



Decreto Dirigenziale n. 424 del 11/07/2023

Dipartimento 50 - GIUNTA REGIONALE DELLA CAMPANIA

Direzione Generale 4 - Direzione Generale per la Tutela della Salute e il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

Oggetto dell'Atto:

Linee di indirizzo per l'attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per
l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica

PREMESSO che

- a) l'Antimicrobico-Resistenza (AMR), di cui l'Antibiotico-Resistenza (ABR) rappresenta il nucleo centrale e di maggiore rilevanza, è un fenomeno che avviene naturalmente nei microrganismi come forma di adattamento all'ambiente ed è dovuto alla loro possibilità di mutare e acquisire la capacità di resistere a molecole fino a quel momento in grado di eliminarli o arrestarne la crescita e rappresenta;
- b) la Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 22 ottobre 2013 identifica tra le gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero di origine biologica anche la resistenza antimicrobica e le infezioni nosocomiali connesse alle malattie trasmissibili («problemi sanitari speciali connessi»);
- c) le Conclusioni del Consiglio sulla sicurezza dei pazienti e la qualità dell'assistenza medica, compresi la prevenzione e il controllo delle infezioni associate all'assistenza sanitaria e della resistenza agli antimicrobici (2014/C 438/05), identificano le azioni di contrasto all'antimicrobico-resistenza come essenziali per garantire la sicurezza dei pazienti e la qualità dell'assistenza medica;
- d) le conclusioni del Consiglio d'Europa del 17 giugno 2016 hanno chiesto agli Stati membri di sviluppare entro metà 2017 un piano nazionale di contrasto all'Antimicrobico-Resistenza (AMR), basato sulla strategia "One Health" e in linea con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) contenute nel Piano d'Azione Globale sull'Antimicrobico Resistenza (Global action plan on antimicrobial resistance - GAP) preparato dall'OMS e adottato dalla 68^a Assemblea Mondiale della Sanità, nel maggio 2015, con la Risoluzione WHA68.7;
- e) in data 02.11.2017 la Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano ha sancito l'Intesa sul documento recante "Piano nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza PNCAR (2017-2020)" (Rep. Atti n.188/CSR);
- f) in data 06.08.2020 è stata sancita l'Intesa della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano nazionale della prevenzione 2020-2025" (Rep. Atti n.127/CSR);
- g) in data 25.03.2021 è stata sancita l'Intesa sulla proroga di un anno del documento recante "Piano nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza PNCAR (2017-2020)" (Rep. Atti n.32/CSR del 25 marzo 2021);
- h) in data 30.11.2022 la Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano ha sancito l'Intesa sul documento recante "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025" (Rep. Atti n. 233/CSR), recante nuove linee strategiche volte a migliorare l'utilizzo dell'antibiotico terapia, implementare ulteriormente strategie di stewardship;

RILEVATO che

- a) con Decreto del Commissario ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR n. 36 del 01/06/2016 la Regione Campania ha definitivamente approvato il Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 prevedendo, per le azioni G.6 e G.7, rispettivamente attività di sorveglianza e controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) e attività di promozione del corretto uso degli antibiotici;
- i) con la D.G.R.C. n. 767 del 28.12.2016 sono state emanate le "Linee d'indirizzo e coordinamento per le aziende sanitarie ed ospedaliere della Campania sull'uso appropriato degli antibiotici e sul controllo delle infezioni da organismi multiresistenti per l'attuazione delle azioni specifiche previste dal piano regionale della prevenzione 2014-2018 ed è stato individuato, quale organismo di supporto al Governo delle attività regionali deliberate, la Commissione tecnica di Sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza, istituita con Decreto Dirigenziale n. 49 del 30.08.2012, confermata con D.G.R.C. n.81 del 08.03.2016, successivamente integrata e modificata con Decreto Dirigenziale n. 50 del 16.03.2017;
- j) con il D.C.A. n. 66 del 13.12.2017 è stato recepito il Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza 2017-2020, di cui all'Intesa della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato e le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 2 novembre 2017;
- b) con Decreto Dirigenziale n. 8 del 12.01.2018, la Direzione Generale Tutela della Salute e Coordinamento del SSR ha affidato alla Commissione tecnica di Sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza, così come integrata e modificata con D.D. n. 50 del 12.03.2017 e ss.mm.ii., le funzioni del Gruppo tecnico di Coordinamento e Monitoraggio del Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza;
- c) con Decreto Dirigenziale n. 44 del 19.02.2018, nell'ambito delle azioni previste dall'anzidetto atto di recepimento del PNCAR 2017-2020, sono state emanate le "Linee di indirizzo per l'attuazione dei Programmi

di Antimicrobial Stewardship e per l'implementazione locale dei Protocolli di Terapia antibiotica", prevedendo l'applicazione, con cadenza almeno semestrale, del sistema di monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici, basato sugli indicatori descritti dalla D.G.R.C. 767/2016 al paragrafo 5.3 "Interventi atti a favorire l'appropriatezza prescrittiva" e richiedendo, in tale ambito di attività, ai prescrittori territoriali l'inserimento del codice di diagnosi ICD9-CM nelle prescrizioni antibiotiche;

- d) con il D.D. n. 192 del 05.09.2018 è stato approvato il Programma "Valutazione d'efficacia di alcune misure per il contrasto all'antimicrobico resistenza e per la prevenzione ed il controllo delle infezioni sostenute da organismi resistenti agli antibiotici" - Attività a supporto dell'implementazione in Campania del PNCAR 2017-2020 di cui al DCA n. 66 del 13.12.2017;
- e) con il D.D. n. 249 del 15.11.2018 è stato costituito il "Tavolo tecnico multidisciplinare sull'Antimicrobial stewardship e sul monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva degli antimicrobici", rimodulato con successivo D.D. n. 25 del 25/01/2021 e ss.mm. e ii, ai fini di una efficace implementazione in tutte le Aziende del SSR delle attività di Antimicrobial stewardship nonché per il raggiungimento degli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di contrasto dell'Antimicrobico;
- f) con il D.D. n. 37 del 18.02.2020 sono state fornite indicazioni alle Aziende Sanitarie ed agli IRCCS per l'implementazione delle misure previste dalla Circolare del Ministero della Salute "2019 - Aggiornamento delle indicazioni per la sorveglianza ed il controllo delle infezioni da CRE";
- g) con la D.G.R.C. n. 600 del 28.12.2021 la Giunta Regionale della Campania ha approvato il Piano Regionale della Prevenzione 2020-2025, che prevede azioni volte alla promozione della diffusione di conoscenze e competenze che favoriscano l'adozione delle misure di contrasto dell'AMR in diversi contesti;
- h) con la D.G.R.C. n. 223 del 19.04.2023 è stato istituito l'Osservatorio regionale malattie infettive ed approvato il disciplinare per il contrasto alle infezioni correlate all'assistenza e alle resistenze agli antibiotici;

DATO ATTO che, al fine di garantire l'immediata conformità delle attività regionali/locali alla strategia nazionale di contrasto all'antibiotico resistenza di cui al PNCAR 2022-2025, la Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del SSR, con il D.D. n. 180 del 07.04.2023 ha provveduto a rimodulare ed implementare le attività del Tavolo tecnico Antimicrobial stewardship attraverso specifici Gruppi Operativi Multidisciplinari, coordinati dal Referente regionale per l'attuazione per l'attuazione del Piano Nazionale per il contrasto all'antimicrobico-resistenza, definendo le modalità di attuazione delle seguenti azioni:

- a. Governo Regionale sull'andamento delle resistenze batteriche ed infezioni correlate all'assistenza;
- b. Prevenzione e controllo delle infezioni attraverso il monitoraggio dei dati di consumo di antibiotici;
- c. Strategia di appropriatezza prescrittiva degli antibiotici attraverso monitoraggio di appropriatezza e linee di indirizzo;
- d. Strategia di aggiornamento, formazione ed informazione in ambiente specialistico e territoriale;

RAVVISATA la necessità di procedere all'aggiornamento delle linee di indirizzo regionali volte al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e dell'appropriatezza d'uso di antibiotici in campo ospedaliero e comunitario nonché per la realizzazione di programmi di antimicrobial stewardship e l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica, alla luce del Piano Nazionale Contrasto Antimicrobico-Resistenza 2022-2025;

PRESO ATTO del documento "Linee di indirizzo per l'attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica" elaborato dai competenti uffici della Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR con il supporto del "Tavolo tecnico multidisciplinare sull'Antimicrobial stewardship e sul monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva degli antimicrobici";

RITENUTO

- a) di dover approvare le "Linee di indirizzo per l'attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica" di cui al documento allegato, che costituisce parte integrante del presente provvedimento;
- b) di dover richiedere alle ASL, AO, AOU ed IRCCS del Sistema Sanitario Regionale di recepire le anzidette Linee di indirizzo volte al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e dell'appropriatezza d'uso di antibiotici in campo ospedaliero e comunitario, alla luce del Piano Nazionale Contrasto Antimicrobico-Resistenza 2022-2025;
- c) di dover richiedere, altresì, alle ASL, AO, AOU ed IRCCS del Sistema Sanitario Regionale di assicurare una piena e diffusa attuazione delle stesse Linee di indirizzo;

Alla stregua dell'istruttoria compiuta dalla UOD 06, costituente istruttoria a tutti gli effetti di legge, nonché dell'espressa dichiarazione di regolarità e legittimità della stessa

DECRETA

per i motivi espressi in premessa, che qui si intendono integralmente riportati:

1. di **APPROVARE** le “Linee di indirizzo per l’attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per l’implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica” di cui al documento allegato, che costituisce parte integrante del presente provvedimento;
2. di **RICHIEDERE** alle ASL, AO, AOU ed IRCCS del Sistema Sanitario Regionale di recepire le anzidette Linee di indirizzo, volte al miglioramento dell’appropriatezza prescrittiva e dell’appropriatezza d’uso di antibiotici in campo ospedaliero e comunitario, alla luce del Piano Nazionale Contrasto Antimicrobico-Resistenza 2022-2025;
3. di **RICHIEDERE**, altresì, alle ASL, AO, AOU ed IRCCS del Sistema Sanitario Regionale di assicurare una piena e diffusa attuazione delle stesse Linee di indirizzo;
4. di **TRASMETTERE** il presente provvedimento, per quanto di competenza, all’Ufficio di Gabinetto del Presidente della Giunta Regionale della Campania, alla Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del SSR, ai Direttori Generali delle Aziende del Servizio Sanitario Regionale, al BURC e all’Ufficio competente per la pubblicazione nella sezione trasparenza – Casa di Vetro, del sito istituzionale della Regione Campania.

Avv. Antonio POSTIGLIONE



**Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale**

Linee di indirizzo per l'attuazione dei programmi di Antimicrobial Stewardship e per l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica

**rivolte alle ASL, alle AO, alle AOU e agli IRCCS
del Sistema Sanitario Regionale della Campania**

*Adempimenti ai sensi del
PIANO NAZIONALE CONTRASTO ANTIMICROBICORESISTENZA
(PNCAR 2022-2025)*

Hanno fornito contributi tecnici, supporto organizzativo ed *endorsement* istituzionale

- Dott. Pietro Buono - Dirigente Staff di Supporto Tecnico-operativo alla Direzione Generale Tutela della Salute e Coordinamento del SSR
- Dott. Ugo Trama – Dirigente Staff 93 Dirigente UOD 06 Politica del Farmaco e dispositivi
- Dott.ssa Anna Maria Ferriero Dirigente UOD 04 Assistenza Ospedaliera e UOD 02 Assistenza Territoriale
- Dott. Massimo Bisogno – Dirigente Ufficio V UDCP Gabinetto del Presidente
- Dott. Massimo Di Gennaro – Direttore Innovazione e Data Analytics So.Re.Sa.
- Ing. Salvatore Ascione – Responsabile UOC gestione sistemi informatici AORN Cardarelli
- Dott.ssa Luisa Cappitelli, Funzionario Direzione Generale per la Salute ed il Coordinamento del SSR - UOD 04 Assistenza Ospedaliera, con funzioni di segreteria del Tavolo

Gli schemi terapeutici sono stati elaborati dal Gruppo di esperti costituito da:

- Prof. Ivan Gentile - A.O.U. "Federico II"
- Dott. Antonio Riccardo Buonomo - A.O.U. "Federico II"
- Prof. Alfredo Guarino - A.O.U. "Federico II"
- Dott. Andrea Lo Vecchio - A.O.U. "Federico II"
- Dott.ssa Novella Carannante - A.O. "Ospedali dei Colli"
- Dott. Bruno Sarnelli - A.S.L. Napoli 1
- Dott. Alessandro Perrella - A.O. "Ospedali dei Colli"
- Dott. Angelo Salomone Megna - A.O. "San Pio" di Benevento
- Prof Nicola Coppola - A.O. U. "Luigi Vanvitelli"
- Dott. Rodolfo Punzi - A.O. "Ospedali dei Colli"
- Dott. Roberto Parrella - A.O. "Ospedali dei Colli"
- Prof. Massimiliano Galdiero - A.O. U. "Luigi Vanvitelli"
- Prof.ssa Amelia Filippelli - A.O.U. "S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona"
- Prof.ssa Enrica Menditto - Responsabile CIRFF Università degli studi "Federico II"
- Dott. Mariano Bernardo- A.O."Ospedali dei Colli"
- Prof. Giuseppe Signoriello - A.O. U. "Luigi Vanvitelli"
- Prof. Paolo Chiodini A.O. U. "Luigi Vanvitelli"
- Dott.ssa Federica D'Agostino – A.O. "San Pio" di Benevento
- Dott.ssa Francesca Futura Bernardi – referente regionale per la Farmacovigilanza UOD 06
- Dott.ssa Claudia De Marino - ASL Napoli 1 Centro
- Dott. Antonio Stellato – Esperto della materia
- Dott.ssa Maria Galdo - A.O. "Ospedali dei Colli"
- Dott.ssa Paola Saturnino – A.O.R.N. "A. Cardarelli"
- Dott. Vincenzo Schiavo – FIMMG
- Dott. Gaetano Piccinocchi – SIMG

Con il contributo di:

Giulia De Marchi A.O. dei Colli

Iolanda Esposito ASL Napoli 1 Centro

INDICE

1. INTRODUZIONE E CONTESTO ISTITUZIONALE	3
2. STRUTTURA E CONTENUTI DEL DOCUMENTO.....	6
3. RACCOMANDAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN PROGRAMMA DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN OSPEDALE E SUL TERRITORIO	7
4. RACCOMANDAZIONI DI CARATTERE GENERALE SULL'IMPLEMENTAZIONE LOCALE DEI PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA	8
5. SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA.....	11
5.1 INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI	11
5.2 INFEZIONI DELLE VIE URINARIE	18
5.3 SEPSI NEL PAZIENTE NON NEUTROPENICO E SHOCK SETTICO	24
5.4 ENDOCARDITI INFETTIVE	26
5.5 NEUTROPENIA FEBBRILE.....	31
5.6. INFEZIONI ACUTE DELLE VIE AEREE SUPERIORI.....	35
5.7 POLMONITI NOSOCOMIALI.....	48
5.8 POLMONITI COMUNITARIE.....	56
5.9 MENINGITE ED ASCESSI CEREBRALI	62
5.10 MALATTIA DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE	66
5.11 INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI	68
5.12 INFEZIONI DEL TESSUTO OSSEO	74
6. SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PER LE INFEZIONI IN ETA' PEDIATRICA (0-15 anni)	81
6.1. OTITE MEDIA ACUTA.....	82
6.2. RINOSINUSITE	86
6.3. FARINGO-TONSILLITE ACUTA.....	89
6.4. POLMONITE ACUTA COMUNITARIA (CAP).....	92
6.5. POLMONITE CORRELATA ALL'ASSISTENZA (HAP)	96
6.6. INFEZIONE DELLE VIE URINARIE.....	99
6.7. MENINGITE	103
6.8. OSTEOMIELE ACUTA	107
6.9. INFEZIONI DELLA CUTE E TESSUTI DEI MOLLI	112
6.10 INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI	118
6.11. INFEZIONE DA CLOSTRIDIODES DIFFICILE (ex Clostridium difficile).....	123
6.12. NEUTROPENIA FEBBRILE.....	126
7. LINEE DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE DEGLI ESAMI COLTURALI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO	129
8. BIBLIOGRAFIA	134

1. INTRODUZIONE E CONTESTO ISTITUZIONALE

Il fenomeno dell'antimicrobica resistenza (di qui innanzi AMR) è riconducibile a particolari meccanismi naturali utilizzati nei processi di competizione biologica dai microrganismi che sono in grado di proteggersi dagli antimicrobici.

La crescente pressione selettiva, successiva all'introduzione degli antibiotici in medicina umana e veterinaria, ha favorito la selezione di microrganismi multi-resistenti, e la rapida diffusione di meccanismi di resistenza grazie anche a fenomeni di scambio genico orizzontale.

Pertanto, se da un lato non è pensabile affrontare il problema dell'AMR rimuovendo totalmente quello che rappresenta un fenomeno naturale, dall'altro si rende sempre più necessario controllarne l'espansione promuovendo l'uso corretto degli antibiotici.

A questi fattori va assolutamente aggiunto che, in particolari setting assistenziali, l'AMR rappresenta il momento finale di un intricato percorso fisiopatologico dell'assistito. Infatti, se è vero che da un lato il non corretto uso dell'antibiotico associato a processi di competizione biologica dei microrganismi determina la genesi dell'AMR, è anche vero che una maggiore fragilità dell'ospite, in termini di difese immunitarie, rappresenta un ulteriore fattore predisponente. Pertanto, questi elementi sono mandatori nella valutazione del paziente in un'ottica di infection control e antimicrobial stewardship.

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

- migliorare il livello di consapevolezza e di comprensione del fenomeno AMR attraverso efficaci programmi di comunicazione, informazione e formazione;
- rafforzare le attività di sorveglianza sul fenomeno AMR;
- migliorare la prevenzione ed il controllo delle infezioni in tutti gli ambiti;
- ottimizzare il consumo degli antibiotici sia in medicina umana che veterinaria (antimicrobial stewardship);
- aumentare/sostenere la ricerca e l'innovazione.

Al fine di rendere attuabile anche in Europa il Piano globale del WHO, il Consiglio europeo ha stabilito, nel giugno del 2016, che tutti gli Stati membri dovessero dotarsi, entro il 2017, di Piani nazionali di contrasto al fenomeno dell'AMR, basati su un approccio intersettoriale e una visione *One Health*. Per rispondere alle disposizioni europee, a livello nazionale è stato implementato il PNCAR 2017-2020, sancito con l'Accordo Stato-Regioni nella seduta del 2 novembre 2017 (Rep. Atti n. 188 del 2 novembre 2017), in linea con le strategie definite dal *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*.

Recentemente l'accordo Stato Regioni ha rinnovato il Piano Nazionale Contrasto Antimicrobica Resistenza 2022-2025 (PNCAR 2022- 2025) con nuove linee strategiche volte a ulteriormente migliorare l'utilizzo dell'antibiototerapia, implementare ulteriormente strategie di stewardship anche alla luce di quanto ulteriormente evidenziato in corso di pandemia da COVID19 dal rapporto OSMED 2020/2021.

Anche la Regione Campania, da anni impegnata in quest'attività, ha emanato diversi provvedimenti che affrontano in maniera intersettoriale il tema dell'antibiotico resistenza, nella consapevolezza che il fenomeno AMR nella nostra Regione ha assunto negli anni caratteristiche particolarmente allarmanti:

- il D.C.A. n. 36 del 01/06/2016 con cui viene definitivamente adottato il Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018 (PRP) che prevede, per le azioni G.6 e G.7, rispettivamente attività di sorveglianza e controllo delle ICA e attività di promozione del corretto uso degli antibiotici;
- la D.G.R.C. n. 767 del 28/12/2016 con la quale vengono emanate, nell'ambito del PRP, specifiche linee di indirizzo per l'uso appropriato degli antibiotici e sul controllo delle infezioni da organismi multi-resistenti;
- il D.C.A. n. 66 del 13/12/2017 con cui viene recepito il PNCAR 2017-2020;
- il D.D. n. 138 del 26/06/2018 "Monitoraggio del consumo e dell'uso appropriato degli antibiotici in ambito territoriale- adempimenti del "Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza", recepito con D.C.A. n. 66 del 13/12/2017";
- il D.D. n. 192 del 05.09.2018 con cui è stato approvato il Programma "Valutazione d'efficacia di alcune misure per il contrasto all'antimicrobico resistenza e per la prevenzione ed il controllo delle infezioni sostenute da organismi resistenti agli antibiotici" - Attività a supporto dell'implementazione in Campania del PNCAR 2017-2020 di cui al DCA n. 66 del 13.12.2017;
- il D.CA. n. 8 del 12/01/2018 con cui viene istituito un Gruppo di lavoro regionale per coordinare l'attuazione del PNCAR nel Sistema Sanitario della Campania;
- il D.D. n. 37 del 18/12/2020 "Terapia antibiotica delle Infezioni del Torrente circolatorio sostenute da CRE";
- Il D.D. n. 25 del 25/01/2021 e ss.mm. e ii. con cui viene rimodulato il Gruppo di lavoro regionale per coordinare l'attuazione del PNCAR nel Sistema Sanitario della Campania anche alla luce di quanto emerso negli anni del PNCAR 2017-2020.
- la D.G.R.C. n. 600 del 28.12.2021 con la quale la Giunta Regionale della Campania ha approvato il Piano Regionale della Prevenzione 2020-2025, che prevede azioni volte alla promozione della diffusione di conoscenze e competenze che favoriscano l'adozione delle misure di contrasto dell'AMR in diversi contesti.
- D.G.R.C. n. 223 del 19/04/2023 "Istituzione dell'Osservatorio regionale malattie infettive e approvazione del Disciplinare per il contrasto alle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) e alle resistenze agli antibiotici (AMR)"

In tale quadro di provvedimenti emanati dalla Direzione Generale Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR, con il DD n°25 del 25/1/2021 è stato riprogrammato un tavolo tecnico partecipato da esperti nell'ambito di diverse discipline, tra cui infettivologi, pediatri, farmacisti, microbiologi, i quali hanno fornito il proprio supporto alle attività della "Commissione tecnica di sorveglianza sul rischio infettivo correlato all'assistenza e sull'antibiotico resistenza" costituita con DD n. 50 del 30/08/2012 e succ. integraz.; tra le attività svolte quella di redigere specifici Schemi di terapia antibiotica empirica, ai quali fare ricorso nei casi in cui non sia possibile attuare la terapia mirata nonché implementare nuove strategie, anche alla luce di quanto realizzato dalla regione Campania in corso di pandemia.

