni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bassetti M. *Chemioterapici antifettivi e loro impiego razionale*. Academy, 2010.
2. Brunton LL, Chabner BA, Kollmann BC. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition. McGraw-Hill, 2011.
3. Dodds Ashley. E *Pharmacology of Azoles*. UpToDate, 15/09/2016.
4. Rotschafer JC, Andes DR, Rodvold KA. *Antibiotic Phramaco-dynamics*. Humana Press, 2016.
5. Cosgrove SE, Avdic E, Dzintars K, Smith J. *Antibiotic Guidelines 2015-2016*.
6. Gallagher JC, MacDougall C. *Antibiotics simplified, 3rd edition*. Jones & Bartlett Learning, 2014.
7. Battacharjee MK. *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*. Springer, 2016.

## 9. Antibiotico profilassi e utilizzo razionale degli antibiotici

Vincenzo Picerno, Isidoro Mazzoni

Le conseguenze economiche e sociali delle infezioni ospedaliere sono ben note e il loro impatto sulla salute pubblica sta ottenendo sempre maggiore attenzione da parte delle autorità sanitarie a tutti i livelli.

Le infezioni postoperatorie costituiscono all'incirca il 25% di tutte le infezioni ospedaliere e rappresentano le più impegnative da debellare sia in termini di difficoltà che di costi. La profilassi antibiotica perioperatoria rappresenta il metodo che, preso singolarmente, risulta più efficace nella prevenzione di queste infezioni. Sono quindi importanti lo sviluppo e l'adozione di protocolli adeguati e condivisi che possano essere recepiti agevolmente e soprattutto stabilmente inseriti nella pratica clinica di tutti i chirurghi.

Scopo principale della profilassi antibiotica è quello di ridurre l'incidenza di infezioni del sito chirurgico, senza nel contempo alterare le difese del paziente e con il minor numero di effetti collaterali, impiegando protocolli supportati da evidenze cliniche. La diretta conseguenza è la riduzione della durata media delle degenze e quindi la riduzione dei costi diretti (antibiotici per curare l'infezione postoperatoria) e indiretti.

La contaminazione del campo operatorio è un evento frequente nel corso di un intervento chirurgico: nella maggior parte dei casi è la conseguenza inevitabile di una tecnica chirurgica che prevede l'apertura di un organo o tessuto non sterile, altre volte è la conseguenza di una violazione delle tecniche di asepsi. Tale evento può causare l'annidamento di microrganismi nella sede chirurgica e la migrazione degli stessi in organi o tessuti lontani con conseguente batteriemia.

Si distinguono due tipi di contaminazione, quella endogena e quella esogena. Si parla di contaminazione endogena quando i microrganismi responsabili della contaminazione sono i saprofiti presenti sulla cute e/o sulle mucose sede dell'intervento (*S. aureus* e *S. epidermidis* sulla cute oppure *E. coli* nell'intestino). Si parla di contaminazione esogena quando è provocata da microrganismi ambientali o comunque non provenienti dalla flora batterica del paziente; sono di solito quei batteri che vengono

in contatto in modo accidentale con il paziente e che pertanto non sono prevedibili a priori. Tale contaminazione è la conseguenza del mancato rispetto delle norme di prevenzione.

Quanto appena descritto evidenzia l'importanza di effettuare una corretta profilassi operatoria.

## 9.1 FARMACI UTILIZZATI

La base irrinunciabile è il contenimento delle complicanze infettive postoperatorie, perciò l'antibiotico scelto dovrà avere uno spettro di azione che garantisca l'efficacia (battericida) nei confronti dei probabili contaminanti, ma che non appartenga necessariamente alla categoria dei farmaci ad "ampio spettro".

- I primi farmaci che hanno dimostrato tale efficacia sono state le cefalosporine di I e II generazione, le penicilline, i lincosamidi e gli aminoglicosidi.
- Invece le cefalosporine di III e IV generazione, i monobattami, i carbapenemi, la piperacillina/tazobactam non sono raccomandati a scopo profilattico. È preferibile riservare tali antibiotici, che sono efficaci sui patogeni multiresistenti, agli usi terapeutici.

Nessuno studio o revisione con caratteristiche metodologiche adeguate ha documentato la maggiore efficacia (rispetto ad altri antibiotici con spettro più limitato) di cefalosporine di III o di IV generazione. Piuttosto, il loro impiego è stato associato alla comparsa delle coliti da *C. difficile*, una delle complicanze più temibili della terapia antibiotica dato che fino al 16% di queste coliti nei pazienti chirurgici sono conseguenza diretta della profilassi antibiotica. È particolarmente importante sottolineare in questo contesto che, al contrario, quando la profilassi viene somministrata in maniera razionale l'incidenza di coliti da *C. difficile* tende a essere molto bassa.

Inoltre, sono sempre maggiori le segnalazioni riguardanti la possibilità di selezione di ceppi di microrganismi antibiotico-resistenti (in particolare MRSA – *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) a seguito dell'utilizzo di cefalosporine a spettro più ampio.

In definitiva le cefalosporine di prima o seconda generazione rappresentano i farmaci più studiati e raccomandati, mentre i glicopeptidi sono

stati utilizzati e indagati in particolare quali farmaci alternativi in caso di allergia o in contesti nei quali si ritenga necessario inserirli in profilassi per agire nei confronti di un ecosistema locale con un'elevata prevalenza di ceppi resistenti alle cefalosporine (MRSA, MRSE - Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* o MRSCN - Methicillin-resistant *Staphylococci*). Recentemente è stato condotto un notevole studio di analisi costo-efficacia riguardante lo "switch" nella profilassi di routine in chirurgia: da betalattamine ad azione antistafilococcica a glicopeptidi. Questa revisione sistematica della letteratura ha concluso che non vi sono evidenze sufficienti a stabilire se vi sia una soglia di prevalenza di MRSA oltre la quale la profilassi routinaria con glicopeptidi potrebbe essere clinicamente ed economicamente efficace.

Anche le linee guida redatte da *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, *Hospital Infection Society* e *Infection Control Nurses Association* raccomandano di limitare l'uso dei glicopeptidi solo a singoli pazienti con una storia di colonizzazione/infezione da MRSA non eradicata o provenienti da realtà dove le infezioni da MRSA sono frequenti. Viene anche in questo caso ribadito che non è mai stato concordato un valore soglia per considerare frequente un'infezione da MRSA e che è importante conoscere i dati epidemiologici locali per decidere la strategia di profilassi più adeguata.

Si deduce che a scopo profilattico potranno essere utilizzati determinati antibiotici di provata efficacia per tale uso, i quali vengono impiegati in terapia solo per il trattamento delle infezioni da patogeni che non presentano particolari fenomeni di resistenza.

La scelta del farmaco dovrà cadere su quelli con il miglior rapporto rischio/beneficio. A parità di efficacia dovrà infatti essere scelto il farmaco con la minore probabilità di provocare una patologia d'organo o di interagire con gli altri farmaci somministrati al paziente, in particolare con quelli utilizzati per l'anestesia.

Inoltre è necessario anche considerare l'aspetto economico: a parità di efficacia e di impatto ambientale va privilegiato il farmaco con minor prezzo di acquisto e minori costi di preparazione e somministrazione.

La scelta dell'antibiotico dovrebbe essere effettuata sulla base dei patogeni attesi in quella particolare disciplina, tenendo anche in considerazione le caratteristiche dell'ecosistema locale in termini di resistenza agli antibiotici.

## 9.2 DOSE, MODI E TEMPI DI SOMMINISTRAZIONE

Il razionale della profilassi antibiotica è che il farmaco raggiunga la sede chirurgica in concentrazioni superiori a quelle minime inibenti (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) per i patogeni bersaglio, al momento dell'intervento chirurgico. Il dosaggio dell'antibiotico scelto, qualunque esso sia, va adattato alle sue caratteristiche farmacocinetiche in maniera tale da garantire il mantenimento di livelli sierici e tissutali, utili a inibire la contaminazione microbica per tutta la durata dell'intervento chirurgico.

### Profilassi preoperatoria

Il metodo più affidabile per garantire una concentrazione efficace del farmaco nel siero e nei tessuti sede dell'intervento è la somministrazione *per via endovenosa* (in modo da ottenere concentrazioni adeguate in circolo, indipendentemente da variabili legate all'assorbimento) *entro i 30-60 minuti che precedono l'incisione cutanea* e almeno 5-10 minuti prima di gonfiare un'eventuale fascia ischemica, con modeste differenze tra molecole diverse in relazione alla farmacocinetica. È infatti dimostrato che più ci si allontana dal momento ottimale della somministrazione, maggiore è la percentuale d'infezione negli interventi chirurgici.

**Più la somministrazione dell'antibiotico è lontana dal momento dell'incisione, maggiore è la probabilità d'infezione.**

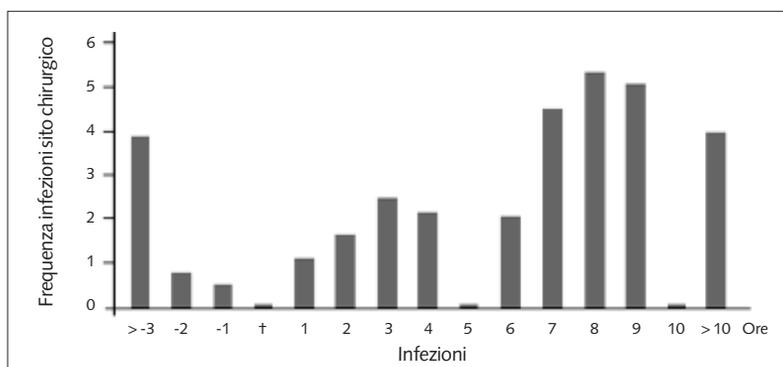


Figura 1. Correlazione tra tempo di somministrazione e probabilità d'infezione.

La somministrazione per via endovenosa e all'interno della sala operatoria è quindi il solo metodo supportato da un sostanziale insieme di prove di efficacia.

### **Profilassi intraoperatoria**

Molti dei farmaci usati in profilassi hanno emivite relativamente brevi (1-2 ore calcolate in studi su volontari sani), in queste situazioni è pertanto logico somministrare un'ulteriore dose di antibiotico se l'intervento dovesse durare più di 3-4 ore o comunque una volta trascorso un tempo pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato.

Infatti, questa eventuale dose intraoperatoria è prevista solo per le cefalosporine e non per gli aminoglicosidi proprio a causa della lunga emivita di questi ultimi.

*Tabella 1. Dose intraoperatoria aggiuntiva (Redosing).*

<b>Farmaco</b>	<b>Emivita (ore)</b>	<b>Intervallo dosi intraoperatorie (ore)</b>
Cefazolina	1,9	4
Cefuroxime	1,8	4
Cefamandolo	1	1-2
Clindamicina	2,4	5-6
Vancomicina	4-9	-
Teicoplanina	48-72	-

Viene consigliato un "redosing" anche quando durante l'intervento si verifica una considerevole perdita di sangue (superiore ai 1500 ml o se è stata eseguita un'emodiluizione oltre i 15 ml/kg), naturalmente dopo aver provveduto al riequilibrio delle condizioni circolatorie.

### **Profilassi postoperatoria**

Non esistono prove a supporto di una maggiore efficacia della profilassi prolungata, infatti nella maggioranza dei casi è sufficiente la monosomministrazione preintervento e l'eventuale redosing. Dunque, l'esten-

sione alle prime 24 ore del postoperatorio può essere giustificata solo in situazioni cliniche definite, quando l'indice di rischio di infezioni è alto. In questo caso, le dosi e i tempi andranno stabiliti sulla base della farmacocinetica del farmaco scelto.

Se si utilizzano cefalosporine (a emivita relativamente breve) la somministrazione nelle 24 ore dopo l'intervento avverrà ogni 6-8 ore.

Nel caso di profilassi con glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina), grazie alla lunga emivita, non è raccomandata la dose nelle 24 ore postintervento.

Tabella 2. Protocollo di profilassi antibiotico a breve termine (24 ore).

Farmaco	Dose preoperatoria	Dosi successive (2-3 dosi)
Cefazolina	1.2 g	1 g ogni 8 ore
Cefamandolo	2 g	1-2 g ogni 2 ore
Cefuroxime	2 g	1 g ogni 6 ore
Vancomicina	1 g	-
Teicoplanina	400-800 mg	-

La scelta di continuare la profilassi addirittura oltre le prime 24 ore del postoperatorio non è giustificata e dunque qualsiasi decisione di questo tipo dovrebbe essere motivata in cartella clinica.

La *Revisione sistematica di Glenny 60* che prendeva in esame tutti gli studi clinici randomizzati pubblicati tra il 1966 e il 1998, concludeva che "non vi è alcuna evidenza che: prolungare la terapia antibiotica oltre le 24 ore postoperatorie riduca la percentuale di infezioni".

Diverse altre successive linee guida e direttive basate sulla raccolta di simili evidenze hanno confermato l'indicazione a eseguire una profilassi a breve termine, con dose singola o con un massimo di tre dosi postoperatorie, e comunque limitata alla prima giornata postoperatoria (solo per cefalosporine e non aminoglicosidi).

In definitiva un prolungamento della profilassi antibiotica oltre le 24 ore postintervento è inutile in quanto:

- Inefficace nella prevenzione delle infezioni;
- Tende ad aumentare i costi;
- Espone il paziente al rischio di sviluppare la colite da *C. difficile*;

- E inoltre, in una visione più ampia, presenta un effetto negativo sulla flora batterica del singolo paziente e del reparto, in quanto favorisce la selezione di microrganismi patogeni resistenti alla terapia antibiotica.

Nel 2004 una metanalisi riguardante la chirurgia per fratture di collo e femore (periodo di ricerca 1966-2000) concludeva che: l'efficacia della profilassi antibiotica nei confronti della riduzione dell'incidenza d'infezione, sembrava essere uguale in caso di dose singola preoperatoria o di dosi multiple.

Analogamente, altre metanalisi hanno espressamente sottolineato che l'impiego di dosi multiple postoperatorie non forniscano reali vantaggi nei confronti del rischio d'infezione.

Ovviamente la dose singola si è dimostrata anche vantaggiosa in termini di costo-efficacia.

Quanto descritto evidenzia l'importanza dell'argomento nella pratica clinica e suggerisce ovviamente di rivolgere particolare attenzione a questi importati aspetti.

### 9.3 CONCLUSIONI

La corretta gestione dell'antibiotico profilassi comporterebbe l'aumento dell'appropriatezza prescrittiva, minimizzando l'eventuale uso improprio di antimicrobici in modo da ottenere nell'immediato il miglioramento dell'assistenza farmaceutica fornita al paziente e, non di minore importanza, la riduzione dei consumi di questi farmaci e quindi del capitolo di spesa relativo. Dunque, vantaggi sia in termini di qualità della prestazione medico-assistenziale, che in termini economici dovuti ai minori consumi e alla riduzione delle eventuali complicanze derivanti da terapie inappropriate.

Ulteriori risultati positivi connessi ai precedenti sono: la riduzione delle resistenze antimicrobiche e l'abbattimento delle infezioni al sito chirurgico, ottenendo a lungo termine un controllo sull'insorgenza di ceppi multiresistenti e il corrispondente calo di tutti i costi diretti e indiretti (altri antibiotici per i MDR e XDR, estremamente resistenti), ulteriori indagini cliniche, aumento dei tempi di degenza, ecc). D'altra parte è dimostrato che la diffusione e la trasmissione della resistenza batterica sono fortemente associate all'uso e all'abuso della terapia e della profilassi antibiotica.

Sarebbe ideale stilare delle linee guida interne di reparto specifiche sulla profilassi di una determinata branca chirurgica, e nel periodo successivo continuare a monitorare nel tempo l'appropriatezza prescrittiva, i consumi, la reale applicazione delle linee guida stilate. Un utile supporto per valutare l'impatto dell'applicazione delle stesse linee guida sulla flora microbica del reparto, potrà essere dato dall'avvio di Sistemi di sorveglianza (Studi semestrali di prevalenza delle infezioni ospedaliere; Sistema di sorveglianza attiva attraverso i referenti di reparto; Specifici studi di incidenza di infezioni per distretti o siti). Inoltre, sono auspicabili procedure periodiche di audit che consentano, sulla base anche delle esigenze e dei rilievi effettuati da tutto il personale sanitario coinvolto nell'applicazione dei protocolli, di rivalutare nel tempo le eventuali problematiche connesse alla sua applicazione. Sulla base di questi riscontri sarà possibile, se necessario, valutare modifiche alle raccomandazioni precedentemente impostate.

## BIBLIOGRAFIA

1. Carlsson AS, Lidgren L, Lindberg L. *Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements*. Acta Orthop Scand 1977; 48: 405-10.
2. Norden CW. *Antibiotic prophylaxis in orthopaedic surgery*. Rev Infect Dis 1991;13 (Suppl 10): 842-6.
3. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. *Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review*. J Bone Joint Surg Br 2008; 90:915-9.
4. Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, et al. *Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with Clostridium difficile-associated diarrhea*. Am Surg 1999; 65: 507-11.
5. Jenkins PJ, Teoh K, Simpson PM, et al. *Breusch Clostridium difficile in patients undergoing primary hip and knee replacement*. J Bone Joint Surg Br 2010; 92: 994-8.
6. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, et al. *Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip*. J Bone Joint Surg Br 2005; 87: 844-50.
7. Köck R, Becker K, Cookson B, et al. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe*. Euro Surveill 2010; 15:pii=19688. Available online: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688>> ultimo accesso: 31-1-2011.
8. Meehan J, Jamali AA, Nguyen H. *Prophylactic antibiotics in hip and knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2009; 91: 2480-90.
9. Cranny G, Elliott R, Weatherly H, et al. *A systematic review and economic model of switching from non-glycopeptide to glycopeptide antibiotic prophylaxis for surgery*. Health Technol Assess 2008; 12: 1-147.
10. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al. *Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK*. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 589-608.
11. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. *The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection*. N Engl J Med 1992; 326: 281-6.
12. Van Kasteren ME, Manniën J, Ott A, et al. *Antibiotic prophylaxis and the risk of surgical site infections following total hip arthroplasty: timely administration is the most important factor*. Clin Infect Dis 2007; 44: 921-7.
13. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, et al. *Quality standard for antimicrobial*

- prophylaxis in surgical procedures: Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1994;18:422-7.
14. SNLG 17 Antibiotico *profi lassi perioperatoria nell'adulto* (<[http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG\\_AntibioticoP\\_Unico\\_2008.pdf](http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_AntibioticoP_Unico_2008.pdf)>) ultimo accesso: 31-1-2011.
  15. Southwell-Keely JP, Russo RR, March L, et al. *Antibiotic prophylaxis in hip fracture surgery: a metaanalysis*. Clin Orthop Relat Res 2004; 419: 179-84.
  16. Slobogean JP, O'Brien PJ, Brauer CA. *Singledose versus multiple-dose antibiotic prophylaxis for the surgical treatment of closed fractures - A cost-effectiveness analysis*. Acta Orthopaedica 2010; 81: 256-62.

# 10. La terapia empirica e mirata delle principali sindromi infettive

Marco Bellizzi

## 10.1 LA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

**S**i definisce terapia antibiotica empirica quel trattamento impostato ancor prima di conoscere in maniera certa il/gli agente/i eziologico/i da trattare. Nella fattispecie, uno dei compiti più difficili e impegnativi che si presentano quotidianamente al clinico riguarda la scelta dell'antibiotico da impiegare per trattare una presunta patologia a eziologia infettiva.

È necessario, dunque, formulare una precisa ipotesi diagnostica che riguardi l'eventuale *natura batterica* dell'infezione in corso.

Una volta diagnosticata un'infezione batterica secondo criteri anamnestici, epidemiologici e clinici, si può optare per l'inizio di una terapia 'empirica' (in quanto priva di conferma laboratoristica dell'agente eziologico) 'ragionata' (subordinata a un ragionamento logico in base ai criteri sopracitati).

A questo punto, la scelta dell'antibiotico 'empirico' più appropriato è esclusiva del medico che segue il caso clinico, e dovrà esser effettuata considerando fattori come:

- Il distretto anatomico potenzialmente interessato;
- L'epidemiologia locale (conoscenza dei microrganismi);
- Le comorbilità del paziente (patologia concomitanti, fattori anamnestici).

### *Note Generali*

*Prima scelta/alternativa:* le scelte proposte non differiscono per efficacia terapeutica che va considerata equivalente in termini di risposta clinica. La scelta dovrà basarsi sulla storia farmacologica del paziente (allergie e/o intolleranze note).

*Fattori di rischio per Enterobatteri multiresistenti:* recente terapia antibiotica con cefalosporine e/o fluorochinoloni, prolungata ospedalizzazione, età > 60 anni, provenienza da residenze sanitarie assistite (RSA), porta-

tori di catetere urinario a permanenza, e patologie croniche concomitanti (ad es, diabete mellito, insufficienza renale, neoplasia in chemioterapia).

Una modifica del trattamento antibiotico, entro le prime 72 ore dall'inizio va considerata solo in caso di peggioramento clinico o sulla base di precisi dati microbiologici.

Una volta individuato con metodi microbiologici affidabili l'agente eziologico, il trattamento antibiotico va mirato a tale patogeno.

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

- Sede d'infezione;
- Caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche del farmaco da utilizzare;
- Tollerabilità ed effetti collaterali;
- Rapporto costo-beneficio.

La terapia antibiotica condotta secondo questi criteri potrà non essere valida ed efficace in tutti i casi, ma almeno sarà sufficientemente fondata su basi razionali e non aleatorie e, soprattutto, eviterà l'impiego indiscriminato di molti farmaci antibatterici che porta ad aumento delle resistenze batteriche.

## Le polmoniti

La polmonite è una malattia infiammatoria che colpisce i polmoni, causata solitamente da una infezione dovuta a batteri, virus o funghi. Essa è la prima causa di mortalità tra le patologie infettive.

Le categorie di persone più a rischio risultano esser gli adulti con un'età superiore ai 65 anni e i bambini sotto i 5 anni di età. L'Organizzazione mondiale della sanità stima che ogni anno muoiano di polmonite 1,2 milioni di bambini con meno di cinque anni (il 18% di tutti i decessi in questa fascia di età): più di AIDS, malaria e tubercolosi insieme.

Altre categorie a rischio sono rappresentate dalle persone immunocompromesse (HIV/AIDS) o diabetiche, in aggiunta alle persone fumatrici o affette da asma per le quali il rischio di contrarre una polmonite risulta esser più elevato.

Nella pratica clinica sono disponibili diverse tipologie di antibiotici utili

per curare le polmoniti batteriche, le quali possono essere classificate sia da un punto di vista clinico, sia da un punto di vista radiologico che da un punto di vista eziologico. Ai fini di un approccio terapeutico la classificazione clinica è sicuramente la più utile e permette, su base epidemiologica, di dividere le polmoniti in 4 grandi gruppi:

- **CAP** (Community Acquired Pneumonia): polmonite acquisita in ambito extraospedaliero (domiciliare);
- **HAP** (Hospital Acquired Pneumonia): polmonite ospedaliera (acquisita dopo almeno 48 ore di ricovero);
- **HCAP** (Health Care Associated Pneumonia): polmonite associata a procedure assistenziali cioè insorta in persone residenti in case di cura o strutture di lungodegenza (ad es. RSA), sottoposte a terapia antibiotica o chemioterapia nel mese precedente, trattate per piaghe o ferite chirurgiche nel mese precedente, emodializzate, ricoverate per almeno 2 giorni negli ultimi tre mesi;
- **VAP** (Ventilator Associated Pneumonia): polmonite associata alla ventilazione meccanica (difatti un sottotipo di HAP) insorta tra le 48 e le 96 ore dall'inizio della ventilazione (a insorgenza precoce) o dopo le 96 ore (a insorgenza tardiva).

Altre due tipologie di patologie polmonari sono la polmonite *ab-ingestis* (o da aspirazione), causata dall'aspirazione di materiale contenuto nel tubo digerente (polmonite chimica oltre che batterica), e l'ascesso polmonare, spesso causato dall'aspirazione di anaerobi del cavo orale o conseguente a un fallimento terapeutico.