Gli schemi di terapia antibiotica empirica sono stati redatti tenendo conto sia i recenti indirizzi istituzionali e scientifici sia della consolidata pratica clinica. D'altro canto, pur tenendo in debita considerazione la letteratura di riferimento, gli schemi sono costruiti per fornire, in termini di

appropriatezza prescrittiva, una risposta operativa che tenga conto della particolare situazione epidemiologica di circolazione dei vari profili di antibiotico resistenza in Campania e favorire una inversione di tendenza rispetto agli abnormi consumi regionali di tutti gli antibiotici. Tutti i protocolli di terapia sono stati elaborati su dati di letteratura scientifica e/o linee guida nazionali ed internazionali.

Qualora gli Schemi prevedano l'utilizzo off-label degli antimicrobici si rimanda, nell'attuazione, a specifici percorsi aziendali sulla base della normativa nazionale vigente (Legge n° 648 del 23/01/1996 e Legge 94/98 e Legge di bilancio 244/2007 (art. 2, comma 348) e succ.).

Dato il particolare contesto epidemiologico in cui gli Schemi verranno utilizzati e la sua possibile rapida evoluzione, se ne prevede una revisione guidata dalle evidenze scientifiche nazionali ed internazionali.

2. STRUTTURA E CONTENUTI DEL DOCUMENTO

Con il presente documento si intende fornire delle linee di indirizzo a tutte le figure professionali e dirigenziali che, nei diversi ambiti e livelli assistenziali del Sistema sanitario regionale, sono coinvolte nei percorsi prescrittivi. Esse rappresentano inoltre un supporto nell'ambito di raccomandazioni generali ed indicazioni specifiche, al fine di realizzare dei programmi di *antimicrobial stewardship* ed implementare localmente dei protocolli di terapia antibiotica empirica in caso di:

- Infezioni intra-addominali;
- Infezioni delle vie urinarie;
- Sepsi nel paziente non neutropenico e shock settico;
- Endocarditi infettive;
- Neutropenia febbrile;
- Infezioni acute delle vie aeree superiori
- Polmoniti nosocomiali;
- Polmoniti comunitarie;
- Meningiti ed ascessi cerebrali;
- Malattia da *Clostridium difficile*;
- Infezioni di cute e tessuti molli;
- Infezioni del tessuto osseo.

Per le Infezioni Pediatriche, considerato il particolare *setting* assistenziale, in questa nuova versione è stato realizzato un vademecum con nuovi ed aggiornati schemi terapeutici consigliati ma anche le informazioni utili per la scelta degli stessi.

Il documento, in un formato volutamente schematico e facilmente leggibile, restituisce al lettore un breve inquadramento e gli schemi terapeutici consigliati.

Gli schemi, inoltre, sono stati redatti sulla base delle Linee guida nazionali e internazionali pubblicate e delle attuali evidenze scientifiche.

Gli Schemi riportano alcuni **farmaci asteriscati**, per i quali si consiglia l'utilizzo sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship sulla base della normativa vigente in materia di uso "off-label" del farmaco (Legge n° 648 del 23/012/1996 e Legge 94/98 e Legge di bilancio 244/2007 (art. 2, comma 348) e succ.) ed alcuni **farmaci segnalati con "\$"** per i quali sarebbe preferibile la somministrazione su indicazione di specialisti infettivologi o, nelle realtà assistenziali nelle quali non siano presenti tali figure specialistiche, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica sempre in ambito di protocolli terapeutici aziendali e nel rispetto di piani nazionali e/o locali di antimicrobial stewardship infettivologici.

A tale documento, tuttavia, si associa in un Repository Regionale più esaustiva e completa versione con dettagli in merito ai vari argomenti per una più dettagliata analisi per il professionista che volesse approfondire talune tematiche. Esse sono basate e rispecchiano l'epidemiologia locale cercando di minimizzare l'uso di quagli antimicrobici per i quali risulta alto non solo l'attuale consumo ma anche la resistenza.

Sebbene questo documento miri nello specifico a fornire linee di indirizzo di terapia empirica, esso non può essere scevro dal riportare in forma sinottica gli elementi che risultano necessari ai fini di un corretto percorso diagnostico nell'ambito di una *"diagnostic stewardship microbiologica e laboratoristica"*. Pertanto, in *appendice 2* saranno riportati i percorsi laboratoristici nell'ambito della gestione di una *corretta antibioticoterapia ed "infection control" mediante un percorsi di "Laboratory stewardship"*.

In generale appare fondamentale che il clinico, che si trovi a dover impostare una terapia empirica abbia una buona conoscenza del contesto epidemiologico in cui opera anche in termini microbiologici. Pertanto il dialogo con i microbiologi rappresenta il primo e più importante momento nel creare percorsi di stewardship antimicrobica.

Si Rinnova inoltre il concetto con una visione one health che il solo antimicrobial stewardship non è assolutamente l'unica strategia per il contenimento delle resistenze, delle ICA e del consumo inappropriato di antibiotici. Esso è parte di un più articolato percorso che al suo interno deve necessariamente prevedere altri diversi elementi che di seguito possono essere riassunti come segue:

- Infection Control (attraverso corretta gestione dei percorsi ospedalieri e/o territoriali dei pazienti)
- Conoscenza della epidemiologia locale in relazione a quella nazionale
- Antimicrobial stewardship
- Connessione Ospedale-territorio

3. RACCOMANDAZIONI PER LA REALIZZAZIONE DI UN PROGRAMMA DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN OSPEDALE E SUL TERRITORIO

Il PNCAR 2022-2025, in accordo con l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) e l'ECDC (*European Center for Disease Prevention and Control*), prevede che gli elementi essenziali dei programmi di antimicrobial stewardship siano:

1. l'istituzione di un gruppo multidisciplinare con la responsabilità di definire le politiche di governo dell'uso responsabile di antibiotici, in armonia con le politiche di controllo delle infezioni;
2. l'implementazione di raccomandazioni e linee guida per la profilassi, la diagnosi e la terapia delle infezioni, periodicamente aggiornate con un sistema di valutazione della loro adozione;
3. la registrazione nella documentazione sanitaria della indicazione, del farmaco, della dose e durata del trattamento antibiotico;
4. il monitoraggio del consumo dei farmaci sulla base dei dati amministrativi;
5. i programmi di *audit* e *feed-back* dell'appropriatezza delle prescrizioni;
6. il coinvolgimento di tutte le competenze e dei servizi essenziali al programma, ed in particolare:

Nell'ambito di questi programmi gli specialisti infettivologi esercitano un ruolo di indirizzo clinico terapeutico sulla migliore gestione degli antibiotici, sia a livello delle proprie Unità Operative che presso tutti i reparti clinici ove svolgano consulenze; partecipano attivamente alle riunioni dei Comitati per il controllo delle Infezioni Ospedaliere e svolgono un fondamentale ruolo nella informazione, formazione e aggiornamento dei clinici sul buon uso degli antibiotici.

Gli esperti in antibioticotерапия rappresentano un valido supporto nella gestione infettivologica dell'antimicrobial stewardship e nei percorsi di infection control nell'ambito dei CICA

La microbiologia clinica ha un ruolo rilevante nella definizione delle procedure diagnostiche, inclusi i test rapidi, nella comunicazione con le Unità Operative cliniche per consulenza su scelta, tipologia, modalità di raccolta e gestione dei campioni, nella restituzione dei dati sulla sensibilità/resistenza agli antibiotici e assistenza per la loro corretta interpretazione.

I farmacisti sia ospedalieri che di comunità devono collaborare attivamente al programma con l'informazione ai pazienti sull'uso degli antibiotici, la notifica degli eventi avversi, la partecipazione alle campagne informative, la consulenza a pazienti e operatori sanitari su controindicazioni e interazioni, la collaborazione agli *audit* sulla appropriatezza delle prescrizioni (sia in ambito territoriale, nelle UCAD, che

in ambito ospedaliero), la consulenza su dosaggio, preparazione e somministrazione, il monitoraggio dell'uso degli antibiotici.

A tal fine si rende necessario:

1. il potenziamento dei servizi diagnostici microbiologici per una diagnostica rapida e per l'identificazione dei patogeni e delle resistenze.
2. la formazione di medici ospedalieri e di famiglia, infermieri, farmacisti e personale di laboratorio sull'uso appropriato dei farmaci antimicrobici, quale aspetto fondamentale di tutti i programmi di *antimicrobial stewardship*; essa deve essere attuata con l'attivo coinvolgimento dei professionisti, con metodi efficaci nel produrre cambiamenti del comportamento prescrittivo.
3. la valutazione del programma sulla base di indicatori relativi al consumo di antibiotici ed alle resistenze.

4. RACCOMANDAZIONI DI CARATTERE GENERALE SULL'IMPLEMENTAZIONE LOCALE DEI PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA

Nell'ambito delle azioni previste dai programmi di *antimicrobial stewardship* rientra l'implementazione locale dei protocolli di terapia antibiotica.

Occorre in primo luogo creare le condizioni per interrompere la spirale della terapia empirica, poiché essa di per sé può essere causa di incremento delle resistenze, specie se non tiene conto delle evidenze scientifiche ed epidemiologiche.

Per realizzare tale obiettivo è prioritario promuovere i percorsi che facilitino la tempestività della diagnosi eziologica e, di conseguenza, la terapia mirata.

È opportuno, pertanto, favorire i percorsi di diagnostica rapida, da associare a quelli microbiologici o in biologia molecolare, utilizzando anche gli esami *point of care* per la diagnosi rapida di:

- Faringite streptococcica (test su tampone faringeo);
- Polmonite ed infezioni invasive da Pneumococco (test rapido su urine);
- Polmonite da Legionella (test rapido su urine);
- Influenza (test su tampone nasale).

In ambito ospedaliero occorre potenziare i servizi di diagnostica microbiologica, migliorando i percorsi per effettuare, così come in corso di pandemia COVID19, l'accettazione delle seguenti diagnostiche h24:

- emocolture;
- antibiogramma ed identificazione rapida;
- test di sinergismo;
- utilizzo dei bio-marcatori;
- utilizzo di test rapidi per i pazienti più gravi secondo opportuni algoritmi di applicazione ai pazienti critici delle nuove metodiche.

In vero, appare necessario prendere atto che la terapia mirata rappresenta al momento solo una parte delle terapie antibiotiche effettivamente praticate, per una serie di circostanze sfavorevoli: ricorso agli esami microbiologici assente, tardivo o non coerente alla clinica, raccolta di campioni inadeguati, chemioterapia antibiotica già instaurata precedentemente, mancanza di materiale adatto all'esame microbiologico, errori di fase preanalitica ecc.

A tali evidenze va assolutamente associata anche la necessità di terapie precoci per quei pazienti ospedalizzati con patologie acute ed instabili, che presentino condizioni che non consentono di posticipare l'inizio della terapia fino al momento in cui siano disponibili gli esiti microbiologici.

In questi casi il clinico si trova nella necessità di impostare da subito una terapia empirica, da trasformare in mirata appena possibile.

In tale contesto, anche i protocolli di terapia antibiotica empirica, sia in ambito ospedaliero che territoriale, possono essere utili per guidare in un uso consapevole il professionista al fine di limitare un uso improprio degli antibiotici poiché essi, avvalendosi di schemi terapeutici congrui per scelta del principio attivo, dosaggio, durata e contenimento degli eventi avversi, uniformano i comportamenti prescrittivi prima dell'inizio di una terapia mirata, per gruppi di pazienti omogenei.

Specifici fattori di rischio, valutazioni cliniche, funzionalità renale e/o epatica ridotte o ancora possibili interazioni con altri farmaci, possono rendere necessario modificare le indicazioni contenute nel presente documento.

In considerazione, poi, del preoccupante quadro epidemiologico dell'AMR presente in Italia e nel territorio regionale della Campania, è generalmente raccomandato nell'applicazione dei protocolli:

- limitare il più possibile l'utilizzo dei Carbapenemi in ambito ospedaliero, allo scopo di ridurre la pressione selettiva che ha favorito l'abnorme progressione dei fenomeni di resistenza a tale classe di antibiotici da parte degli Enterobatteri, ricorrendo a regimi terapeutici alternativi che consentano di preservare l'utilizzo mirato degli stessi Carbapenemi, con il supporto del referto microbiologico;
- limitare l'uso empirico dei carbapenemi a quei setting ove sia alta la frequenza di ceppi ESBL e per i pazienti in condizioni cliniche tali che necessitino tale approccio;
- evitare monoterapie e/o terapie di associazione empiriche che non abbiano solide basi di studi clinici e pertanto non legati solo a risultati in vitro e svincolate dall'epidemiologia locale.

Le presenti raccomandazioni devono essere applicate in ciascuna ASL, AO, AOU ed IRCCS, all'interno di un programma di *antimicrobial stewardship*, che nella DGRC n° 767 del 28/12/2016 è definito come "Programma Aziendale per l'uso appropriato degli antibiotici ed il controllo delle infezioni da organismi resistenti agli antibiotici"; nell'ambito del programma deve essere previsto un percorso formativo per tutti i prescrittori, un puntuale sistema di monitoraggio ed un costante *feedback* sui risultati del monitoraggio.

Il programma deve prevedere la massima diffusione delle raccomandazioni e delle regole prescrittive per gli antibiotici (molecola, dose, durata), che rappresentano il riferimento per l'appropriatezza prescrittiva, sia nell'ambito della profilassi che nella terapia antibiotica applicabile alle principali patologie infettive.

L'attuazione del programma deve essere affidata in ciascun ambito organizzativo (Ospedale, Azienda) ad un team multidisciplinare nel quale sia rappresentata ciascun'area clinico-assistenziale e diagnostica. Il *team* multidisciplinare dovrebbe essere composto, in linea di massima, da infettivologi o altri clinici esperti di terapia antimicrobica, microbiologi, farmacisti, medici ed infermieri con esperienza e competenze nell'ambito della sorveglianza e controllo delle infezioni correlate all'assistenza, e deve essere partecipato da componenti delle Unità Organizzative e/o Funzionali del *management* coinvolto nelle azioni del piano aziendale.

Il *team* multidisciplinare coincide con il gruppo operativo aziendale per l'uso appropriato degli antibiotici ed il controllo delle infezioni da organismi resistenti agli antibiotici, previsto dal predetto DR 24 del 25/01/2021.

Tali raccomandazioni, peraltro, sono parte integrante di un percorso regionale finalizzato al contenimento delle ICA ed AMR e nell'ottica del rispetto di quanto pubblicato nel DM 12 Marzo 2019 "nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria" operativo dal 1 Gennaio 2020 e anche secondo

quanto previsto dal PNCAR 2022-2025 e il rispetto delle stesse nonché aggiornamento e/o integrazione sarà in accordo a quanto previsto dal DD 180 del 7/4/2023.

Pertanto, il rispetto di esse e successive modifiche con i relativi percorsi è parte integrante del Piano Regionale per gli adempimenti al PNCAR 2022-2025.

5. SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

5.1 INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI

INQUADRAMENTO

Per infezioni addominali si intendono le seguenti condizioni patologiche:

- infezioni dei singoli organi (esempi: appendicite, colecistite) che possono essere complicate o meno da peritonite anche in assenza di perforazione;
- peritonite (a sua volta suddivisa in primaria, secondaria e terziaria);
- ascessi addominali, che possono essere classificati sulla base della loro localizzazione e configurazione anatomica (intraperitoneali, retroperitoneali, parenchimali).

L'espressione "infezione addominale complicata" è utilizzata per indicare i processi infettivi che, originatisi da un organo addominale, si estendono nel peritoneo esitando in peritonite franca e/o ascesso.

Le forme nosocomiali sono usualmente conseguenza di un intervento chirurgico e si distinguono dalle forme comunitarie, insorte spontaneamente in comunità. Esistono forme comunitarie *healthcare* associate; per tali forme si pone un rischio, da valutare attentamente al momento di impostare la terapia empirica, di infezioni da germi multifarmaco-resistenti (multidrug-resistant, MDR) simile a quello associato alle forme nosocomiali classiche.

Da segnalare, inoltre:

- la profilassi con cefalosporine di III generazione dei pazienti da sottoporre a esofagogastroduodenoscopia da eseguirsi in presenza di varici sanguinanti;
- la profilassi della peritonite spontanea con ciprofloxacina 750 mg/die oppure Sulfametossazolo/Trimetoprim 1 cp die per 5 gg/settimana o norfloxacina 400 mg/die.

In caso di gastroenterite, è necessario eseguire sempre la coprocoltura, l'emocoltura e la sierologia Vidal; la terapia empirica prevede l'uso di ciprofloxacina 500 mg bid, oppure di Sulfametossazolo/Trimetoprim 1 cp bid oppure Azitromicina 500 mg uid (viaggiatore) per 5 giorni.

Il tampone rettale positivo per germi multiresistenti va preso in considerazione per impostare una terapia empirica nei pazienti sintomatici. In soggetti con pregressa ospedalizzazione e possibilità di colonizzazione da germi multi resistenti va considerato un approccio diversificato, supportato dalla letteratura citata in referenza.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
APPENDICITE	Terapia endovenosa	
<i>Non perforata</i>	Ceftriaxone 2 g uid o Ampicillina/sulbactam 2/1 g qid o Amoxicillina/clavulanato 2000/200 mg tid + Metronidazolo 500 mg tid o Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g qid o tid	-Raccomandata <i>source control</i> chirurgica. -In caso di <i>source control</i> , 7 giorni di terapia, ma valutare sempre la normalizzazione degli indici di flogosi, in particolare la PCR e la clinica.
<i>Perforata</i>	Meropenem 1 g tid ± Metronidazolo 500 mg tid o Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g qid o tid o Ampicillina 2 g qid+ Metronidazolo 500 mg tid+ Gentamicina 3 mg/kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die o Ceftazidime/avibactam ^s 2/0,5 g tid+ Metronidazolo 500 mg tid o Ceftolozane/tazobactam ^s 1/0,5 g tid+ Metronidazolo 500 mg tid	-Fare <i>de escalation</i> appena possibile con amoxicillina/clavulanato 1 g tid. -In soggetti con epatopatia e CHILD C ridurre dosaggio metronidazolo da tid a bid. -In soggetti per i quali vi sia evidenza di colonizzazione da Gram negativi MDR.
<i>Se allergia ai Betalattamici</i>	Ciprofloxacina 400 mg bid + Metronidazolo 500 mg tid	

INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
COLANGITE E COLECISTITE <i>Forme comunitarie, paziente senza fattori di rischio</i> <i>Sepsi grave o shock settico</i> <i>Paziente con recente intervento sulle vie biliari, immunocompromesso (trapianto di fegato, etc)</i> <i>Se allergia ai Betalattamici</i>	Terapia endovenosa Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g tid ○ Ceftriaxone 2 g uid ± Metronidazolo 500 mg tid Meropenem 1 g tid ± Gentamicina 3 mg/kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die ± Metronidazolo 500 mg tid ○ Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g tid o qid ± Gentamicina 3 mg/kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die ○ Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g tid o Meropenem 1 g tid + linezolid* 600 mg bid o Fosfomicina 4 g qid (Nel sospetto di Candida, aggiungere Fluconazolo 400 mg uid o Amfotericina B liposomiale 3-5 mg/kg uid) Terapia endovenosa Ciprofloxacina 400 mg bid + Metronidazolo 500 mg tid + Vancomicina* 15 mg/kg bid dose di carico e 25 mg/kg uid o Tigeciclina 100 mg dose di carico e 50 mg bid	-Raccomandata <i>source control</i> chirurgica. -In caso di <i>source control</i>, 7 giorni di terapia, ma valutare sempre la normalizzazione degli indici di flogosi e la clinica. -Fare <i>de escalation</i> appena possibile con amoxicillina/clavulanato 1 g tid. -In soggetti con epatopatia e CHILD C ridurre dosaggio metronidazolo da tid a bid e della tigeciclina dimezzando la dose giornaliera.
DIVERTICOLITE <i>Se allergia ai Betalattamici</i>	Terapia endovenosa Ceftriaxone 2 g uid o Ampicillina/sulbactam 2/1 g + Metronidazolo 500 mg tid Ciprofloxacina 400 mg bid + Metronidazolo 500 mg tid	-Se non operata, 10 giorni di terapia (valutare sempre la normalizzazione degli indici di flogosi e la clinica) con de-escalation appena possibile ad Amoxicillina/clavulanato 1 g tid. -Se operata, 7 gg (valutare sempre la

		normalizzazione degli indici di flogosi e la clinica) con de-escalation appena possibile ad Amoxicillina/clavulanato 1 g tid.
PANCREATITE La terapia antibiotica profilattica nei pazienti con pancreatite acuta grave non è raccomandata. La terapia antibiotica è necessaria solo nelle forme necrotizzanti con sospetta sovrainfezione e negli ascessi pancreatici/pseudocisti infette. Nei pazienti con pancreatite acuta grave complicata da necrosi infetta, infatti, la terapia antimicrobica è utile per ritardare o talvolta evitare totalmente l'intervento, riducendo così la morbidità e la mortalità. È noto, però, che carbapenemi, chinoloni e metronidazolo penetrano bene nel tessuto pancreatico necrotico. <i>Se allergia ai Betalattamici</i>	Terapia endovenosa Imipenem 1 g tid o meropenem 1 g tid ± Metronidazolo 500 mg tid O Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g ± Gentamicina 3 mg/kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die Ciprofloxacin 400 mg bid + Metronidazolo 500 mg tid	-Sono infette le forme con gas nel pancreas o con drenaggio colturale positivo (terapia mirata). -Valutare eventuale terapia antifunginea, tenendo presente che alcune specie di Candida, come la <i>C. glabrata</i> risultano S-DD al fluconazolo (considerare Amfotericina B liposomiale 3-5 mg/kg uid). -Durata della terapia: 10-15 giorni (valutare sempre gli indici di flogosi). -Utile dosare antigene mannan e beta-D-glucano. -Nei pazienti in terapia intensiva, la cui pancreatite acuta grave è complicata da necrosi infetta, viene suggerito di adattare, successivamente, la terapia antibiotica ai microrganismi isolati durante la coltura del fluido estratto dopo puntura percutanea e/o drenaggio endoscopico e/o drenaggio chirurgico, e/o isolati da emocolture.
ASCESSO EPATICO <i>Se allergia ai Betalattamici</i>	Terapia endovenosa Ceftriaxone 2 g uid o Piperacillina/tazobactam 4/0,5 mg tid + Metronidazolo 500 mg tid Ciprofloxacin 400 mg bid + Metronidazolo 500 mg tid O Tigeciclina 100 mg dose di carico e 50 mg + Metronidazolo 500 mg tid cp	-Praticare anticorpi antiameba. -Praticare prelievo per colturale TC o eco guidata per terapia antibiotica mirata. -Da preferire <i>source control</i> chirurgico.