La diagnosi di polmonite può essere effettuata tramite esame radiologico, esami biochimici di routine (PCR, conta leucocitaria), utilizzo della pro-calcitonina (PCT).

L'individuazione dell'agente eziologico della polmonite, ove possibile, si effettua attraverso:

- ricerca dell'antigene urinario di pneumococco e *Legionella pneumophila* tipo 1;
- coltura dell'escreato;
- emocolture (positività del 30-50% in caso di polmonite grave);
- coltura del tracheoaspirato o prelievi mirati (bronco lavaggio alveolare) e, in casi specifici, biopsia polmonare.

La diagnostica eziologica è fondamentale per impostare una terapia antibiotica mirata, tuttavia la classificazione clinica ci permette un approccio empirico iniziale utile per istituire una terapia adeguata precoce.

Tabella 1. Terapia empirica delle polmoniti CAP.

CAP	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
<b>Gravità lieve-moderata (Ospedalizzata non UTI)</b>	<b>Fluorochinolone</b> specifico (es. Levofloxacin 750 mg/24h)	<b>β-lattamico</b> (es. Ampicillina/Sulbactam 3 g/8h) + Macrolide (es. Azitromicina 500 mg/24h)
<b>Gravità severa (Ospedalizzata in UTI)</b>	Ceftriaxone 2 g/24h + Levofloxacin 750 mg/24h (oppure Azitromicina)	Aztreonam 1-2g/6-8h (in base alla gravità dell'infezione) + Levofloxacin 750 mg/24h
<b>Se fattori di rischio per Stafilococco aureo</b> Dializzati, tossicodipendenti per via venosa, recente influenza, recente trattamento con fluorochinoloni, presenza di lesioni cavitare in assenza di fattori di rischio per tubercolosi o polmonite da aspirazione.	<b>Sostituire Ceftriaxone</b> con Linezolid 600 mg/12h o Vancomicina 1g (prima dose) 500 mg/6h	
<b>Se fattori di rischio per Pseudomonas aeruginosa</b> Pazienti con bronchiectasie, fibrosi cistica o alterazioni strutturali del polmone, pazienti con severa bronchite cronica ostruttiva, insufficienza respiratoria, con frequenti riacutizzazioni, in trattamento steroideo cronico, colonizzazione da <i>P. aeruginosa</i> . Un approccio diagnostico sistematico con procedure invasive (broncoscopia + BAL + eventuali biopsie) e tecniche di imaging (TAC) è in grado di ottenere una diagnosi eziologica in circa il 70% dei casi.	<b>Sostituire Ceftriaxone</b> con Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/6h o Meropenem 1g/8	

Legenda: CAP = Community Acquired Pneumonia; UTI = Unità di Terapia Intensiva. La durata della terapia dovrebbe attestarsi tra i 7 e i 10 giorni nei casi non complicati.

Tabella 2. Terapia empirica delle polmoniti HAP/HCAP.

HAP/HCAP	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Di gravità lieve (no fattori di rischio per MRSA)	<b>Uno a scelta tra i seguenti:</b> - Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/6h - Levofloxacin 750 mg/24h - Cefepime 2g /8h - Imipenem 500mg/6h o Meropenem 1g/8h	Valutare diverse possibilità di associazione nella colonna sinistra.
Di gravità lieve moderata* (fattori di rischio per MRSA)	<b>Uno a scelta tra i seguenti:</b> - Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/6h - Levofloxacin 750 mg/24h - Cefepime 2g /8h - Imipenem 500mg/6h o Meropenem 1g/8h + Vancomicina 15 mg/kg/8-12h ev al fine di raggiungere livelli sierici di 15-20 µg/ml (singola dose da carico di 25-30 mg/kg per gravità moderata-elevata) oppure Linezolid 600mg/12h	Valutare diverse possibilità di associazione nella colonna sinistra.
Di elevate gravità	<b>Due a scelta tra i seguenti (evitare 2 β-lattamici):</b> - Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/6h - Levofloxacin 750 mg/24h - Cefepime 2g /8h - Imipenem 500mg/6h o Meropenem 1g/8h - Amikacina 15-20 mg/kg/die - Gentamicina 5-7 mg/kg/die - Aztreonam 2g/8h + Vancomicina 15 mg/kg/8-12h ev al fine di raggiungere livelli sierici di 15-20 µg/ml (singola dose da carico di 25-30 mg/kg per gravità moderata-elevata) oppure Linezolid 600mg/12h	Valutare diverse possibilità di associazione nella colonna sinistra.

Legenda: HAP = Hospital Acquired Pneumonia; HCAP = Health Care Associated Pneumonia.

Tabella 3. Terapia empirica delle polmoniti da aspirazione - ascesso polmonare.

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

Tabella 4. Terapia empirica delle polmoniti VAP.

A	B	C
<b>Antibiotici attivi verso Gram positivi MRSA</b>	<b>Antibiotici attivi verso Gram negativi con attività estesa a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: antibiotici <math>\beta</math>-lattamici</b>	<b>Antibiotici attivi verso Gram negativi con attività estesa a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: antibiotici non-<math>\beta</math>-lattamici</b>
<b>Vancomicina</b> 15 mg/kg/8-12h ev al fine di raggiungere livelli sierici di 15-20 $\mu$ g/ml (singola dose da carico di 25-30 mg/kg per gravità moderata-elevata) oppure Linezolid 600mg/12h	<b>Piperacillina/Tazobactam</b> 4,5 g/6h oppure Cefalosporine (Cefepime 2 g/8h o Ceftazidime 2g/8h) oppure Carbapenemi (Imipenem 500mg/6h o Meropenem 1g/8h) oppure Monobattami (Aztreonam 2g/8h)	<b>Fluorochinoloni</b> (Levofloxacina 750 mg/24h o Ciprofloxacina 400mg/8h) oppure Aminoglicosidi (Amikacina 15-20mg/Kg/die o Gentamicina 5-7 mg/Kg/die) oppure *Polimixine (Colistina 5mg/kg ev come loading dose, seguita da 1,5 x CcCl + 30/die, diviso in due somministrazioni)

N.B. Associare un antibiotico della colonna A con un antibiotico della colonna B e uno della colonna C (triplice associazione).

Le dosi suggerite devono essere modificate in caso di insufficienza renale o epatica.

\* Le Polimixine dovrebbero essere utilizzate solo in reparti con (dove si è constatata) alta prevalenza di batteri multiresistenti.

## Le infezioni intra-addominali extrabiliari

La peritonite è definita l'infezione della cavità addominale (infezione della sierosa peritoneale), nonostante esistano casi di infiammazione del peritoneo non di origine batterica come la peritonite biliare.

Le cause della peritonite sono da ricondurre a perforazione del tratto gastrointestinale con relativa disseminazione di liquidi biologici. Le feci, i succhi gastrici, la bile, il sangue (es. da trauma), determinano infezione per contaminazione o possono infettarsi nell'arco di 48 ore.

Altra tipologia di peritonite è, invece, quella spontanea, frequente in pazienti che presentano ascite secondaria a cirrosi epatica. La peritonite batterica spontanea si può complicare con la sepsi.

Gli agenti eziologici più comuni della peritonite sono gli Enterobatteri Gram-negativi e i germi anaerobi seguiti dagli Enterococchi (Gram-positivi).

Le infezioni delle vie biliari propriamente dette si dividono in due principali categorie: la colangite e la colecistite. Nel primo caso l'infezione coinvolge le vie biliari, per via ascendente a partire dal duodeno. Nel secondo caso, invece, l'infezione coinvolge la cistifellea, e spesso questa condizione è associata a calcolosi.

I germi responsabili sono, per la maggior parte dei casi, enterobatteri Gram-negativi, seguiti da Enterococchi.

Anche nel caso delle infezioni addominali delle vie biliari o extrabiliari si può approcciare il paziente in modo empirico sulla base dei dati epidemiologici prima del dato di laboratorio

Tabella 5. Terapia empirica delle infezioni addominali extrabiliari.

Infezioni addominali extrabiliari <sup>1</sup>	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Di origine comunitaria di gravità lieve-moderata	<b>Piperacillina/Tazobactam</b> 4,5 g/8h	<b>Ciprofloxacina</b> 400 mg/12h + Metronidazolo 500 mg/6h
Di origine comunitaria di elevata gravità	<b>Meropenem 1g/8h</b> + Amikacina 1g/24h	<b>Ciprofloxacina</b> 400 mg/12h + Metronidazolo 500 mg/6h + Amikacina 1g/24h
Postchirurgica di gravità lieve-moderata	<b>Piperacillina/Tazobactam</b> 4,5 g/8h + Amikacina 1g/24h ± Teicoplanina 800 mg/12h (prime 3 dosi) 400 g/24h <sup>2</sup>	<b>Tigeciclina 100 mg</b> (prima dose) 50 mg/12h + Amikacina 1g/24h
Postchirurgica di elevate gravità	<b>Meropenem 1g/8h</b> + Amikacina 1g/24h + Teicoplanina 800 mg/12h (prime 3 dosi) 400 mg/24h ± Echinocandina [es. Caspofungin 70 mg (prima dose) 50 mg/24h <sup>3</sup> ]	<b>Tigeciclina 100 mg</b> (prima dose) 50 mg/12h + Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/6h + Amikacina 1g/24h ± Echinocandina (es. Anidulafungin 200 mg come loading dose, poi prima dose) 100 mg/24h

<sup>1</sup> Se evidenza di raccolte ascessuali primo provvedimento: drenaggio delle raccolte ascessuali.

<sup>2</sup> Aggiungere Teicoplanina (dose carico 800 mg ev/12 h x 3 somministrazioni poi 400 mg ev/24 h) in pazienti noti colonizzati da MRSA o precedentemente trattati con antibiotici o con infezione da Stafilococco o Enterococco documentata. Mantenere livelli ematici di valle > 20 mg/L.

<sup>3</sup> Terapia antifungina: raccomandata solo in presenza di Candida nelle colture intraddominali e nel paziente critico, emodinamicamente instabile.

Tabella 6. Terapia empirica delle infezioni delle vie biliari.

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

## Infezione da *Clostridium difficile* (CDI)

Il trattamento con antibiotici a largo spettro d'azione è in grado di modificare la flora batterica intestinale, creando condizioni che predispongono per la sovrainfezione da parte di microrganismi come il *Clostridium difficile*, il quale causa principalmente una colite con diarrea.

Sebbene alcuni casi sporadici siano probabilmente secondari a una crescita eccessiva di microrganismi endogeni, la trasmissione orizzontale dell'infezione può verificarsi negli ospedali e nelle case di cura, creando le condizioni per l'insorgenza di pericolose epidemie.

L'aumento drammatico delle infezioni da *Clostridium difficile* acquisite in ambiente sanitario nell'ultimo decennio e l'apparente insorgenza di ceppi altamente virulenti sono motivo di crescente preoccupazione.

La necessità di iniziare una terapia antimicrobica è strettamente legata alla diagnosi fatta tramite test microbiologici per accertare la presenza di *Clostridium difficile* tossigeno fatti su campioni di feci non formate (almeno 3 scariche in meno di 24 ore), e solo in rari casi in seguito ad analisi colonoscopica/istopatologica che confermi una diagnosi di colite pseudomembranosa.

È importante che i test eseguiti sulle feci risultino positivi per la presenza di ceppi di *C. difficile* produttori di enterotossina A/B per confermare la diagnosi.

N.B. Prima di iniziare il trattamento sarebbe opportuno interrompere altre eventuali terapie antibiotiche qualora le condizioni del paziente lo permettano.

La terapia orale dovrebbe essere preferita a quella parenterale (endovena) poiché non vi sono prove di efficacia che giustifichino l'utilizzo di Metronidazolo o Vancomicina per via endovasa.

Tabella 7. Terapia delle infezioni da *C. difficile*.

Gravità dell'infezione	Trattamento
Asintomatica	Non trattare
Moderata	Metronidazolo 500 mg PO q8h; nel caso di intolleranza verso la terapia orale, Metronidazolo 500mg ev q8h
Grave	Vancomicina sol. 125 mg PO q6h
Grave/Complicata	Valutazione chirurgica; Vancomicina sol. 125 mg PO q6h <i>in aggiunta a</i> Metronidazolo 500mg EV q8h In caso di intolleranza alla terapia orale od occlusione intestinale, Vancomicina 500mg in 500 ml di sol. fisiologica per via rettale (clistere) <i>in aggiunta a</i> Metronidazolo 500mg EV q8h

La durata della terapia varia dai 10 ai 14 giorni.

Ulteriori indicazioni verso l'utilizzo della Vancomicina:

- Nessun miglioramento clinico valutabile dopo 5 giorni di terapia con Metronidazolo.
- Paziente intolleranti al Metronidazolo.
- Pazienti con età superiore a 65 anni soggetti a infezione da *C. difficile*.

Circa il 25% dei pazienti è soggetto a recidive da *C. difficile*, ciò è dovuto al fallimento dell'eradicazione delle spore (60% dei casi) o all'acquisizione di nuovi ceppi virulenti.

Esistono dei ceppi di *Clostridium difficile* 'ipervirulenti' (e.g. ceppi B1/NAP1/027 e 078), ai quali si associano quadri clinici particolarmente gravi rispetto a quelli prodotti dai ceppi 'wild type'.

La potenza delle tossine presenti nel ceppo 027, per esempio, è di gran lunga maggiore rispetto al ceppo *naive* di 27 volte per la variante A e di 34 volte per la variante B. Il tasso di sporulazione dei ceppi ipervirulenti por-

terebbe a epidemie più gravi rispetto a quelle proprie dei ceppi wild-type. Fortunatamente, gran parte dei ceppi ipervirulenti risulta esser sensibile sia alla Vancomicina che al Metronidazolo, sebbene alcuni ribotipi (106 e 001) del *C. difficile* O27/BI/NAP1 abbiano mostrato minor suscettibilità verso il Metronidazolo.

### *Recidive*

Secondo le raccomandazioni della Società Europea di Microbiologia Clinica (ESCMID). Il primo episodio di recidiva andrebbe trattato con Vancomicina 125 mg x os x 4 volte/die x 10 giorni o con l'utilizzo di Fidaxomicina (200 mg x 2 volte/die x 10 giorni), un antibiotico ad ampio spettro recentemente approvato.

Il secondo episodio di recidiva, invece, dovrebbe esser trattato con Vancomicina a dosi scalari (*tapered regimen*), ovvero:

Vancomicina 125 mg x os x 4 volte/die x 10 giorni e, dunque, a seguire 125-500mg/giorno ogni 2-3 giorni per almeno 3 settimane o, in alternativa, Vancomicina 125 mg x os x 4 volte/die x 10 giorni seguita dalla riduzione progressiva delle dosi, fino ad arrivare a 125 mg/die, per almeno 3 settimane. Tali regimi hanno dimostrato una significativa riduzione del tasso di incidenza delle recidive.

In alternativa, la seconda recidiva può esser trattata con Fidaxomicina 200 mg x os 2 volte/die x 10 giorni.

Infine, per le recidive multiple, la raccomandazione con più forte evidenza è quella del trapianto fecale (FMT) associato alla terapia antibiotica orale.

Occorre ricordare che, in caso di infezione da *C. difficile*, è doveroso adottare delle misure di contenimento, al fine di evitare che l'infezione possa diffondersi e creare dei pericolosi cluster epidemici, vista la facilità di contaminazione ambientale propria di questa tipologia di microrganismi (sporigeni).

Nella fattispecie:

- I pazienti infetti dovrebbero essere spostati in una stanza di isolamento, con servizi dedicati;
- Dovrebbero esser seguite delle rigorose misure igieniche (lavaggio delle mani) da parte di medici, personale infermieristico e visitatori (familiari) in aggiunta a una periodica decontaminazione ambientale.

## Le infezioni delle vie urinarie

L'incidenza delle infezioni urinarie è maggiore nel genere femminile per alcune caratteristiche anatomiche quali la brevità dell'uretra che rende più facile la penetrazione di agenti patogeni dal colon al tratto urinario.

L'alta frequenza delle IVU (Infezione delle Vie Urinarie) implica spesso un consumo di antibiotici di molto superiore a quello relativo ad altre tipologie di infezioni ospedaliere e non.

I microorganismi coinvolti sono soprattutto Gram-negativi, appartenenti perlopiù alla famiglia delle Enterobatteriacee (*Escherichia coli* in circa l'85% delle infezioni domiciliari, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.* e *Serratia* in percentuali nettamente minori). Anche i Gram positivi, come l'*Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus saprophyticus*, possono provocare IVU.

Le infezioni delle vie urinarie complicate acquisite in ambito ospedaliero (CAI, Infezioni Correlate all'Assistenza), sono spesso sostenute da microrganismi resistenti agli antibiotici. La presenza concomitante di condizioni anatomiche o genetiche predisponenti a questa tipologia di infezioni e l'utilizzo di cateteri a permanenza nei pazienti ospedalizzati, aumentano inoltre la frequenza di recidive.

Un altro problema è rappresentato dalla batteriuria asintomatica (presenza di batteri a concentrazione significativa nelle urine in assenza di sintomatologia specifica), la quale si verifica prevalentemente nelle donne e varia in relazione a diversi fattori come l'età (> nelle donne in età avanzata), l'ospedalizzazione e le patologie concomitanti (diabete). Vi è inoltre da sottolineare che la presenza di uno stent ureterale o di un catetere vescicale a permanenza si associa a batteriuria nel 100% dei casi.

*N.B.* Le linee guida nazionali e internazionali indicano che il trattamento antibiotico della batteriuria asintomatica NON è indicato nella maggior parte dei casi, salvo nei casi in cui la batteriuria si presenti in donne in gravidanza (riduzione del rischio di pielonefrite dal 20-35% all'1-4% in seguito a terapia antibiotica) o in soggetti che devono esser sottoposti a interventi dell'apparato genitourinario.

Tabella 8. Terapia empirica delle infezioni delle vie urinarie.

Infezioni delle vie urinarie	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
<b>Batteriarria asintomatica</b>	<b>Trattare solo donne in gravidanza o pazienti candidati ad interventi sulle vie urinarie.</b>	
<b>Cistite acuta</b>	<p><b>Donne:</b> Trimetoprim/Sulfametoxazolo 160/800mg 1 cp per os 2v/die per 3 giorni (da evitare se ameno il 20% di <i>E. coli</i> locali è resistente) oppure Nitrofurantoiona 100 mg per os 2v/die per 5 giorni oppure Ciprofloxacina 250 mg per os per 2v/die per 3 giorni oppure Moxifloxacina 400mg per os singola dose per 3 giorni</p> <p><b>Uomini:</b> Trimetoprim/Sulfametoxazolo 160/800mg 1 cp per os 2v/die per 7-14 giorni</p>	<p><b>Donne:</b> Fosfomicina 3g per os singola dose</p> <p><b>Uomini:</b> Ciprofloxacina 500 mg per os per 2v/die per 7-14 giorni oppure Levofloxacina 500mg per os 1 volta/die per 7-14 giorni</p>
<b>Pielonefrite</b>	<p><b>Donne:</b> Ceftriaxone 1 g ev/die, da fluorochinolone a scelta x os o ev in base ai dati colturali</p> <p><b>Uomini:</b> Ciprofloxacina 400mg ev/12h oppure Levofloxacina 750mg ev/die x 7-14 giorni</p>	<p><b>Donne:</b> Meropenem 0,5-1g ev/8h</p> <p><b>Uomo:</b> Meropenem 0,5-1g ev/8h x 7-14 giorni</p>
<b>Infezione delle vie urinarie complicata*</b> (presenza di ostruzione, reflusso, catetere vescicale, iperazotemia, trapianto)	<b>Piperacillina/Tazobactam</b> 4,5 g/8h	<b>Meropenem</b> 1g/8h
<b>Ascesso perirenale secondario</b> a pielonefrite	<b>Piperacillina/Tazobactam</b> 4,5 g/8h	<b>Meropenem</b> 1g/8h

\* Aggiungere aminoglicoside (Gentamicina o Amikacina) in caso di sepsi grave.

## Le infezioni della cute e dei tessuti molli

Le infezioni della cute e dei tessuti molli possono essere classificate in:

- forme senza necrosi (dermo-ipodermi batteriche non necrotizzanti: erisipela e celluliti non complicate), che rispondono al solo trattamento antibiotico;
- forme con necrosi (celluliti e fasciti necrotizzanti) che richiedono sia trattamento antibiotico che chirurgico.

L'erisipela, patologia poco comune (2 casi per 1.000 persone/anno e la frequenza di ospedalizzazione aumenta nettamente nei pazienti di età maggiore di 60 anni), ha un'eziologia prettamente streptococcica (Streptococchi  $\beta$ -emolitici dei gruppi A, C o G; più raramente Streptococchi di gruppo B o *Staphylococcus aureus*), e generalmente viene trattata con  $\beta$ -lattamine.

La cellulite non complicata, rispetto all'erisipela, interessa anche il tessuto sottocutaneo ed è causata prevalentemente dallo Streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A e meno frequentemente da Stafilococchi, compresi ceppi meticillino resistenti (MRSA). In tali casi, il trattamento antibiotico consiste generalmente nell'utilizzo di penicilline associate a un inibitore delle  $\beta$ -lattamasi.

La fascite necrotizzante (FN), invece, appare inizialmente simile alla cellulite e può evolvere in shock tossico accompagnato da necrosi di vaste aree cutanee ed edema intenso; esistono due forme cliniche rilevanti:

- la FN di tipo I, polimicrobica, causata da flora mista aerobia/anaerobia che insorge spesso dopo procedure chirurgiche in pazienti diabetici/vasculopatici;
- la FN di tipo II, monomicrobica, causata principalmente da *Streptococcus pyogenes* (Streptococco invasivo di gruppo A) che interessa tutte le età e può colpire soggetti senza altre comorbidità. Altri possibili patogeni, di più raro riscontro sono *S. aureus* (compreso MRSA), *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* e Streptococchi anaerobi (Peptostreptococchi).

Tale tipologia di patologia, in entrambe le sue forme, necessita di toilette chirurgica del focolaio infettivo, seguita da un'adeguata terapia antibiotica.

Ad oggi, la terapia d'elezione consiste nella somministrazione di Clindamicina in associazione a Penicillina G; in particolar modo, la Clindamicina, attraverso il suo meccanismo d'azione inibirebbe la produzione di tossine streptococciche e stafilococciche, prevenendo così la sindrome da shock tossico.

Tabella 8. Terapia empirica delle infezioni della cute e dei tessuti molli.

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

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

\*\* Se disponibile sostituire con Penicillina G 24 mu/24h (in infusione continua)

Le forme polimicrobiche come la gangrena di Fournier necessitano di trattamento a spettro più esteso, in particolar modo verso Gram-negativi e anaerobi appartenenti alla flora batterica intestinale (*Bacteroides* e *Clostridium spp.*).

Altre rilevante tipologia di infezione della cute è rappresentata dalla gangrena gassosa, causata da germi anaerobi del genere *Clostridium* (*C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*), in seguito a traumi importanti che implicano l'interruzione del flusso sanguigno nella zona coinvolta.

La gangrena gassosa può coinvolgere inoltre la parete intestinale o addominale a causa di diverticolosi (colon) o adenocarcinomi.

Anche in tali casi, l'intervento di toilette chirurgica dell'area interessata deve affiancare la terapia antibiotica perlopiù basata sulla suddetta associazione (Clindamicina + Penicillina G ad alte dosi).

## **Infezioni batteriche a carico del sistema nervoso centrale**

Le Infezioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC) si dividono in due principali tipologie: quelle di origine primitiva e quelle di origine secondaria a traumi o interventi chirurgici (infezioni delle meningi, del tessuto cerebrale e ascessi).

Le meningiti, nella fattispecie, nonostante presentino un'elevata mortalità sono da considerare degli eventi rari (incidenza: 1-3 casi ogni 100.000 abitanti nei Paesi occidentali) che interessano perlopiù soggetti giovani e persone con un'età maggiore di 60 anni.

I microrganismi più frequentemente coinvolti nelle meningiti comunitarie sono meningococchi, pneumococchi e *Haemophilus influenzae*.

Generalmente, le infezioni meningee avvengono per via ematogena, con partenza dalle prime vie aeree, o a causa della diffusione dei microrganismi in distretti contigui, come nel caso di otiti da Pneumococco che evolvono in meningiti conclamate.

La *Listeria monocytogenes* agente eziologico più raro di meningiti, meningoencefaliti o ascessi colpisce più frequentemente i neonati, adulti di età superiore ai 50 anni, immunodepressi e alcolisti.

La mortalità delle meningiti batteriche rimane complessivamente elevata e circa intorno al 20%, tuttavia ampie variazioni dei tassi mortalità

sono possibili in relazione all'agente eziologico, più alta nel caso di infezioni da Pneumococco, più bassa per Meningococchi o *Haemophilus influenzae*, e alle condizioni dell'ospite.

Il fattore limitante il trattamento di tali tipologie di infezioni è rappresentato dalla presenza della Barriera Emato-Encefalica (BEE). La BEE aumenta la sua permeabilità agli antibiotici solo a meningi infiammate. Ciò implica, nelle gran parte dei casi, l'utilizzo di terapie a *dosi consistenti*, che permettono di raggiungere concentrazioni liquorali terapeuticamente efficaci.

Tabella 9. Rapporto (%) liquor/sangue.

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

Tabella 10. Terapia antibiotica empirica delle infezioni a carico del SNC.

Meningiti	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
<b>Meningite Batterica</b> * ESCMID	<b>Cefotaxime 75 mg/kg/6-8h</b> oppure Ceftriaxone 2 g/12h + <b>Vancomicina</b> 10-20 mg/kg/8h ± Desametasone 0,15 mg/g/6h per 2-4 giorni*	<b>Vancomicina 500 mg/6h</b> + Meropenem 2 g/8h ± Desametasone 0,15 mg/kg/6h per 2-4 giorni*
<b>Meningite batterica</b> Post-traumatica/ Postchirurgica *Sanford	<b>Vancomicina</b> 15 mg/kg/8-12h ev al fine di raggiungere livelli sierici di 15-20 µg/ml (singola dose da carico di 25-30 mg/kg per gravità moderata-elevata) + <b>Cefepime</b> 2g/8h oppure Ceftazidime 2g/8h	<b>Vancomicina</b> 15 mg/kg/8-12h ev al fine di raggiungere livelli sierici di 15-20 µg/ml (singola dose da carico di 25-30 mg/kg per gravità moderata-elevata) + Meropenem 2g/8h
<b>Meningite/Ventricolite secondaria</b> a infezione dello shunt ventricolo peritoneale (o atriale) *Sanford	<b>Vancomicina</b> 15 mg/kg/8-12h ev al fine di raggiungere livelli sierici di 15-20 µg/ml (singola dose da carico di 25-30 mg/kg per gravità moderata-elevata) + Cefepime 2g/8h oppure Ceftazidime 2g/8h	<b>Vancomicina</b> 15 mg/kg/8-12h ev al fine di raggiungere livelli sierici di 15-20 µg/ml (singola dose da carico di 25-30 mg/kg per gravità moderata-elevata) + Meropenem 2g/8h
Ascesso cerebrale primitivo *Sanford	<b>Ceftriaxone 2 g/12h</b> + Metronidazolo 7.5 mg/kg/6h	<b>Penicillina G 3-4 MU/ 3-4h+</b> Metronidazolo 7.5 mg/kg/6h
<b>Ascesso cerebrale</b> Post-traumatico/ Post-chirurgico *Sanford	<b>Per MSSA:</b> Oxacillina 2g/4h + Ceftriaxone 2g/12h oppure Cefotaxime 2g/4-6h	<b>Per MRSA:</b> Vancomicina 15 mg/kg/8-12h ev al fine di raggiungere livelli sierici di 15-20 µg/ml (singola dose da carico di 25-30 mg/kg per gravità moderata-elevata) + Ceftriaxone 2g/12h oppure Cefotaxime 2g/4-6h

\* Utilizzo facoltativo in quanto dimostrato efficace per la meningite pneumococcica in alcuni studi:

- Greenwood, BM. *Corticosteroids for acute bacterial meningitis*. NEJM, 2007; 357 (24). pp. 2507-2509. ISSN 0028-4793
- Van de Beek D et al. *Steroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review*. Lancet Infect Dis. 2004 Mar; 4 (3): 139-43.
- MSSA (Staphylococcus aureus meticillino sensibile).
- MRSA (Staphylococcus aureus meticillino resistente).

## Sepsi e shock settico

La sepsi è una risposta sistemica deleteria dell'ospite a un'infezione che conduce a una disfunzione d'organo secondaria all'infezione fino allo shock sistemico.

La sepsi rappresenta una condizione clinica frequente, di difficile gestione, associata a una mortalità molto elevata quando si accompagna a insufficienza d'organo (sepsi, 20-25%) o a uno stato di shock (shock settico, 40-70%). La sepsi e lo shock settico rappresentano un'emergenza medica. L'incidenza è a tutt'oggi in continuo aumento, parallelamente all'età media della popolazione, alla cronicizzazione di molte malattie con conseguente immunodepressione e alla maggiore invasività delle procedure diagnostiche e terapeutiche.

Recentemente i criteri diagnostici di sepsi sono stati ridefiniti: è stata sostanzialmente cancellata la vecchia definizione in base a cui sepsi era la somma di due condizioni (sospetta infezione più criteri di SIRS, la cosiddetta sindrome da risposta infiammatoria sistemica); inoltre, è stata cancellata anche l'espressione "sepsi severa".

Rimangono due definizioni principali: la sepsi propriamente detta, e lo shock settico (quest'ultimo come preludio alla disfunzione multiorgano e definito dalla presenza di sepsi più iperlattacidemia e ipotensione nonostante adeguata infusione di liquidi).

Secondo la nuova definizione, lo stato di infiammazione sistemica aspecifica (SIRS) non è condizione sufficiente per definire un quadro di sepsi, al contrario dell'insufficienza d'organo, processo di risposta anormale dell'ospite verso l'infezione stessa che danneggia uno o più organi mettendo in pericolo di vita il paziente.

Per la definizione si tiene in considerazione il *SOFA score* (*Sequential Organ Failure Assessment score*), solitamente utilizzato per monitorare le condizioni di un paziente ricoverato in un reparto di terapia intensiva. Il SOFA è un sistema a punteggio per determinare l'entità della funzione d'organo di un paziente: il punteggio finale si basa sulla valutazione di sei diverse categorie cliniche (sistema respiratorio, cardiovascolare, neurologico, coagulazione, funzione renale ed epatica).

La disfunzione d'organo è rappresentata da un incremento del *SOFA score* rispetto al valore di *baseline*  $\geq 2$ . Nell'aggiornamento del consensus sulle definizioni di sepsi, è contenuto anche un *quick-SOFA* (o

qSOFA), uno strumento pensato per l'identificazione rapida dei pazienti con sospetta infezione a rischio di evoluzione negativa (decesso o ricovero prolungato in rianimazione).

Il qSOFA è "positivo" se almeno due dei seguenti criteri sono soddisfatti:

- Frequenza respiratoria  $\geq 22$  atti/min;
- Alterazione dello stato di coscienza;
- Pressione arteriosa sistolica  $\leq 100$  mmHg.

### *Definizioni*

*Sepsi*: una disfunzione d'organo potenzialmente fatale, causata da una sregolata risposta dell'ospite a un'infezione.

*Shock Settico*: sottotipo di sepsi in cui le alterazioni del metabolismo cellulare e circolatorie sono tali da aumentarne la mortalità.

Attraverso l'utilizzo degli esami emocolturali si può risalire all'agente eziologico, tenendo presente che le percentuali di positività riscontrate variano in base al focolaio di infezione originario (endocardite 85-95%; epiglottite 80-90%; meningite 50-80%; pielonefrite 30-50%; polmonite 30-50%; fascite, infezioni addominali, febbre di origine sconosciuta danno percentuali di positività altamente variabili).

La diagnosi di sepsi è prevalentemente clinica e ogni tentativo di definire un chiaro e rigido protocollo diagnostico potrebbe risultare inadeguato per la diagnosi, vista l'eterogeneità dei quadri clinici.

I *markers* infiammatori e di sepsi supportano la diagnosi clinica, ma spesso non «fanno» la diagnosi.

Le raccomandazioni contenute nelle linee guida internazionali hanno portato alla definizione di insiemi di interventi terapeutici di rianimazione ("*resuscitation bundle*") da attuare nelle prime 3 e 6 ore dal riconoscimento della sepsi e dello shock settico.

Le attuali linee guida internazionali includono dei '*sepsis bundles*' (gruppi di raccomandazioni) che assicurano un miglior *outcome* clinico per i pazienti trattati, se applicati in modo corretto (SSC - *Surviving Sepsis Campaign*).

In seguito alle revisioni portate avanti dalla SSC, sono emersi come elementi necessari della cura: la tempestiva identificazione del quadro set-

tico, i precoci prelievi colturali, la somministrazione, entro la prima ora dall'identificazione della sepsi/shock settico, di farmaci vasoattivi unitamente all'utilizzo di un'adeguata reidratazione e all'identificazione del focolaio di infezione.

In generale, i fattori chiave in grado di determinare un significativo impatto sul decorso della sepsi e dello shock settico che si sono dimostrate efficaci nel ridurre la mortalità per shock settico fino al 18% sono:

- la tempestività dell'identificazione dei pazienti con sepsi (diagnosi precoce);
- la tempestività dell'intervento terapeutico (inizio della terapia antibiotica e reidratante);
- l'aderenza degli interventi alle indicazioni delle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign*.

La tempestiva somministrazione di un'appropriata terapia antibiotica entro 60 minuti dall'identificazione della sepsi e dopo il prelievo di appropriate colture è essenziale per un efficace trattamento: ogni ora di ritardo si associa a un significativo incremento della mortalità.

Altrettanto critica si dimostra la scelta del farmaco. La terapia antibiotica iniziale empirica si basa su criteri clinici ed epidemiologici e usualmente include uno o più farmaci ad ampio spettro di azione.

La scelta dev'esser effettuata sulla base dei dati epidemiologici locali e sulla sensibilità dei ceppi verso gli antibiotici utilizzati di routine. La terapia deve essere rivalutata giornalmente in funzione della possibile *de-escalation*.

Secondo le linee guida per la gestione della sepsi, è raccomandata una terapia empirica combinata per i pazienti neutropenici e per i pazienti con patogeni difficili da trattare o multiresistenti (pazienti provenienti da RSA o con simili infezioni pregresse).

È suggerita la terapia combinata con un  $\beta$ -lattamico ad ampio spettro in aggiunta ad un aminoglicoside o ad un fluorochinolone per i pazienti con infezioni gravi associate a insufficienza respiratoria e shock settico (es. batteriemia da *Pseudomonas aeruginosa*).

È suggerita l'associazione di un  $\beta$ -lattamico e un macrolide per i pazienti con shock settico da infezioni batteriemiche da *Streptococcus pneumoniae*.

La terapia empirica combinata non dovrebbe essere somministrata per più di 3-5 giorni: la *de-escalation* verso la mono-terapia più appropriata

dev'esser eseguita non appena il profilo di sensibilità del ceppo infettante sia noto.

In media, la durata della terapia dovrebbe attestarsi sui 7-10 giorni; cicli più lunghi possono esser appropriati nei pazienti che hanno una risposta clinica più lenta, focolai di infezioni che non possono esser sottoposti a drenaggio, oppure batteriemie da *Staphylococcus aureus*.

## L'Endocardite batterica

L'endocardite batterica è un'infezione che colpisce l'endocardio o le superfici valvolari (valvole native o protesi). Il rischio di sviluppare endocardite aumenta se il soggetto soffre di particolari patologie cardiache (acquisite o congenite) o a seguito di interventi di sostituzione delle valvole cardiache.

Le forme di endocardite più complicate sono quelle acquisite in ambiente ospedaliero, le quali presentano una mortalità più elevata (24-50%) rispetto a quelle domiciliari (16-20%).

La maggior parte dei casi di endocardite (più dell'80%) è dovuta a cocci Gram-positivi: Streptococchi in primis, seguiti da Stafilococchi ed Enterococchi.

I soggetti anziani presentano un rischio maggiore di sviluppare endocardite, ciò è dovuto alla maggior probabilità di avere patologie cardiache degenerative valvolari, di ricevere trattamenti (pratiche invasive) invasivi e/o interventi chirurgici che predispongono popolazione questi soggetti a un maggior rischio di batteriemia.

I principi cardine del trattamento di tale infezione sono:

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

Il regime di terapia implica quindi l'utilizzo della via endovenosa per lungo tempo (non meno di 2-4 settimane) al fine di evitare recidive.

Qualora la condizione emodinamica sia stabile è opportuno evitare la terapia empirica e attendere i risultati dell'antibiogramma per programmare una terapia antibiotica mirata ed efficace: nel 90% dei casi di endocardite, infatti, le emocolture sono positive.

Se il paziente è instabile prelevare almeno 3 set di emocolture a distanza di 30 minuti prima della terapia empirica. È successivamente necessario controllare le emocolture ogni 48-72 h.

Lo sviluppo di tolleranza del patogeno agli antibiotici rappresenta uno dei maggiori ostacoli.

Per combattere la tolleranza batterica sono da preferire le associazioni di farmaci battericidi alla monoterapia.

Il trattamento farmacologico della PVE (*prosthetic valve endocarditis*) deve essere di durata superiore (almeno 6 settimane) rispetto a quella prevista per l'endocardite su valvola nativa (*native valve endocarditis*, NVE) (dalle 2 alle 6 settimane), ma è sostanzialmente simile, a esclusione della PVE stafilococcica il cui regime terapeutico deve prevedere la rifampicina ogniquale il ceppo sia sensibile all'azione di questo farmaco.

Tabella 11. Terapia empirica suggerita (pazienti non stabili, per i quali non è possibile aspettare l'esito dell'emocoltura).

Endocardite batterica	Prima scelta	Alternativa se allergia o intolleranza
Endocardite valvola nativa o valvola protesica impiantata da più di 12 mesi	<b>Ampicillina</b> 12g/24h ev in 4 o 6 dosi + Oxacillina 12g/24h ev in 4 o 6 dosi +Gentamicina 3mg/kg/24h ev o im singola dose	<b>Vancomicina</b> 30-60 mg/kg/24h ev in 2-3 dosi + Gentamicina 3mg/kg/24h ev o im singola dose
Endocardite valvola protesica impiantata da meno di 12 mesi oppure endocardite correlata all'assistenza, nosocomiale o non	<b>Vancomicina</b> 30-60 mg/kg/24h ev in 2-3 dosi + Rifampicina 900-1200 mg ev o per os, in 2 o 3 dosi + Gentamicina 3mg/kg/24h ev o im singola dose	<b>Daptomicina</b> 6-8 mg/kg/24h + Rifampicina 900-1200 mg ev o per os, in 2 o 3 dosi + Gentamicina 3mg/kg/24h ev o im singola dose

## 10.2 LA TERAPIA ANTIBIOTICA MIRATA

La scelta di un'appropriata terapia antibiotica presuppone:

- La diagnosi clinica presuntiva;
- La valutazione della localizzazione o della sede del focolaio infettivo (spesso complicato);
- La *conferma laboratoristica* della diagnosi presuntiva mediante l'*isolamento*, laddove possibile, dell'agente eziologico.
- L'avvio della terapia antibiotica razionale.

La terapia antibiotica razionale, a sua volta, può esser suddivisa in *terapia mirata* (se l'agente infettivo è stato confermato microbiologicamente) o terapia ragionata (scelta in base a un ragionamento basato su dati epidemiologici e sintomi).

Al fine di impostare la più appropriata terapia mirata, è dunque fondamentale ottenere il dato microbiologico.

Affinché il campione raccolto (sangue, urine, feci, escreato, ecc.) porti a un risultato microbiologico attendibile, la procedura di raccolta dovrà avvenire in maniera che il campione stesso non venga contaminato né in maniera esogena (operatore sanitario) né in maniera endogena (microbiota residente in alcuni distretti corporei del paziente può influire sul dato microbiologico in maniera negativa).

Il laboratorio di microbiologia fornirà, attraverso opportune metodiche, il dato relativo all'isolamento del probabile agente eziologico (antibiogramma) che dovrà esser interpretato dal clinico che, valutando opportunamente altri parametri come la formula leucocitaria, la Proteina C-Reattiva (PCR) e la presenza di iperpiressia, sceglierà la più idonea terapia antibiotica.

La valutazione della sensibilità dei germi agli antibiotici avviene per mezzo dell'antibiogramma, il quale fornisce dati sull'interazione *in vitro* tra il microrganismo isolato e gli antibiotici più appropriati per il trattamento *in vivo*.

L'antibiogramma deve necessariamente rispondere ad alcuni *criteri standardizzati*, stabiliti dalla Commissione Europea sulla Sensibilità Antibiotica (EUCAST), utili a definire i dosaggi degli antibiotici in commercio a livello europeo, stabilire e aggiornare i dati epidemiologici di sensibilità, sviluppare un database sui valori di Concentrazione Minima Inibente

(MIC), armonizzare la metodologia di raccolta dei dati di sensibilità e per cooperare con le agenzie governative europee coinvolte in programmi di antibiotico sorveglianza.

L'interpretazione dell'antibiogramma si basa sulla lettura delle categorie di sensibilità o di resistenza di un determinato microrganismo verso gli antibiotici testati secondo le linee guida internazionali.

Le categorie di Resistenza/Sensibilità sono così divise:

- (S) microrganismo **Sensibile** verso un determinato antibiotico → elevata probabilità di successo terapeutico;
- (I) **Intermedio**: il livello di attività dell'antibiotico nei confronti del microrganismo è associato a un effetto incerto;
- (R) **Resistente**: il livello di attività dell'antibiotico nei confronti del microrganismo è associato a un'elevata probabilità di fallimento terapeutico.

A queste categorie, vanno ad aggiungersi i valori di MIC (Minima Concentrazione Inibente) (Figura 1) che dovranno esser opportunamente interpretati dai clinici al fine di poter scegliere il dosaggio più corretto per l'antibiotico d'elezione.

Per i valori di MIC e i criteri standardizzati relativi alla stesura dell'antibiogramma si rimanda al relativo capitolo.

La terapia antibiotica mirata dovrà esser impostata in modo tale che le concentrazioni plasmatiche dell'antibiotico (in caso di monoterapia) o dell'associazione di antibiotici (in caso di terapia di associazione), distribuito/i nei vari distretti corporei, garantisca/no delle concentrazioni nella sede di infezione tali da raggiungere i valori di MIC terapeutici.

Criteri di scelta per la terapia mirata:

- Utilizzo dell'antibiotico più selettivo e specifico possibile: è opportuno che il clinico, qualora le condizioni del paziente siano stabili, scelga l'antimicrobico più specifico e meno a largo spettro possibile (es. Cefalosporina di III generazione o Piperacillina/Tazobactam in luogo dei carbapenemici);
- Scelta della più corretta posologia in relazione alla stabilità delle condizioni del paziente: è auspicabile che gli antibiotici ospedalieri, in assenza di comorbidità importanti (insufficienza renale, insufficienza epatica, etc), siano impostati secondo il più corretto schema posologico

(e.g. Meropenem 1000 mg q8h, se clearance < 50 ml/min 1000 mg q12h; Teicoplanina 6 mg/kg die, necessità di dose di carico: 6 mg/kg ogni 12 h x 3 somministrazioni successive (0-12-24); ecc.);

- Opportuna valutazione (caso per caso) della durata del trattamento: la durata della terapia antimicrobica è spesso dibattuta, nonostante esistano diverse linee guida, in relazione alle condizioni del paziente, la durata della terapia non dovrebbe mai protrarsi oltre il tempo realmente utile alla guarigione né esser troppo breve, al fine di prevenire la comparsa e la selezione di batteri antibiotico-resistenti.

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA [REDACTED]  
 U.O. MICROBIOLOGIA  
 Responsabile Prof. [REDACTED]  
 P.O. [REDACTED], via [REDACTED] - [REDACTED]  
 tel. [REDACTED] fax [REDACTED]

---

Rif. : [REDACTED] [REDACTED]  
 T.sanit. : 0000000080445-CR D/Nascita : [REDACTED]  
 Reparto : Ematologia Adulti Referto del : [REDACTED]

---

ESAME RICHIESTO	RISULTATO	U.d.M	CUT-OFF
<b>Batteriologia</b>			
Tampone faringeo	Tampone Faringeo		
Materiale in esame	Positivo		
Esame culturale	Assenza di miceti		
Ricerca Miceti			
Isolamenti e Antibiogrammi			
I germe isolato	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<b>Antibiogramma per <i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>			
Antibiotico	M.I.C.	Interpretazione	
-----			
ampicillina	>=32	R	
ampicillina/sulbactam	>=32	R	
cefazolin	>=64	R	
cefepime	4	S	
cefixime	>=4	R	
cefotaxime	>=64	R	
ceftazidime	8	S	
ciprofloxacina	<=0,25	S	
gentamicina	2	S	
imipenem	2	S	
levofloxacina	0,5	S	
meropenem	0,5	S	
mezlocillina	>=128	R	
norfloxacina	1	S	
piperacillina	16	S	
piperacillina/tazobactam	>=128	R	
tetraciclina	>=16	R	
tobramicina	<=1	S	
trimetoprim/sulfametoxazolo	40	R	
cefuroxime-sodio	>=64	R	
cefuroxime-acetil	>=64	R	

**LEGENDA:** I valori di M.I.C. Minima Concentrazione Inibente sono espressi in mcg/ml. S-Sensibile, I-Intermedio, R-Resistente

Figura 1.

Tabella 12. Dosi consigliate dei principali antibiotici per il trattamento iniziale per via ev delle infezioni dell'adulto con funzione renale nella norma.

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

## BIBLIOGRAFIA

1. <<http://www.cdc.gov/Features/Pneumonia>>.
2. BTS. *Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults*. Thorax 2001; 56: 164.
3. IDSA. *Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults*. CID 2007; 44: S27-S72.
4. RS Task force in Collaboration with ESCMID. *Guidelines for the management of adult lower tract infections*. Eur Respir J 2005; 26: 1138-1180.
5. IDSA. *Guidelines for the management of adults with hospital acquired and ventilator associated pneumonia* 2016.
6. *Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clinical Infectious Diseases 2010; 50: 133-64.
7. Walker R, Whittlesea C, *Farmacia Clinica e Terapia*, quarta edizione, 2007.
8. *The Johns Hopkins Hospital Antimicrobial Stewardship Program, Antimicrobial Guidelines 2015-2016*.
9. Chandrabali Ghose, *Clostridium difficile infection in the twenty-first century, Emerging Microbes and Infections* (2013) 2, e62.
10. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection*, (M J T Crobach, T Planche, C Eckert, F Barbut, E M Terveer, O M Dekkers, M H Wilcox, E J Kuijper), august 2016.
11. Christina M. Surawicz, MD et al. *Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections*. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478-498, 26 February 2013.
12. Sobel JD, Kaye D. *Urinary Tract Infections* in Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition 2000.
13. Warren JW. *Nosocomial Urinary Tract Infections* in Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition 2000.
14. *IDSA Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women*. CID 1999.
15. *Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults*. CID 2005.
16. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2016.
17. Gabillot-Carré M, Roujeau JC. *Acute bacterial skin infections and cellulitis*. Curr. Opin. Infect. Dis. 2007; 20, 118-123.
18. Stevens DL et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections*. Clinical Infectious Diseases 2014: 59 July.