Se allergia ai Betalattamici

		-Senza <i>source control</i> terapia antibiotica di supporto.
PERITONITE SECONDARIA NOSOCOMIALE <i>Se allergia ai Betalattamici</i>	Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g tid O Ceftolozane/tazobactam ^s 1/0,5 g tid o Ceftazidime/avibactam ^s 2/0,5 g tid + Metronidazolo 500 mg tid± Gentamicina 3 mg/kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die O Meropenem 1 g tid+ Gentamicina 3 mg/kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die Ciprofloxacina 400 mg bid o + Metronidazolo 500 mg tid In considerazione dell'alta prevelenza in Campania di ESBL e resistenza ai chinolonici negli enterobatteri, preferibile: Tigeciclina 100 mg dose di carico e 50 mg bid o Fosfomicina 4 g qid	-In caso di <i>source control</i> , terapia mirata e <i>de-escalation</i> prima possibile. -Durata della terapia guidata dagli indici di flogosi (almeno 7-10 giorni). - In caso di <i>Candida score</i> elevato, iniziare antifungineo dopo parere degli esperti (praticare mannano e beta D-glucano).
PERITONITE TERZIARIA <i>Non risolta dalla chirurgia</i>	Terapia endovenosa Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g tid O Ceftolozane/tazobactam ^s 1/0,5 g tid o Ceftazidime/avibactam ^s 2/0,5 g tid + Metronidazolo 500 mg tid ± Gentamicina 3 mg/Kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die O Meropenem 1 g tid+ Gentamicina 3 mg/kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die	-In caso di <i>Candida score</i> elevato, iniziare antifungineo dopo parere degli esperti (praticare mannano e beta D-glucano).
<i>Colonizzazione da Germi CRE (KPC)</i>	Ceftazidime/avibactam ^s 2/0,5 g tid ± Gentamicina 3 mg/Kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die O Colistina 9 MU dose di carico poi 4.5 MU bid + Tigeciclina 100 mg dose di carico poi 50 mg bid o fosfomicina 4 g qid O Meropenem/vaborbactam ^s 2/2 g tid + Gentamicina 3 mg/kg/die o Amikacina 15 mg/kg/die o Fosfomicina 4 g qid	- Valutare possibili combinazioni di terapia anche con altri farmaci quali Aztreonam in soggetti con anamnesi positiva documentata per MBL.

<i>Colonizzazione da Germi CRE (A. baumannii)</i>	Colistina 9 MU dose di carico poi 4.5 MU bid +Ampicillina/sulbactam 2/1 g tid o ± Tigeciclina 100 mg dose di carico poi 50 mg bid o Amikacina 15 mg/kg/die ○ Cefiderocol[§] 2 g tid + Colistina 9 MU dose di carico poi 4.5 MU bid o Amikacina 15 mg/kg/die o Tigeciclina 100 mg dose di carico poi 50 mg bid	
<i>Colonizzazione da Germi CRE (P. aeruginosa)</i>	Ceftolozane/tazobactam[§] 1/0,5 g tid ± Amikacina 15 mg/kg/die ○ Cefiderocol[§] 2 g tid + Fosfomicina 4 g uid ○ Ceftazidime/avibactam[§] 2/0,5g tid+ Fosfomicina 4 g qid	

* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. Nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).

§ L'uso di ceftazidime/avibactam, meropenem/ vaborbactam, ceftolozane/tazobactam e cefiderocol in terapia empirica va valutato da infettivologo o esperto di terapia antibiotica solo in soggetti portatori di germi resistenti con specifico meccanismo di resistenza e in caso di stato settico e comunque nel rispetto dei Piani Terapeutici AIFA.

5.2 INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

INQUADRAMENTO

I regimi terapeutici delle infezioni delle vie urinarie (IVU) si differenziano in base ai seguenti criteri: sede anatomica di infezione, grado di severità dell'infezione, presenza di fattori di rischio, evidenze microbiologiche.

Dal punto di vista anatomico, l'infezione si distingue in infezione delle vie urinarie basse ed infezione vie urinarie alte o con interessamento sistemico urosepsi (se il processo infettivo, qualunque sia la partenza, diventa sistemico con batteriemia e segni/sintomi conseguenziali).

Più in generale, nel loro trattamento si tende attualmente a classificare ulteriormente come segue:

- Batteriuria asintomatica: Presenza di almeno 105 CFU/ml del medesimo uropatogeno in due campioni consecutivi di flusso intermedio di urine in pazienti senza alcun segno o sintomo di infezione urinaria.
- IVU sintomatiche: sintomi e segni di IVU e test di laboratorio confermano la diagnosi (batteriuria almeno 105 CFU/ml e piuria con almeno 10 globuli bianchi per campione).
- IVU non complicate: IVU in tratto urinario normale senza pregresse manovre chirurgiche/cateterismo.
- IVU complicate: IVU in presenza di anomalie strutturali o funzionali, pregresso cateterismo chirurgico, malattie sistemiche come insufficienza renale, diabete, immunodeficienza, pregresso trapianto renale.
- Urosepsi: sepsi generalizzata causata da IVU.

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

In caso di batteriuria asintomatica (urinocoltura positiva in totale assenza di sintomi), la terapia antibiotica non è indicata salvo nei casi di manovre invasive urologiche, gravidanza oppure nei primi due mesi post-trapianto di rene.

Nell'ambito delle IVU, è importante valutare il rischio di patogeni MDR, che in tale *setting* sono principalmente batteri Gram-negativi (Enterobacteriaceae produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso o resistenti a carbapenemi, Gram-negativi non fermentanti quali *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*) e, fra i Gram-positivi, gli Enterococchi.

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Cistite Semplice	Terapia Orale Nitrofurantoina 100 mg bid per 3-5 gg ○ Fosfomicina trometolato 3 g os in unica dose (alta percentuale di recidive) ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo 160mg/800 mg bid per 3-5 gg	-Durata della terapia: 3-5 giorni. -La cistite semplice per definizione è caratterizzata da meno di 2 episodi in 6 mesi, meno di 3 in un anno (altrimenti è ricorrente).
Cistite complicata	Trimetoprim/Sulfametossazolo 160mg/800 mg bid ○ Amoxicillina/clavulanato 875 mg+125 mg tid + Gentamicina 3mg/Kg/die ○ Amikacina 15mg/Kg/die ○ Ceftriaxone 2g QD ° ○ Piperacillina/Tazobactam 4g+0,5g TID ° ○ Ciprofloxacina 500mg BID ○ Levofloxacina 500 mg QD[□]	-La cistite complicata per definizione è associata al sesso maschile, alla gravidanza e ad anomalie strutturali o funzionali del tratto genito-urinario, o alla presenza di comorbidità sottostanti come l'immunosoppressione. -La durata di terapia è 7-10 giorni. °Se paziente con sintomi sistemici. □ Da non preferire nei pazienti degenti in reparti di Urologia e se nei 6 mesi precedenti ha praticato terapia con fluorochinoloni o se tasso di resistenza locale > 10%.

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Ivu in Paziente portatore di Catetere In assenza di segni sepsi In presenza di segni di sepsi	Terapia endovenosa Ceftriaxone 2g QD ± Gentamicina 3mg/kg/die ○ Amikacina 15mg/kg/die ○ Fosfomicina EV 8g BID o TID per 3-5 gg al massimo Piperacillina/Tazobactam 4g+0,5 g tid ○ Cefepime 2g ev TID + Gentamicina 3mg/kg/die ○ Amikacina 15mg/kg/die ○ Fosfomicina EV 8g BID ○ TID in alternativa Meropenem 1g tid + Gentamicina 3mg/kg/die ○ Amikacina 15mg/kg/die ○ Fosfomicina EV 8g BID ○ TID	- Durata della terapia: 7-10 giorni. - Richiedere urino-coltura da catetere e, se il catetere è posizionato da molti giorni, sostituirlo.
Pielonefrite Forme lievi/moderate senza fattori di rischio per MDR Se allergia ai beta lattamici	Terapia Orale Levofloxacin 500 mg/die os ○ Ciprofloxacin 500 mg os BID ○ Amoxicillina/acidoclavulanico 875+125 mg os TID In alternativa aggiungere Gentamicina 3 mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die Ciprofloxacin 500 mg os TID ± Gentamicina 3 mg/kg uid ○ Amikacina 15 mg/kg QD	- Richiedere urinocoltura, emocoltura, Procalcitonina.

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Forme gravi o acquisite in ospedale, presenza di ascessi: <i>Paziente senza fattori di rischio per MDR</i>	Terapia endovenosa Ciprofloxacina 400 mg ev TID ○ Amoxicillina/Acido clavulanico 2000/200 mg TID ± Gentamicina 5-6 mg/kg QD Piperacillina tazobactam 4g+0,5 TID In alternativa Ertapenem* 1g/die se paziente stabile ○ Meropenem 1g TID ○ Imipenem /Cilastatina 1000 mg/1000mg TID	-Durata della terapia: 15 giorni (in caso di ascessi non drenati: 21 giorni). -In caso di germi multiresistenti la terapia va mirata in base al profilo di sensibilità del germe, raccomandata valutazione infettivologica. -Effettuare de-escalation prima possibile e se possibile.
<i>Paziente con fattori di rischio per MDR-</i>	Gentamicina 3-5 mg/kg/die ○ Amikacina 15 mg/kg/die ○ Fosfomicina EV 8g BID ○ TID In caso di mancata risposta clinico/laboratoristica dopo 48/72 ore valutare introduzione di Vancomicina 25 mg/Kg ev in loading dose in prima giornata e poi 15 mg/kg ogni 12 ore con monitoraggio della vancocinemia ogni 72 ore (target Concentrazione di valle 10-20 µg/L)	
<i>Paziente con fattori di rischio per germi extensive-drug resistant o colonizzati (K. pneumoniae, KPC, Pseudomonas DTR, A. baumannii XDR)</i>	Ceftazidime/Avibactam[§] 2g+ 0.5 g TID ○ Meropenem/Vaborbactam[§] 2g + 2g TID ○ Cefiderocol[§] 2g TID ○ Imipenem/Cilastatina/Relebactam[§] 500mg+500mg+250mg QID ○ Ceftolozane/Tazobactam[§] 1g+0.5g TID ○ Colimicina 9 MU in loading dose e poi 4.5 MU ogni 12 ore	

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
In caso di isolamento di <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR	± (In relazione a germe isolato e profilo sensibilità) Fosfomicina EV 8g TID ○ Ampicillina/Sulbactam* 8 g/4g ogni 6-8 ore (solo quando l'isolato è <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR)	Utile diagnosi eziologica.
Prostatite Paziente domiciliare Paziente grave o paziente che ha effettuato biopsia trans-rettale (profilassi è sempre con chinolonico O fosfomicina trometamolo)	Ciprofloxacina 500 mg os bid O Prulifloxacina 600mg/die os ○ Levofloxacina* 750mg/die os ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg os bid Piperacillina /Tazobactam 4g+0,5g tid + Fosfomicina EV 8g tid in alternativa Meropenem 1g ev tid ○ Imipenem/Cilastatina 1000 mg/1000 mg ev tid ± Fosfomicina EV 8g tid	-Durata della terapia: 4-6 settimane. -Se possibile <i>de-escalation</i> e terapia orale. -La prostatite si presenta solitamente con disuria e febbre. -Effettuare urinocoltura prima e dopo massaggio prostatico (test di Meares - Stamey). -Raccomandata la ricerca degli intracellulari, Mycoplasma e Clamidia, su tampone uretrale.

INFEZIONE DELLE VIE URINARIE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Paziente con germi multiresistenti	Vedere schemi precedenti di trattamento	
* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. Nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348). § L'uso di ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatina/relebactam, ceftolozane/tazobactam e cefiderocol in terapia empirica va valutato da infettivologo o esperto di terapia antibiotica solo in soggetti portatori di germi resistenti con specifico meccanismo di resistenza e in caso di stato settico e comunque nel rispetto dei Piani Terapeutici AIFA.		

5.3 SEPSI NEL PAZIENTE NON NEUTROPENICO E SHOCK SETTICO

INQUADRAMENTO

La sepsi è un'emergenza medica e deve pertanto essere trattata come tale. In altre parole, la sepsi dovrebbe essere trattata nel modo più rapido ed efficiente possibile non appena viene sospettata o identificata. È una sindrome clinica caratterizzata da infiammazione sistemica dovuta a infezione. Esiste un continuum di gravità che va dalla sepsi allo shock settico e sebbene sia ampia e dipenda dalla popolazione studiata, la mortalità è stata stimata essere $\geq 10\%$ e $\geq 40\%$ in presenza di shock.

È preferibile ottenere rapidamente quanto segue (entro 45 minuti dalla presentazione) ma non deve ritardare la somministrazione di liquidi e antibiotici:

- emocromo con formula, esami ematochimici con test di funzionalità epatica e renale nonché sulla coagulazione, compreso il livello di D-dimero. Indici di flogosi incluso PCR e PCT, in caso di soggetto con sospetto di sepsi. A partenza addominale e/o con coinvolgimento sistemico utile valutare anche dosaggio EAA (test di attività endotossinica);
- lattato sierico: un livello elevato di lattato sierico (es. >2 mmol/L o superiore al limite superiore della norma di laboratorio) può indicare la gravità della sepsi ed è utilizzato per seguire la risposta terapeutica;
- emocolture (colture aerobiche e anaerobiche da almeno due siti diversi), chimico fisico delle urine e colture microbiologiche da fonti sospette (es. espettorato, urina, catetere intravascolare, ferita o sito chirurgico, fluidi corporei) da siti facilmente accessibili. Il prelievo di sangue per le colture attraverso un catetere a permanenza o intravascolare centrale dovrebbe essere evitato quando possibile, poiché i port sono spesso colonizzati dalla flora cutanea, aumentando così la probabilità di un'emocoltura falsamente positiva. Se le emocolture vengono prelevate da una linea endovenosa, un secondo campione deve essere prelevato da un sito di prelievo venoso periferico. Le colture dovrebbero essere eseguite prima di iniziare la terapia antibiotica, ma senza ritardare il suo inizio.

Dal punto di vista terapeutico, è anche raccomandata la valutazione da parte dei clinici di area critica riguarda l'eventuale correzione dell'ipo-perfusione e la somministrazione di farmaci vasoattivi quali la noradrenalina.

In tutti i pazienti con shock settico la terapia con antibiotici per via endovenosa dovrebbe iniziare appena possibile, subito dopo aver effettuato le colture, e comunque entro un'ora dalla diagnosi. Il trattamento antibiotico empirico iniziale dovrebbe essere ad ampio spettro, con uno o più antibiotici, e dovrebbe essere potenzialmente attivo su tutti i probabili patogeni, inclusi i funghi.

SEPSI	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Paziente SENZA Shock Settico	Piperacillina/tazobactam 4/0,5 g tid + Amikacina 15-20 mg/kg/die OPPURE <u>se si sospetta infezione sostenuta da batteri resistenti ai carbapenemi:</u> Meropenem/Vaborbactam[§] 2/2 g ogni 8 ore OPPURE Imipenem-cilastatina/Relebactam[§] 500 mg/500 mg/250 mg ogni 6 ore + Amikacina 15-20 mg/kg/die O Fosfomicina 4 g ogni 6 ore	- La durata della terapia dipende da eventuali positività ad esami colturali, sito d'organo su cui si isolano germi e condizioni cliniche/laboratoristiche. - Utile nel monitoraggio di laboratorio dosaggio di procalcitonina, PCR, EAA BDG e galattomannano.
Paziente con shock SETTICO • Senza sospetto per MDR: • Con Sospetto per MDR:	Meropenem 2 g di carico e a seguire 1 g ogni 8 ore o 500 mg ogni 6 ore in infusione estesa Ceftazidime/Avibactam[§] 2/0,5 g ogni 8 ore OPPURE Meropenem/Vaborbactam[§] 2/2 g ogni 8 ore OPPURE Imipenem-cilastatina/Relebactam[§] 500 mg/500 mg/250 mg ogni 6 ore + Amikacina 15-20 mg/kg/die O Fosfomicina 4 g ogni 6 ore OPPURE Colistimetato di Sodio 9 MUI dose carico poi 4,5 MUI bid o infusione continua in caso di sospetto per Acinetobacter baumannii Cefiderocol[§] 2 g ogni 8 ore + Vancomicina ev o Daptomicina* 8 mg/kg/die	- Rimozione CVC appena possibile, se paziente già in presenza di accesso vascolare. - In paziente con rischio per germi MRSA (evitare daptomicina in caso di polmonite) ± in caso di instabilità emodinamica e/o fattori di rischio per infezioni fungine, valutare aggiunta di un farmaco antifungino, a seconda della tipologia di paziente es. echinocandina/Amfotericina B Liposomiale.

N.B. I fattori di rischio per patogeni MDR sono: ospedalizzazione con terapia antibiotica nei 3-6 mesi precedenti, terapie infusive/medicazioni in strutture sanitarie, paziente ospite di struttura residenziale, paziente con colonizzazione nota da patogeni MDR.

* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. Nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).

§ L'uso di ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatina/Relebactam e cefiderocol in terapia empirica va valutato da infettivologo o esperto di terapia antibiotica solo in soggetti portatori di germi resistenti con specifico meccanismo di resistenza e in caso di stato settico e comunque nel rispetto dei Piani Terapeutici AIFA.

5.4 ENDOCARDITI INFETTIVE

INQUADRAMENTO

L'endocardite infettiva (EI) è una patologia fatale che colpisce l'endocardio o le superfici valvolari delle valvole native (NVE) o delle protesi (PVE). Il rischio di sviluppare una EI aumenta se il soggetto soffre di particolari patologie cardiache (acquisite o congenite) o a seguito di interventi di sostituzione valvolare.

I principi cardine del trattamento di tale infezione sono:

- l'uso preferibile di terapia antibiotica mirata;
- la scelta di battericidi;
- la somministrazione endovenosa per alcune settimane.

Nel paziente stabile e non complicato (assenza di emboli, grave disfunzione valvolare e disturbi di conduzione) si consiglia di evitare la terapia empirica e, se il trattamento è già in corso, di sospenderlo per 3-7 giorni al fine di ripetere le emocolture.

Nel paziente instabile, invece, è opportuno effettuare almeno 3 emocolture (ogni 30 minuti) prima di avviare la terapia empirica e controllare le emocolture ogni 48-72 ore.

La scelta iniziale del trattamento empirico dipende dalle seguenti condizioni:

- se il paziente abbia già ricevuto cicli di terapia antibiotica;
- se l'endocardite è una NVE o una PVE e, in quest'ultimo caso, quando è stato eseguito l'intervento chirurgico (PVE precoce vs tardiva);
- il luogo d'insorgenza dell'infezione (EI acquisita in comunità, nosocomiale o associata alle cure sanitarie) e la conoscenza dell'epidemiologia locale.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

Terapia empirica iniziale dell'endocardite infettiva nel paziente acuto (prima dell'identificazione dell'agente patogeno)

ENDOCARDITE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
NVE o PVE tardiva (≥12 mesi post-intervento) acquisita in comunità	Ampicillina 12 g/die ev in 4-6 dosi + Oxacillina 12 g/die ev in 4-6 dosi + Gentamicina 3 mg/kg/die ev oppure i.m. mono-somministrazione* In alternativa: Ampicillina/sulbactam* 12/6 g/die ev in 3-4 dosi + Gentamicina 3 mg/kg/die ev oppure i.m. mono-somministrazione*	- La durata della terapia per le PVE deve essere superiore (almeno 6 settimane) rispetto a quella prevista per le NVE (2- 6 settimane), ma è sostanzialmente simile. - Per la NVE e la PVE tardiva, la terapia antibiotica deve essere adeguata a coprire gli Stafilococchi, gli Streptococchi e gli Enterococchi. - Il trattamento dei pazienti con EI ad emocoltura negativa va concordato con gli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, con altri clinici esperti di terapia antimicrobica.
Se allergia ai Betalattamici	Vancomicina ev 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Gentamicina 3 mg/kg/die ev oppure i.m. in mono-somministrazione*	
PVE/infezione device intracardiaco precoce (<12	Daptomicina* 10 mg/kg/die ev	

mesi post-intervento) e EI nosocomiale o associata alle cure sanitarie non nosocomiale	+ Ampicillina/sulbactam* 12/6 g/die ev in 3-4 dosi In alternativa Vancomicina ev 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Gentamicina 3 mg/kg/die ev oppure i.m. in mono-somministrazione* + Rifampicina 600-900 mg ev uid oppure 2 dosi refratte	- La Rifampicina è raccomandata unicamente per la PVE e deve essere somministrata 3-5 giorni più tardi rispetto agli altri antibiotici.
PAZIENTE TOSSICODIPENDENTE	Daptomicina* 10 mg/kg/die ev + Ampicillina/sulbactam* 12/6 g/die ev in 3-4 dosi In alternativa Vancomicina ev 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25 mg/kg + Gentamicina 3 mg/kg/die ev oppure i.m in mono-somministrazione* + Rifampicina 600-900 mg ev uid oppure 2 dosi refratte	- Controllare fattore reumatoide. - Controllare Procalcitonina: se alta, rischio di embolizzazione. - Chiedere consulenza cardiocirurgica specie in caso di emocolture persistentemente positive, vegetazioni >10 mm, o embolizzazioni nonostante terapia antibiotica.