19. IDSA *Guidelines: Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis*. Clinical Infectious Diseases 2004; 39: 1267-84.
20. Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and Practice of Infectious Disease*, 2014.
21. van de Beek D et al. *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis* May 1, 2016.
22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA. 2016; 315 (8): 801-810.
23. Seymour CW et al. *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA 2016; 315: 762-774.
24. Shankar-Hari R 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: 775-787.
25. Vincent JL et al. *The SOFA score to describe organ dysfunction/failure*. Int Care Med 1996; 22: 707-710.
26. Dellinger RP et al. *SSC: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*; Intensive Care Med. 2013 Feb; 39 (2): 165-228.
27. Charalampous Pierrakos et al. *Sepsis biomarkers: a review*, Crit care 2010.
28. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. *American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med. 1992; 20 (6): 864-874.
29. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. *Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med. 2013; 41 (2): 580-637.
30. Dellinger RP, et al., for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008*. Crit Care Med 2008; 36 (1): 296-327.
31. <<http://www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/default.aspx> febbraio 2016>.
32. Rivers E et al. *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med 2001; 345(19): 1368-1377.
33. *Linee guida per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dell'endocardite infettiva (nuova versione 2009) Task Force per la Prevenzione, la Diagnosi e il*

*Trattamento dell'Endocardite Infettiva della Società Europea di Cardiologia (ESC) Approvate dalla European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) e dalla International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer.*

34. *ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC), 2015. Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM).*
35. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST; <[www.eucast.org](http://www.eucast.org)>.
36. Infectious Diseases Society of America-*IDSA Practice guidelines* <[www.idsociety.org](http://www.idsociety.org)>.



# 11. Principi di terapia delle infezioni

Marco Bellizzi

## 11.1 TERAPIA ANTIBIOTICA NEI PAZIENTI CRITICI

I pazienti immunocomproessi hanno un più alto rischio di sviluppare infezioni sia per la loro situazione clinica, sia per il gran numero di device invasivi utilizzati in tale tipologia di pazienti.

Una corretta terapia antibiotica risulta essere essenziale ma può altresì essere complessa a causa del ritardo nell'identificazione del microrganismo, dei parametri farmacocinetici/dinamici dei principi attivi e per la prevalenza di ceppi resistenti.

Gli indici aspecifici di flogosi come febbre, leucocitosi, Proteina C-Reattiva (PCR) e procalcitonina (PCT) rivestono un ruolo fondamentale nell'identificazione delle infezioni nonostante la diagnosi sia strettamente legata all'identificazione colturale che richiedere ore oppure giorni.

La terapia antibiotica dovrebbe essere impostata il prima possibile una volta che sia stata ipotizzata l'infezione e, ad oggi, si dibatte ancora sui potenziali benefici della terapia in combinazione rispetto alla monoterapia. I possibili vantaggi riguardano il sinergismo tra le molecole, che porterebbe a un aumento dell'attività battericida (e.g. glicopeptidi + colistina per il trattamento di Gram-negativi multiresistenti, come ad es. *Acinetobacter baumannii*), e l'ampliamento dello spettro d'azione.

Gli svantaggi riguardano, invece, il possibile incremento della tossicità soprattutto quando si utilizzano aminoglicosidi.

Le attuali linee guida suggeriscono che la terapia in combinazione per il trattamento di infezioni causate da patogeni MDR (Multi Drug Resistant) in pazienti neutropenici, in pazienti con shock settico od infezioni severe delle vie respiratorie, vada circostanziata caso per caso.

L'approccio terapeutico da utilizzare per i pazienti critici è quello della 'de-escalation therapy', che consiste nello *switchare* da un antibiotico a più ampio spettro, impostato come trattamento iniziale, a un antibiotico a spettro ristretto, una volta avvenuta l'identificazione dell'agente patogeno.

Le linee guida attuali suggeriscono che la durata delle terapie dovrebbe attestarsi sui 7-10 giorni, tranne nei casi di segni prognostici sfavorevoli

(condizioni cliniche compromesse e focolaio d'infezione non eliminabile). A conferma di ciò, le infezioni causate da *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*, in genere, possono richiedere più giorni di terapia al fine di evitare fallimenti terapeutici o ricadute precoci. La CAP (*Community Acquired Pneumonia*) del paziente critico non causata da *Legionella spp* non dovrebbero esser trattate mai per più di 8 giorni.

Una revisione sistematica ha dimostrato che le terapie a durata della breve (5-7 giorni) non presentano differenze significative in termini di outcome e sopravvivenza rispetto a quella di durata prolungata (7-21 giorni), ovviamente la decisione, che spetta al clinico, dipende fortemente da diverse variabili come la severità della malattia, la risposta clinica, il tipo di infezione e la disponibilità di strumenti diagnostici.

Al fine di scegliere il più corretto schema posologico nel paziente critico, bisogna tener conto di diversi fattori:

Farmacocinetica/farmacodinamica (parametri generalmente alterati nei pazienti critici).

- Penetrazione nel sito d'infezione (poiché molte infezioni avvengono nei fluidi interstiziali, la [c] dell'antibiotico misurata nel plasma è spesso un surrogato della reale concentrazione della molecola nel sito d'infezione).
- Clearance (Cl) (molte variabili possono influenzare la Cl renale degli antibiotici idrofilici; in condizioni di ipoalbuminemia, infatti, vi è un aumento dell'eliminazione degli antibiotici molto legati alle proteine plasmatiche; in condizioni di sepsi la Cl renale può aumentare in conseguenza all'aumento della perfusione renale, fino a 3 volte il valore normale).
- Volume di distribuzione (Vd) (anche il Vd può risultare alterato nei pazienti critici: per le molecole idrofiliche (beta-lattamine, aminoglicosidi, glicopeptidi), ad esempio, il tessuto di distribuzione si limita allo spazio extracellulare e la Clearance è prevalentemente renale. Al contrario, per gli agenti lipofili (fluorochinoloni, macrolidi, Metronidazolo, tetracicline) il tessuto di distribuzione include la penetrazione intracellulare e la Clearance epatica è maggiore. Di conseguenza, per esempio, nei pazienti settici è richiesta una *loading-dose* più alta per le molecole idrofiliche per raggiungere concentrazioni terapeutica adeguate, mentre non sono richiesti aggiustamenti di posologia della dose da carico per le molecole lipofiliche, tranne in caso di severa compromissione epatica.

L'efficacia delle  $\beta$ -lattamine è tempo dipendente.

Molti studi hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di  $\beta$ -lattamine, raggiunte somministrando gli antibiotici a regime posologico standard, sono risultate esser inadeguate nei pazienti critici con sepsi rispetto ai pazienti non critici. Al fine di potenziare il target farmacodinamico per il trattamento di pazienti critici, le  $\beta$ -lattamine possono essere somministrate seguendo uno schema posologico differente: dosaggio maggiore, aumento della frequenza di somministrazione, infusione continua. Tra queste opzioni, l'infusione continua risulta esser quella maggiormente utilizzata per la gestione delle infezioni nei pazienti critici, nonostante non sia stato ancora dimostrato un reale beneficio clinico.

Bisogna però tenere in considerazione che le  $\beta$ -lattamine sono potenzialmente neurotossiche, quindi a un aumento delle concentrazioni plasmatiche può corrispondere un peggioramento delle condizioni neurologiche, soprattutto nei pazienti anziani.

Al fine di esplicitare la loro attività battericida, gli aminoglicosidi richiedono il raggiungimento di una concentrazione nel sito d'infezione di 8 volte superiore rispetto alla MIC.

È noto che, in condizioni di sepsi, a causa dei cambiamenti del Vd e della Cl renale, la farmacocinetica di queste molecole può risultare alterata impedendo di fatto il raggiungimento della dose terapeutica.

Per tale motivo, recentemente, sono state riviste le dosi raccomandate di questa classe di antibiotici.

Per esempio, la loading dose di Amikacina è stata aumentata da 15 a 25 mg/pro kg.

I soggetti obesi presentano una differente distribuzione fisiologica dei tessuti proteici (e.g. tessuti muscolari, più ricchi d'acqua) e dei tessuti lipidici (e.g. grassi) rispetto ai soggetti normopeso. Ciò si traduce in un più elevato volume sanguigno e, di conseguenza, una ridotta perfusione dei tessuti periferici.

Tali fattori incidono sul Vd e sulla Clearance e comportano degli aggiustamenti del dosaggio al fine di permettere il raggiungimento di concentrazioni plasmatiche simili a quelle tipiche dei pazienti non obesi.

Generalmente, per gli antibiotici a prevalente eliminazione renale, un'accurata misurazione dei parametri di filtrazione glomerulare e della Clearance (Cl) della creatinina è sufficiente per calcolare una Clearance antibiotica attendibile.

La stima del Filtrato Glomerulare (FG) è il miglior indicatore complessivo della funzione renale.

A valori fisiologici, la CI della creatinina corrisponde alla filtrazione glomerulare, mentre la CI dell'urea è più bassa (a causa retrodiffusione passiva dell'urea nei tubuli).

In caso di insufficienza renale, invece, diventa significativa la secrezione tubulare della creatinina, per cui la CI della creatinina supera il filtrato glomerulare.

La formula più frequentemente utilizzata per il calcolo della VFG è quella di *Cockcroft-Gault*:

**Uomini VFG = (140-età) x peso ideale (kg) / (72 x Creatininemia)**

**Donne VFG = idem x 0,85**

Nella formula sopra riportata è specificato "peso ideale" (peso ideale = BMI ideale per quadrato dell'altezza in metri), in quanto in soggetti magri od obesi la mancanza/eccesso di grasso determina un errore di stima. Nei soggetti normopeso può essere invece utilizzato il peso reale.

Sia per la CI misurata in laboratorio, sia per la CI calcolata tramite la formula di *Cockcroft-Gault*, è opportuno, per una stima più corretta, normalizzare il valore a 1,73 mq di superficie corporea:

**VFG normalizzata = VFG x 1,73 / superficie corporea del paziente**

Per gli antibiotici eliminati per via renale, in mancanza di una funzionalità renale integra, si possono avere a dosaggi standard dei livelli ematici eccessivi con aumentato rischio di tossicità.

Nell'insufficienza renale si possono presentare infatti situazioni diverse, tra cui le seguenti:

- Esistono farmaci già potenzialmente nefrotossici (aminoglicosidi, la Vancomicina, la Teicoplanina, ecc.) per soggetti che presentano funzionalità renale discreta, i quali in pazienti con problemi renali peggiorerebbero l'insufficienza renale stessa, portando all'instaurarsi di una sorta di circolo vizioso.
- Esistono antibiotici con doppia via di eliminazione, come Rifampicina e Ceftriaxone, che normalmente sono eliminati sia per via renale

che biliare. Questi, nel caso in cui si presentino problemi in una delle due vie di eliminazione, sarebbero maggiormente eliminati dalla via integra.

- Alcuni antibiotici hanno un elevato IT (Indice Terapeutico), quindi una dose tossica molto più alta di quella impiegata di routine: per essi l'insufficienza renale rappresenta un problema solo quando è grave o quando si usano dosaggi di farmaco troppo elevati. Ciò vale ad esempio per amoxicillina-acido clavulanico e ampicillina-sulbactam.

Tabella 1. Principali aggiustamenti della posologia degli antibiotici in base alla funzionalità renale.

Antibiotico	Posologia standard	Posologia per insufficienza renale
Amikacina	15 mg/kg/die ev 20 mg/kg/die ev (HAP, VAP)	Cl <sub>CR</sub> 60-80 <sub>a</sub> 12mg/kg Cl <sub>CR</sub> 40-60 <sub>a</sub> 7,5mg/kg Cl <sub>CR</sub> 30-40 <sub>a</sub> 4mg/kg
Amoxicillina	500 mg – 1 g q8 os	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> 0,25-0,5 q12 Cl <sub>CR</sub> 10-20 <sub>a</sub> 0,25-0,5 q12-24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,25-0,5 q12-24
Amoxicillina/ Clavulanato	1 g q8 os 1-2 g q8 ev	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 0,25-0,5 q12-24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,25-0,5 q12-24
Ampicillina	1-2 g q4-6	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose standard
Ampicillina/Sul- bactam	500 mg q24	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose standard
Azitromicina	500 mg q24	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose standard
Aztreonam	1-2 g q8	Cl <sub>CR</sub> 60-80 <sub>a</sub> 1-2 g q8 Cl <sub>CR</sub> 40-60 <sub>a</sub> 1-2 g q12-18 Cl <sub>CR</sub> 30-40 <sub>a</sub> 1-2 g q24

<b>Antibiotico</b>	<b>Posologia standard</b>	<b>Posologia per insufficienza renale</b>
Cefazolina	1-2 g q8	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> 0,5-1,5 g q8 Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 0,5-1,5 g q8-12 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,25-0,75 g q18-24
Cefepime	1-2 g q12 2 g q8	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> 0,5-2 g q24 Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 0,5-1 g q24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,25-0,5 g q24
Cefotaxime	1-2 g q8 12g nelle meningiti	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 1-2 g q6-12 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 1-2 g q12
Cefoxitina	1-2 g q6-8	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> 1-2 g q8-12 Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 1-2 g q12-24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,5-1 g q12-24
Ceftazidima	1-2 g q8	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 1 g q12-24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,5 g q24-48
Ceftriaxone	1-2 g q24 2g q 12 nelle meningiti	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose standard
Cefuroxima	0,75-1,5 g q8	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 0,75-1,5 g q8-12 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,75 g q24
Ciprofloxacina	500 mg os q8-12; 750 mg os q12 400 mg ev q8-12	OS Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 0,25-0,5 g q12 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,25-0,5 g q18  EV Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 400 mg q18 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 400 mg q24
Claritromicina	500 mg ev e os q12	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 250-500 mg q24
Clindamicina	300-600 mg q 6-8	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose standard

<b>Antibiotico</b>	<b>Posologia standard</b>	<b>Posologia per insufficienza renale</b>
Colistina	1 mg = 12.500 unità Colimicina intramuscolare: 50.000 unità/kg/die divise in 2/4 somministrazioni Colimicina endovena: 2/3.000.000 x 3/die	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 25.000 unità/kg q36-48 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 12-25.000 unità/kg q72-96
Daptomicina	4mg/kg q24	Cl <sub>CR</sub> <30 <sub>a</sub> 4mg/kg q48
Ertapenem	1g q24	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 500 mg q24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 500 mg q24
Gentamicina	3-5 mg/kg q24 7 mg/kg q24 nelle HAP e VAP	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> 4 mg/kg q24 Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 3,5 mg/kg q24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 2,5 mg/kg q24
Imipenem	500 mg q6 1 g q8	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> 0,5 g q6-8 Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 0,5 g 8-12 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 0,25-0,5 q12
Levofloxacin	500 mg q12-24	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 250 mg q24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 250 mg q48
Meropenem	500 mg q6 1 g q8 2 g q8 (meningiti, ascessi cerebrali, fibrosi cistica)	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 500 mg q12 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 500 mg q24
Moxifloxacin	400 mg q24	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose standard
Norfloxacin	400 mg q12	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 400 mg q24 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 400 mg q24
Oxacillina	1-3 g q6	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose standard
Piperacillina	3-4 g q4-6	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 3 g q8 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 3 g q12

Antibiotico	Posologia standard	Posologia per insufficienza renale
Piperacillina/ Tazobactam	2,25-4,5 q6-8	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 2,25 g q6 Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 2,25 g q8
Teicoplanina	6 mg/kg q12 x 3 volte poi 6 mg/ kg q24 12 mg/kg q12 x 3 volte poi 12 mg/kg q24 (sepsi, endocar- diti, artrite settica, paziente ustionato)	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose dimezzata Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose ridotta di 1/3
Tigeciclina	100 mg poi 50 mg q24	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> dose standard Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> dose standard
Vancomicina	500 mg q6 o per infusione continua	Cl <sub>CR</sub> 50-80 <sub>a</sub> 1 g q24 Cl <sub>CR</sub> 10-50 <sub>a</sub> 1 g ogni 3-10 giorni Cl <sub>CR</sub> <10 <sub>a</sub> 1 g ogni 5-10 giorni

### 11.1.2 Terapia antibiotica nel paziente in emodialisi

La RRT (Renal Replacement Therapy) può essere effettuata attraverso tecniche di diffusione (emodialisi), convezione (emofiltrazione) o entrambe (emodiafiltrazione), condotta in continuo (CRRT) o in maniera intermittente.

In letteratura diversi studi sono stati fatti sulla CRRT ma pochi sui pazienti critici sottoposti a RRT intermittente.

Un problema specifico legato all'RRT intermittente è l'esigua eliminazione del farmaco nelle 24 ore.

Il fattore clearance è altamente problematico per gli antibiotici tempo-dipendenti poiché il non adeguamento della dose in presenza di un susseguirsi di fasi ad alta eliminazione alternate a fasi a bassa eliminazione porta a concentrazioni plasmatiche potenzialmente o troppo alte o troppo basse durante il corso della dialisi che possono tradursi in potenziali effetti tossici o in fallimenti terapeutici.

I farmaci idrofilici, generalmente soggetti a clearance renale, sono eliminati durante la dialisi.

Le molecole con peso molecolare maggiore di 1000 Da (es. Vancomicina), invece, vengono eliminate poco attraverso la dialisi, nonostante l'introduzione nella pratica clinica di speciali filtri ad alto flusso per incrementare il potere di clearance.

Le molecole più piccole come i  $\beta$ -lattamici o gli aminoglicosidi, sono invece ampiamente eliminate dai processi di emodialisi, sebbene l'eliminazione sia generalmente più bassa rispetto a quella correlata a una normale funzionalità renale. Il legame alle proteine plasmatiche è fondamentale per la clearance di antibiotici come la teicoplanina, l'oxacillina e il ceftriaxone (alto legame alle proteine plasmatiche), poiché già caratterizzati da una bassa eliminazione renale.

Infine, gli antibiotici che presentano un Vd (Volume di Distribuzione) molto alto, come i chinoloni, sono caratterizzati da clearance tanto più bassa quanto maggiore risulti esser il Vd.

In assenza di dati di farmacocinetica clinica in letteratura, per l'aggiustamento posologico nei pazienti emodializzati ci si può basare su dati in vitro riferiti a modelli di RRT che mostrano come il flusso di dialisi (*dialysate flow rate*) rappresenti il più importante fattore di cui tener conto.

### 11.1.3 Terapia antibiotica nel paziente pediatrico

Particolare attenzione deve esser posta nella scelta della terapia antibiotica in età pediatrica.

La popolazione pediatrica, infatti, risulta esser più suscettibile verso eventuali effetti collaterali e/o interazioni degli antibiotici con altri farmaci. Va dunque considerato il fattore tossicità, strettamente correlato al grado di sviluppo che i vari organi raggiungono durante l'età evolutiva.

Nella popolazione pediatrica le tipologie di infezioni trattate con maggiore frequenza sono:

- Infezioni della cute e dei tessuti molli, dovute nella maggior parte dei casi a *Staphylococcus aureus* e *Streptococco beta-emolitico*;
- Infezioni delle alte e delle basse vie respiratorie causate perlopiù da *Streptococcus pyogenes* e *pneumoniae*, da *Haemophilus influenzae*, da *Moraxella catarrhalis* e da germi atipici (es. *Mycoplasma pneumoniae*).

Al fine di trattare eventuali infezioni batteriche in ambito pediatrico è fondamentale conoscere l'epidemiologia locale, tenendo conto anche del fattore resistenze (acquisite o intrinseche) che può portare a fallimento terapeutico che spesso si traduce in uno *switch* verso antibiotici a più ampio spettro e, nella gran parte dei casi, più costosi (fluorochinoloni, cefalosporine da ampio spettro).

Sulla scelta ottimale del farmaco e della posologia incidono diversi fattori quali Assorbimento (solo per antibiotici somministrati per via orale), Distribuzione, Metabolismo e Eliminazione (ADME) che nella popolazione pediatrica potrebbero variare in maniera più considerevole rispetto alla popolazione adulta.

Un ulteriore aspetto da valutare riguarda la *compliance* (aderenza alla terapia), spesso molto complicata, soprattutto quando il trattamento prevede una multi-somministrazione giornaliera.

Infine, i profili di tossicità degli antibiotici in età neonatale/pediatrica sono strettamente legati al più alto Vd (Volume di Distribuzione), soprattutto nei neonati e nei nati prematuri, i quali presentano uno sviluppo incompleto delle barriere mucosali e un maggior contenuto di acqua corporea. Ciò comporta che la distribuzione degli antimicrobici avvenga in un volume nettamente superiore rispetto al corrispettivo in età pediatrica e adulta.

A questo bisogna aggiungere una ridotta funzionalità renale fisiologica, soprattutto nelle prime settimane di vita, che implica un necessario aggiustamento del dosaggio pro/kg e una riduzione del numero di somministrazioni.

### *Schemi di terapia antibiotica empirica nel paziente pediatrico*

Per la scelta della più appropriata terapia antibiotica in ambito pediatrico bisogna tener conto di tali aspetti:

- In attesa dell'eventuale antibiogramma impostare una terapia antibiotica empirica definita in base alle conoscenze delle resistenze locali;
- Preferire un antibiotico orale a bassi profili di resistenza, come ad esempio l'Amoxicillina/Acido clavulanico;
- In caso di impossibilità di assunzione per via orale, utilizzare preferenzialmente la somministrazione per via endovenosa (ev), in quan-

to quella intramuscolare risulta esser associata a un assorbimento estremamente variabile;

- La durata della terapia ev non dovrebbe mai esser superiore a 3-4 giorni, e dovrebbe esser seguita dalla somministrazione di un antibiotico orale, non appena le condizioni cliniche del paziente siano più stabili.

Tabella 2. Terapia antibiotica empirica nel paziente pediatrico.

Principali affezioni	Prima scelta	Alternativa (se allergia o intolleranza)
Faringotonsillite streptococcica	Amoxicillina 25 mg/kg/12h*	Claritromicina 7,5 mg/kg/12 h
Otite sintomi gravi (otorrea, ricorrenza)	Amoxicillina/ac. clavulanico 30 mg/kg/8h*	Cefaclor 25 mg/kg/12 h
Rinosinusiti acute	Amoxicillina 25 mg/kg/8h	Claritromicina 7,5 mg/kg/12 h
Rinosinusiti croniche	Amoxicillina/ac. clavulanico 90 mg/kg/die*	Claritromicina 7,5 mg/kg/12 h
Polmoniti Acquisite in Comunità (CAP)	Amoxicillina/ac. clavulanico 75 mg/kg/die*	Claritromicina 7,5 mg/kg/12 h
Polmoniti da inalazione**	Meropenem e.V. 20 mg /kg/8 h	
Gastroenteriti da campylobacter	Eritromicina 10 mg/kg/8 h	
Gastroenteriti da antibiotici	Metronidazolo per os 10 mg/kg/8 h	
Salmonellosi	Non trattare, salvo in casi particolari: Amoxicillina 50 mg/kg/die	
Gastroenteriti da <i>Escherichia coli</i> invasivo	Ceftriaxone 80 mg/kg/die in monosomministrazione	

\* Dose riferita all' Amoxicillina.

\*\* Sospetta infezione polimicrobica mista aerobi e anaerobi.

### 11.1.4 Terapia antibiotica in gravidanza e allattamento

È noto che le infezioni contratte durante la gravidanza e il periodo post-gestazionale (allattamento) possono rappresentare un serio pericolo sia per la madre che per il bambino.

Nella fattispecie, le infezioni relative al primo periodo della gravidanza, al pari delle alterazioni cromosomiche e delle malattie immunologiche, possono aumentare il rischio di aborto.

Le infezioni che si manifestano durante il secondo e il terzo trimestre, invece, possono indurre il parto prematuro, con tutte le complicazioni del caso.

I possibili effetti dannosi che i farmaci potrebbero avere verso il feto, porta i clinici a gestire la terapia antibiotica in gravidanza con molta cautela.

Ad oggi, non esistono delle controindicazioni certe riguardo all'utilizzo di farmaci antimicrobici in gravidanza in caso di infezioni serie, salvo alcune eccezioni.

*Tabella 3.* Antibiotici approvati per l'uso in gravidanza senza particolari controindicazioni.

Categoria	Note	Indicazioni d'uso (gravidanza)
Penicilline e cefalosporine	Non indicate in caso di compromissione fetale. Buona permeabilità placentare. In determinate circostanze può esser necessario un aumento del dosaggio per ottenere l'effetto terapeutico desiderato.	Antibiotici di prima scelta in gravidanza. Dare la precedenza alle molecole in commercio da più tempo.
Macrolidi	Le molecole di recente introduzione clinica (Azitromicina, Claritromicina) dovrebbero esser utilizzate con cautela a causa dell'esigua quantità di dati disponibile in letteratura.	I macrolidi possono esser utilizzati durante la gravidanza solo sulla scorta di antibiogramma o in caso di allergia alle penicilline. L'Eritromicina non dovrebbe esser somministrata durante il secondo e il terzo trimestre a causa della sua epatotossicità.

Tabella 4. Antibiotici approvati per l'uso in gravidanza con restrizioni.

Categoria	Note	Indicazioni d'uso (gravidanza)
Aminoglicosidi	Non sono stati ad oggi riportati effetti teratogeni. Ci sono evidenze riguardo l'uptake selettivo di aminoglicosidi da parte del rene fetale con conseguente danno sui nefroni immaturi. Tutti gli aminoglicosidi devono esser considerati nefrotossici e ototossici.	La Gentamicina è considerata la scelta più sicura per l'ampia letteratura disponibile.
Metronidazolo	Esperimenti sugli animali suggeriscono effetti mutageni e carcinogenici, ma ad oggi non sono stati riportati effetti teratogeni o embriotossici negli umani. Da utilizzare per infezioni sostenute da <i>Trichomonas</i> e anaerobi.	Può esser appropriatamente utilizzato in gravidanza. Per cautela, è sconsigliato l'utilizzo durante il primo trimestre. Questi fattori sono da tener in conto anche per la terapia sistemica, laddove vi siano dei dubbi sull'efficacia dell'applicazione vaginale.
Clindamicina	Da usare solamente, in maniera selettiva, per le infezioni sostenute da anaerobi a causa dei potenziali effetti avversi sulla madre (diarrea, colite pseudomembranosa).	Dovrebbe esser utilizzata solamente in caso di inefficacia di penicilline, cefalosporine e macrolidi (ad es. Infezioni da <i>Bacteroides fragilis</i> e altri batteri anaerobi).
Sulfonamidi, Trimethoprim e Co-Trimossazolo	Se somministrato poco prima della nascita il Sulfametossazolo può causare ittero neonatale ed encefalopatia bilirubinica. In esperimenti animali sono stati osservati effetti teratogeni. Ad oggi non sono stati identificati effetti nocivi sull'embrione o il feto.	Sono antibiotici di seconda scelta.
Vancomicina, Teicoplanina	Ad oggi non sono stati identificati effetti nocivi sul feto.	Da utilizzare solamente se necessarie, per indicazioni ristrette.

Gli studi sulla sicurezza nell'utilizzo degli antibiotici (*safety*) in gravidanza si basano perlopiù su studi caso-controllo e studi di coorte, vista l'impossibilità di condurre studi randomizzati placebo/controllo (non etici), ciò implica diverse problematiche riguardanti l'interpretazione, l'attendibilità e le indicazioni degli studi esistenti.

Un esempio è dato dall'utilizzo dell'Eritromicina in gravidanza associato alla stenosi pilorica nei neonati.

Ad oggi, non esistono, dunque, delle vere e proprie controindicazioni sull'utilizzo degli antibiotici durante il periodo gestazionale in quanto i dati disponibili in letteratura dimostrano che i benefici sarebbero superiori ai potenziali rischi.

Risulta ormai desueta la pratica dello svezzamento prematuro dovuto alla necessità di impostare una terapia antibiotica. L'inizio della terapia, infatti, gioca un ruolo fondamentale in termini di *outcome*.

È fondamentale conoscere i microrganismi patogeni implicati nelle infezioni acquisite in gravidanza, al fine di indirizzare i clinici verso la scelta della terapia antimicrobica più appropriata da utilizzare in ambito ospedaliero e domiciliare.

Tabella 5. Classi di antibiotici controindicate per l'uso durante gravidanza e l'allattamento.

Categoria	Note	Indicazioni d'uso (gravidanza)
Tetracicline	Possono rallentare lo sviluppo di denti e ossa. Controindicate a partire dalla 16 <sup>a</sup> settimana fino all'età di sette anni a causa della possibile discromia dentale. Non può essere dimostrato un legame tra l'utilizzo di tetracicline e l'insorgenza di danno epatico letale nella madre.	Tutte le tetracicline sono controindicate dopo la 16 <sup>a</sup> settimana di gravidanza. Prima della 16 <sup>a</sup> settimana di gravidanza devono essere considerate antibiotici di seconda scelta.
Chinoloni	Causano gravi danni alle cartilagini negli animali.	Gli inibitori della DNA girasi sono da evitare, se possibile, durante la gravidanza. Se necessario, prediligere gli inibitori della DNA girasi già testati per l'utilizzo in gravidanza (Ciprofloxacina, Norfloxacina).
Rifamicina e streptomina	Divieto di utilizzo per il trattamento della tubercolosi durante i primi tre mesi di gravidanza.	

Tabella 6. Patologie più frequenti durante la gravidanza e l'allattamento.

Patologia	Agente eziologico	Trattamento di prima scelta
Endometrite post-partum	<i>Chlamydia trachomatis</i> Gonococco	penicilline
Vaginite	Streptococchi (Gruppo A) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Trichomonas</i>	penicilline, cefalosporine. Metronidazolo (Trichomoniasi)
Mastite	<i>Staphylococcus aureus</i>	penicilline
Sepsi puerperale	Streptococchi (Gruppo A)	penicilline
Vulvite	Streptococchi (Gruppo A) <i>Staphylococcus aureus</i>	penicilline, cefalosporine
Infezione della ferita	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptococchi (Gruppo A) Enterobatteri Anaerobi <i>Chlamydia trachomatis</i> (perihepatitis)	Profilassi antibiotica per il taglio cesareo. cefalosporine. Ampicillina/Amoxicillina
Cervicite	Gonococchi <i>Chlamydia trachomatis</i>	macrolidi. Amoxicillina
Cistite e pielonefrite	Perlopiù <i>Escherichia coli</i> (> 80%) <i>Proteus mirabilis</i> (10-15%) Altri enterobatteri <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (donne in età fertile) Raramente <i>Pseudomonas</i> spp. e <i>Staphylococcus aureus</i>	penicilline, cefalosporine
Rottura prematura delle membrane	Diversi agenti eziologici	Ampicillina/Amoxicillina, macrolidi
Infezioni vaginali asintomatiche	Diversi agenti eziologici	penicilline, macrolidi
Trichomoniasi	Streptococchi (Gruppo B)	Metronidazolo
Corioamnionite	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Ampicillina/Amoxicillina, cefalosporine
Listeriosi	Diversi agenti eziologici	Ampicillina/Amoxicillina
Sifilide	<i>Treponema pallidum</i>	penicilline
Polmonite	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (j30%) <i>Haemophilus influenzae</i> (j5%) <i>Staphylococcus aureus</i> (j5%) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (j10%) <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	penicilline, cefalosporine
Toxoplasmosi	<i>Toxoplasma gondii</i>	Spiramicina, fino alla 15 <sup>a</sup> settimana di gravidanza, successivamente sulfonamidi

La prescrizione di antibiotici in gravidanza dovrebbe sempre basarsi sui seguenti criteri:

- Effettuare un'attenta valutazione rischio/beneficio;
- Scegliere sempre l'antibiotico a maggior tollerabilità (dare priorità agli antibiotici che presentano più dati relativi alla sicurezza poiché in commercio da più anni);
- Preferire molecole (1<sup>a</sup> scelta) che non presentino controindicazioni per l'utilizzo in gestazione;
- Optare per la monoterapia, laddove possibile, rispetto alla terapia in combinazione;
- Preferire la terapia orale rispetto a quella ev.

In conclusione, bisogna sempre tener conto della permeabilità placentare e dell'eliminazione del principio attivo, fermo restando che l'utilizzo di nessun farmaco, antibiotici compresi, può esser descritto come assolutamente sicuro nel periodo gestazionale e/o di allattamento.

## 11.2 LA TERAPIA ANTIBIOTICA PARENTERALE DOMICILIARE

La Terapia Antibiotica Parenterale Domiciliare (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy – OPAT), intesa come somministrazione di farmaci antimicrobici attraverso la via intramuscolare o endovenosa, rientra a tutti gli effetti nel quadro più ampio del sistema di cure domiciliari.

L'aumento dell'invecchiamento della popolazione sta modificando in modo progressivo i bisogni di salute e la richiesta di prestazioni sanitarie a domicilio.

Tale tipologia di pratica assistenziale è nata in risposta alla necessità di ridurre:

- I costi di gestione delle infezioni non critiche grazie a una ospedalizzazione più breve;
- Il numero dei possibili traumi e disagi derivanti dalla ospedalizzazione nei pazienti pediatrici;
- La sindrome da immobilizzazione nell'anziano e le relative conseguenze (lesioni da pressione);
- L'incidenza di ICA (Infezioni Correlate all'Assistenza) occorse in ospedale, spesso sostenute da batteri multiresistenti.

Il modello OPAT in Italia prevede che:

- Il medico di famiglia può prescrivere antibiotici iniettivi;
- La somministrazione per via endovenosa può essere effettuata solo dal medico, anche a casa del paziente;
- Gli antibiotici per via intramuscolare possono essere autosomministrati.

Le principali patologie a eziologia infettiva batterica trattate domiciliarmente in Italia risultano esser le infezioni delle basse vie respiratorie di grado moderato, le infezioni della cute e dei tessuti molli e alcune forme di infezioni osteoarticolari.

Gli adulti e gli anziani sono i maggiori fruitori degli antibiotici iniettabili, mentre in età pediatrica la via parenterale viene usata raramente e solo nei casi strettamente indispensabili.

È opportuno ricordare che a domicilio è preferibile utilizzare la via orale, riservando la prescrizione della terapia parenterale solamente ai casi più ostici.

A tutt'oggi, per i casi più critici, in Italia, in assenza di programmi terapeutico-assistenziali ben definiti, ci si basa soprattutto sul modello ben strutturato di Assistenza Domiciliare Integrata (ADI).

Tale modello, per definizione, è rivolto a persone in situazioni di fragilità, senza limitazioni di età o di reddito, caratterizzate dalla presenza di:

- Una situazione di non autosufficienza parziale o totale di carattere temporaneo o definitivo;
- Una condizione di non deambulabilità e di non trasportabilità presso i presidi sanitari ambulatoriali.

Nonostante il modello OPAT risulti ormai ben avviato, in Italia esistono due differenti note AIFA che vincolano la prescrizione a carico del SSN limitatamente a specifiche condizioni cliniche (vedi Tabella 7).

La stesura delle due note AIFA è stata effettuata al fine di razionalizzare l'uso degli antibiotici sul territorio, contenere la spesa farmaceutica pubblica, limitare il rischio d'insorgenza e la diffusione di nuove resistenze agli antibiotici, e di riservare la prescrizione di alcune tipologie di antibiotici solamente all'ambito ospedaliero.

L'uso di antibiotici parenterali a domicilio deve essere considerato non solo come alternativa all'uso di antibiotici orali, ma anche e soprattutto come alternativa al ricovero e come opportunità di ridurre la durata della degenza ospedaliera per quei pazienti che, avendo necessità di un tratta-

mento antibiotico parenterale, possono attuarlo totalmente o continuarlo al proprio domicilio.

Tabella 7. Nota AIFA 55 e Nota AIFA 56.

<b>Nota AIFA 55 :</b> <b>Antibiotici iniettabili per uso territoriale</b>	<b>Nota AIFA 56:</b> <b>Antibiotici per continuità ospedale-territorio</b>
<p>La prescrizione a carico del SSN degli antibiotici iniettabili per l'uso comunitario, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari;</li> <li>2. trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi.</li> </ol> <p>La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero e al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.</p> <p>Un razionale utilizzo degli antibiotici permette di preservare l'ambiente territoriale extra-ospedaliero dalla diffusione delle resistenze batteriche, mantenendolo separato da quello ospedaliero ed evitando il ricorso all'ospedalizzazione per trattare infezioni risolubili efficacemente al domicilio del paziente.</p> <p>Tali farmaci non dovrebbero rappresentare, di norma, la prima scelta terapeutica, ma vanno riservati a casi selezionati, anche allo scopo di prevenire l'insorgere di ceppi resistenti sul territorio; ciò vale in particolare per gli antibiotici impiegati nei confronti di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> contrassegnati da asterisco (*).</p> <p>Per gli aminoglicosidi in particolare è indicato l'impiego in associazione con <math>\beta</math>-lattamine, in pazienti anziani che vivono in RSA o strutture protette, in pazienti defedati o immunocompromessi o recentemente dimessi dall'ospedale e/o sottoposti a trattamenti protratti con antibiotici a largo spettro, allo scopo di potenziare o ampliare lo spettro d'azione antibatterica.</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata al trattamento iniziato in ambito ospedaliero e al successivo utilizzo in ambito territoriale da parte del Medico di Medicina Generale per garantire la continuità terapeutica.</p> <p>La prescrivibilità esclusiva in ambito ospedaliero è finalizzata al mantenimento dell'efficacia e alla contemporanea prevenzione dell'insorgenza di resistenza batterica ai principi attivi.</p> <p>La scelta di iniziare un trattamento ospedaliero con tali farmaci dovrebbe essere riservata alle infezioni gravi e in assenza di alternative terapeutiche.</p> <p>Ciò non impedisce, tuttavia, dopo la diagnosi e l'inizio del trattamento, il mantenimento della continuità assistenziale ospedale-territorio a carico del SSN, ove fosse necessario proseguire la terapia a domicilio.</p>

## BIBLIOGRAFIA

1. Gordon NC, Png K, Wareham DW. *Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin-colistin combination versus multidrug-resistant strains of Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54: 5316-22.
2. Wareham DW, Gordon NC, Hornsey M. *In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2011; 66: 1047-51.
3. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. *Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. BMJ. 2004; 328: 668.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive Care Med. 2013; 39: 165-228.
5. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version*. Clin Microbiol Infect. 2011; 17 Suppl 6: E1-E59.
6. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. *Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis. 2010; 50: 133-64.
7. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. *Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care. 2011; 15: R267.
8. Felton TW, Hope WW, Roberts JA. *How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it?* Diagn Microbiol Infect Dis. 2014; 79: 441-7.
9. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. *Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill*. Clin Pharmacokinet. 2010; 9: 1-16.
10. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, et al. *Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. Crit Care Med. 2014; 42: 520-7.
11. Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA. *Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence*. Ann Intensive Care. 2012; 2: 37.

12. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. *Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock*. Crit Care. 2010; 14: R53.
13. de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, et al. *Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen*. Intensive Care Med. 2014; 40: 998-1005.
14. MICROMEDEX® Healthcare Series, 2015.
15. Livornese LL, et al. *Use of antibacterial agents in renal failure*. Infectious Disease Clinics of North America. 2004; 18: 551-79.
16. Bogard KN, Peterson NT, Plumb TJ, Erwin MW, Fuller PD, Olsen KM. *Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: special considerations in adult critically ill patients*. Crit Care Med. 2011; 39: 560-70.
17. Siewert S, Drewelow B, Mueller SC. *Clearance of levofloxacin by an in vitro model of continuous venovenous hemodialysis (CVVHD)*. Int J Artif Organs. 2007; 30: 889-.
18. Salgado CD et al. *Communityacquired methicillin resistant Staphylococcus aureus: a metaanalysis of prevalence and risk factors*. Clin. Infect. Dis. 2003; 36: 131-9.
19. Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's pocket book of paediatric antimicrobial therapy*. Ed 2005.
20. Pong A.L. et al. *Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children*. Pediatr. Clin. N. Am 2005; 52: 869-94.
21. Armitage K.B. et al. *A call to join the fight against bacterial resistance*. Contemporary Pediatrics 2006; 23: 103-112.
22. Clavenna A. et al. *Difference in drug prescriptions to children by Italian paediatricians*. Eur. J. Clin. Pharmacol 2010, 66: 519-524.
23. Nadeem A.M. et al. *Clinical Paediatrics* 2010, 49: 54254757.
24. Mylonas I, Dian D, Friese K. *Antibiotikatherapie in der Schwangerschaft*. Gynakologe 2005; 38: 761-770.
25. Mylonas I, Friese K. *Infektionen in der Gynäkologien und Geburtshilfe*. Elsevier Verlag/Urban & Fischer, München 2009.
26. Friese K, Schäfer A, Hof H. *Infektionen in der Gynäkologieund Geburtshilfe*. Springer, Berlin 2002.
27. Friese K, Mörike K, Neumann G, Windorfer A. *Arzneimittelin der Schwangerschaft und Stillzeit: Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker Wissenschaftliche*. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2009.
28. Friese K, Melchert F. *Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002.

29. Sa del Fiol F, Gerenutti M, Groppo FC. *Antibiotics and pregnancy*. Pharmazie 2005; 60: 483-493.
30. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. *Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006; 15: 327-337.
31. Bertsche T, Haas M, Oberwittler H, Haefeli WE, Walter-Sack I. *Drugs during pregnancy and breastfeeding: new risk categories - antibiotics as a model*. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 1016-1022.
32. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. *Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks*. Obstet Gynecol 2006; 107: 1120-1138.
33. Haas A, Maschmeyer G. *Antibiotic therapy in pregnancy*. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 511-515.
34. Schäfer C, Spielman H. *Arzneimittelverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Elsevier Urban und Fischer, Berlin, Jena 2001.
35. Simon C, Stille W. *Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis*. Schattauer, Stuttgart 2000.
36. *Erythromycin-induced pyloric stenosis in infants*. Prescrire Int 2001; 10: 16.
37. Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. *Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis*. J Pediatr 2001; 139: 380-384.
38. Esposito S. *Outpatient treatment of bacterial infections: the Italian model as an international trend?* J Antimicrob Chemother 2000; 45: 724-7.
39. Esposito S. *La terapia antibiotica iniettiva domiciliare: il modello italiano*. Infez Med 2001; 9: 7-12.
40. Esposito S, Eandi M, Novelli A, Mazzei T, Bettoncelli G. *Terapia antibiotica iniettiva domiciliare*. Edizioni Medico Scientifiche, Edimes Pavia 2001.
41. Eandi M, Serra R. *L'uso appropriato di antibiotici iniettivi a domicilio: criteri epidemiologici, clinici e farmacoeconomici*.



## 12. Tossicità e interazioni dei farmaci antibiotici e antifungini

*Francesca Angelini*

“Una sostanza chimica diventa tossica solo quando, attraverso una idonea via di contatto riesce a superare le barriere naturali dell'organismo e a raggiungere gli organi o tessuti bersaglio a una concentrazione o dosi in grado di determinare effetti dannosi”.

La relazione fra beneficio e tossicità è un delicato equilibrio che può dipendere da numerose caratteristiche sia proprie del farmaco che del paziente che lo assume.

Dose (intervallo terapeutico), bersaglio d'azione, legame alle proteine, assorbimento, emivita, potenza, efficacia e selettività rappresentano i fattori collegati al farmaco, invece la capacità di assorbimento, quella di clearance, di diffusione, metabolizzazione sono strettamente correlate al paziente.

### 12.1 TOSSICITÀ D'ORGANO

#### **Epatotossicità**

Tra tutte le sostanze per cui si hanno informazioni sulla tossicità nell'uomo, il 25% ha come bersaglio il fegato; i meccanismi patogenetici che portano al danno epatico sono collegati alle sue numerose funzioni come: produzione della bile, processi di biotrasformazione, sintesi e redistribuzione delle sostanze nutrienti, metaboliti e dei loro intermedi. Le ampie capacità metaboliche del fegato lo rendono un facile bersaglio di agenti tossici ma gli conferiscono ottime capacità di difesa, autoprotezione e adattamento nei confronti delle sostanze potenzialmente nocive. I meccanismi patogenetici della tossicità epatica sono vari: necrosi e apoptosi, colestasi con quindi diminuzione o arresto del flusso biliare, steatosi ovvero un accumulo di lipidi e conseguente necrosi delle cellule epatiche (Tossicità delle tetracicline: interferiscono infatti con il trasporto delle VLDL - Very

Low Density Lipoprotein); la necrosi e l'infiammazione nel tempo portano alla cirrosi.

Farmaci antibiotici e antifungini come Isoniazide, Ketoconazolo, Pirazinamide, Rifampicina e tetraciline possono causare danno epatocellulare con un iniziale aumento delle ALT (Alanina transaminasi)(almeno tre volte il valore normale); Amoxicillina+ Acido clavulanico, Eritromicina e Terbinafina causano colestasi con un aumento iniziale di ALP (Fosfatasi alcalina) (almeno due volte superiore ai valori normali); Clindamicina, Nitrofurantoina, sulfamidici, Trimetoprim + sulfametossazolo causano invece un danno misto con danno epatocellulare e colestasi. Penicilline e Rifamicine causano tossicità frequente, nel primo caso di grado lieve e moderato, nel secondo, invece, talvolta severa o fatale.

## **Nefrotossicità**

Il rene oltre alla principale funzione di eliminazione delle sostanze di scarto ha un ruolo fondamentale nel controllo e nell'omeostasi dell'organismo. Regola il volume dei fluidi extracellulari, gli elettroliti e l'equilibrio acido-base; è anche la sede in cui avviene la sintesi di ormoni e altri fattori che controllano il metabolismo e importanti funzioni fisiologiche, come la renina, l'eritropoietina e le prostaglandine. Qualunque tossico danneggi il rene può avere effetti avversi sistemici e modificare processi omeostatici, escretori, regolatori e metabolici con conseguenze negative per l'organismo. I meccanismi di nefrotossicità possono essere mediati dalla sostanza xenobiotica o dai suoi metaboliti; questi si formano o direttamente nel rene oppure in altre sedi per poi essere concentrate a livello renale e causare danni alle strutture anatomiche o alterare l'attività di enzimi e processi metabolici critici per l'integrità del nefrone.

Tra i chemioterapici nefrotossici troviamo: aminoglicosidi (gentamicina, neomicina, kanamicina, paromomicina), beta-lattamine, vancomicina, ciprofloxacina, tetraciline, sulfamidici, polimixine (colistina/colistimetato sodico), bacitracina, rifampicina, e antifungini come amfotericina B, acido p-amminosalicilico. La nefrotossicità di questi farmaci pare essere reversibile se il trattamento viene interrotto non appena ci si accorge del danno in atto.

Gli aminoglicosidi causano una insufficienza renale non-oligurica, con un lento aumento della creatinina sierica e produzione di urine iposmolari.

Il danno coinvolge la parte convoluta del tubulo prossimale con manifestazioni cliniche come: rilascio di enzimi lisosomiali, riduzione del riassorbimento delle proteine filtrate, dissipazione di potassio, magnesio, calcio e glucosio, con fosfolipiduria riduzione della quota di filtrazione glomerulare (riduzione della clearance dell'inulina e della creatinina), della clearance dell'acido paraamminopurico (PAH), e della concentrazione massima tubulare; spesso insorgono proteinuria e ematuria.

Le  $\beta$ -lattamine vengono escrete dal rene aumentando quindi l'esposizione e il rischio di tossicità; la somministrazione di alte dosi potrebbe portare a ipocaliemia dovuta alla grande quantità di anioni non riassorbibili a livello del tubulo distale che portano a una alterata escrezione di protoni e quindi perdita di potassio. L'accumulo di farmaco nel tubulo prossimale e la capacità di questo di indurre eventi citotossici sono alla base della nefrotossicità che poi si manifesta secondo due modelli: nefrite interstiziale e necrosi tubulare, più frequenti con alti dosaggi o trattamenti ripetuti con lo stesso farmaco.

La vancomicina ha un'eliminazione principalmente renale per questo motivo i suoi dosaggi devono essere studiati sulla base della clearance della creatinina, infatti la loro eliminazione è strettamente correlata; la vancomicina aumenta la tossicità degli aminoglicosidi, quindi la somministrazione è sconsigliata o quantomeno necessita di attento monitoraggio. Recenti studi dimostrano invece che la somministrazione con fosfomicina riduca la loro tossicità, che in realtà non è chiaro se dipenda dal principio attivo in sé o da impurità della formulazione.