<i>Se allergia ai Betalattamici in tutti i casi</i>	Vancomicina ev 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Gentamicina 3mg/kg/die ev in mono-somministrazione* (terapia per 4-6 settimane, Gentamicina solo per 2 settimane)	
* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

NOTE SULLA PROFILASSI DELLE ENCARDITI INFETTIVE

La profilassi antibiotica deve essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio ed a rischio moderato di EI.

Sono da considerarsi ad alto rischio di EI:

- i pazienti con protesi valvolari biologiche o meccaniche, o portatori di altro materiale protesico cardiaco, o di protesi valvolari impiantate per via transcatetere e di homograft;
- i pazienti con pregressa endocardite infettiva;
- i pazienti con cardiopatie congenite (CHD) cianogene non trattate e quelli con CHD con shunt palliativi postoperatori, condotti o altri tipi di protesi. Dopo correzione chirurgica senza difetti residui, è raccomandata la profilassi per i primi 6 mesi post-intervento fino alla completa endotelizzazione del materiale protesico.

Condizioni di rischio moderato per EI sono:

- il prolasso mitralico con insufficienza valvolare o importante ispessimento dei foglietti;
- la patologia valvolare reumatica o degenerativa;
- la cardiopatia congenita non cianogena;
- la cardiopatia ipertrofica ostruttiva.

Di seguito si riportano le misure preventive generali da seguire nei pazienti ad alto rischio e a rischio intermedio di EI:

- eseguire un'accurata igiene del cavo orale e della cute, prevedendo visite di controllo dentale (2/anno nei pazienti ad alto rischio e 1/anno negli altri);
- disinfettare le ferite;
- eradicare o ridurre le condizioni microbiche croniche: cute, vie urinarie e curare con antibiotici i focolai di infezione batterica senza praticare l'automedicazione;
- adottare rigide misure di controllo dell'infezione nel caso di procedure ad alto rischio;
- scoraggiare piercing o tatuaggi;
- evitare per quanto possibile l'utilizzo di cateteri venosi e le procedure invasive;
- prediligere i cvp ai cvc, prevedendone la sostituzione sistematica ogni 3-4 giorni;
- ottemperare alle raccomandazioni cliniche per le cannule centrali e periferiche.

La profilassi antibiotica è inoltre prevista nei pazienti ad alto rischio che si sottopongono a procedure odontoiatriche che interessino la regione gengivale o periapicale del dente o prevedano una incisione della mucosa orale.

PROCEDURE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Odontoiatriche	Amoxicillina 2gr	La profilassi antibiotica deve essere somministrata 30-60 minuti prima della procedura anche se il paziente è già in terapia antibiotica.
Se allergia a beta-lattamici	Clindamicina 600 mg	

5.5 NEUTROPENIA FEBBRILE

INQUADRAMENTO

Definizione: rialzo termico della temperatura corporea (TC) $>38.3^{\circ}\text{C}$ o due episodi consecutivi di TC $>38^{\circ}\text{C}$ della durata di 1 ora associati ad una conta di neutrofili <500 cellule/ml (in corso o attesi entro 48 ore).

Le neutropenie febbrili sono infezioni sistemiche associate ad elevata mortalità e morbidità; possono compromettere l'efficacia della chemioterapia in quanto causano ritardi terapeutici o richiedono riduzioni delle dosi di chemioterapici.

L'approccio terapeutico varia in base ad un indice prognostico di mortalità, il MASCC score (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), che valuta diversi fattori, sia del paziente sia della malattia (Tabella 1).

CHARACTERISTIC	WEIGHT
Burden of illness: no or mild symptoms	5
No Hypotension (SBP > 90 mmHg)	5
No COPD	4
Solid tumor or no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Burden of illness: moderate symptoms	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2

Tabella 1: MASCC score

In base al punteggio i pazienti vengono suddivisi in:

- Pazienti ad **ALTO RISCHIO**: se MASCC <21 punti o se presentano le seguenti caratteristiche: neutrofili $< 100/\text{ml}$, neutropenia attesa ≥ 7 gg, presenza di comorbidità (diabete, BPCO, patologie cardiovascolari), emodinamica instabile, funzione epato/renale alterata, leucemia acuta o trapianto di midollo osseo, mucosite di grado 3-4, utilizzo di alemtuzumab.

I pazienti ad alto rischio devono essere gestiti in regime di ricovero ospedaliero e necessitano terapia endovena.

- Pazienti a **BASSO RISCHIO**: se MASCC ≥ 21 punti o in presenza delle seguenti caratteristiche: neutrofili $> 100/\text{ml}$, neutropenia attesa < 7 gg, assenza di comorbidità (diabete, BPCO, patologie cardiovascolari), emodinamica stabile, funzione epato/renale nella norma.

Valutare, in base alle condizioni cliniche, alla capacità di assumere terapia per os e alla possibilità di ricevere un'assistenza adeguata, se gestire il paziente a domicilio, con terapia orale, o in regime di ricovero con terapia sistemica.

Work-up diagnostico nel paziente con neutropenia febbrile:

- eseguire un'anamnesi dettagliata ricercando segni e sintomi suggestivi di una localizzazione d'organo (apparato respiratorio, gastrointestinale, genitourinario, cute e tessuti molli, orofaringe, SNC);
- valutare se sono state effettuate terapie antibiotiche nelle ultime 12 settimane;

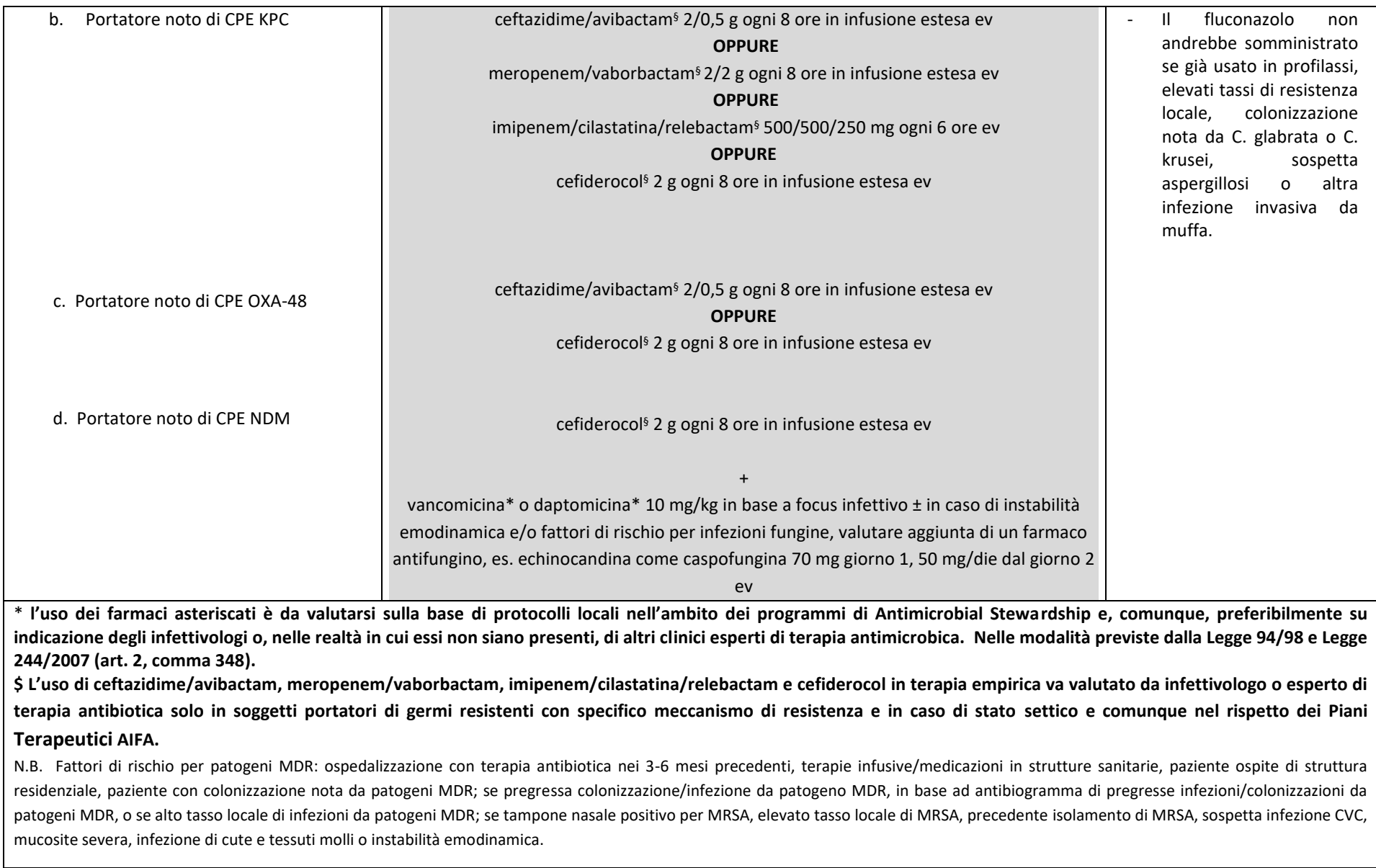
- eseguire un esame obiettivo accurato;
- valutare la presenza di cateteri venosi centrali;
- verificare la presenza di precedenti isolati microbiologici;
- richiedere esami di laboratorio: esami ematochimici atti a individuare eventuali disfunzioni d'organo; coagulazione, PCR, PCT, B-D-glucano su sangue, galattomannano su sangue e su BAL (se necessario), emocolture da vena periferica e da catetere centrale, esame urine e urinocultura, ed esame colturale di altri campioni (espettorato, feci liquor, biopsia cutanea) in base al sospetto clinico;
- effettuare tampone nasale per ricerca MRSA e tampone rettale per ricerca CPE
- RX Torace.

Nei pazienti ad alto rischio, in caso di persistenza di febbre e mancata risposta alla terapia in atto, è necessario effettuare ulteriori approfondimenti:

- TC torace (se febbrile a 72h);
- BAL (se sintomi respiratori o segni radiologici sospetti di infezione polmonare);
- TC addome con/senza mezzo di contrasto in caso di candidiasi invasiva, ileo paralitico, spiccata sintomatologia addominale, sospetta pielonefrite, persistenza della febbre;
- TC seni nasali con/senza mdc (in presenza di sintomatologia clinica indicativa di infezione fungina).

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

NEUTROPENIA FEBBRILE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
a. Paziente NON SETTICO • a basso rischio con gestione domiciliare • a basso rischio con scarsa tolleranza della terapia per os e/o necessità di ricovero: • ad alto rischio senza fattori di rischio (FR) per MDR: • ad alto rischio con ≥ 1 FR per MDR:	ciprofloxacina 750 mg bid per os + amoxicillina/acido clavulanico* 875/125 mg tid per os ceftazidime 2 g ev ogni 8 ore o cefepime 2 g ev ogni 8 ore o piperacillina/tazobactam 4/0,5 g ev ogni 6 ore in infusione estesa ceftazidime 2 g ev ogni 8 ore o cefepime 2 g ev ogni 8 ore o piperacillina/tazobactam 4/0,5 g ev ogni 6 ore in infusione estesa piperacillina/tazobactam o ceftazidime o cefepime + amikacina 15 mg/kg/die ev	- In caso di esami colturali negativi, la terapia può essere sospesa dopo almeno ≥ 72 h di terapia ev, se paziente stabile e apiretico da 24-48 h, anche se persiste neutropenia < 500 cell/ml. - Se colturali positivi, la durata della terapia dipenderà dalla localizzazione dell'infezione e/o dalla presenza di complicanze. - Utile il monitoraggio di procalcitonina, BDG e galattomannano. - In caso di terapia con vancomicina, richiedere dosaggio TDM dopo 72 h da inizio della terapia, con dosaggio di valle da mantenere 15-20 mcg/dl.
b. Paziente SETTICO • <u>Senza FR per MDR:</u> • <u>Con ≥ 1 FR per MDR:</u>	piperacillina/tazobactam o meropenem 2 g LD e a seguire 1 g ogni 8 ore o 500 mg ogni 6 ore in infusione estesa ev + vancomicina* 15 mg/kg dose di carico e a seguire 30 mg/kg/die in infusione continua	
	meropenem 2 g di carico e a seguire 1 g ogni 8 ore o 500 mg ogni 6 ore in infusione estesa ev + amikacina 15-20 mg/kg/die ev (max 1,5 g/die)	
a. Portatore noto di germi ESBL	ceftolozano/tazobactam* 1/0,5 g ogni 8 ore ev	



5.6. INFEZIONI ACUTE DELLE VIE AEREE SUPERIORI

Le infezioni acute del tratto respiratorio superiore rappresentano le patologie più comuni tra gli adulti. In tale popolazione, infatti, generalmente si registrano da due a cinque episodi ogni anno che determinano un elevato carico di malattia e rappresentano una causa fondamentale di assenze dal lavoro con un elevato numero di visite ambulatoriali e di accesso in pronto soccorso.

RAFFREDDORE COMUNE

Tra le infezioni acute delle vie aeree superiori è quella più frequente. Il raffreddore comune è causato da virus ed è una patologia autolimitante che si risolve naturalmente richiedendo solo una terapia sintomatica in alcuni casi. Non necessita, pertanto, di terapia antibiotica.

In genere, è afebrile o presenta febbricola e la sua durata è di qualche giorno. Sintomi associati sono: secrezione nasale/rinorrea, congestione nasale con ostruzione, starnuti, faringodinia, malessere generale, cefalea. A volte si accompagnano anche tosse, dolori muscolari e adenopatie laterocervicali.

FARINGOTONSILLITE

La maggior parte delle faringotonsilliti ha una eziologia virale e non necessita di terapia antibiotica.

I principali virus responsabili di tale patologia sono i rhinovirus, adenovirus, virus influenzale, virus parainfluenzale, virus coxsackie, coronavirus, ECHO virus, virus respiratorio sinciziale, metapneumovirus, Herpes simplex.

Queste condizioni devono essere differenziate dalla faringite in corso di mononucleosi infettiva causata dal virus di Epstein-Barr (EBV), generalmente nei giovani adulti, e dalle manifestazioni in corso di infezioni sistemiche indotte dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da citomegalovirus, da virus della rosolia e del morbillo.

Pertanto, la prescrizione di antibiotici deve essere evitata per la faringotonsillite virale acuta **ed una terapia antimicrobica appropriata dovrebbe essere somministrata unicamente per la faringotonsillite batterica.**

La causa più comune di faringotonsillite batterica acuta è lo *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* beta-emolitico di gruppo A, GAS) che rappresenta il 5-15% di tutti i casi di faringotonsillite batterica acuta negli adulti. La faringotonsillite acuta indotta da *S. pyogenes* può portare a complicazioni suppurative acute come l'otite media e l'ascesso peritonsillare, così come complicazioni non suppurative come la febbre reumatica e la glomerulonefrite acuta; quindi, la diagnosi rapida e la terapia antimicrobica appropriata sono necessarie. Sebbene la febbre reumatica acuta sia oggi molto meno diffusa, la sua importanza clinica è sostanziale. *Streptococchi* beta-emolitici di gruppo C o G, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, e *Francisella tularensis* sono patogeni rari della faringotonsillite acuta.

L'anamnesi e l'esame fisico, la coltura del tampone faringotonsillare e i test antigenici rapidi sono utili per differenziare l'agente patogeno causale della faringotonsillite acuta. Sintomi come secrezione nasale, congestione, tosse, congiuntivite, raucedine, diarrea, ulcera orale o lesioni orali bollose sono più suggestivi di una faringotonsillite acuta virale che batterica. D'altra parte, sintomi come disfagia, faringodinia, febbre, cefalea, dolore addominale, nausea, vomito o emorragia petecchiale del palato molle, linfonodi ingrossati nel collo ed eruzione cutanea suggeriscono una faringotonsillite batterica acuta, specialmente causata da *S. pyogenes*.

Sono stati proposti diversi strumenti di predizione clinica, anche se questi sono stati associati a una limitata accuratezza diagnostica. In pratica, lo strumento clinico più comunemente usato sono i criteri di Centor, proposti per la prima volta nel 1981, che valutano segni e sintomi negli adulti. I criteri Centor modificati (criteri o score Mclsaac) mediante l'aggiunta di fasce d'età sono stati proposti nel 1998 (Tab.1). Lo score Mclsaac rappresenta il modello di predizione clinica per classificare la probabilità di infezione da *S. pyogenes* (Tab.2).

TAB.1

Centor Score Modificato (Mclsaac score)	
Sintomi/Segni	Punti
Febbre (T>38°C)	1
Assenza di tosse	1
Linfoadenopatia laterocervicale anteriore di consistenza soffice	1
Tumefazione o essudato tonsillare	1
Età 15-44 anni	0
Età $\geq$ 45 anni	-1
Totale score	

TAB.2

Totale Score	Rischio di infezione da Streptococcus pyogenes (%)
≥ 4	51-53
3	28-35
2	11-17
1	5-10
≤ 0	1-2,5

Le linee guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA), sottolineano come sia difficile differenziare tra la faringotonsillite indotta da *S. pyogenes* e quella virale solo sulla base delle manifestazioni cliniche e, per questo, raccomandano un test diagnostico rapido dell'antigene (RADT) o una coltura batterica per i casi suggestivi di faringotonsillite indotta da *S. pyogenes*, ad eccezione dei casi in cui una malattia virale è altamente sospettata. La faringotonsillite causata da *S. pyogenes* viene diagnosticata con certezza quando *S. pyogenes* è identificato utilizzando un RADT o un test di coltura con un tampone faringotonsillare. Se il RADT è positivo, al paziente può essere diagnosticata una faringotonsillite causata da *S. pyogenes* senza una coltura batterica.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

FARINGOTONSILLITE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Prima scelta <i>Se faringotonsilliti recidivanti o sospetto di F. necrophorum</i>	Amoxicillina 1 gr/os/tid Amoxicillina/Ac. Clavulanico 875+125 mg/os/tid Oppure Penicillina Benzatina* 1,2 milioni UI im x 1	- Le caratteristiche cliniche da sole non distinguono tra GAS e faringite virale; un test di rilevamento rapido dell'antigene (Rapid Antigen Detection Test - RADT) è necessario per stabilire una diagnosi di faringite da GAS. - Coloro che soddisfano due o più criteri Centor (ad esempio, febbre, essudati tonsillari, linfadenopatia cervicale soffice, assenza di tosse) dovrebbero effettuare un RADT. Le colture da tampone faringotonsillare non sono raccomandate di routine per gli adulti. Solo se GAS vi è chiara indicazione a terapia antibiotica. - Il trattamento antibiotico NON è raccomandato per i pazienti con risultati RADT negativi. -La resistenza antibiotica del GAS all'azitromicina e alla clindamicina è sempre più comune. Se test rapido negativo effettuare esame colturale. Durata della terapia: 7-10 giorni. -In caso di asimmetria tonsillare evidente considerare possibilità di ascesso tonsillare/retrotonsillare (valutazione ORL urgente).
Seconda scelta	Clindamicina 300 mg tid os Oppure Claritromicina 250/500 mg bid os Oppure Azitromicina 500 mg os Oppure Cefditoren 200 mg bid os Oppure Cefpodoxime 200 mg/die os	Durata della terapia: 7-10 giorni (Azitromicina 5 giorni).



*l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. Nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).

RINOSINUSITI

La sinusite è un'infezione del passaggio nasale e della mucosa che riveste i seni nasali a causa di infezioni, allergie e patologie autoimmunitarie. Poiché è solitamente accompagnata da un'infezione sia della cavità nasale che dei seni paranasali, la sinusite è anche comunemente chiamata rinosinusite. La sinusite può essere classificata in base alla sede principale dell'infezione in mascellare, frontale, etmoidale, sfenoidale o in base allo stadio dell'infezione in acuta (meno di 4 settimane), subacuta (4 settimane-3 mesi) e cronica (più di 3 mesi).

Inoltre, la sinusite può essere classificata in acquisita in comunità, associata all'assistenza sanitaria e infezioni nosocomiali a seconda del luogo di esposizione dell'agente patogeno. Nell'identificare le cause della sinusite bisogna anche tenere conto delle cause non infettive come la sinusite vasomotoria e atrofica così come la sinusite allergica, in recente aumento.

Patogeni maggiormente causa di rinosinusiti sono:

- Batteri (2-10 %) *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, batteri anaerobi, specie streptococciche, *M. catarrhalis* e *Staphylococcus aureus*;
- Virus (90-98 % - 0,5-2 % può progredire in sinusite batterica acuta) rhinovirus, virus parainfluenzale e virus dell'influenza;
- altri patogeni (rari) *Aspergillus*, zigomiceti, *Phaeohyphomycis*, *Pseudallescheria*, e *Hyalohyphomycis*.

Circa l'85% delle sinusiti acute negli adulti, compresa la sinusite batterica acuta acquisita in comunità, mostra un miglioramento dei sintomi entro 7-15 giorni senza terapia antibiotica.

Tuttavia, la sinusite batterica richiede generalmente una terapia antibiotica perché in alcuni casi vi possono essere complicazioni gravi, come l'encefalomeningite batterica, l'ascesso cerebrale e l'infezione dei tessuti periorbitali. Inoltre, la possibilità di evolvere verso una malattia cronica del seno non può essere completamente eliminata in assenza di terapia. Una corretta terapia antibiotica per la sinusite batterica acuta acquisita in comunità porta a un più del 90% di tasso di eradicazione.

La sintomatologia può variare da lievi manifestazioni con presenza o meno di febbre, rinorrea, ostruzione nasale, congestione o senso di pressione al volto a sintomi/segni di maggiore severità con stato febbrile, compromissione dello stato generale, rinorrea purulenta accompagnata da ostruzione nasale, dolore e sensazione di pressione o congestione del viso, cefalea.

In ambito clinico, la diagnosi differenziale tra rinosinusite virale e rinosinusite batterica va ricercata sulla base dei sintomi e dei segni, nonché delle manifestazioni tipiche e dei cambiamenti cronologici dei sintomi.

La gestione sintomatica della rinosinusite acuta (RSA), sia di eziologia virale che batterica, mira ad alleviare i sintomi di ostruzione nasale e rinorrea così come i segni e i sintomi sistemici come febbre e affaticamento.

RINOSINUSITE VIRALE ACUTA (RSVA)

I pazienti con RSVA dovrebbero essere gestiti con cure di supporto. Non ci sono trattamenti per abbreviare il decorso clinico della malattia. I sintomi o i segni, in questo caso, sono presenti senza peggioramento da meno di 10 giorni. I pazienti che non riescono a migliorare dopo ≥ 10 giorni di gestione sintomatica hanno maggiori probabilità di avere una rinosinusite batterica acuta (RSBA) e devono essere gestiti come pazienti con infezione batterica.

RINOSINUSITE BATTERICA ACUTA

Oltre alle cure di supporto, le opzioni per la gestione ambulatoriale della RSBA non complicata sono l'osservazione o l'inizio di terapia antibiotica a seconda della valutazione clinica del paziente.

Molti pazienti con RSBA hanno una malattia auto-limitante che si risolve senza terapia antibiotica. I pazienti raramente sviluppano complicazioni dell'infezione batterica oltre la cavità nasale, nel sistema nervoso centrale, nell'orbita o nei tessuti circostanti. I pazienti trattati con antibiotici, tuttavia, possono avere un decorso più breve della malattia.

Indicazioni per valutazione urgente: è essenziale per i pazienti con sintomi gravi per RSA complicata (febbre alta e persistente > 39 °C; edema periorbitale, infiammazione o eritema; paralisi dei nervi cranici; movimenti extraoculari anormali; proptosi; cambiamenti della vista; cefalea grave; stato mentale alterato o segni meningei) o che hanno evidenza di complicazioni all'imaging.

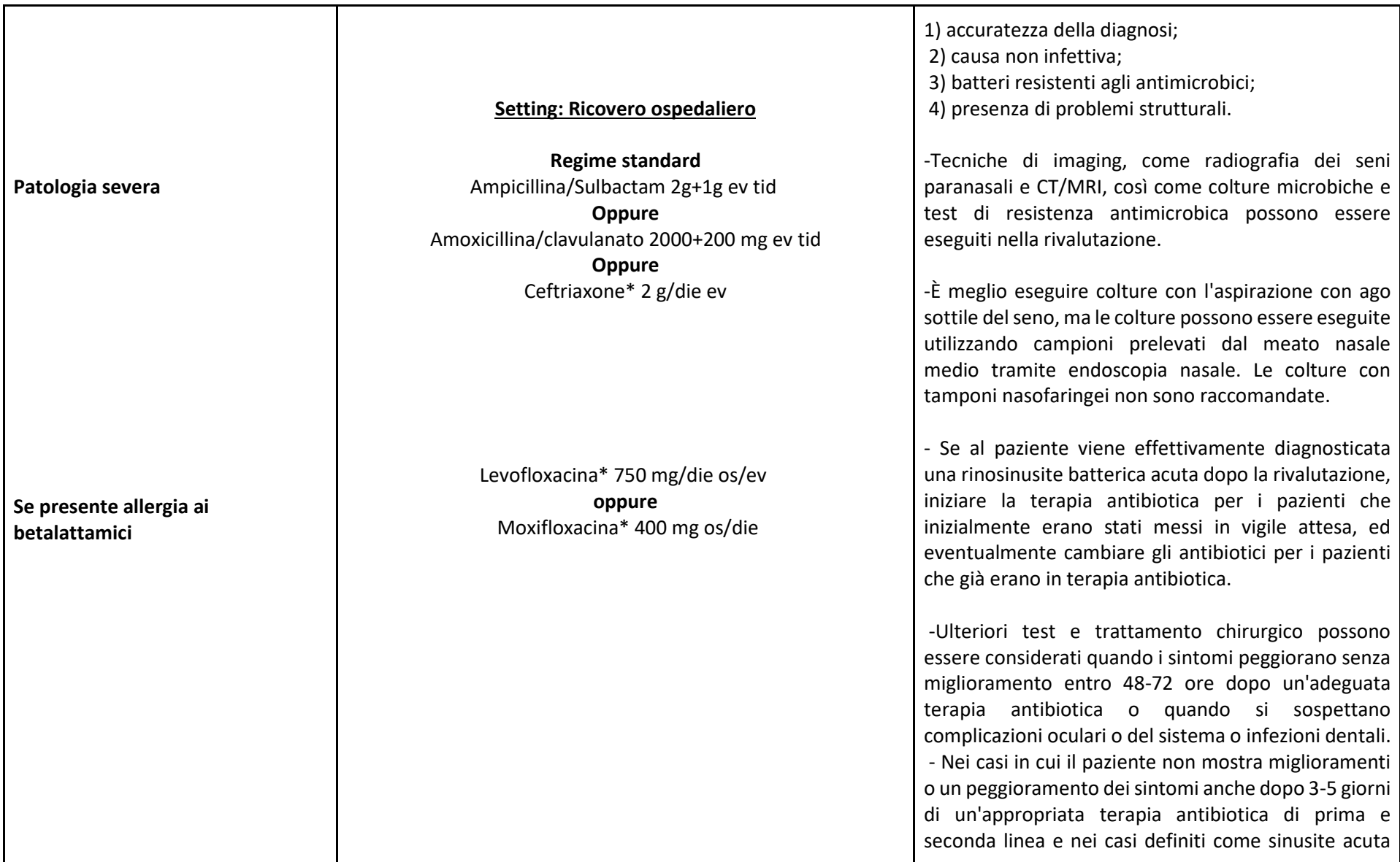
Osservazione e gestione sintomatica: è possibile l'osservazione (attesa vigile per un periodo di sette/dieci giorni) con gestione sintomatica per i pazienti immunocompetenti con RSBA che si trovano in buone condizioni cliniche. Le linee guida suggeriscono che fattori come l'età, lo stato di salute generale e le comorbidità dovrebbero essere considerati quando si sceglie questa opzione.

Inizio terapia al momento della diagnosi: nei pazienti che non si trovano in un buon stato clinico, la terapia antibiotica va iniziata al momento della diagnosi. La terapia antibiotica deve essere iniziata anche per i pazienti con una diagnosi clinica di RSBA i cui sintomi peggiorano o non migliorano entro il periodo di osservazione di sette/dieci giorni. Per i pazienti che presentano vari tipi di immunodepressione a causa di diverse patologie le decisioni di trattamento devono essere prese caso per caso. In alcuni casi è giustificato un trattamento antibiotico immediato.

Terapia iniziale: a maggior parte dei pazienti con rinosinusite batterica acuta non ha dati colturali per guidare la terapia antibiotica, e il trattamento viene iniziato empiricamente. La scelta dell'antibiotico si basa sui batteri più comuni associati alla RSBA (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*).

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

RINOSINUSITE	SCHEMA TERAPEUTICO	Commenti
	<u>Setting: ambulatoriale/ domiciliare</u>	
Pazienti senza fattori di rischio Pazienti con fattori di rischio (Resistenze locali pneumococco > 10 %, età ≥65 anni, ricovero in ospedale negli ultimi 5 giorni, uso di antibiotici nel mese precedente, immunocompromissione, comorbidità multiple, infezione grave con evidenza di tossicità sistemica con temperatura elevata ≥ 39 C°, minaccia di complicazioni suppurative) Se allergia ai betalattamici	Regime standard Amoxicillina 500 mg/1 gr os tid oppure Amoxicillina/acido clavulanico 875+125 mg os tid Cefpodoxime 200 mg os bid oppure Cefditoren* 200/400 mg os bid ± Clindamicina 300 mg os qid Doxiciclina* 100 mg os bid Oppure Levofloxacin* 750 mg os /die Oppure Moxifloxacin* 400 mg os/die	- L'aggiunta di clavulanato all'amoxicillina migliora la copertura su Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis resistente all'ampicillina (prove a sostegno più forti nei bambini). - I macrolidi (claritromicina o azitromicina) e il trimetoprim-sulfametossazolo non sono raccomandati per la terapia empirica a causa degli alti tassi di resistenza dello S. pneumoniae. - I pazienti che mostrano miglioramento con la terapia antibiotica iniziale dovrebbero essere trattati per un ciclo di 5-7giorni. - In generale, la durata raccomandata della prima linea empirica di terapia antibiotica per gli adulti con sinusite batterica acuta senza complicazioni è di 5-10 giorni o 4-7 giorni dopo il miglioramento dei sintomi/segni. - Se i sintomi peggiorano entro 72 ore dall'inizio del trattamento o i sintomi non mostrano un miglioramento anche dopo 3-5 giorni dall'inizio del trattamento, il paziente dovrebbe essere rivalutato in termini di:



		ricorrente (più di quattro episodi di sinusite all'anno con intervalli senza sintomi) bisogna considerare diagnosi differenziale per rinite allergica, anomalie immunitarie, struttura anatomica anormale, infezione fungina, granuloma, tumore ed infezioni dentali. Il trattamento chirurgico può essere considerato per episodi continui di sinusite acuta Per un'accurata diagnostica differenziale e la somministrazione di un trattamento appropriato, il paziente deve essere indirizzato a uno specialista che possa eseguire un'endoscopia nasale e, quando necessario, test di imaging come TC e RM.
*l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. Nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

OTITE MEDIA

L'otite media acuta (OMA) è un processo infettivo acuto e suppurativo caratterizzato dalla presenza di secrezioni infette nell'orecchio medio e dall'infiammazione della mucosa che riveste lo spazio dell'orecchio medio. L'infezione è più frequentemente precipitata da una funzione compromessa della tuba di Eustachio, con conseguente ritenzione e suppurazione delle secrezioni trattenute. L'OMA può anche essere associato a un'otorrea purulenta se c'è una rottura della membrana timpanica. L'OMA di solito risponde prontamente alla terapia antimicrobica.

L'otite media acuta si verifica molto più comunemente nei bambini che negli adulti. L'incidenza complessiva dell'OMA è diminuita negli ultimi decenni.

La maggior parte dei casi di OMA si verificano nei bambini piccoli da 6 a 24 mesi, con un calo significativo d'incidenza dopo i 5 anni.

I batteri comuni che causano OMA sia nei bambini che negli adulti sono *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Lo *Streptococco* di gruppo A, lo *Staphylococcus aureus* e la *Moraxella catarrhalis* sono cause meno frequenti.

La disfunzione della tuba di Eustachio, comunemente collegata alla rinite allergica stagionale o all'infezione del tratto respiratorio superiore, è il fattore più importante nella patogenesi delle infezioni dell'orecchio medio negli adulti.

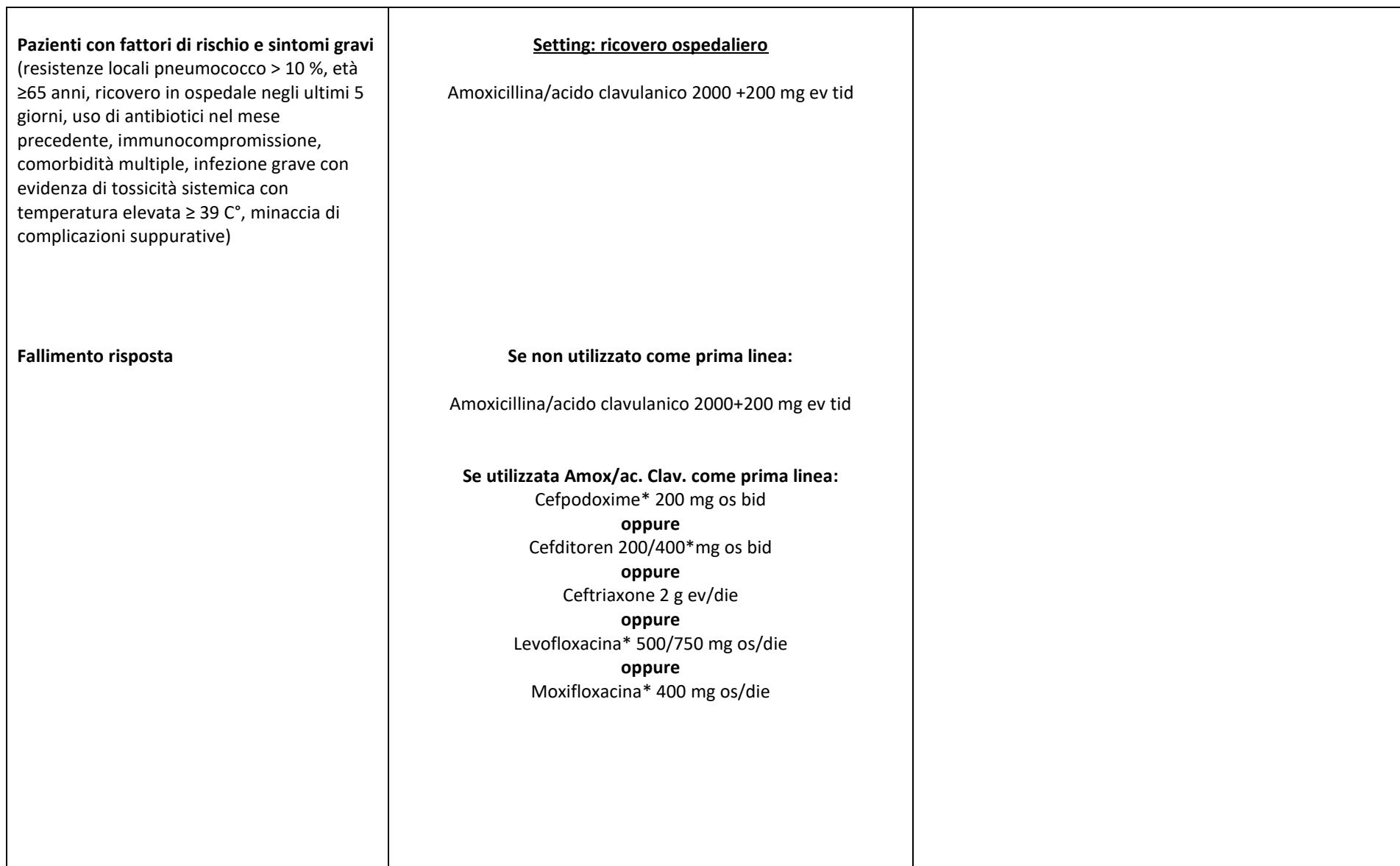
L'OMA è tipicamente associata allo sviluppo di otalgia unilaterale e diminuzione dell'udito. L'otoscopia è necessaria per una diagnosi accurata. La membrana timpanica nell'OMA è rigonfia, opacizzata, immobile e spesso eritematosa. All'esame fisico (o all'audiometria, se disponibile), può essere dimostrata una perdita uditiva conduttiva.

Gli adulti con OMA dovrebbero essere gestiti con un trattamento antibiotico piuttosto che con una strategia di "vigile attesa". Il farmaco antibatterico preferito per il paziente con OMA deve essere attivo contro *S. pneumoniae*, *H. influenzae* non tipizzabile e *M. catarrhalis*.



SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

OTITE MEDIA	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Pazienti senza fattori di rischio e/o sintomi lievi	<u>Setting: ambulatoriale/ domiciliare</u> Regime standard Amoxicillina 1 g/os/ tid	Tra gli isolati di <i>S. pneumoniae</i>, c'è un alto tasso di resistenza ai macrolidi (azitromicina e claritromicina). Non usare il trimetoprim-sulfametossazolo a causa di un alto tasso di resistenza sia per <i>H. influenzae</i> che <i>S. pneumoniae</i> e perché non è efficace contro lo streptococco di gruppo A. Allo stesso modo, non usare la clindamicina perché non ha attività contro <i>H. influenzae</i>.
Paziente con fattori di rischio e sintomi lievi (resistenze locali pneumococco > 10 %, età ≥65 anni, ricovero in ospedale negli ultimi 5 giorni, uso di antibiotici nel mese precedente, immunocompromissione, comorbidità multiple, infezione grave con evidenza di tossicità sistemica con temperatura elevata ≥ 39C °, minaccia di complicazioni suppurative)	Amoxicillina/acido clavulanico 875+125 mg os/tid	Mancano dati di alta qualità sulla durata ottimale della terapia, ma è consigliabile trattare i pazienti con: - infezioni da lievi a moderate per 5/7 giorni; - infezioni più gravi con un ciclo di 10 giorni. I pazienti con OMA grave e sintomi sistemici possono richiedere un trattamento iniziale più intensivo con antibiotici per via endovenosa e approfondimento diagnostico con colture del liquido dell'orecchio medio ed emocolture. Con una terapia antimicrobica appropriata, la maggior parte dei pazienti con OMA migliorano significativamente entro 48-72 ore. Se non ci fosse miglioramento, il paziente dovrebbe essere riesaminato. La maggior parte delle perforazioni acute della membrana timpanica che si verificano a seguito di OMA guariscono spontaneamente. Quando si verifica, la perforazione permette il drenaggio del liquido infetto, alleggerendo la pressione dell'orecchio medio e permettendo alla membrana timpanica ampiamente vascolarizzata di guarire più rapidamente.





Se allergia ai betalattamici	Doxiciclina* 100 mg os bid oppure Levofloxacin* 750 mg os /die oppure Moxifloxacin* 400 mg os/die	
*l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. Nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

5.7 POLMONITI NOSOCOMIALI

INQUADRAMENTO

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

La polmonite associata a ventilatore (VAP–Ventilator Associated Pneumonia) insorge dopo più di 48 ore dall’intubazione endotracheale.

I patogeni maggiormente coinvolti sono:

- tra i Gram negativi, *E. coli*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp;
- tra i Gram positivi, *S. aureus* (frequenti sono i ceppi meticillino-resistenti – MRSA).

L’eziologia polimicrobica è frequente nelle VAP. È consigliabile nel percorso diagnostico delle polmoniti nosocomiali l’esecuzione di esami per verificare l’eventuale colonizzazione da germi MDR nel dettaglio un tampone nasale per ricerca di MRSA e un tampone rettale per ricerca di germi resistenti ai carbapenemi con caratterizzazione molecolare del meccanismo di resistenza. È anche consigliato, specialmente nei casi gravi o quando il rischio di germi MDR l’utilizzo di metodiche di biologia molecolare per accelerare l’identificazione del patogeno e la conoscenza del suo profilo di resistenza.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

HAP	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Paziente senza fattori di rischio per MRSA	Terapia endovenosa Piperacillina/Tazobactam 4/0,5 g tid ○ Cefepime 2 g tid ○ Meropenem 1g tid (per ecologia locale con ceppi ESBL)	-Evitare se possibile di utilizzare carbapenemi nell'ottica di strategie carbapenem-sparing.
Paziente con fattori di rischio per MRSA (terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, precedente conosciuta infezione o colonizzazione, frequenti dimissioni-riammissioni in Strutture Sanitarie, in particolare negli ultimi 3-6 mesi, provenienza da Lungodegenza/RSA/altro ospedale, dialisi, diabete)	Linezolid 600 mg bid + copertura anti-Gram negativi (Piperacillina/Tazobactam 4/ 0,5 g tid ○ Cefepime 2 g tid ○ Meropenem 1g tid (per ecologia locale con ceppi ESBL)) ○ Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + copertura anti-Gram negativi (Piperacillina/Tazobactam 4/ 0,5 g tid ○ Cefepime 2 g tid ○ Meropenem 1g tid (per ecologia locale con ceppi ESBL)) ○ Ceftobiprolo 500 mg tid in monoterapia (valutare associazione con meropenem per copertura germi ESBL per ecologia)	-Richiedere Procalcitonina all'inizio dei sintomi e se positiva richiederla ogni 48 ore: durata terapia PCT guidata. -E' altamente raccomandato utilizzare vancomicina solo se disponibile TDM. -Richiedere: emocoltura, aspirato naso-tracheale, se necessario BAL e, se disponibili, test molecolari per germi respiratori e tampone nasale per MRSA. -Se viene isolato un microorganismo non MDR, <i>de-escalation</i> a terapia con spettro d'azione ridotto. -Preferire Ceftolozano/tazobactam^{\$} ± fosfomicina se alto rischio di Pseudomonas DTR.