Le tetracicline se somministrate in pazienti che presentano già uno scompenso renale possono portare un aumento dell'azotemia, iperfosfatemia, acidosi, perdita di peso, anoressia e vomito. In questi pazienti è importante utilizzare dosi commisurate.

La Bacitracina possiede proprietà nefrotossiche e produce lesioni distruttive nei tratti prossimali e distali dei tubuli renali, con conseguenti riduzione della clearance dell'inulina e del PAH, la quota massima di riassorbimento tubulare di glucosio e la capacità massima di escrezione del PAH. La proteinuria risulta essere frequente mentre raramente si presenta ematuria. Quando risulta necessario utilizzare questi antibiotici in pazienti con insufficienza renale già conclamata è necessario effettuare aggiustamenti della dose e monitoraggi attenti dei parametri funzionali valutati con test ematici.

L'amfotericina B è spesso associata a proteinuria e azotemia dose-dipendente, infatti le dosi necessarie per l'eradicazione di infezioni fungine sistemiche spesso porta a una riduzione della Clearance dell'inulina, della PAH e della capacità massima di concentrare del rene. Queste funzione tornano nella norma interrompendo il trattamento. La lesione renale può essere caratterizzata da glomerulite, che coinvolge i glomeruli juxtamidollari e depositi di calcio nella porzione del tubulo distale adiacente.

Trimetropim-sulfametossazolo ha una nefrotossicità probabilmente collegata alla precipitazione del sulfametossazolo a livello del tubulo provocando ostruzione soprattutto in pazienti trapiantati che usano farmaci immunosoppressori come ciclosporina.

## **Neurotossicità**

La neurotossicità può essere definita come qualsiasi effetto avverso causato da fattori chimici, fisici o biologici sulla struttura o funzione del sistema nervoso centrale o periferico. Se ne deduce che la neurotossicità non è necessariamente subordinata a un danno strutturale, infatti una sostanza che causi un'alterazione biochimica temporanea e reversibile risulta neurotossica.

Tra tutte le sostanze per cui si hanno informazioni sulla tossicità nell'uomo, il 68% ha come bersaglio il sistema nervoso. Esistono molteplici meccanismi attraverso i quali una sostanza può avere neurotossicità e possono essere diretti e indiretti; ad esempio sostanze che possono ridurre l'apporto di ossigeno o glucosio al cervello causano neurotossicità, come anche composti in grado di danneggiare la BEE (barriera ematoencefalica) permettendo la permeazione di sostanze neurotossiche, composti in grado di modificare il metabolismo periferico degli ormoni tiroidei che sono implicati in importanti processi di sviluppo del sistema nervoso. La maggior parte delle sostanze esercita un effetto diretto su neuroni e/o cellule gliali.

I principali tipi di lesione sono: neuronopatie, assonopatie, interazione con canali ionici o neurotrasmissione. Le neuronopatie sono caratterizzate da grave danno ai neuroni con morte cellulare e sono indotte da stress ossidativo, inibizione della catena respiratoria dei mitocondri, aumento del calcio intracellulare e attivazione dei processi apoptotici. La perdita neuronale è un fenomeno irreversibile.

Nelle assonopatie il danno colpisce principalmente l'assone mentre il corpo cellulare rimane intatto. Tale condizione non è irreversibile come la precedente ma nei casi più gravi può perdurare un deficit funzionale. Possono verificarsi a livello sia centrale che periferico e in quest'ultimo caso la rigenerazione è più probabile. Il quadro clinico è caratterizzato inizialmente da una neuropatia periferica con riduzione delle capacità sensorie e/o motorie.

L'interazione con le cellule gliali interessa principalmente le cellule che formano la mielina (oligodendrociti nel SNC, cellule di Schwann nel SNP) e gli astrociti con conseguente demielinizzazione ed encefalopatie.

L'interazione invece con i canali ionici mina la funzionalità dei neuroni i cui potenziali d'azione si basano sull'ingresso di sodio nella cellula e conseguente rilascio di neurotrasmettitori.

La neurotrasmissione (sintesi e rilascio di neurotrasmettitori, interazione con i recettori e attivazione dei sistemi di trasduzione, metabolismo e ricaptazione del neurotrasmettitore) è uno dei bersagli principali dei farmaci, infatti si hanno effetti per lo più reversibili e privi di danno anatomico-strutturale.

Una forma di neurotossicità da farmaci è l'ototossicità che porta a riduzione o perdita dell'udito e danni vestibolari ed è attribuibile agli aminoglicosidi (10-22% dei pazienti trattati) forse a causa di un'azione calcio-antagonista, se il trattamento viene prolungato si ha tossicità irreversibile legata alla degenerazione delle cellule della coclea e di quelle ciliate vestibolari; Eritromicina e Azitromicina causano perdita dell'udito bilaterale e disfunzioni labirintiniche con vertigini, principalmente reversibili dopo sospensione dei farmaci per almeno 2 settimane. Il Metronidazolo è associato all'insorgenza di neuropatie periferiche soprattutto in trattamenti a lungo termine; penicillina, imipenem/cilastatina, ciprofloxacina principalmente e più di rado altri antibiotici  $\beta$ -lattamici possono causare allucinazioni, spasmi e convulsioni date dall'interazione con l'azione inibitoria dall'acido gamma-amino-butirrico, ed encefalopatie (cefalosporine e penicilline).

## **Cardiotossicità**

La cardiotossicità può essere dovuta a deficit di tipo funzionale, senza alterazioni strutturali, o a danno strutturali a cui si accompagnano deficit funzionali; gli eventuali fenomeni compensatori come il rimodellamento

cardiaco rientrano nei danni strutturali in quanto la progressione dell'ipertrofia porta a insufficienza cardiaca con morte cellulare. I meccanismi di tossicità cardiovascolare sono molti ma possiamo riassumerli in 4 categorie: lesioni di origine biochimica che portano a morte cellulare, prolungamento dell'intervallo QT e aritmie, ipertrofia cardiaca seguita da insufficienza e tossicità vascolare. Gli antimicrobici come: macrolidi, qualche chinolone e gli azoli causano principalmente prolungamento del tratto QT con conseguenti aritmie ventricolari; nei casi più gravi in pazienti con pregresse patologie a carico dell'apparato possono verificarsi torsioni di punta e morte raramente. Raramente sono stati osservati insufficienza cardiaca, ipotensione con l'utilizzo di Vancomicina, mentre la rapida somministrazione di amfotericina B è spesso associata con fibrillazione ventricolare e asistolia soprattutto in pazienti con disfunzioni cardiache.

## **Tossicità gastrointestinale**

La maggior parte degli antimicrobici causa tossicità gastrointestinale reversibile, questa spesso porta a complicazione dello stato di salute del paziente con necessità di terapie aggiuntive e supplementi nutrizionali. La diarrea porta comorbilità come: squilibri elettrolitici, perdite ematiche, ulcere da pressione e, se associata a colite, può indurre perforazioni intestinali e morte. L'individuazione di una diarrea indotta da antibiotici può preservare il paziente da conseguenze potenzialmente fatali. Le infezioni da *Clostridium difficile* sono la più comune causa identificabile della diarrea nosocomiale ma nei pazienti trattati con antimicrobici, non l'unica. Gli antibiotici maggiormente coinvolti nelle infezioni da *Clostridium difficile* sono: cefalosporine, fluorochinoloni, Clindamicina e Ampicillina, in generale penicilline, cefalosporine, carbapenemi e clindamicina presentano un'elevata probabilità di tossicità gastrointestinale severa. La diarrea associata all'uso di antibiotici e la colite hanno un'insorgenza estremamente variabile e si possono presentare già dopo una settimana dal trattamento. I casi più severi possono portare anche a colite pseudomembranosa con dolore addominale e megacolon tossico.

## 12.2 INTERAZIONI DEI FARMACI ANTIBIOTICI E ANTIFUNGINI

Le interazioni farmacologiche possono essere farmacocinetiche, farmacodinamiche e raramente miste (farmaci con basso indice terapeutico). Quelle farmacocinetiche si verificano quando il farmaco che causa l'interazione modifica l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione del farmaco in oggetto; in quelle farmacologiche invece il farmaco responsabile dell'interazione modifica gli effetti del farmaco in oggetto senza alterarne la cinetica (ad esempio gli aminoglicosidi potenziano l'effetto di blocco neuromuscolare della succinilcolina o di rilassanti muscolari non-depolarizzanti).

Ci sono parecchie caratteristiche generali sulle interazioni tra farmaci come: una notevole variabilità individuale, possono essere difficili da identificare, la potenziale interazione tra due farmaci non necessariamente rende controindicato il trattamento, semplicemente necessita di un monitoraggio più attento ed eventualmente aggiustamento della dose, molte interazioni sono dose-correlate, infine non tutti i membri di una stessa classe di farmaci interagisce nello stesso modo.

Esistono quattro meccanismi principali che portano interazioni farmacologiche che sono: un'alterata biodisponibilità nella somministrazione orale, infatti alcuni farmaci come gli anticolinergici e gli oppiacei rallentano lo svuotamento gastrico ritardando così l'insorgenza dell'effetto del farmaco; lo spiazzamento dal legame con le proteine plasmatiche come albumina e alfa1-glicoproteina acida; un'azione sulla biotrasformazione enzimatica, a tal proposito CYP450 rappresenta la superfamiglia di enzimi maggiormente coinvolta nelle interazioni farmacologiche, in particolare alcune isoforme come CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 E CYP3A(CYP3A4); un'alterata escrezione renale. Una riduzione della filtrazione glomerulare porta a un accumulo di farmaco che non possiede un'alternativa via di eliminazione; tenendo conto che le interazioni farmacologiche sono sempre dose e concentrazione dipendenti, un paziente con una pregressa insufficienza renale può essere predisposto a interazioni farmacologiche rilevanti.

Tabella 1. Farmaci inibitori e induttori CYP450

Inibitori CYP450	Induttori CYP450
Amiodarone	Barbiturici
Azoli	Carbamazepina
Cimetidina	Desametasone
Ciprofloxacina/enoxacina	Etanolo (uso cronico)
Dialtiazem	Fenitoina
Aloperidolo	Rifamicina/Rifabutina
Macrolidi	Troglitazone
Metronidazolo	
Propranololo	
Sulfonamidi	
Trimetropim	
Verapamil	
Zafirlukast	

## Interazioni farmacologiche più frequenti negli antimicrobici

*Fluorochinoloni quando rappresentano il farmaco «oggetto» dell'interazione*

La somministrazione orale, in particolare di Ciprofloxacina, viene alterata dalla co-somministrazione con cationi mono- o bivalenti (es. farmaci antiacidi contenenti alluminio o magnesio) a causa di derivati chelati non assorbibili dal primo tratto dell'intestino; sucralfato, ferro, calcio, zinco e bismuto possono causare modesta ma rilevante riduzione della biodisponibilità orale dei F.

*Fluorochinoloni quando rappresentano il farmaco "responsabile" dell'interazione*

Enoxacina, Ciprofloxacina, e in misura minore, Norfloxacina causano un'inibizione del metabolismo della teofillina inibendo il CYP1A2, con conseguente accumulo di teofillina e tossicità. La situazione sarebbe aggravata con una co-somministrazione di Cimetidina, anch'essa inibitore P450. I F. più nuovi non agiscono su questa isoforma enzimatica quindi non causano questa interazione.

Alcuni casi dimostrano una possibile interazione tra i F. con Ciclosporina e Tacrolimus che porta a nefrotossicità.

### *Trimetoprim-Sulfametossazolo quando rappresenta il farmaco "responsabile" dell'interazione*

Porta ad alterazioni della biotrasformazione epatica, competizione sull'escrezione renale o ad effetti farmacodinamici. Inibisce il canale al sodio nel tubulo distale del rene come pentamidina o diuretici risparmiatori di potassio come Amiloride e Triamterene. T. causa ipercaliemia in pazienti anziani, pazienti con AIDS e se co-somministrato con diuretici risparmiatori di potassio. Se somministrato con diuretici tiazidici causa severa iponatriemia. Sono stati riportati casi di inibizione dell'escrezione tubulare di Amanadina, Dapsone, Digossina, Methotrexate, Procainamide e Zidovudina.

Trimetoprim è spesso associato a un miglioramento dell'azione anti-coagulante del warfarin anche se il meccanismo risulta ignoto; Trimetoprim in combinazione con methotrexate potrebbe causare soppressione del midollo osseo a causa dello spiazzamento del methotrexate dalle proteine plasmatiche con quindi un aumento con un aumento della quota libera di farmaco, inoltre T. compete con il M. per l'eliminazione renale.

### *Macrolidi*

Non tutti i principi attivi di questa classe causano le stesse interazioni, variabilità dovuta alla differente capacità di legare e inibire il CYP3A4.

Eritromicina è associata con i maggiori effetti tossici, mentre Claritromicina possiede una capacità intermedia di legame con il CYP3A4 e Azitromicina non lega affatto questa isoforma.

### *Macrolidi quando rappresentano il farmaco "oggetto" dell'interazione*

L'etanolo riduce l'assorbimento dell'Eritromicina etilsuccinato e il cibo di tutti i macrolidi eccetto Claritromicina e formulazioni gastroresistenti di Eritromicina.

Ritonavir inibendo il CYP3A4 riduce il metabolismo dei macrolidi suscettibili a quella isoforma. La co-somministrazione di Cimetidina inoltre, inibitore del P450, può causare una transitoria e reversibile sordità dovuta a un aumento delle concentrazioni di Eritromicina.

### *Macrolidi quando rappresentano il farmaco "responsabile" dell'interazione*

Sono pochi i casi in cui causano interazioni pericolose, ma interagiscono con Terfenadina causando prolungamento del tratto QT e torsioni di punta, Carbamazepina aumentando la tossicità intrinseca del farmaco,

Clozapina, Digossina aumentando la sua tossicità e benzodiazepine aumentando la sedazione. La maggior parte delle interazioni dipendono sempre dall'azione sul metabolismo a carico del CYP3A4.

### *Antifungini Azolici*

Il meccanismo di interazione di questi farmaci (Ketoconazolo, Itraconazolo e Fluconazolo) è dovuto all'azione sul CytP450 e porta o ad una alterazione della solubilità e assorbimento degli azoli o dei farmaci con cui interagiscono.

### *Azoli quando rappresentano il farmaco "oggetto" dell'interazione*

Ketoconazolo e Itraconazolo sono solubili soltanto a pH 5 quindi tutti i farmaci antiacidi compresi Cimetidina e inibitori della pompa protonica portano a una riduzione della loro biodisponibilità. La Rifampicina e, in misura minore Rifabutina, portano a un incremento del metabolismo di Ketoconazolo e Itraconazolo (ma non del Fluconazolo).

### *Azoli quando rappresentano il farmaco "responsabile" dell'interazione*

L'interazione è dovuta alla loro capacità inibitoria del CytP450. Ketoconazolo e Itraconazolo agiscono maggiormente sul CYP3A4 mentre il Fluconazolo sul CYP2D9. Interagendo con gli inibitori dell'HMGC<sub>o</sub>A reductasi portano a rabdomiolisi, con Astemizolo, Cisapride e Terfenadina portano a un aumento del tratto QT e torsioni di punta, con il Warfarin migliorano l'anticoagulazione (monitorare PT); inoltre portano a un aumento delle concentrazioni di Ciclosporina e Tacrolimus e quindi aumento della loro tossicità.

### *Rifamicine*

Sono potenti induttori del CytP450, nello specifico del CYP1A2, della sottofamiglia del CYP2C e del CYP3A4.

### *Rifamicine quando rappresentano il farmaco "oggetto" dell'interazione*

Antiacidi a base di alluminio, Ketoconazolo e Pirazinamide riducono la biodisponibilità orale della Rifampicina. La co-somministrazione di Rifabutina con Claritromicina, Fluconazolo e Itraconazolo porta a un incremento dei livelli sierici di R. portando a uveiti croniche e poliartralgie.

*Rifamicine quando rappresentano il farmaco "responsabile" dell'interazione*

Le interazioni maggiori avvengono con i corticosteroidi portando a una riduzione dell'effetto di questi ultimi in pazienti con malattia di Addison, asma, sindrome nefrosica, trapianto d'organo e artrite a cellule giganti. Effetto simile lo hanno su altri farmaci come Ciclosporina, Tacrolimus, Itraconazolo e Warfarin necessitando di un aumento della dose di questi ultimi.

*Metronidazolo*

Bisogna assolutamente evitare il suo utilizzo in presenza di etanolo, quindi in pazienti che assumono tinture alcoliche o formulazioni endovenose che contengano etanolo (Diazepam, Nitroglicerina, fenobarbitale, Fenitoina e Trimetoprim-sulfametossazolo). Inoltre il M. aumenta la tossicità di Fluorouracile e Warfarin.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chantompkins NH, *Toxic effects and drug interactions of antimycobacterial therapy*. Clinics in Dermatology, May-June, Volume: 13 Issue: 3 Pages: 223-233.
2. Clark R, Gregg MD. *Drug Interactions and Anti-infective Therapies*. The American Journal of Medicine, February 1999; 106: 227-233.
3. Bollenbach T et al. *Nonoptimal Microbial Response to Antibiotics Underlies Suppressive Drug Interactions"*, CELL, November 2009, Volume: 139, Issue: 4, Pages: 707-718.
4. Eric V, Granowitz MD, Richard B, Brown MD. *Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions*. Critic Care Clinic 2008; 24: 421-44.
5. Roberts MC. *Antibiotic toxicity, interactions and resistance development*. Periodontology 2000, Vol. 28, 2002, 280-297.
6. Bollenbach T. *Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution*, Current Opinion in Microbiology 2015; 27:1-9.
7. Yeh PJ et al. *Drug interactions and the evolution of antibiotic resistance*. Nat Rev Microbiol. June 2009; 7 (6): 460-466.
8. Servais H et al. *Toxicology of the kidney*, Target organ toxicology series- Third edition, 2015, pages: 635-670.
9. Balduini W, Costa LG. *Tossicologia generale e applicata ai farmaci*, Edra S.p.a. 2015, Cap 1: 27-32, Cap 2:51-60, Cap 6-7-8 :227-370, Cap 10: 439-450.

## 13. Passaggio dalla terapia antibiotica iniettabile a quella orale

Piera Polidori, Alessio Provenzani

**N**ella terapia antibiotica la necessità di intervenire rapidamente, specialmente in pazienti critici ospedalizzati porta a preferire la somministrazione dei farmaci per via endovenosa. Di contro la via orale risulta essere la più sicura e conveniente sotto diversi aspetti e molto spesso permette di raggiungere concentrazioni ematiche del farmaco altrettanto alte, presentando solo delle lievi differenze rispetto alla terapia iniettabile. Anche quando la terapia orale presenta la stessa biodisponibilità della terapia endovena si preferisce usare la somministrazione endovena, nonostante la via iniettabile presenti minore sicurezza per il paziente ed è spesso responsabile di costi elevati e dello sviluppo di antibiotico resistenza come affermato anche dall'organizzazione mondiale della sanità.

L'organizzazione mondiale della sanità, riporta che l'utilizzo irrazionale dei farmaci è il principale problema nel mondo e che il fattore chiave di questo uso irrazionale è rappresentato dall'abuso di formulazioni iniettabili che sono spesso causa, nel caso degli antibiotici, di farmacoresistenza, oltre ai costi elevati.

Il passaggio dalla terapia endovenosa a quella orale è auspicabile nei pazienti clinicamente stabili per ridurre la lunghezza del ricovero e ridurre i costi associati alla terapia iniettabile e all'ospedalizzazione. Inoltre, il passaggio alla terapia orale permette di ridurre il tempo di permanenza dei cateteri venosi centrali, quale fonte di possibile infezione per il paziente e che richiede una gestione infermieristica.

Il farmacista di dipartimento coinvolto nell'*antimicrobial stewardship* (AS) può sicuramente fornire i dati necessari per l'appropriata conversione della terapia antibiotica al fine di poter permettere la continuità di cura a livello domiciliare per i pazienti clinicamente stabili.

Recenti studi hanno messo in evidenza il risparmio sui costi e l'efficacia del passaggio dalla terapia iniettabile a quella orale. I medici non sono facilmente favorevoli alla conversione della terapia iniettabile in pazienti critici

affetti da patologie complesse. Tuttavia, in letteratura sono presenti numerosi e ripetuti articoli e linee guida che possono aiutare i medici a prendere la giusta decisione nei pazienti ove la conversione risulti appropriata.

Una delle strategie per creare un programma efficace di AS include la possibilità di passaggio dalle terapie iniettabili a quelle orali, come suggerito dal CDC (*Center for Disease Control and Prevention*). Tra i parametri che il team multidisciplinare dell'AS dovrebbe analizzare all'inizio di un'eventuale terapia antibiotica sono inclusi, oltre alla scelta dell'agente e della dose dell'antinfettivo appropriato, anche l'appropriatezza della via di somministrazione.

### **Vantaggi dello *switch* dalla terapia ev a quella orale**

- Eliminazione/Minimizzazione del Rischio di infezioni da Catetere Venoso Centrale (CVC). Tale rischio aumenta con il tempo di permanenza del CVC e può richiedere ulteriori terapie antibiotiche per la terapia di eventuali infezioni.
- Eliminazione/Minimizzazione del Rischio di tromboflebiti.
- Miglioramento dell'aderenza alla terapia e del confort del paziente, facilitandone una più precoce e facile ambulazione.
- Riduzione dei costi rispetto alla terapia iniettabile:
  - del farmaco stesso;
  - del CVC e della sua gestione /sostituzione;
  - della preparazione del farmaco/diluenti, dei relativi dispositivi medici utilizzati per i costi della somministrazione/ eventuale utilizzo di pompe infusionali;
  - del personale impiegato nella gestione della terapie ev; per la dimissione precoce del paziente che può assumere l'antibiotico a casa e conseguente ridotta ospedalizzazione;
  - per i minori rischi di infezioni ospedaliere.

Sebbene, alcuni farmaci orali non abbiano la stessa biodisponibilità del corrispondente farmaco iniettabile, altri farmaci orali possono produrre concentrazioni simili quando somministrati per entrambe le vie. Gli antibiotici ad alta biodisponibilità (superiore all'80%) devono essere considerati per la conversione.

La conversione può essere classificata secondo la società americana di farmacisti ospedalieri in:

Tabella 1. Classificazione ed esempi di possibili cambi ev/ po.

Tipo di conversione	Definizione	Esempi
<b>Sequenziale</b>	Conversione dalla formulazione ev a po dello stesso principio attivo	Linezoli 600mg ev q12h Linezolid 600mg po q12h
<b>Switch</b>	Conversione da una formulazione ev a una formulazione orale differente ma con uguale potenza	Cefazolina 1g ev q8h Cefalexina 500mg po q6h
<b>Step-down</b>	Conversione da una formulazione ev a una formulazione orale differente ma con ridotta potenza	Ampicillina/Sulbactam 3g ev q6h Amoxicillina/Clavulanato 875/125mg po q12h

Per favorire un appropriato passaggio dalla terapia endovenosa a quella orale dovrebbero essere stabilite delle linee guida condivise e approvate da tutto il personale coinvolto all'interno della commissione per le infezioni ospedaliere e della commissione terapeutica, considerando che la riduzione dei costi non può essere la sola motivazione per giustificare la conversione.

Le Linee guida dovrebbero fornire indicazioni per identificare le popolazioni di pazienti nei quali il passaggio può essere consigliato, i farmaci per cui il passaggio è indicato e l'eventuale possibile sostituto. Infine, dovrebbero fornire indicazioni sul periodo monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente, dopo la conversione.

Per quanto riguarda l'identificazione dei pazienti, i possibili criteri di scelta possono essere:

- Disponibilità di un'alternativa orale disponibile;
- In assenza di una coltura positiva, l'alternativa orale copre empiricamente l'organismo sospetto;
- Il paziente è cosciente, in grado di deglutire e di assumere farmaci per via orale.