<i>Se allergia ai Betalattamici</i>	DTR) O Meropenem/ Vaborbactam[§] 2/2 g tid (se ecologia per K. pneumoniae KPC) O Imipenem/ cilastatina/Relabactam[§] 500/ 500/250 mg qid (se ecologia per K. pneumoniae KPC o P. aeruginosa DTR) O Ceftazidime/Avibactam[§] 2/0,5g tid (se ecologia per K. pneumoniae KPC o OXA-48) Levofloxacin* 750 mg uid ± Linezolid 600 mg bid O Vancomicina 15 mg kg bid dopo dose di carico 25mg/kg + Fosfomicina 8 g bid o tid O gentamicina 5 mg/kg uid	
* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. Nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348). § L'uso di Ceftolozano/tazobactam, Ceftazidime/avibactam, Meropenem/Vaborbactam e Imipenem/cilastatina/Relebactam in terapia empirica va valutato da infettivologo o esperto di terapia antibiotica solo in soggetti portatori di germi resistenti con specifico meccanismo di resistenza e in caso di stato settico e comunque nel rispetto dei Piani Terapeutici AIFA.		





Paziente instabile o paziente con fattori di rischio per MDR gram negativi

Terapia endovenosa

Meropenem 2 g tid + Linezolid 600 mg bid
± Fosfomicina 8 g bid o tid

Considerare in alternativa al Meropenem
Ceftolozano/tazobactam^s 2/1 g tid (se ecologia per P.
aeruginosa DTR)

o

Meropenem/ Vaborbactam^s 2/2 g tid (se ecologia per K. pneumoniae KPC)

Q

Imipenem/ cilastatina/ Relabactam[§] 500/ 500/250 mg qid
(se ecologia per *K. pneumoniae* KPC o *P. aeruginosa* DTR)

C

Ceftazidime/avibactam \$2/0,5g tid (se ecologia per K. pneumoniae KPC o OXA-48)

Paziente con rischio per MRSA

(terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, precedente conosciuta infezione o colonizzazione, frequenti dimissioni- riammissioni in Strutture Sanitarie, in particolare negli ultimi 3- 6 mesi, provenienza da Lungodegenza/RSA/altro ospedale, dialisi, diabete)

Linezolid 600 mg bid + Meropenem 1g tid

- Richiedere Procalcitonina all’inizio dei sintomi e se positiva richiederla ogni 48 ore: durata terapia PCT guidata.

- Richiedere: emocoltura, aspirato nasotracheale, se necessario BAL e, se disponibili, test molecolari per germi respiratori.

- Se viene isolato un microorganismo non MDR, *de-escalation* a terapia con spettro d'azione ridotto.

Paziente con rischio di P. aeruginosa (terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, ospedalizzazione recente, bronchiectasie e fibrosi cistica, ecologia locale)	Ceftolozano/tazobactam^s 2/ 1 g tid ○ Ceftazidime/avibactam^s 2/0,5g tid ○ Imipenem/cilastatina/Relebactam^s 500/500/250 mg qid ○ Cefiderocol^s 2 g tid ± Fosfomicina 8 g bid o tid (associare copertura anti-Gram positivi con Linezolid 600 mg bid ○ Vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25 mg/kg)	
Paziente colonizzato da KPC o ecologia locale	Meropenem/Vaborbactam^s 2/2 g tid ○ Imipenem/ cilastatina/ Relabactam^s 500/ 500/250 mg qid ○ Ceftazidime/ avibactam^s 2/0,5g tid ○ Cefiderocol^s 2g tid (associare copertura anti-Gram positivi con Linezolid 600 mg bid ○ vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25 mg/kg)	
Paziente colonizzato da A. baumannii XDR o ecologia locale	Cefiderocol^s 2 g tid ± Ampicillina/Sulbactam 2/1 g qid ○ Cefiderocol^s 2 g tid ± Fosfomicina 8 g bid o tid 4 g tid ○ Colistimetato di sodio 9 MUI dose carico poi 4,5 MUI bid + Ampicillina/Sulbactam 2/1 g qid ○ Fosfomicina 8 g bid o tid (associare copertura anti-Gram positivi con Linezolid 600 mg bid ○ vancomicina 15 mg/kg bid dopo dose di carico 25 mg/kg)	

\$ L'uso di Ceftolozano/tazobactam, Ceftazidime/avibactam, Meropenem/Vaborbactam, Imipenem/cilastatina/Relebactam e Cefiderocol in terapia empirica va valutato da infettivologo o esperto di terapia antibiotica solo in soggetti portatori di germi resistenti con specifico meccanismo di resistenza e in caso di stato settico e comunque nel rispetto dei Piani Terapeutici AIFA.

5.8 POLMONITI COMUNITARIE

INQUADRAMENTO

La polmonite acquisita in comunità è una malattia acuta causata da un'infezione del parenchima polmonare acquisita al di fuori di un ambiente ospedaliero. È una delle principali cause globali di morbidità e mortalità sia dei pazienti immunocompetenti che dei pazienti immunocompromessi.

Sono fattori di rischio per CAP: malattie respiratorie croniche, pregresso episodio di polmonite, malattie cardiovascolari, malattie cerebrovascolari quali ictus e demenza, diabete, patologie neoplastiche, nefropatie, alcolismo, malnutrizione, vivere in condizioni di sovraffollamento, stato di fumatore attuale o di ex fumatore, contatto prolungato con i bambini, stati di immunodepressione.

La presentazione clinica della polmonite acquisita in comunità varia ampiamente, dalla polmonite lieve caratterizzata da febbre e tosse, alla polmonite grave con sepsi e insufficienza respiratoria, ed è collegata all'interazione tra il sistema immunitario del paziente, le caratteristiche del paziente e la virulenza dell'agente patogeno. Il sospetto di polmonite acquisita in comunità (CAP sospetta) si basa sull'insorgenza acuta di segni o sintomi suggestivi di un'infezione del tratto respiratorio inferiore (es. tosse, febbre da > 4 giorni, produzione di espettorato, dispnea, tachipnea, dolore toracico, frequenza cardiaca > 100 bpm e nuovi segni focali del torace), mentre la diagnosi definitiva di polmonite acquisita in comunità (CAP accertata) richiede l'evidenza di un nuovo infiltrato polmonare mediante una radiografia del torace, una TAC del torace o una ecografia polmonare.

La diagnosi di polmonite acquisita in comunità può essere particolarmente difficile in alcuni gruppi di individui come i pazienti più anziani (65 anni o più), i pazienti con stato di immunocompromissione o in pazienti con multiple comorbidità per la possibilità di presentazione clinica atipica. Nei pazienti anziani la CAP si può accompagnare ad alterazione dello stato mentale e letargia.

La presentazione clinica della polmonite acquisita in comunità può anche essere influenzata dall'agente patogeno che causa l'infezione.

Sono stati sviluppati diversi strumenti di valutazione della gravità per prevedere la mortalità ed altri eventi clinici (es. ricovero in unità di cura intensiva e possibile batteriemia), e per guidare i medici nelle loro decisioni cliniche, incluso la scelta del setting assistenziale più adeguato. Lo Pneumonia Severity Index (PSI) e il CURB-65 sono i punteggi di gravità più utilizzati.

La stratificazione dei pazienti con CAP sulla base della gravità clinica è utile per la decisione del setting di trattamento (ospedalizzazione vs gestione ambulatoriale) e per la scelta del regime empirico-razionato iniziale.

Lo score di gravità clinica più frequentemente utilizzato anche per la sua semplicità applicativa è il CURB 65, che attribuisce 1 punto per ognuno dei seguenti 5 parametri:

- stato confusionale di nuova insorgenza;
- urea > 43 mg/dL o BUN (Blood Urea Nitrogen) > 19 mg/dL;
- frequenza respiratoria ≥ 30 atti/min;
- pressione arteriosa sistolica < 90 mm Hg o pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg;
- età ≥ 65 anni.

L'ospedalizzazione del paziente va presa in considerazione in caso di punteggio CURB65 >1 eccezion fatta per i casi in cui l'unico parametro presente è l'età > 65 anni con stabilità degli altri indici.

Per la definizione di CAP grave si fa riferimento, invece, ai criteri maggiori o minori IDSA/ATS.

Criteri maggiori:

- necessità di supporto ventilatorio;
- shock settico con instabilità emodinamica che richiede l'uso di amine.

Criteri minori

- frequenza respiratoria > 30 atti/min;
- rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$;
- presenza di infiltrati multipli;
- stato confusionale e/o alterazione del sensorio;
- azotemia $> 20 \text{ mg/dL}$;
- leucopenia ($\text{GB} < 4.000/\text{mm}^3$);
- trombocitopenia ($\text{PLT} < 100.000/\text{mm}^3$);
- $T^\circ < 36^\circ\text{C}$;
- ipotensione con necessità di riempimento volemico.

La presenza di un criterio maggiore o tre minori rappresenta l'indicazione al ricovero in Terapia Intensiva.

L'ammissione in terapia intensiva è una decisione cruciale nella gestione dei pazienti con polmonite acquisita in comunità. L'ipotensione che richiede vasopressori o l'insufficienza respiratoria che richiede la ventilazione meccanica sono le principali indicazioni utilizzate per definire la polmonite grave in base alle linee guida ATS e IDSA, insieme ad altri criteri minori.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

POLMONITI COMUNITARIE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
	CURB 65 0-1: setting ambulatoriale/ domiciliare	
Senza comorbidità e senza fattori di rischio per <i>P. Aeruginosa</i> o MRSA	Regime standard Amoxicillina 1 g os tid Oppure Doxociclina 100 mg os bid il primo giorno e uid i successivi Oppure Macrolide (claritromicina 500 mg os bid) Se la resistenza a pneumococco < 25 %	- Durata della terapia: 5-7 giorni. - Durata della terapia in caso di Legionella o Micoplasma: 10-14 giorni. - In caso di Legionellosi sospendere Betalattamico. - In caso di emoftoe considerare diagnostica differenziale per TB/Ca polmone.
Con comorbidità	Terapia di combinazione Amoxicillina/A. clavulanico 875 mg +125 mg os tid ± Claritromicina 500 mg os bid	
Se allergia ai betalattamici	Doxociclina 100 mg os bid il primo giorno e uid i successivi	

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

POLMONITI COMUNITARIE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
	CURB 65 >2: setting ricovero ospedaliero	
Senza comorbidità e senza fattori di rischio per MRSA o <i>P. aeruginosa</i> Possibile rischio di polmonite da <i>S. aureus</i> durante epidemia influenzale; se rischio di MRSA (terapia antibiotica ev nei precedenti 90 giorni, precedente conosciuta infezione o colonizzazione, frequenti dimissioni-riammissioni in Strutture Sanitarie, in particolare negli ultimi 3-6 mesi, provenienza da Lungodegenza/RSA/altro ospedale, dialisi, diabete) Se presente allergia ai betalattamici	Regime standard Ampicillina/Sulbactam 2g+1g ev tid oppure Amoxicillina/Clavulanato 2000+ 200 mg ev tid oppure Ceftriaxone 2 g/die ev ± Azitromicina 500 mg/die ev oppure Claritromicina 500 mg bid Linezolid 600 mg bid oppure Vancomicina 30 mg/kg bid (dose carico) Levofloxacin 500/750 mg/die os (oppure 500 mg/ev 12/24 ore) oppure Moxifloxacin 400 mg/die os ± Azitromicina 500 mg/die os oppure Claritromicina 500 mg bid os	- Effettuare il dosaggio della Procalcitonina all'ingresso e, se positiva, ripetere ogni 48 ore per stabilire la durata della terapia. - Nei pazienti ricoverati richiedere Ag urinari per Legionella e Pneumococco, emocoltura, coltura dell'espettorato, se disponibili test molecolari per germi respiratori. - Durata della terapia: 5-7 giorni (se PCT guidata, anche più breve). - Se il paziente migliora, switch a terapia orale. - In paziente con escreato fetido/purulento con infezioni suppurative cavo orale sospettare ascesso polmonare eseguire TAC torace. - In paziente tossicodipendente, con sospetta endocardite destra da MSSA: Ceftriaxone 2 g ev/die. - In caso di emoftoe considerare diagnostica differenziale per TB/Ca polmone.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

POLMONITI COMUNITARIE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
	CURB 65 >2: setting ricovero ospedaliero	
Con fattori di rischio BPCO, bronchiectasie, malattie respiratorie croniche (rischio per Gram negativi MDR) Altri fattori: uso frequente di steroidi, terapia antibiotica ultimi 3 mesi, ricovero ultimi 3 mesi, immunosoppressione Se rischio di MRSA	Piperacillina/tazobactam 4g+0.5 g /ev/tid/qid oppure Cefepime 2 g tid ± Azitromicina 500 mg/die oppure Claritromicina 500 mg/die ev bid Ceftriaxone 2 g/die ev ± Azitromicina 500 mg/die ev oppure Claritromicina 500 mg /die ev bid Linezolid 600mg bid oppure Vancomicina 30 mg/kg bid (dose carico) oppure Ceftobiprolol⁵ 500 mg/ev/tid oppure Ceftarolina⁵ 600mg ev bid	- Effettuare dosaggio Procalcitonina all'ingresso e, se positiva, ogni 48 ore per stabilire la durata della terapia. - Nei pazienti ricoverati richiedere Ag urinari per Legionella e Pneumococco, emocoltura, coltura dell'espettorato, se disponibili test molecolari per germi respiratori. - Se isolato microorganismo non MDR, de-escalation a terapia a spettro di azione ridotto. - Nei pazienti ricoverati richiedere Ag urinari per Legionella e Pneumococco. - Se l'esame colturale è positivo per germe Gram- non ESBL: Cefalosporina di III generazione (Ceftriaxone 2 g uid) ± Azitromicina 500 mg uid os o ev. - Per MSSA, se il paziente migliora, switch a terapia orale (se possibile) ed eventuale dimissione.

Se MSSA	Oxacillina 3 g/ev/qid + Cefazolina 2g tid ± Azitromicina 500 mg uid oppure Claritromicina 500 mg/die bid oppure Clindamicina 300/600 mg tid/qid Levofloxacin 750 mg/die ev oppure Moxifloxacin 400 mg uid ± Linezolid 600 mg bid oppure Vancomicina 30 mg/kg ev bid	-In caso di emoftoe considerare diagnostica differenziale per TB/Ca polmone.
\$ Per Ceftobiprol e Ceftarolina: si consiglia l'uso sulla base dei protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica. L'uso di Ceftarolina deve comunque avvenire nel rispetto del Piano Terapeutico AIFA.		

5.9 MENINGITE ED ASCESSI CEREBRALI

INQUADRAMENTO

La meningite è un processo infiammatorio delle membrane (meningi) che avvolgono il cervello e midollo spinale. La malattia è generalmente di origine infettiva e può essere virale, batterica, o causata da funghi. Sono molto rari i casi da protozoi ed elminti.

La meningite batterica è generalmente a liquor torbido, eccetto le meningiti da *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium Tuberculare*, *Treponema Pallidum*, *Brucellare* e da *Borrellia Burgdoferi* che posso presentarsi anche a liquor limpido. Le meningiti batteriche acute sono più rare ma estremamente serie e possono avere conseguenze fatali; sono un'emergenza medica che deve essere trattata tempestivamente e nella giusta misura per prevenire anche sequele importanti. L'esordio è solitamente improvviso, con febbre elevata, cefalea e vomito, sintomi legati all'irritazione meningea ed all'ipertensione endocranica. La diagnosi va effettuata in tempi rapidi ed il trattamento con gli antibiotici deve essere iniziato tempestivamente.

La terapia antibiotica deve essere eseguita sulla scorta dell'esame chimico-fisico e microbiologico del liquido cerebrospinale, prelevato mediante puntura lombare (PL), ed analizzato sia con metodi colturali che, ove disponibili, con tecniche molecolari. Importante per le forme acute a liquor torbido valutare la profilassi dei contatti stretti e del personale sanitario, nel caso l'agente etiologico sia la *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus Influenzae* per i soggetti non vaccinati, immunodepressi o splenectomizzati.

I pazienti che si presentano con un quadro di accompagnamento di sepsi o lo shock settico devono comunque iniziare terapia antibiotica empirica tempestivamente indipendentemente dal liquor.

La terapia con corticosteroidi è sempre consigliata nella fase acuta prima dell'antibiotico per attenuare la risposta infiammatoria che la lisi batterica potrebbe procurare alla sola terapia con antibiotico. Numerosi studi e trail dimostrano come l'uso del cortisone nella meningite batterica acuta riduca le sequele neurologiche, in particolare quella della perdita dell'udito sequela più frequente in questo tipo di infezioni.

La Tc cranio in urgenza oggi viene eseguita a tutti i pazienti con sindrome neurologica acuta ed in particolare prima della PL va effettuata nei pazienti con deficit immunitari, papilledema, crisi epilettica in atto o recente, alterato stato di coscienza e deficit neurologici focali. La decisione finale di effettuare la TAC può essere giustificata anche dal sospetto di lesioni ascessuali parameningee o per valutare otomastoiditi e pansinusiti spesso causa favorente per contiguità di tali malattie acute.

Nei casi gravi, in cui l'effettuazione di PL sia ritardata dalla necessità di effettuare TAC cerebrale, è necessario procedere all'effettuazione di emocolture sempre, tenendo presente l'alta percentuale di casi di malattia invasiva batterica correlata.

La terapia delle meningiti batteriche non deve essere effettuata seguendo direttive complesse bensì direttive chiare e precise, tenendo sempre presente l'epidemiologia locale.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

MENINGITI	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
LIQUOR TORBIDO Sospetto di meningite batterica <i>Se rischio di Listeria monocytogenes</i> <i>Paziente immunocompromesso/defedato/etilista>60anni</i> <i>Paziente post chirurgico (neuroch, orl), Trauma, infezione di shunt ventricolo-peritoneale</i>	Rifampicina 600 mg uid o bid o Vancomicina 10-15mg/kg ogni 6 ore + Ceftriaxone 2g uid o bid o Meropenem 2g tid + Ampicillina 3 g ogni 6 ore dopo dose carico ± Gentamicina 3 mg/Kg/die o Rifampicina 600-900 mg uid Ceftriaxone 2 g bid + Ampicillina 2 g ogni 4 ore o Meropenem 2 g tid Cefepime 2 g tid o Meropenem tid + Vancomicina 30 mg/Kg/die in 2-3 dosi refratte (max 3 g die) con dose di carico Regime terapeutico alternativo per resistenza alla Vancomicina: Linezolid* 600 mg bid	- La durata della terapia varia a seconda dell'agente etiologico: N. meningitidis 7 gg, H. influenzae 7 gg Streptococcus pp 10-14gg, Gram negativi 21 gg, L. monocytogenes 21 gg. - La terapia prevede l'utilizzo di Desametasone (10 mg/kg ogni 6 ore per 4 giorni) da intraprendere sempre prima dell'antibiotico. - In caso di diagnosi di Listeria spp o Criptococco N., sospendere il Desametasone. - Tenere presente che la meningite da Listeria può essere anche a liquor limpido. - In pazienti con fattori di rischio per MRSA o resistenza dello Pneumococco alle cefalosporine di terza generazione (previa consulenza infettivologica), valutare utilizzo di cefalosporine di V generazione come Ceftarolina* o Ceftobiprololo* come mostrano dati di letteratura scientifica.

LIQUOR LIMPIDO Sospetto di encefalite ed aggiungere sempre alla terapia iniziale <i>Se rischio di Listeria monocytogenes</i> <i>Se sospetto di meningite Tubercolare</i>	Ceftriaxone 2g bid Aciclovir 10 mg/kg ev tid (in attesa di virologico del liquor) Desametasone 0,6mg/kg/die in 4 dosi + Fluconazolo 800 mg/die (se paziente immunocompromesso) Ampicillina 3 g ogni 6 ore dopo dose carico Isoniazide 10 mg/kg/die + Rifampicina 15 mg/kg + Pyrazinamide 30 mg/kg/die per os + Etambutolo 15- 25mg/kg/die primi due mesi a seguire Isoniazide+Rifampicina	- Sospendere antibiotico se non vi sono indici di infezione batterica. - Oltre alla ricerca di virus, eseguire anche la ricerca per Mycobacterium tuberculosis, beta-glucano, VDRL, TPHA, antigeni di Cryptococcus. - Nelle forme gravi di Criptococcosi sostituire con Amfotericina B liposomiale + Flucitosina. - Pyrazinamide disponibile come medicinale estero. - La duplice terapia per 10 mesi+ desametasone 0,4 mg/kg/die per 4-8 settimane.
ASCESSI CEREBRALI	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Ascesso primario o per contiguita' Ascesso post chirurgico (Stafilococchi, Anaerobi) Ascesso post traumatico	Ceftriaxone 2g bid + Metronidazolo 500 mg tid Linezolid* 600mg bid + Meropenem 2 g tid o Ceftazidime 2 g tid Ceftriaxone 2 g bid + Vancomicina 30 mg/Kg/die in 2-3 dosi refratte (dose di carico 15 mg/kg) + Gentamicina 3.5mg/kg/die	- La durata della terapia è di 6-8 settimane con controllo TC o RMN frequente.

fonte: <http://burc.regione.campania.it>

	<i>Regime terapeutico alternativo per resistenza alla Vancomicina:</i> Linezolid* 600 mg bid + Metronidazolo 500mg tid	
* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

5.10 MALATTIA DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

INQUADRAMENTO

L'infezione da Clostridium difficile (CDI) risulta sintomatica nel 3% degli adulti sani, nel 20% dei pazienti ospedalizzati e nel 50% dei pazienti con ricovero in reparti di lungo degenza.

I fattori di rischio sono l'età avanzata, gravi patologie sottostanti, il prolungato ricovero ospedaliero e/o in case di riposo, la terapia antibiotica e malattie infiammatorie intestinali.

La malattia può derivare dalla germinazione con produzione di tossine da pregresse colonizzazioni intestinali da parte di spore o dall'infezione ex novo causata da una sorgente esterna, spesso rappresentata dal personale sanitario.

La diagnosi di laboratorio va richiesta solo su pazienti con sintomi suggestivi di CDI attiva: 3 o più scariche di feci non formate al giorno.