Invece, i criteri di esclusione relativi ai pazienti possono essere:

- Condizioni del paziente critiche in peggioramento nelle ultime 24 ore (ad es. presenza di febbre, ipotensione, alterata frequenza cardiaca, conta dei bianchi elevata, condizioni respiratorie ridotte e peggioramento del quadro polmonare radiologico);
- Presenza di endocarditi, osteomieliti, sepsi, cellulite severa, meningiti o altre infezioni del SNC o infezioni che coinvolgono protesi impiantate nel paziente;
- Allergia al farmaco orale alternativo suggerito per la conversione;
- Presenza di coltura positiva che mostra resistenza all'alternativa proposta;
- Presenza di sanguinamento attivo;
- Presenza di malattie ematologiche gravi (leucemia e linfomi) o di neutropenia;
- Pazienti gravemente immunodepressi;
- Presenza di ostruzione del tratto gastro-intestinale o di sindrome da malassorbimento;
- Intervento chirurgico programmato entro le successive 48 ore;
- Presenza di nausea/vomito severi e persistenti;
- Paziente in divieto di assumere cibi o farmaci per via orale;
- Presenza di sondino naso gastrico che non può essere rimosso nel caso di alcuni antibiotici che non possono essere somministrati tramite sondino o devono essere somministrati a diverse ore di distanza dalla nutrizione enterale (ad es. fluorochinolonici);
- Difficoltà a inghiottire o rifiuto di assumere farmaci orali;
- Mucositi di grado III o IV;
- Uso di vasopressori nelle 24 ore precedenti (per es. dobutamina).

La decisione finale relativa allo switch è esclusivamente del medico prescrittore, ma la scelta del farmaco deve essere dettata dai dati di sensibilità ai farmaci ottenuti dalle colture effettuate e dalle conoscenze relative alla conversione presenti in letteratura (Tabella 2).

Il contributo del farmacista all'interno del team per l'AS può essere fondamentale per supportare le decisioni ottimali del medico e per migliorare la gestione (costi, compliance, sicurezza, ecc.) della complessa terapia antibiotica.

Tabella 2. Esempi di switch ev/po.

Regime parenterale	Dose/ Frequenza		Regime orale	Dose/ Frequenza
Ampicillina/ Sulbactam	1.5 g ev q6h	↓	Amoxicillina/Clavulanato	500 mg/125 mg po q12h
Ampicillina/ Sulbactam	3 g ev q6h	↓	Amoxicillina/Clavulanato	875 mg/125 mg po q12h
Azitromicina	250 mg ev qd	↔	Azitromicina	250 mg po qd
Azitromicina	500 mg ev qd	↔	Azitromicina	500 mg po qd
Cefazolina	1 g ev q8h	↓	Cefalexina	500 mg po q6h
Cefazolina	2 g ev q8h	↓	Cefalexina	1000 mg po q6h
Cefuroxime	750 mg ev q8-12h	→	Cefuroxime	500 mg po q12h
Cefuroxime	1.5 g ev q8h	→	Cefuroxime	500 mg po q12h
Ciprofloxacina	400 mg ev qd	→	Ciprofloxacina	500 mg po qd
Ciprofloxacina	400 mg ev q12h	→	Ciprofloxacina	500 mg po q12h
Ciprofloxacina	400 mg ev q8h	→	Ciprofloxacina	750 mg po q12h
Clindamicina	300 mg ev q6-8h	→	Clindamicina	150 mg po q6-8h
Clindamicina	600 mg ev q6-8h	→	Clindamicina	300 mg po q6-8h
Levofloxacina	250 mg ev qd	↔	Levofloxacina	250 mg po qd
Levofloxacina	500 mg ev qd	↔	Levofloxacina	500 mg po qd
Levofloxacina	750 mg ev qd	↔	Levofloxacina	750 mg po qd
Linezolid	600 mg ev q12h	↔	Linezolid	600 mg po q12h
Metronidazolo	500 mg ev q8-12h	↔	Metronidazolo	500 mg po q8-12h
Moxifloxacina	400 mg qd	↔	Moxifloxacina	400 mg po qd
Sulfametossazolo/ Trimetoprim	800 mg/160 mg ev q6-12h	↔	Sulfametossazolo/Trimetoprim	800 mg/160 mg po q6-12h

↔ Terapie sequenziale con conversione diretta (stesso farmaco con la stessa dose iv/po).

→ Terapie sequenziale senza conversione diretta (stesso farmaco ma diversa dose iv/po).

↓ Terapie Switch o Step Down (stessa classe o differente classe ma con lo stesso/simile spettro di attività).

## BIBLIOGRAFIA

1. Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C. *Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study*. Int J Clin Pharm. 2011; 33 (2): 208-14 (ISSN: 2210-7711).
2. Eckmann C, Lawson W, Nathwani D, Solem CT, Stephens JM, Macahilig C, Simoneau D, Hajek P, Charbonneau C, Chambers R, Li JZ, Haider S. *Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a plea for implementation of early switch and early discharge criteria*. Int J Antimicrob Agents. 2014; 44 (1): 56-64 (ISSN: 1872-7913).
3. Cyriac JM, James E. *Switch over from intravenous to oral therapy: A concise overview*. J Pharmacol Pharmacother. 2014; 5 (2): 83-7 (ISSN: 0976-500X).
4. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, Koch G, Battegay M, Flückiger U, Bassetti S. *Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards*. J Antimicrob Chemother. 2009; 64 (1): 188-99 (ISSN: 1460-2091).
5. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME. *Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis*. Drugs. 2008; 68 (17): 2469-81 (ISSN: 0012-6667).
6. Buyle F, Vogelaers D, Peleman R, Van Maele G, Robays H. *Implementation of guidelines for sequential therapy with fluoroquinolones in a Belgian hospital*. Pharm World Sci. 2010; 32 (3): 404-10 (ISSN: 1573-739X).
7. Engel MF, Postma DF, Hulscher ME, Teding van Berkhout F, Emmelot-Vonk MH, Sankatsing S, Gaillard CA, Bruns AH, Hoepelman AI, Oosterheert JJ. *Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalised patients with CAP*. Eur Respir J. 2013; 41 (1): 123-30 (ISSN: 1399-3003).
8. Van Niekerk AC, Venter DJ, Boschmans SA. *Implementation of intravenous to oral antibiotic switch therapy guidelines in the general medical wards of a tertiary-level hospital in South Africa*. J Antimicrob Chemother. 2012; 67 (3): 756-62 (ISSN: 1460-2091).
9. Kuper KM. *Text book of Competence Assessment Tools for Health-System Pharmacists*. ASHP: 2008. Intravenous to oral therapy conversion; pp 347-60.

# 14. Utilizzo di antibiotici in combinazione e off label

Francesco Cattel

**S**i definisce prescrizione off-label l'uso di farmaci regolarmente registrati ma utilizzati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute per gli aspetti di indicazioni, dosi e modalità di somministrazione.

La necessità di utilizzo off-label di un farmaco impone la considerazione di una serie di problematiche sia da parte del clinico che prescrive sia da parte del farmacista che dispensa.

Il Decreto legge n. 94, poi convertito nella L. 8 aprile 1998, stabilisce che il medico, nel prescrivere una specialità medicinale, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero.

La stessa legge 94/98 prevedeva in realtà alcune deroghe. Veniva previsto infatti che in particolari casi il medico, sotto sua diretta responsabilità e previa acquisizione del consenso informato da parte del paziente, potesse prescrivere un farmaco off-label qualora ritenesse, in base a evidenze documentate, che il paziente non potesse disporre di alternative terapeutiche.

La prescrizione doveva però essere supportata da evidenze scientifiche sufficientemente solide e il farmaco non poteva, in ogni caso, essere prescritto a carico del Sistema Sanitario Nazionale.

La prescrizione off label comporta dunque problemi di natura:

- *sanitaria* per il paziente che lo assume;
- *legale* per il medico che lo prescrive;
- *economica* per la società.

La prescrizione di farmaci off-label è dunque consentita ma disciplinata da un punto di vista normativo e rappresenta un'importante opportunità che può condurre a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie, come documentato dalla letteratura.

Ancora oggi, però, si continua a sapere poco sulla loro frequenza o sul livello di evidenza scientifica a supporto di tale pratica.

Dal punto di vista legale occorre precisare che, qualora si prescriva al di fuori delle regole stabilite dalla scheda tecnica, in caso di contenzioso insorto tra medico e paziente, è onere del prescrittore dimostrare terapeuticità e sicurezza d'impiego di un medicinale; in tali casi non si possono riversare sull'autorità regolatoria, né sulla casa produttrice del medicinale, eventuali responsabilità civili o penali.

Esiste anche un aspetto psicologico da considerare in caso di prescrizione off-label. Il medico ha il compito di informare il paziente acquisendo anche il consenso informato scritto. Questo può rappresentare un momento delicato nel counseling che il medico è tenuto a fare perché il dover assumere un farmaco, come unica opzione terapeutica, al di fuori di quanto registrato può creare sfiducia nel trattamento e in chi lo prescrive inficiando in questo modo il rapporto di fiducia medico-paziente imprescindibile ai fini della buona aderenza alla terapia.

La prescrizione off-label di antibiotici è un argomento piuttosto delicato. L'aumento esponenziale dei pattern di resistenza alle classi di antibiotici attualmente in uso, spesso induce il medico infettivologo alla prescrizione off-label di farmaci in termini di dose, indicazione e modalità di infusione al fine di ottenere la massima attività battericida e la miglior attività farmacocinetica.

L'utilizzo razionale degli antibiotici nella pratica clinica è guidato da diversi fattori tra cui:

- Evidenze scientifiche che ne supportano la scelta e le linee guida internazionali e nazionali;
- Dati microbiologici sulla sensibilità del microrganismo agli antibiotici;
- Dati epidemiologici locali;
- Considerazioni farmacocinetiche riguardo alla penetrazione tissutale;
- Eventuali allergie, tollerabilità e tossicità, aderenza al trattamento e praticabilità delle diverse vie di somministrazione del paziente;
- Considerazioni farmaco-economiche.

A questi fattori vanno però aggiunti quelli di carattere regolatorio e che riguardano l'eventuale disponibilità del farmaco, il rimborso da parte del Sistema Sanitario Nazionale e la valutazione della sicurezza in caso di utilizzo off-label.

Una prima osservazione generale è che le schede tecniche dei farmaci

antibiotici, se interpretate in senso stretto e alla lettera, prevedono nella quasi totalità dei casi solo l'indicazione del trattamento di infezioni in atto sensibili all'antibiotico considerato, il che da un lato è logico, ma dall'altro vincola la prescrizione alle sole infezioni documentate escludendo così la terapia empirica. Ogni terapia antibiotica rivela inefficace a posteriori verrebbe quindi a cadere nel campo dell'inappropriatezza e della violazione di legge in quanto presumibilmente effettuata su germi non sensibili.

È ormai pratica consolidata l'utilizzo off-label, ad esempio, di vancomicina in infusione continua, piuttosto che somministrata in dosi refratte che, peraltro, ha il vantaggio di abbassare la concentrazione sul picco e ridurre alcune tossicità, specie a livello renale. Altro caso è quello della tigeciclina la cui posologia raccomandata è di 50 mg bis/die per via parenterale ma spesso, a causa di germi multiresistenti, è invalsa la pratica di usare il dosaggio di 100 mg bis/die in associazione ad altri antibiotici.

Ugualmente, a causa della relativa mancanza di prodotti con indicazione al trattamento in pediatria, molte delle prescrizioni sui bambini implicano l'uso di farmaci off-label: antibiotici come fluorochinoloni, azitromicina, linezolid, o daptomicina, ad esempio, sono tutt'oggi prescritti fuori indicazione. Questo è un dato preoccupante soprattutto alla luce del problema emergente di patogeni multi-resistenti.

Nella prima fase di sviluppo pre-clinico di un farmaco infatti, per ovvie ragioni, il bambino non viene quasi mai preso in considerazione sia perché non rappresenta il target commerciale ideale, sia perché gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica in età pediatrica sono piuttosto complessi.

Se da una parte però la somministrazione di antibiotici nei bambini è spesso essenziale, dall'altra è importante considerare che l'errore di prescrizione può causare danni ben superiori che nell'adulto.

Elementi chiave per la guarigione dell'infezione sono l'appropriatezza, attraverso l'utilizzo di antibiotici il cui batterio risulta sensibile in vitro, e il timing, ossia il lasso di tempo che passa tra l'inizio dell'infezione e l'inizio della terapia antibiotica.

L'inappropriatezza d'uso contribuisce certamente al riscontro sempre più frequente di patogeni resistenti e costringe la ricerca farmaceutica e tutto il sistema sanitario a una continua rincorsa verso l'introduzione sul mercato di nuove molecole in grado di trattare le infezioni sostenute da batteri multi-resistenti.

Un altro caso di utilizzo off-label riguarda l'associazione di più antibio-

tici, prassi diventata quasi comune nell'era delle infezioni multiresistenti, scelta non sempre basata su un razionale e non priva di rischi.

L'associazione di più antibiotici può avere un effetto sinergico ma anche additivo o addirittura antagonista: l'associazione di antibiotici ad azione batteriostatica, ad esempio, spesso antagonizza l'azione degli antibiotici battericidi.

L'utilizzo di due o più antibiotici consente di:

- Ampliare lo spettro antibatterico nel caso di gravi infezioni polimicrobiche o infezioni a eziologia non accertata;
- Ottenere un effetto sinergico;
- Limitare i rischi di insorgenza di ceppi batterici resistenti;
- Migliorare alcuni parametri farmacocinetici;
- Ridurre la durata della terapia;
- Ridurre la posologia.

Una delle associazioni più favorevoli dal punto di vista degli esiti è quella del  $\beta$ -lattamico che agisce sulla parete cellulare con un aminoglicoside che agisce sulla sintesi proteica. Tale associazione è di documentata efficacia rispetto ai due farmaci somministrati singolarmente, nella terapia dell'endocardite streptococcica sostenuta da ceppi di *Streptococcus viridans* o nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*.

Un'ulteriore azione sinergica si realizza in seguito all'associazione di farmaci che inibiscono sequenzialmente tappe essenziali del metabolismo batterico, ad es. sulfonamidici e trimetoprim, oppure il sinergismo prodotto dall'associazione di un farmaco sensibile all'inattivazione enzimatica con un farmaco sprovvisto di attività antibatterica ma in grado di inibire l'attività enzimatica stessa.

Va inoltre ricordato come le associazioni di antibiotici possano determinare effetti additivi non solo sull'attività antibatterica ma anche sulla tossicità nell'ospite. Per questo motivo prima dell'inizio della terapia è necessaria un'attenta valutazione dei potenziali effetti collaterali dei farmaci che si intende associare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zamperini D. *Prescrizione off-label dei farmaci chemioterapici*. Scienza e Professione 2007.
2. Gazarian M. *Off label use medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness*. MJA Vol 185 n. 10.
3. Meadows WA, Hollowell BD. *Off Label drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use*. Int. J. Impot. Res. 2008; 20: 135-144.
4. Lazzarini L. *La prescrizione off-label di antibiotici: malpractice o buona pratica clinica?* Infezioni in medicina 2008; 4: 212-218.
5. <<http://www.rianimazione.info/libri/ANTIBIOTICI%20vademecum.pdf>>.
6. <<http://www.simit.org/medias/794-cenderelloofflabela4.pdf>>.
7. Tumbarello M. *Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by Klebsiella pneumoniae Carbapenemase – Producing K. pneumoniae: Importance of Combination Therapy*. Clin Infect Dis. 2012; 55.
8. Fernandez-Hidalgo N. *Ampicillin Plus Ceftriaxone Is as Effective as Ampicillin Plus Gentamicin for Treating Enterococcus faecalis Infective Endocarditis*. Clin Infect Dis. 2013; 56.



# 15. Diagnosi microbiologica delle infezioni ospedaliere: l'antibiogramma

Stefania Cresti, Eugenio Ciacco

**L'**antibiogramma (o saggio di sensibilità agli antimicrobici) è un test microbiologico per **determinare *in vitro* il fenotipo di sensibilità/resistenza di un ceppo** batterico o fungino, nei confronti degli antibiotici potenzialmente attivi sulla specie microbica cui l'isolato appartiene.

Il test consiste nell'esporre cariche microbiche *standard* a una serie di concentrazioni definite del farmaco. Affinché i risultati del test siano interpretabili, affidabili e riproducibili, l'antibiogramma deve essere eseguito seguendo criteri *standard* definiti da organismi scientifici internazionali come, ad esempio, l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

Per guidare la scelta dell'antibiotico più efficace, i risultati dell'antibiogramma debbono poi essere adeguatamente interpretati, tenendo in conto anche le informazioni cliniche, relative al paziente, ed epidemiologiche, relative al *setting* in cui si agisce.

L'antibiogramma, d'altro canto, fornisce sia dati utili alla **messa a punto di una terapia mirata**, efficace, per il paziente, che **informazioni di carattere epidemiologico**, necessarie al monitoraggio dell'evoluzione dell'antibiotico-resistenza, all'aggiornamento dello spettro di azione clinico dei diversi antimicrobici, all'adozione di misure di controllo e prevenzione della insorgenza/diffusione delle resistenze, alla messa a punto di terapie antibiotiche empiriche realmente ragionate ecc.

## 15.1 LE METODICHE

A seconda delle metodiche utilizzate si possono ottenere risultati:

- **Qualitativi:** il microorganismo viene classificato come Sensibile (S), Resistente (R) o Intermedio (I) all'antibiotico saggiato.

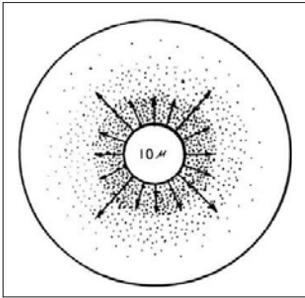


Figura 1. Diffusione radiale.

La metodica più utilizzata in questo caso è la diffusione in agar secondo Kirby Bauer, manuale.

In questa metodica dischetti contenenti concentrazioni definite (standard) di antibiotico vengono depositi su piastre di Petri contenenti terreni agarizzati idonei all'esecuzione dell'antibiogramma, precedentemente inoculati con il microorganismo da saggiare.

L'antibiotico diffonde nel terreno in maniera radiale contrastando la crescita del microorganismo, fino a raggiungere una concentrazione critica alla quale non è più in grado di inibirne la crescita (Figura 1).

Si determinano pertanto i cosiddetti "aloni di inibizione della crescita" (Figura 2) il cui diametro viene confrontato con i "valori soglia" o *breakpoint* determinati da comitati quale EUCAST (Figura 6) per categorizzare il microorganismo in S (sensibile), I (a sensibilità intermedia) o R (resistente) a ciascuna molecola.

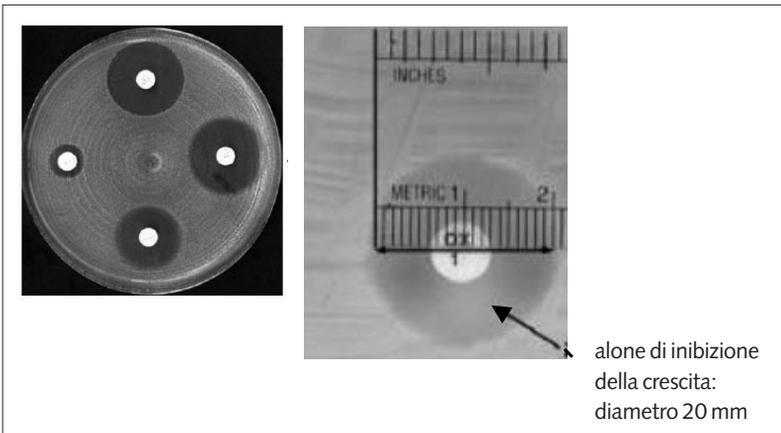


Figura 2. Aloni di inibizione della crescita.

- **Quantitativi:** forniscono la Concentrazione Minima Inibente (CMI o Minimum Inhibitory Concentration - MIC) di antibiotico, espressa in mg/L o µg/mL, cioè la più bassa concentrazione del farmaco in grado di inibire *in vitro* la crescita del microorganismo.

La metodica più utilizzata è la microdiluzione in brodo, che può essere eseguita manualmente (Figura 3), ma è anche automatizzabile (Figura 4). Con queste tecniche il microorganismo viene cimentato con diluizioni scari di antibiotico, per determinare la CMI.

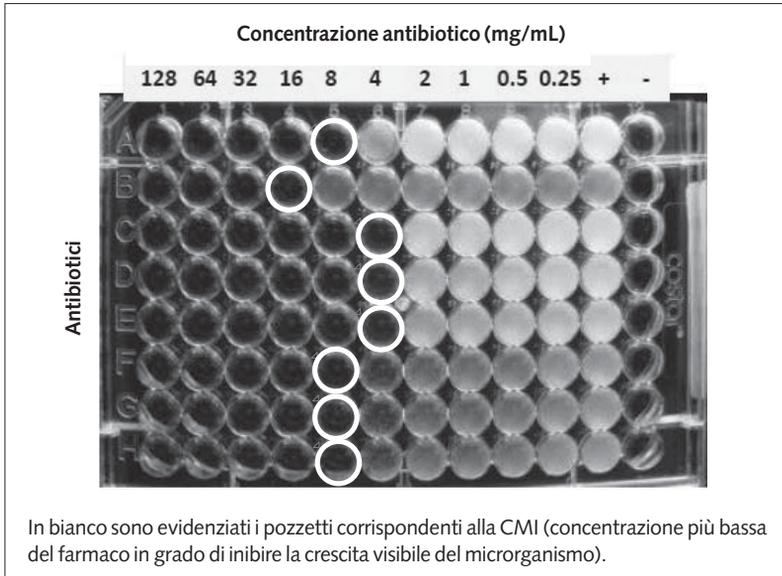


Figura 3. Determinazione della CMI mediante microdiluzione in brodo (metodica manuale).

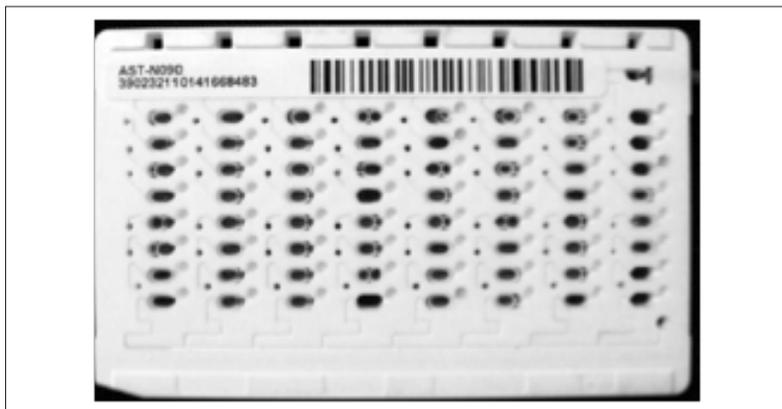


Figura 4. Determinazione della CMI mediante microdiluzione in brodo (metodica automatizzata).

I Valori di CMI vengono confrontati con i valori soglia (*breakpoint*) definiti da Istituzioni Scientifiche Internazionali, come EUCAST, per le diverse combinazioni microrganismo/antibiotico. In questo modo il microrganismo è classificato nelle categorie terapeutiche Sensibile (S), Resistente (R) o a Sensibilità Intermedia (I), ai diversi antibiotici saggiati.

Le metodiche quantitative, che permettono di conoscere la CMI di un isolato microbico nei confronti di un pannello di antibiotici, forniscono, ovviamente, le informazioni più utili per la scelta di una terapia antimicrobica efficace. Questo risulta necessario soprattutto quando ci troviamo di fronte a situazioni clinicamente critiche, come:

- Infezioni invasive (sepsi, infezioni del SNC, del polmone, di tessuti profondi quali mediastino ecc.);
- Paziente critico/fragile;
- Isolamento di microrganismi multi resistenti (MDR).

## 15.2 I *BREAKPOINTS*

I *breakpoints* rappresentano i “valori soglia” di riferimento per interpretare i risultati dell'antibiogramma e tradurli in categorie cliniche (S/R/I)

I *breakpoints* sono fissati per ogni combinazione microrganismo/antibiotico sulla base di un complesso insieme di parametri:

- *Microbiologici/epidemiologici*, come la distribuzione delle CMI o degli aloni di inibizione dei ceppi “selvaggi”, cioè che non hanno acquisito meccanismi di resistenza;
- *Farmacologici*, come le dosi terapeutiche clinicamente utilizzabili di ciascun antibiotico e le concentrazioni sieriche che esso può raggiungere a questi dosaggi;
- *Clinici*, come studi di efficacia clinica per stabilire la correlazione tra risultati dei test *in vitro* e *outcome clinico*.

## Enterobacteriaceae

Cephalosporins <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Cefaclor	-	-	-	-	-
Cefadroxil (uncomplicated UTI only)	16	16	30	12	12
Cefalexin (uncomplicated UTI only)	16	16	30	14	14
Cefazolin	-	-	-	-	-
Cefepime	1	4	30	27	21
Cefixime (uncomplicated UTI only)	1	1	5	17	17
Cefotaxime	1	2	5	20	17
Cefoxitin (screen) <sup>2</sup>	NA	NA	30	19	19
Cefpodoxime (uncomplicated UTI only)	1	1	10	21	21
Ceftaroline	0.5	0.5	5	23	23
Ceftazidime	1	4	10	22	19
Ceftazidime-avibactam	8 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>	10-4	13	13
Ceftibuten (UTI only)	1	1	30	23	23
Ceftobiprole	0.25	0.25	5	23	23
Ceftolozane-tazobactam	1 <sup>4</sup>	1 <sup>4</sup>	30-10	23	23
Ceftriaxone	1	2	30	25	22
Cefuroxime iv <sup>5</sup> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	8	8	30	19	19
Cefuroxime oral (uncomplicated UTI only)	8	8	30	19	19

Figura 5. Esempio di tabelle interpretative EUCAST (3).

### 15.3 LE CATEGORIE CLINICHE

Per ciascun antibiotico saggiato un microorganismo verrà refertato nell'antibiogramma come Sensibile (S), Resistente (R) o a Sensibilità Intermedia (I), intendendo con ciò:

- *Sensibile*: la crescita del microorganismo è inibita (o esso viene ucciso) alle concentrazioni che il farmaco raggiunge *in vivo* alle normali dosi terapeutiche.
- *Intermedio* (a Sensibilità Intermedia): il microorganismo presenta una CMI *borderline* rispetto alle concentrazioni che il farmaco raggiunge *in vivo* alle normali dosi terapeutiche. L'efficacia clinica potrebbe quindi non essere garantita, se non nei distretti ove la concentrazione è maggiore, in funzione delle sue caratteristiche farmacocinetiche, o se utilizzabile a dosaggi maggiori di quelli usuali.
- *Resistente*: la crescita del microorganismo non è inibita (o esso non viene ucciso) alle concentrazioni che il farmaco raggiunge *in vivo* alle normali dosi terapeutiche.

## 15.4 IL PANNELLO DEGLI ANTIBIOTICI DA SAGGIARE

Per ciascun microrganismo (o gruppo di microrganismi) viene usualmente saggiato un pannello di antibiotici che, all'occhio del clinico, potrebbe talvolta risultare non esaustivo delle molecole disponibili nel prontuario.

La scelta del pannello di antibiotici da saggiare si basa però su criteri microbiologici ben definiti, in particolare:

- Saggiare le *molecole che sono efficaci sugli isolati "selvaggi"* (cioè che non hanno acquisito meccanismi di resistenza) e che quindi possono risultare clinicamente efficaci.
- Utilizzare il *principio delle "equivalenze"*: per alcune combinazioni antibiotico/microrganismo; determinare la sensibilità nei confronti di un farmaco è sufficiente a determinare la sensibilità a tutte le molecole appartenenti alla stessa classe, in altre parole vengono saggiate molecole la cui valutazione può essere predittiva dell'efficacia di altre non testate (ad esempio, per stafilococco, determinare la sensibilità a penicillina e meticillina è sufficiente a conoscerne la sensibilità nei confronti di tutti i beta-lattami).
- Saggiare antibiotici utili/necessari a *mettere in evidenza i principali meccanismi di resistenza acquisita* (ad oggi nota) per ciascuna specie o gruppo di microrganismi.

## 15.5 EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Esistono varie Società Scientifiche che definiscono i *breakpoints* per l'interpretazione dell'antibiogramma, tra cui EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) e CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

A partire dal 2011 EMEA (*European Medicines Agency*) ha raccomandato l'adozione gli standard definiti da EUCAST, ai propri membri. Questi *breakpoints* armonizzano infatti i diversi standard a valenza nazionale (europea) e sono frutto, tra l'altro, di accurate valutazioni sull'*epidemiologia microbiologica dei Paesi Europei*.

Oltre a fornire *standard* per l'esecuzione e l'interpretazione dei saggi di sensibilità, revisionati almeno annualmente sulla base del mutare dello scenario epidemiologico europeo, EUCAST produce anche documenti di indirizzo per il buon uso degli antibiotici, il monitoraggio e il controllo della diffusione di MDR ecc. È inoltre da sottolineare che, trattandosi di una istituzione scientifica pubblica, tutto il materiale prodotto è disponibile gratuitamente sul sito del comitato.

EUCAST, inoltre, ha introdotto il concetto di *cut-off* epidemiologico (ECOFF) come il valore di CMI che separa i ceppi microbici *wild type* che cioè non hanno meccanismi di resistenza acquisiti da quelli che hanno acquisito meccanismi di resistenza. Se un microrganismo presenta una CMI minore al *breakpoint* di sensibilità, ma superiore a quello dell'ECOFF, sarà da considerarsi sensibile a quell'antibiotico, ma a maggior rischio di evolvere verso un fenotipo di resistenza (potrà pertanto essere utile monitorarne la sensibilità nel tempo, oltreché aumentarne la posologia, per garantire efficacia terapeutica).

## 15.6 ANTIBIOGRAMMA ED EFFICACIA TERAPEUTICA

Occorre sempre tenere presente che l'antibiogramma determina la sensibilità *in vitro* agli antibiotici, ma che questo può, in particolari condizioni cliniche, non essere sufficiente a garantire l'efficacia *in vivo* della terapia e che bisogna pertanto tenere in conto anche altri parametri, in particolare quelli di farmacodinamica.

Nella scelta di una terapia antimicrobica efficace i risultati dell'antibiogramma (saggio di sensibilità *in vitro*) vanno pertanto interpretati alla luce di un complesso insieme di fattori, per ricondurli quanto più possibile a quanto avviene *in vivo*, nella sede d'infezione. Tra i principali fattori di cui tener conto vi sono sicuramente:

- L'effettivo ruolo patogeno del microrganismo isolato.
- La possibilità che i diversi farmaci hanno di raggiungere concentrazioni adeguate nella sede dell'infezione.
- Il dosaggio e la corretta modalità e tempistica di somministrazione del farmaco (fattori influenzati dalle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dello stesso).

In caso di infezioni complicate e/o in pazienti con limitata risposta immunitaria, può essere buona regola orientarsi verso la scelta di antibiotici che risultino avere CMI più bassa rispetto al *breakpoint* (e non valore di CMI in assoluto minore) oltretutto tener conto di caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. <<http://www.eucast.org>> accesso del 22.2.2017.
2. KM. *Text book of Competence Assessment Tools for Health-System Pharmacists*. ASHP: 2008. Intravenous to oral therapy conversion; pp347-60.
3. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, 2017 <[www.eucast.org](http://www.eucast.org)>.
4. <<http://clsi.org>>.

# 16. Linee guida sull'utilizzo appropriato degli antibiotici

*Silvia Adami, Isidoro Mazzoni*

La definizione più nota di linee guida è quella formulata dall'Institute of Medicine nel 1992 che le definisce come raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, esperti, con lo scopo di aiutare a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche. L'obiettivo è quello di produrre raccomandazioni basate sull'evidenza per supportare e orientare le scelte cliniche e razionalizzare l'uso delle risorse. A questo proposito, i requisiti di maggiore rilevanza sono: la multidisciplinarietà del gruppo di lavoro incaricato alla produzione delle linee guida in quanto il coinvolgimento multidisciplinare di tutti gli operatori sanitari, di esperti metodologi e di cittadini/pazienti ne migliora la qualità e favorisce la sua adozione nella pratica; la valutazione sistematica delle prove scientifiche disponibili quale base per le raccomandazioni formulate e la classificazione delle raccomandazioni in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono. Altri requisiti che condizionano l'applicabilità e l'accettazione di una linea guida sono inoltre il rispetto di criteri minimi di chiarezza, flessibilità e applicabilità e la definizione di indicatori opportuni per monitorare e valutare gli esiti indotti dall'adozione della linea guida in termini sia di efficienza nell'uso delle risorse sia di efficacia nel conseguimento degli obiettivi clinici desiderati. Le linee guida devono essere, infine, aggiornate con regolarità per evitare che le raccomandazioni divengano obsolete.

Le linee guida devono basarsi sulle migliori prove scientifiche disponibili e includere una dichiarazione esplicita sulla qualità delle informazioni utilizzate (Levels of evidence) e importanza/rilevanza/fattibilità/priorità della loro implementazione (Strength of recommendation). Il livello di prova (LDP) dipende dall'appropriatezza del disegno di studio, dal rigore e qualità di conduzione e analisi dello studio, dalla dimensione dell'effetto clinico/epidemiologico misurato e dall'appropriatezza e rilevanza degli indicatori di esito. La forza della raccomandazione (FDR) dipende dalla

valutazione complessiva del livello di prova oltre che dall'applicabilità dello specifico comportamento contenuto nella raccomandazione.

Esistono diversi sistemi di grading per le prove di efficacia e per la forza delle raccomandazioni riportati in letteratura.

Ad esempio, nelle linee guida prodotte dal Programma nazionale per le linee guida (PNLG), le raccomandazioni vengono qualificate con un certo grado di LDP e di FDR espressi, rispettivamente, in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E). Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici (Figura 1). La FDR si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella

<b>LIVELLI DI PROVA</b>	
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
<b>VI</b>	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Figura 1. Livelli di prova secondo la classificazione PNLG.

pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta (Figura 2). Il suddetto sistema di grading ha come principale caratteristica il fatto che la forza delle raccomandazioni non si basa soltanto sul tipo di disegno di studio ma tiene conto anche di altri fattori quali la fattibilità, l'accettabilità e l'economicità dell'intervento.

Le linee guida costituiscono uno strumento di governo clinico per definire standard assistenziali con cui valutare le performance di professionisti e organizzazioni sanitarie; tuttavia va riconosciuto che i benefici potenziali delle linee guida sono proporzionali alla loro qualità da cui la necessità di adottare metodologie appropriate e strategie rigorose di sviluppo.

<b>FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	
<b>A</b>	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
<b>B</b>	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
<b>D</b>	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Figura 2. Forza delle raccomandazioni secondo la classificazione PNLG.

Poiché la qualità di una linea guida può essere estremamente variabile e in alcuni casi non si raggiungono standard minimi, risulta indispensabile disporre di uno strumento di valutazione standardizzato. A tal proposito, lo strumento AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) è divenuto negli anni il riferimento internazionale per valutare la qualità delle linee guida, nel 2010 è stata pubblicata la nuova versione dello strumento (AGREE II) e nel 2016, sulla base di AGREE II è stata sviluppata l'AGREE Reporting Checklist, finalizzata a migliorare il reporting delle linee guida.

Le dimensioni che vengono prese in considerazione nella valutazione sono:

- obiettivi della linea guida e ambiti di applicazione;
- coinvolgimento dei soggetti portatori di interesse;

- rigore metodologico: metodi di ricerca bibliografica, criteri di selezione delle evidenze, punti di forza e limiti delle evidenze, formulazione delle raccomandazioni, benefici e rischi, legame esplicito fra evidenze e raccomandazioni, revisione esterna, procedura di aggiornamento;
- chiarezza espositiva;
- applicabilità: fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione, suggerimenti e strumenti per l'implementazione, implicazioni sulle risorse, indicatori per il monitoraggio;
- indipendenza editoriale.

Lo strumento AGREE II è uno strumento metodologico applicabile alle linee guida che riguardano tutte le patologie/condizioni, gestite in qualsiasi setting assistenziale, per raccomandazioni relative a tutti gli interventi sanitari preventivi, diagnostici, terapeutici, assistenziali, palliativi, riabilitativi ecc. AGREE II non è adatto a valutare linee guida con contenuti esclusivamente organizzativi.

## Linee guida per uso appropriato antibiotici

Il consumo inappropriato ed eccessivo di antibiotici e il conseguente sviluppo dell'antibiotico-resistenza costituiscono un problema di particolare rilievo per la tutela della salute dei cittadini poiché lo sviluppo di batteri immuni ai farmaci è un fenomeno in continua crescita che desta allarme a livello mondiale ed espone al rischio di ridurre, in un futuro ormai prossimo, le possibilità di cura per le infezioni.

Per questo motivo è fondamentale assicurare un uso appropriato degli antibiotici anche attraverso la stesura e l'implementazione di linee guida per la terapia antibiotica (ottimizzazione della scelta, dosaggio e durata della terapia antimicrobica e chemoprofilassi, monitoraggio delle resistenze agli antibiotici). Esistono diverse linee guida prodotte da Istituzioni e autorevoli società scientifiche.

In tema di appropriatezza di impiego di antibiotici e antibiotico-resistenza si segnalano i seguenti link:

- <<http://www.iss.it/> (Istituto Superiore Sanità)>
- <<http://www.epicentro.iss.it/>>
- <<http://www.snlg-iss.it/lgn#> (Sistema nazionale linee guida)>
- <<http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx> (European Centre of Disease Prevention and Control)>
- <<http://www.who.int/> (World Health Organization)>
- <<https://www.nice.org.uk/> (National Institute for Health and Care Excellence)>
- <<https://www.guidelines.gov> (Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ)>
- <<http://www.sign.ac.uk/> (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)>
- <<http://www.idsociety.org/Index.aspx> (Infectious Diseases Society of America)>
- <<https://www.cdc.gov/hai/> (Centers for Disease Control and Prevention)>
- <<http://www.sisna.org/Default.aspx> (Surgical Infection Society)>
- <<http://www.ngc.ac.uk/> (National Guideline Centre)>
- <<https://www.rcog.org.uk/en/about-us/nga/> (National Guideline Alliance)>
- <<http://www.esicm.org/> (European Society of Intensive Care Medicine)>
- <<http://www.simit.org/> (Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali)>
- <<https://www.aap.org/en-us/Pages/Default.aspx> (American Academy of Pediatrics)>

## BIBLIOGRAFIA

1. *Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale Metodologico: Piano Nazionale Linee guida.* Maggio 2002.
2. <<http://www.gimbe.org>>, accesso il 24 dicembre 2016.
3. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. *The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines.* BMJ 2016; 352: i1152.
4. Cartabellotta A. *AGREE II. Come valutare la qualità delle linee guida. Recenti.* Prog Med 2011; 102: 217-219.
5. Cartabellotta A, Laganà AS. *AGREE Reporting Checklist: uno strumento per migliorare il reporting delle linee guida.* Evidence 2016; 8 (7): e1000146.
6. Eccles M, Flottorp S et al. *Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches.* The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res. 2004; 4: 38.
7. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations.* BMJ. 2004; 328: 1490-8.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. for the GRADE Working Group. *GRADE: going from evidence to recommendations.* BMJ 2008; 336: 1049-51.
9. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <[www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)>.
10. Jackson R, Feder G. *Guidelines for clinical guidelines.* BMJ 1998; 317: 427-28.
11. Jackson R, Feder G. *North of England Evidence-based Guidelines Development Project. Methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care.* BMJ 1998; 316: 1232-35.
12. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. *Developing guidelines.* BMJ 1999; 318: 593-96.

# 17. Indicatori di farmaco utilizzazione e farmaco epidemiologia in antibiotico e antimicotico terapia su cui si basano gli *outcome* degli studi clinici

Luana Azarà, Stefano Bianchi

**G**li indicatori di farmaco utilizzazione e farmaco epidemiologia che possono essere impiegati per l'analisi e il monitoraggio delle terapie antimicrobiche vengono suddivisi in indicatori di processo e indicatori di esito o di risultato.

Gli indicatori di processo più utilizzati sono:

- Numero di ore dedicate ad attività di formazione erogate in un anno;
- Numero di cartelle cliniche con prescrizioni incomplete sul totale delle cartelle cliniche esaminate;
- Numero di prescrizioni non appropriate sul totale delle cartelle cliniche esaminate;
- Consumo di antibiotici utilizzando quale strumento la Dose Definita Giornaliera (DDD/100 giornate di degenza, DDD per punto DRG, DDD/1000 abitanti/die - indicatore ESAC);
- Numero di antibiogrammi indicativi di resistenza sul totale degli esaminati (con attenzione ai microrganismi circolanti in reparto ed eventualmente rapportati al numero di DDD/100 giornate di degenza del periodo in esame);
- Rilevazione degli *outcomes* clinici (% mortalità grezza/anno, % pazienti con sepsi grave/shock settico/anno);
- Rilevazione e monitoraggio degli eventi avversi/anno;
- Monitoraggio delle infezioni da *Clostridium difficile*/anno;
- Sorveglianza delle infezioni da enterobatteri produttori di carbapenemasi (n. tamponi rettali positivi/totale tamponi effettuati);
- Sorveglianza di laboratorio *Alert Organism* (evidenza di report sensibilità e resistenze agli antibiotici, n. verifiche effettuate, n. positività/totale campionamenti);

- Costo terapia giornaliera e analisi farmaco-economiche;
- % consulenza dell'infettivologo sul totale delle cartelle cliniche esaminate;
- Numero di audit clinici effettuati nei reparti/anno.

Tra gli indicatori di esito si citano:

- Dati contabili (analisi semestrale della variazione della spesa);
- Dati microbiologici semestrali (report semestrale con variazione della frequenza di resistenze, in assoluto e in rapporto al consumo);
- Dati clinici [variazione dell'incidenza di infezioni invasive sostenute da un *alert organism* "indicatore" (es. batteriemie/sepsi da MRSA, candidemie, polmoniti, Intra-Abdominal Infection (IAI), ecc.)].

Altri indicatori possono essere impiegati per la promozione della sicurezza nelle pratiche assistenziali e la sorveglianza del rischio clinico, tra cui:

- Litri di gel idroalcolico x1000 giornate di assistenza in tutti i reparti di assistenza;
- Monitoraggio e analisi annuale delle segnalazioni;
- Indagine di incidenza semestrale delle infezioni del sito chirurgico;
- Adesione al lavaggio delle mani e osservazione di eventuali protocolli aziendali;
- Aderenza della profilassi peri-operatoria secondo le linee guida aziendali;
- Aderenza alle linee guida regionali per le polmoniti batteriche.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Spunti di Antimicrobial stewardship - Sei anni di Stewardship presso l'AOU "San Luigi Gonzaga" (TO)*, 2006.
2. *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections in European hospitals – HAISSI protocol. Version 1.02.* Stockholm: ECDC, 2012.

# Conclusioni

*Stefano Bianchi, Piera Polidori*

La continua e rapida evoluzione dei sistemi e servizi sanitari impone, alle varie figure professionali sanitarie coinvolte, un cambiamento delle proprie funzioni per potersi adeguare ai nuovi contesti in cui opera.

Il farmacista ospedaliero è sicuramente coinvolto in questo processo.

Le funzioni di competenza dello stesso farmacista diventano sempre più importanti e fondamentali, anche nell'ottica della scelta terapeutica e nella gestione clinica del paziente, aumentando sempre di più il riconoscimento e la visibilità dello stesso.

Dopo la pubblicazione del manuale teorico pratico del farmacista di dipartimento, SIFO intende proseguire nella stessa ottica di sviluppo professionale anche su aree cliniche specifiche quali quella dell'infettivologia.

Infatti, questa area clinica rappresenta sempre di più un'area strategica e trasversale tra differenti ambiti sanitari sia essi intesi ospedalieri che territoriali.

Importante anche rilevare che gli interventi del farmacista in questa area evidenziano sempre di più un aspetto clinico/assistenziale e quindi non strettamente correlato ad azioni incentrate sulla razionalizzazione economica delle risorse.

Il modello di "stewardship antibiotica" può essere definito come una serie di azioni specifiche, condotte trasversalmente e condivise da parte di un gruppo multidisciplinare di professionisti, con la finalità di ottimizzare i risultati terapeutici e aumentare la sicurezza dell'intervento intesa come minor tossicità, minore selezione di ceppi resistenti e anche, secondariamente, a diminuire i costi senza compromettere la qualità della cura.

Gli obiettivi che ci si è prefissati all'interno del progetto, che si integrano e si sviluppano nei vari capitoli del manuale, spaziano da una parte teorico illustrativa sull'argomento fino ad arrivare a una parte di ricerca dove sono stati costruiti appositi percorsi e indicatori applicabili a tutte le realtà sanitarie che intendano fare uso di questo manuale.

Un'ulteriore valenza del manuale è che lo stesso è stato realizzato attraverso il contributo di giovani colleghi che con entusiasmo e impegno hanno lavorato sul campo per produrre questo documento.

Sui sei centri selezionati, attraverso un bando specifico SIFO, dopo lo sviluppo teorico del progetto si è passati alla parte pratica e sono stati analizzati:

- I dati di farmaco utilizzazione opportunamente ricondotte ad appositi indicatori;
- La percentuale di passaggio da terapia iniettiva a orale;
- La percentuale di modifiche/correzioni posologia e adattamento della dose in relazione alla funzionalità renale;
- La percentuale di riduzione del valore in Euro delle scorte nell'armadio di reparto nel periodo in esame rispetto allo stesso periodo anno precedente;
- Il numero delle segnalazioni di allergie in cartella clinica relative a antibiotici/antimicotici sul numero totale di prescrizioni antibiotici/antimicotici;
- Il numero di segnalazioni di ADR segnalate attraverso rete di farmacovigilanza relative a antibiotici/antimicotici sul numero totale di prescrizioni antibiotici/antimicotici;
- L'eventuale riduzione dei casi di C. Difficile nei Reparti di Medicina, dal confronto dei dati dell'anno precedente;
- La valutazione del tipo di terapia empirica/profilassi/mirata in base alle indicazioni e all'aderenza in accordo Linee Guida di riferimento o interne;
- La valutazione del tempo intercorso per il cambio di una terapia empirica a una terapia mirata (antibiogramma) in relazione alla MIC/sensibilità;
- La valutazione della durata della terapia;
- La valutazione dell'inserimento di procedure per l'utilizzo diffuso e sistematico di farmaci *off label* per il trattamento delle infezioni (indicazioni – dosaggi – via di somministrazione e combinazioni di farmaci);
- La corrispondenza delle prescrizioni in primo ciclo di terapia verso lettera di dimissione consegnata al paziente;
- Il miglioramento delle preparazioni dei farmaci antibiotici/antimicotici in reparto a seguito di elaborazione di protocollo galenico riportante;
- Il numero di errori di terapia relativi a antibiotici/antimicotici rilevati 3 mesi prima e negli ultimi 3 mesi del progetto sul numero di errori totali.

Di tutte le attività sopra riportate l'intervento del farmacista nell'equipe di stewardship, oltre a sensibilizzare le altre figure sanitarie coinvolte attraverso la condivisione delle scelte e alla elaborazione di apposite procedure/istruzioni/indicazioni e documenti sulla materia, ha di fatto portato a un miglioramento della qualità di cura intesa come outcome ed anche un sensibile efficientamento delle risorse.

L'auspicio di SIFO, considerando la stesura pratica e riproducibile del progetto riportata nel manuale, è che la stewardship in infettivologia possa essere applicata in diverse realtà sanitarie italiane riconoscendo alla nostra figura professionale la funzione di rilievo dimostrata in questa attività attraverso il raggiungimento di importanti risultati per la salute del paziente.





finito di stampare nel mese di novembre 2017  
dalle Edizioni Il Campano



**SIFO**

Via Carlo Farini, 81 - 20159 MILANO  
Tel. 02 6071934 - Fax 02 69002476  
[www.sifoweb.it](http://www.sifoweb.it) - [segreteria@sifoweb.it](mailto:segreteria@sifoweb.it)