TEST EIA: rileva la presenza di tossine;

GDH: estremamente sensibile; è un test di screening che necessita di conferma;

NAAT e PCR: rileva la presenza di geni produttori la tossina ma non svela la presenza di tossina.

CDI severa: conta dei globuli bianchi (GB) > 15.000/mmc o della creatinina > 1,5mg/ dl;

CDI fulminante: CDI severa+ ipotensione o shock o megacolon o ileo.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

MALATTIA DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Iniziale non severa (GB<15.000/mmc- Creatinina <1,5 mg/dl- Albumina >3 g/dl)	Preferibilmente: fidaxomicina 200 mg bid per os (OSP) In alternativa: vancomicina 125 mg qid per os Se non disponibili fidaxomicina o vancomicina: metronidazolo 500 mg tid per os	- Durata della terapia 10 giorni. - In caso di infezione severa è necessario prevedere sempre una consulenza chirurgica urgente. -L'uso della fidaxomicina deve essere preferito soprattutto in pazienti intolleranti o con gravi patologie concomitanti.
Severa (GB> 15.000/ mmc- Creatinina > 1,5 mg/dl)	Preferibilmente: fidaxomicina 200 mg bid per os (OSP) In alternativa: vancomicina 125 mg qid per os Se non disponibili fidaxomicina o vancomicina: metronidazolo 500 mg tid per os	
Fulminante (CDI severa+ ipotensione o shock o megacolon o ileus)	fidaxomicina bid per os (OSP) o vancomicina 500 mg qid per os o per sondino nasogastrico Se ileo: metronidazolo 500 mg ev tid + vancomicina per os Se refrattaria: tigeciclina* ev	
Prima recidiva di CDI	Preferibilmente: Fidaxomicina 200 mg bid per os (OSP) In alternativa: Vancomicina 125 mg qid per os Trattamento aggiuntivo: bezlotuxumab 10 mg/kg ev una sola volta durante la SOC (standard of care)	- Durata della terapia 10 giorni. - Porre attenzione ai pazienti con scompenso cardiaco.
≥ 2 recidive di CDI	Preferibilmente: Fidaxomicina 200 mg bid per os per 10 giorni o bid per 5 giorni seguita da 200 mg/die per 20 giorni*(OSP) ± bezlotuxumab 10 mg/kg ev una sola volta durante la SOC (standard of care) In alternativa: Vancomicina per os in regime pulsato o vancomicina 125 mg qid seguito da rifaximina 300 mg tid per 20 giorni	
* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

5.11 INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI

INQUADRAMENTO

Si definisce infezione acuta batterica di cute e tessuti molli un'infezione batterica della cute caratterizzata da segni di flogosi che coinvolgono una superficie cutanea di dimensioni $\geq 75 \text{ cm}^2$ (estensione dell'eritema, dell'edema e dell'infiltrato cutaneo), e che può associarsi a segni e sintomi sistemici. In relazione all'estensione in profondità, si distinguono infezioni cutanee superficiali e profonde; queste ultime possono essere non necrotizzanti (celluliti, ascessi di ipoderma, fasce, muscoli) e necrotizzanti (celluliti necrotizzanti, fasciti necrotizzanti con coinvolgimento del grasso sottocutaneo e della fascia muscolare e Gangrena gassosa). Lo score LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) potrebbe essere utile per differenziare le infezioni necrotizzanti da sindromi cliniche meno gravi e la Procalcitonina potrebbe essere utile per la diagnosi di forme complicate gravi.

In presenza di fattori di rischio per MRSA la terapia antibiotica empirica dovrebbe includere una molecola attiva nei confronti della *Stafilococco* meticillino-resistente. Nei *setting* più impegnativi la terapia dovrebbe includere un inibitore della sintesi proteica. In caso di ferite infette conseguenti a morso animale o di essere umano, è raccomandato l'utilizzo di un antibiotico attivo nei confronti di batteri sia aerobi sia anaerobi (ad esempio amoxicillina/clavulanato, ampicillina/sulbactam), oltre la profilassi anti-rabbica ed antitetanica.

Una volta posta diagnosi eziologica, la terapia antibiotica dovrebbe essere modificata in maniera mirata ed è suggerita una de-escalation appropriata in base agli esami colturali. Per la diagnostica di laboratorio è necessario inviare campioni di tessuto ed evitare i tamponi. La durata della terapia antibiotica delle infezioni di cute e tessuti molli non complicate non deve superare **5 giorni** mentre per le forme complicate non deve superare i **10-15 giorni**. Occorre sempre sospendere la terapia antibiotica appena non vi sia più evidenza di infezione. Rivalutare il regime antibiotico dopo 72 ore dall'inizio di una terapia empirico-ragionata.

È consigliato implementare il passaggio dalla terapia antibiotica parenterale a quella orale sulla base di requisiti che riguardano le condizioni cliniche ed il regime antibiotico: terapia infusiva in atto da **almeno 72 ore, stabilità clinica** ($T^{\circ} < 37.8^{\circ}\text{C}$; FC $< 100 \text{ bpm}$; Frequenza respiratoria $< 24 \text{ atti/min}$; SaO₂ 90% o PaO₂ $> 60 \text{ mmHg}$ in aria ambiente; riduzione della leucocitosi; integrità del sensorio), assenza di condizioni di potenziale malassorbimento e/o terapie concomitanti che interferiscano con l'assorbimento dell'antibiotico.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

INFEZIONE DI CUTE E TESSUTI MOLLI	TERAPIA	COMMENTI
IMPETIGINE - Forme lievi - Forme estese o severe, focolai comunitari estesi, forme bollose, sindrome della cute scottata - Allergia a penicilline, sospetto CA-MRSA	Terapia topica (mupirocina TID) Amoxicillina-clavulanato 875+125 mg TID ○ cefalexina 1 g TID Doxiciclina* 100 mg BID ○ Trimetroprim/Sulfametossazolo* 160/800 mg BID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die	Durata: 5 giorni Durata: 7 giorni Durata: 7 giorni Durata: 6 giorni Etiologia streptococcica > stafilococcica Macrolidi e lincosamidi non sono mai di prima scelta per elevata prevalenza di resistenza a tali classi degli Streptococchi comunitari (fenotipo MLSb)
FORUNCOLO, CARBUNCOLO, ASCESSO CUTANEO - Forme lievi - Segni di infezione sistemica (febbre, leucocitosi neutrofila...) - Fallimento terapia iniziale, immunodepressi, segni di sepsi, acquisizione nosocomiale (sospetto MRSA)	Incisione e drenaggio (no terapia antibiotica) Amoxicillina-clavulanato 875+125 mg TID ○ cefalexina 1 g TID Terapia Orale: Doxiciclina* 100 mg BID ○ Trimetroprim/Sulfametossazolo* 160/800 mg BID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die Terapia Endovenosa: Vancomicina 15 mg/kg BID dopo dose di carico 25 mg/kg ○ Teicoplanina 10-12 mg/Kg/die dopo dose di carico 10 mg/kg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die ○ Ceftarolina 600 mg BID ○ Tigeciclina 50 mg BID dopo dose di carico o Daptomicina 6 mg/kg die in bolo ○ Dalbavancina 1 g 1° giorno - 500 mg 8° giorno ○ 1.500 mg in singola dose ○ Oritavancina 1.200 mg in singola dose	Etiologia stafilococcica >> streptococcica Durata: 7 giorni (14 giorni nell'ascesso cutaneo, nelle forme non drenate) Durata 14 giorni (tedizolid approvato per trattamento non superiore a 6 giorni)

ERISPELA - Forme ambulatoriali, con netta definizione diagnostica - Allergia ai betalattamici - Forme severe necessitanti ospedalizzazione - dubbi con cellulite (etiologia stafilococcica); fattori di rischio MRSA; neutropenia	Amoxicillina 1 g ○ Amoxicillina/clavulanato 875+125 mg TID ○ Cefazolina 2 g TID ○ Cefditoren 200 mg BID ○ Cefuroxime 250 mg BID ○ Ceftriaxone 2 g die Moxifloxacin 400 mg die ○ Levofloxacin 750 mg die ○ Clindamicina 300 mg TID ○ Doxicilina 100 mg BID ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo* 160/800 mg TID Ceftriaxone 2 g die ○ Ampicillina-sulbactam 2+1 g QID ○ Cefazolina 2 g TID Terapia endovenosa: Vancomicina 15 mg/kg BID dopo dose di carico 25 mg/kg ○ Teicoplanina 10-12 mg/Kg/die dopo dose carico 10 mg/kg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die ○ Ceftarolina 600 mg BID ○ Tigeciclina 50 mg BID dopo dose di carico ○ Daptomicina 6 mg/kg die in bolo ○ Dalbavancina 1 g 1° giorno - 500 mg 8° giorno ○ 1.500 mg in singola dose ○ Oritavancina 1.200 mg in singola dose	Durata: 7 giorni Durata: 7-10 giorni Durata della terapia per i pazienti neutropenici, forme severe, sospetto MRSA: 14 giorni
CELLULITE - forme ambulatoriali, non gravi - Forme severe, paziente ospedalizzato, immunodepresso, con fattori di rischio per MRSA - In pazienti ad alto rischio di infezioni gram negativi MDR	Amoxicillina 1 g ○ Amoxicillina/clavulanato 875+125 mg TID ○ Cefazolina 2 g TID ○ Cefditoren 200 mg BID ○ Cefuroxime 250mg BID ○ Ceftriaxone 2 g die Terapia endovenosa: Vancomicina 15 mg/kg BID dopo dose di carico 25mg/kg o Teicoplanina 10-12 mg/Kg/die dopo dose carico 10 mg/kg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die ○ Ceftarolina 600 mg BID ○ Tigeciclina 50 mg BID dopo dose di carico ○ Daptomicina 6 mg/kg die in bolo ○ Dalbavancina 1g 1° giorno - 500 mg 8° giorno ○ 1.500 mg in singola dose ○ Oritavancina 1.200mg in singola dose + Piperacillina-tazobactam 4+0.5 g TID ○ Cefepime 2 g BID (TID in infusione prolungata se sospetto MDR) ○ Ceftazidime 2 g TID ○ Meropenem 1 g TID	Durata: 7 giorni Durata: 10-14 giorni Valutare rischio di evoluzione necrotizzante (LRINEC score >6; segni clinici di necrosi) per richiedere consulto chirurgico urgente per debridement immediato In presenza di ascesso cutaneo richiedere drenaggio

- Segni di shock tossico (ipotensione, danno d'organo, esfoliazione massiva cute)	Aggiunta alla terapia di clindamicina 900 mg QID o preferire utilizzo di linezolid come farmaco anti-Gram positivi	
INFEZIONI DI SITO CHIRURGICO - Assenza di segni e sintomi sistemici, eritema < 5 cm - Febbre, sintomi sistemici di infezione, eritema > 5 cm - In presenza di fattori di rischio per MRSA (colonizzazione nota, recenti terapie antibiotiche, recenti ospedalizzazioni) - In paziente ad alto rischio di infezione da gram negativi MDR	Solo incisione e drenaggio <u>Chirurgia pulita (collo, tronco, estremità):</u> Cefazolina 2 g TID Terapia orale: Doxiciclina* 100 mg BID ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg BID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die Terapia endovenosa: Vancomicina 15 mg/kg BID dopo dose di carico 25mg/kg ○ Teicoplanina 10-12 mg/Kg/die dopo dose carico 10 mg/kg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die ○ Ceftriaxone 600 mg BID ○ Tigeciclina 50 mg BID dopo dose di carico ○ Daptomicina 6 mg/kg/die in bolo ○ Dalbavancina 1g 1° giorno - 500 mg 8° giorno ○ 1.500 mg in singola dose ○ Oritavancina 1.200mg in singola dose <u>Chirurgia pulito-contaminata o sporca (ascella, tratto digerente, tratto genitale femminile, perineo):</u> Cefepime 2 g BID (TID in infusione prolungata se sospetto MDR) ○ Ceftazidime 2 g TID + metronidazolo 500 mg TID ○ Vancomicina 15 mg/kg BID dopo dose di carico 25mg/kg ○ Teicoplanina 10-12 mg/Kg/die dopo dose carico 10 mg/kg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tigeciclina 50 mg BID dopo dose di carico ○ Daptomicina 4-6 mg/kg die in bolo + Piperacillina-tazobactam 4+0.5 g TID ○ Meropenem 1 g TID	Durata 5-7 giorni Durata (se drenaggio completo): - 7 giorni per infezioni superficiali; - 10-14 giorni per infezioni profonde; - 14-21 per infezioni di organi/spazi. Durata per infezioni con drenaggi incompleti: in base a risposta clinica.

MORSI DI UOMO E ANIMALI - Ferite superficiali - Ferite a rischio (penetrazione fino a fasce/muscoli, coinvolgimento articolazioni e cartilagini, pazienti immunodepressi)	Solo esplorazione, rimozione detriti/corpi estranei, pulizia e irrigazione con salina, disinfezione topica Ampicillina/sulbactam 2+1 g QID ○ Amoxicillina/clavulanato 875 mg+125 mg TID Se allergia a beta-lattamici Levofloxacin 750 mg die ○ Clindamicina 600 mg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo* 160/800 mg TID	
FASCITE NECROTIZZANTE - Etiologia sconosciuta, terapia empirica - In paziente ad alto rischio di infezione da gram negativi MDR Casi particolari: - Fascite di tipo 1 o sinergica (gangrena di Fournier e gangrena di Meleney) Etiologia polimicrobica (Gram negativi+anaerobi) - In presenza di fattori di rischio per MRSA	Vancomicina 15 mg/kg BID dopo dose di carico 25mg/kg ○ Teicoplanina 10-12 mg/Kg/die dopo dose carico 10 mg/kg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tigeciclina 50 mg BID dopo dose di carico ○ Daptomicina 4-6 mg/kg die in bolo + Piperacillina-tazobactam 4+0.5 g TID ○ Meropenem 1 g TID Piperacillina-tazobactam 4+0.5 g TID ○ Meropenem 1 g TID (in paziente ad alto rischio di infezione da gram negativi MDR) ○ Cefepime 2 g TID ○ Ceftazidime 2 g TID + metronidazolo 500 mg TID +/- Terapia Orale: Doxiciclina* 100 mg BID ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo* 160/800 mg BID ○ linezolid 600 mg BID ○ tedizolid 200 mg die	Immediato debridement chirurgico, da ripetere fino a completa bonifica area di necrosi. Durata della terapia personalizzata in base ad efficacia della necrosectomia e della risposta individuale.

- Fascite di tipo 2 (monomicrobica) ○ Streptococcica (di solito <i>pyogenes</i>) ○ Stafilococcica (CA-MRSA) - Fascite di tipo 3 (<i>Vibrio vulnificus</i> o <i>Aeromonas hydrophila</i>) Immunodepressi, cirrosi scompensata, dopo bagno in acque salate - Mionecrosi clostridica (gangrena gassosa) (<i>Clostridium spp.</i>)	Terapia Endovenosa: Vancomicina 15 mg/kg BID dopo dose di carico 25mg/kg ○ Teicoplanina 10-12 mg/Kg die dopo dose carico 10 mg/kg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die ○ Ceftarolina 600 mg BID ○ Tigeciclina 50 mg BID dopo dose di carico ○ Daptomicina 6 mg/kg/die in bolo ○ Dalbavancina 1g 1° giorno - 500 mg 8° giorno ○ 1.500 mg in singola dose ○ Oritavancina 1.200mg in singola dose Ceftriaxone 2 g die ○ Vancomicina 15 mg kg BID dopo dose di carico 25mg/kg (se allergici) + Clindamicina 900 mg QID ○ Linezolid 600 mg BID Terapia Orale: Doxiciclina* 100 mg BID ○ Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg BID ○ linezolid 600 mg BID ○ tedizolid 200 mg die Terapia Endovenosa: Vancomicina 15 mg/kg BID dopo dose di carico 25mg/kg ○ Teicoplanina 10-12 mg/Kg die dopo dose carico 10 mg/kg TID ○ Linezolid 600 mg BID ○ Tedizolid 200 mg die ○ Ceftarolina 600 mg BID ○ Tigeciclina 50 mg BID dopo dose di carico ○ Daptomicina 6 mg/kg/die in bolo ○ Dalbavancina 1g 1° giorno - 500 mg 8° giorno ○ 1.500 mg in singola dose ○ Oritavancina 1.200mg in singola dose + Clindamicina 900 mg QID; Linezolid 600 mg BID Ceftriaxone 2 g die + Doxiciclina 100 mg BID primo giorno poi 100 mg UID Levofloxacin 750 mg die ○ Ciprofloxacina 750 mg BID Come fascite streptococcica	
* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

5.12 INFEZIONI DEL TESSUTO OSSEO

INQUADRAMENTO

OSTEOMIELITI

Le osteomieliti (infezioni destruenti dell'osso) si dividono (sec. Lew e Waldvogel) in acute e croniche, ematogene e contigue e con o senza compromissione vascolare.

Le osteomieliti acute sono infezioni ematogene più tipiche dell'età pediatrica; interessano prevalentemente le ossa lunghe nei bambini e, meno frequentemente, le vertebre negli adulti. L'insorgenza sintomatologica delle osteomieliti acute è solitamente graduale nell'arco di alcuni giorni, con dolore sordo (durante o anche in assenza di movimento) nella sede di infezione; possono essere presenti localmente anche gonfiore, eritema e calore; potrebbero inoltre essere presenti sintomi sistemici quali febbre e brividi. Osteomieliti acute di anca, vertebra, e bacino tendono ad essere paucisintomatiche, con presenza del solo dolore. È necessario effettuare: emocolture, Rx, RMN, esame colturale e colorazione Gram su biopsia ossea. Il trattamento prevede toilette chirurgica e terapia antibiotica empirica.

Le osteomieliti croniche compaiono tipicamente dopo un trauma o un intervento chirurgico. Sintomi dell'osteomielite cronica sono dolore, eritema e gonfiore nella sede dell'infezione, a volte associati alla presenza di un tramite fistoloso. La febbre è solitamente assente. Vi possono anche essere riacutizzazioni intermittenti di dolore e gonfiore. È necessario effettuare: esame colturale su biopsia ossea, Rx o RMN.

L'eziologia è sostenuta da *Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi negativi, bacilli gram negativi, più raramente anaerobi, enterococchi e streptococchi. Non è rara la porzione delle infezioni polimicrobiche, soprattutto nelle osteomieliti post-traumatiche ed in quelle derivanti da ulcere cutanee. La terapia si basa fondamentalmente sul debridement chirurgico + terapia antibiotica.

La spondilodiscite:

Si tratta di processi infettivi (di origine ematogena nel 60-80% dei casi) a carico di uno o più dischi intervertebrali, combinati all'interessamento di una o più vertebre (nel 60-70% del segmento lombare). Da sospettare in caso di:

- comparsa di dolore/peggioramento di dolore già insorto al rachide associato a febbre o a incremento di PCR o in presenza di batteriemia o in corso di endocardite infettiva;
- febbre e comparsa di sintomi neurologici (per lo più deficit di tipo motorio e/o sensitivo), associati o meno a dolore al rachide;
- insorgenza di dolore al rachide dopo batteriemia da *Staphylococcus aureus*.

Eziologia: *Staphylococcus aureus* e *coagulassii negativi*, Streptococchi (gruppo A, B, viridanti), enterobatteri (*E.Coli*, *Klebsiella* e altri), *Pseudomonas Aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp*, *Candida spp*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Salmonella* (soprattutto nei bambini affetti da anemia falciforme).

Diagnosi: Richiedere ed effettuare: esame neurologico, emocolture, RM rachide con mdc (se negativa/dubbia/controindicazioni: PET-TC o scintigrafia trifasica), Mantoux o Quantiferon, sieroagglutinazione di Wright (se zona endemica per infezione da *Brucella*) compresi anticorpi bloccanti, biopsia ossea (almeno 4 campioni) con esame colturale (batteri, micobatteri, brucelle e funghi) ed esame istologico: in tutti pazienti con sospetto di spondilodiscite, eccetto i casi in cui siano stati isolati *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus lugdunensis* o *Brucella*, o in caso di sierologia per *Brucella* fortemente positiva, consulenza infettivologica.

Se la RMN non è dirimente, ma persiste il sospetto clinico: ripetere RMN a distanza di 1-3 settimane. Se le colture e la PCR sono negative, ma persiste il forte sospetto clinico, è indicata una PET-TC al tempo 0,

da ripetere dopo congruo periodo dall'inizio del trattamento per valutare riduzione SUV (come surrogato di risposta terapeutica).

INFEZIONE DI PROTESI

Da sospettare (1-4% di tutti gli impianti) in caso di presenza di:

- tramite fistoloso;
- secrezioni purulente persistenti da ferita chirurgica;
- dolore protesico ad insorgenza acuta o dolore cronico (soprattutto in caso di assenza di intervallo libero dal dolore) nei primi anni dopo l'impianto della protesi;
- mancata guarigione completa della ferita chirurgica;
- infezioni superficiali o profonde della ferita chirurgica.

Classificazione:

- infezioni precoci: < 4 settimane, prevalentemente causate da *Staphylococcus aureus* (spesso MRSA);
- infezioni tardive: 1-24 mesi, prevalentemente causate da specie a bassa virulenza e patogenicità: Stafilococchi (Coagulasi negativi o *Staphylococcus aureus*, soprattutto meticillino-resistenti), *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, anaerobi compreso *Propionibacterium acnes*;
- infezioni molto tardive: > 24 mesi, spettro più ampio in base a fattori di rischio.

Eziologia:

- 80% Gram positivi: *Staphylococcus aureus* e stafilococchi Coagulasi negativi meticillino sensibili e resistenti, *Enterococcus spp.*;
- < 20% Gram negativi: Enterobacteriaceae e *Pseudomonas aeruginosa*.

Richiedere ed effettuare: PCR, emocolture, Rx a tutti i pazienti con sospetto di infezione della protesi; eventualmente associare scintigrafia o TC, artrocentesi diagnostica (colorazione Gram, conta globuli bianchi, esame colturale, esame microscopico), revisione chirurgica (sonificazione del materiale protesico ed esame colturale per aerobi e anaerobi su almeno 3-5 campioni di tessuto periprotetico).

Trattamento: atteggiamento diverso a seconda dell'epoca di infezione:

- infezioni precoci (assenza di tramite fistoloso, entro 30 giorni dall'intervento di impianto della protesi o entro 3 settimane dall'inizio dei sintomi): revisione chirurgica e pulizia senza rimozione della protesi;
- infezioni tardive: rimozione della protesi con intervento in 2 tempi (reimpianto se possibile dopo alcune settimane).

ARTRITI SETTICHE

Eziologia:

- 80% gram positivi: *Staphylococcus aureus*, streptococchi;
- <20% gram negativi: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*;
- *Neisseriae gonorrhoeae*, *Neisseriae meningitidis*;
- funghi;
- anaerobi.

Effettuare: emocolture, artrocentesi diagnostica (colorazione Gram, conta globuli bianchi, esame colturale, esame microscopico), curettage e biopsia tessuto sinoviale, TC per confermare diagnosi, Rx per diagnosi differenziale, RM per escludere osteomielite o interessamento cute e tessuti molli.



INFEZIONI DI PROTESI

Infezioni precoci

(assenza di tramite fistoloso, entro 30 giorni dall'intervento di impianto della protesi o entro 3 settimane dall'inizio dei sintomi)

Infezioni tardive

La terapia antibiotica è di supporto alla terapia chirurgica (intervento in un unico tempo chirurgico o più frequentemente espianto in due tempi con posizionamento di spaziatore antibiotato)

SCHEMA TERAPEUTICO

Revisione chirurgica e pulizia senza rimozione della protesi più terapia antibiotica mirata sul microorganismo

se *Staphylococcus aureus*:

2-6 sett di terapia ev mirata + Rifampicina 600 mg/die ev
seguita da

terapia orale mirata con Ciprofloxacina 500-750 mg bid • Doxiciclina 100 mg bid
• Cefalexina 500 mg tid/qid

+

Rifampicina 300-450 mg bid per os

per 3 mesi in totale: nelle protesi di anca, gomito, spalla o caviglia;
per un totale di 6 mesi: nelle protesi di ginocchio

se altri microrganismi: durata della terapia 4-6 settimane di terapia mirata ev o per os

In caso di approccio chirurgico in un solo tempo:

se *Staphylococcus aureus*:

2-6 sett di terapia ev mirata + Rifampicina 600 mg/die ev

seguita da terapia orale mirata con Ciprofloxacina 500-750 mg bid • Doxiciclina 100 mg bid • Cefalexina 500mg tid/qid

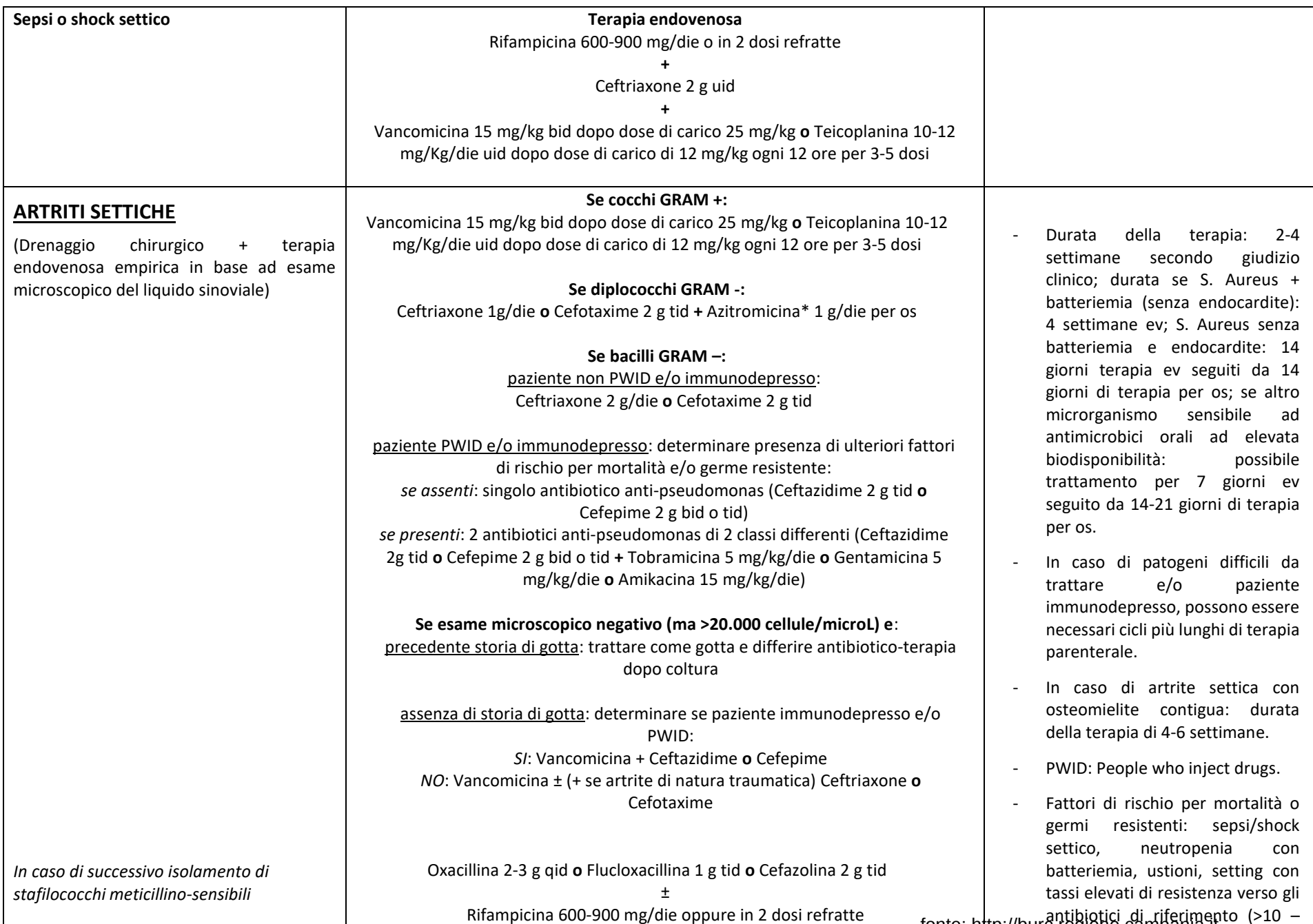
+

Rifampicina 300-450 mg bid per os
per un totale di 3 mesi

se altri microrganismi: 4-6 settimane di terapia mirata ev o per os (altamente biodisponibile)

COMMENTI

- Dopo revisione e ritenzione di protesi il trattamento con Beta-lattamico per almeno 21 giorni è associato a maggior successo terapeutico.
- Potrebbe essere necessaria terapia mirata con farmaci attivi sul biofilm (Rifampicina, Tetracicline).
- La soppressione antibiotica a lungo termine, mirata, può essere giustificata per i pazienti con ritenzione di materiale protesico dopo intervento chirurgico.
- Evitare antibiotico prima dell'intervento.
- In caso di approccio chirurgico in due tempi: terapia antibiotica sistemica per 4-6 settimane dopo il primo intervento. Dopo il II tempo chirurgico, se colture effettuate in corso di reimpianto sono negative: non necessità trattamento antibiotico; se colture effettuate in corso di reimpianto sono positive: nuovo ciclo terapeutico + terapia soppressiva cronica per os.



<i>Agenti per terapia orale antistafilococcica</i>	Se MSSA: Flucloxacillina 500 mg qid o Cefalexina 500 mg qid Se allergia ai beta-lattamici: Clindamicina 600 mg qid Se MRSA: Doxiciclina 100 mg bid o Ciprofloxacina 500-750 mg bid + Rifampicina 300-450 mg bid	15%). - Potrebbe essere utile utilizzare farmaci attivi su Staphylococcus aureus MR ed attivi sul biofilm.
* l'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6. SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PER LE INFEZIONI IN ETA' PEDIATRICA (0-15 anni)

I dati emersi dall'ultimo report pubblicato da AIFA in materia "L'uso degli Antibiotici in Italia- Rapporto Nazionale 2021", confermano che gli antibiotici sono la categoria di farmaci più utilizzata nella popolazione pediatrica e sottolineano l'importanza di pianificare azioni per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, visto il ruolo rilevante del consumo di antibiotici sullo sviluppo di antibiotico-resistenze.

A tal proposito, il nuovo PNCAR 2022-2025 in tema di "Sorveglianza del consumo degli antibiotici" pone tra gli obiettivi il "Monitoraggio dell'impatto delle azioni del PNCAR sulla riduzione del consumo inappropriato di antibiotici nella popolazione pediatrica" e fissa i seguenti specifici indicatori:

- incremento $\geq 30\%$ ratio prescrizioni amoxicillina/amoxicillina+acido clavulanico;
- riduzione $\geq 10\%$ del consumo (DDD/1000 ab die) di antibiotici sistemici in ambito territoriale nel 2025 rispetto al 2022;
- riduzione $\geq 20\%$ del rapporto tra il consumo (DDD/1000 ab die) di molecole ad ampio spettro e di molecole a spettro ristretto nel 2025 rispetto al 2022.

Gli schemi illustrati in questa sezione, intendono fornire pertanto una guida orientativa pratica ed aggiornata al pediatra al fine di limitare l'uso eccessivo e a volte improprio degli antibiotici osservato negli ultimi anni che ha provocato un aumento di ceppi batterici resistenti agli antimicrobici, dei costi assistenziali e della prevalenza degli eventi avversi.

La redazione ha tenuto conto di linee guida e altri documenti di autorevoli istituzioni e/o società scientifiche.

La gestione e il trattamento è affidato al medico sulla base delle considerazioni relative alle condizioni del bambino e alla gestione del singolo caso.

6.1. OTITE MEDIA ACUTA

INQUADRAMENTO

L'Otite Media Acuta (OMA) nel bambino ha una eziologia batterica nel 85% dei casi.

La diagnosi di OMA si basa sul riscontro di tre segni clinici:

- Sintomatologia insorta acutamente (febbre, otalgia, otorrea);
- Membrana timpanica con segni evidenti di flogosi;
- Presenza di essudato nella cassa timpanica.

Nel bambino sotto i 2 anni di età i sintomi possono essere aspecifici.

L'otoscopia è essenziale per valutare le condizioni della membrana timpanica e l'otoscopia pneumatica rappresenta il "golden standard" per la diagnosi clinico-strumentale.

La presenza di otorrea con membrana timpanica perforata spontaneamente è da considerarsi segno obiettivo certo di OMA.

La stragrande maggioranza degli episodi di OMA possono essere trattati in regime ambulatoriale e parte degli episodi non complicanti nel bambino per altro sano possono essere autolimitanti. Per questo motivo un episodio di OMA non complicato non rappresenta di per sé un criterio di ricovero.

Il trattamento antibiotico va definito in base ai seguenti fattori:

- età del bambino;
- gravità clinica, definita secondo le ultime linee guida italiane da uno score > 4 (tabella I);
- lateralità (tabella II).

In caso di otite monolaterale lieve/grave o bilaterale lieve, in paziente di età > 24 mesi, la vigile attesa e l'astensione dalla prescrizione dell'antibiotico per le prime 48-72 ore possono essere valutate nel caso in

cui sia garantita la possibilità di follow-up telefonico e/o clinico (tabella II).

Al momento della prescrizione antibiotica, vanno per altro considerati alcuni fattori di rischio per resistenze batteriche in età pediatrica, quali:

- frequenza di comunità infantile;
- mancata o incompleta vaccinazione anti-pneumococcica (3 dosi al 3°, 5° e 11° mese di vita);
- provenienza da aree geografiche con elevata prevalenza di batteri resistenti.

Tabella I. Score Italiano Gravità dell'episodio di OMA

		Score
Febbre	• <38 • 38-39 • ≥39	0 1 2
Compromissione delle condizioni generali	• assente • presente	0 4
Otalgia	• lieve/moderata • intensa/pianto inconsolabile	0 2
Iperemia della MT	• lieve/moderata • intensa	0 2
Estroflessione della MT	• lieve/moderata • marcata	1 4

La terapia antibiotica topica auricolare in associazione o meno allo steroide è sconsigliata, se non in bambini con otorrea da tubi di ventilazione. Il lavaggio nasale è consigliabile come trattamento complementare.

Tabella II. Strategia terapeutica dell'OMA per fasce d'età ed in base alla gravità dell'episodio.

Lateralità	Monolaterale	Monolaterale	Bilaterale	Bilaterale
Severità	Lieve	Grave	Lieve	Grave
<6 mesi	Antibiotico immediato	Antibiotico immediato	Antibiotico immediato	Antibiotico immediato
6-24 mesi	Antibiotico immediato	Antibiotico immediato	Antibiotico immediato	Antibiotico immediato
>24 mesi	Vigile attesa	Vigile attesa	Vigile attesa	Antibiotico immediato

6.2. RINOSINUSITE

INQUADRAMENTO

La rinosinusite acuta è un'infezione solitamente autolimitante di uno o più seni paranasali, causata nella maggior parte dei casi da agenti di natura virale (rhinovirus o raffreddore comune). Solo il 2% dei casi è di natura batterica, ma le due forme sono difficili da distinguere. Il processo di pneumatizzazione dei seni paranasali si completa intorno ai 4-6 anni per i seni frontali e sfenoidali, 8-10 anni per quelli etmoidali e mascellari, e questo dovrebbe guidare l'esame obiettivo e la diagnosi.

La gravità dell'infezione si definisce sulla base dei sintomi:

- **lieve:** apiressia o febbre, rinorrea, tosse diurna, alitosi, edema orbitario;
- **severa:** compromissione dello stato generale, TC > 39°C, rinorrea purulenta, tosse notturna e diurna e cefalea, in aggiunta a edema orbitario e alitosi.
- **acuta:** 10 - 30 giorni;
- **subacuta:** 30 - 90 giorni;
- **cronica:** > 90 giorni.

In età pediatrica vi è una maggiore tendenza alla cronicizzazione rispetto all'adulto, e le complicanze, seppur rare, sono più frequenti. Il 3% è complicato da cellulite orbitaria.

Nel momento della prescrizione antibiotica bisogna considerare i seguenti fattori di rischio per resistenze batteriche in età pediatrica:

- terapia antibiotica nei 90 giorni precedenti;
- frequenza di comunità infantile;
- presenza di patologia locale o generale favorente infezioni da germi resistenti.

L'uso di soluzioni saline per il lavaggio nasale è utile per l'azione meccanica di rimozione delle secrezioni. In assenza di allergie dimostrate, non è raccomandato l'uso di antistaminici, corticosteroidi, decongestionanti, espettoranti, mucolitici e vasocostrittori. L'impiego di antibiotici per via inalatoria non risulta attualmente raccomandato nel trattamento della rinosinusite acuta.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

RINOSINUSITE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Lieve <i>Rischio di resistenza</i>	Amoxicillina per os: 80 mg/kg/die in 3 dosi (max 3 gr/die) Amoxicillina-ac. clavulanico per os peso <40 kg: fino a 70 mg/10 mg/kg/die in 2-3 dosi* peso ≥ 40 kg: 875 mg/125 mg 3 volte al dì <i>oppure</i> Cefuroxime axetil per os (per bambini ≥ 3 mesi di età): peso < 40 kg: 20 mg/kg/die in 2 dosi (max 250 mg/die in 2 dosi) peso ≥ 40 kg: 500 mg/die in 2 dosi <i>oppure</i> Cefaclor per os 40 mg/kg/die in 3 dosi (max 1 g/die in 3 dosi) <i>oppure</i> Cefpodoxime proxetil per os: neonati (>28 giorni) e bambini fino a 11 anni di età: 8 mg/kg/die in 2 dosi bambini ≥ 11 anni di età: 400 mg/die in 2 dosi	La terapia antibiotica non andrebbe iniziata nei primi 10 giorni dalla comparsa dei sintomi (vigile attesa), tuttavia va valutata in base alla gravità dei sintomi. Durata della terapia: 10-14 giorni per forme acute lievi o moderate 14-21 giorni per forme severe o complicate
Severa <i>Non complicata</i> <i>Complicata / setting ospedaliero</i>	Amoxicillina-ac. clavulanico per os: peso <40 kg: fino a 70 mg/10 mg/kg/die in 2-3 dosi* peso ≥ 40 kg: 875 mg/125 mg 3 volte al dì Cefotaxime ev: Prematuro: 50 mg/kg/die <12 anni di età: 100 mg/kg/die in 3 dosi ≥12 anni: fino a 12 g in 3-4 dosi <i>Oppure</i>	

	Ampicillina-Sulbactam ev: neonati (nella prima settimana di vita) e neonati prematuri (fino alla sesta settimana di vita): 50/25 mg/kg/die in 2 dosi peso ≤40kg: 100/50 mg/kg/die in 3 dosi peso >40 kg: fino a 8/4 g/die in 3- 4 dosi <i>Oppure</i> Amoxicillina-ac-clavulanico ev: Bambini di età <3 mesi e di peso <4 kg: 50 mg/5 mg/kg 2 volte al dì Bambini di età ≥ 3 mesi: 50 mg/5 mg/ kg 3 volte al dì Bambini di peso ≥ 40 kg: max 2000 mg/200 mg 3 volte al dì	
*Per bambini di età inferiore ai 2 anni l'uso del farmaco asteriscato è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6.3. FARINGO-TONSILLITE ACUTA

INQUADRAMENTO

L'eziologia della faringite acuta in età pediatrica è ascrivibile a virus nel 70% dei casi, lo *Streptococcus pyogenes* (o Streptococco beta-emolitico di gruppo A) causa il 15-30% delle faringiti in età pediatrica.

Il test rapido per SBEGA è altamente specifico e se positivo non è indicato l'esame colturale; se negativo, in presenza di sintomi suggestivi, va praticato il tampone faringeo. Il test rapido non è indicato nei bambini con punteggio di Mc Isaac pari a 0 o 1 (tabella III).

Una volta isolato *Streptococcus pyogenes* in un bambino sintomatico, la terapia antibiotica è indicata per ridurre il rischio di complicanze locali e complicanze a lungo termine. Per quest'ultime, un ritardo nell'inizio della terapia antibiotica fino a 9 giorni dall'inizio della sintomatologia non aumenta il rischio di insorgenza di malattia reumatica, ma il trattamento precoce riduce, anche se di poco, la durata e l'intensità dei sintomi.

È frequente l'isolamento nel faringe di bambini sani di diverse specie batteriche residenti come Streptococchi viridanti, Neisserie, Corine batteri e frequentemente anche specie batteriche note per la loro patogenicità come *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. In pazienti per altro sani l'isolamento di questi batteri in tale sede non richiede una terapia antibiotica specifica.

La faringo-tonsillite non complicata, anche di eventuale origine batterica, non rappresenta di per sé un criterio di ricovero in età pediatrica. Le seguenti indicazioni sono volte al trattamento domiciliare di eventuali pazienti gestiti in regime di Pronto Soccorso o ambulatorio.

Tabella III. Score di Mc Isaac

	Punti
Febbre (T>38°C)	1
Assenza di tosse	1
Linfopatia laterocervicale anteriore dolente	1
Tumefazione o essudato tonsillare	1
Età 3-14 anni	1

Punteggio 0-1 = nessun intervento

Punteggio ≥ 2 indicazione al tampone per sospetto clinico di SBEGA

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

FARINGOTONSILLITE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Prima linea in caso di scarsa aderenza alla terapia	Amoxicillina per os 50 mg/kg/die in 2-3 dosi (max 3 g/die) benzilpenicillina benzatinica in singola dose IM (per bambini > 3anni di età): a) peso <30 kg 600.000 UI b) peso ≥30 kg 1.200.000 UI	Il trattamento deve essere prescritto appena posta diagnosi e comunque entro 9 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Durata della terapia: 10 giorni
Seconda linea	Cefaclor per os 40 mg/kg/die in 2 dosi (max 1 g/ die in 2 dosi) <i>oppure</i> Cefuroxime axetil per os per bambini ≥ 3 mesi di età): peso < 40 kg: 20 mg/kg/die in 2 dosi (max 250 mg/die in 2 dosi) peso ≥ 40 kg: 500 mg/die in 2 dosi <i>oppure</i> Cefprozil per os 6 mesi -12 anni di età: 15-20 mg/kg/die in 1-2 dosi bambini ≥12 anni di età: 500 mg/die	Durata della terapia: 5 giorni
Allergia alle penicilline	Cefaclor per os: 40 mg/kg/die in 2 dosi (max 1 g/ die in 2 dosi) <i>oppure</i> Cefuroxime axetil per os (per bambini ≥ 3 mesi di età): peso < 40 kg: 20 mg/kg/die in 2 dosi (max 250 mg/die in 2 dosi) peso ≥ 40 kg: 500 mg/die in 2 dosi <i>oppure</i> Cefprozil per os: 6 mesi -12 anni di età: 15-20 mg/kg/die in 1-2 dosi bambini ≥12 anni di età: 500 mg/die	In caso di reazione cutanea alle penicilline sono comunque indicate le cefalosporine data la scarsa cross-reattività e l'elevato tasso di resistenza ai macrolidi. Durata della terapia: 5 giorni

fonte: <http://burc.regione.campania.it>

Reazione anafilattica IgE mediata ai betalattamici	Claritromicina per os: 6 mesi- 12 anni di età: 15 mg/kg/die in 2 dosi >12 anni di età: 250 mg/die o 2 volte al dì (max 500 mg 2 volte al dì) Oppure Azitromicina* per os: peso <45 kg: 10 mg/Kg/die in singola dose (max 500 mg/die) peso ≥45 kg: 500 mg/die in singola dose	Ottenere la conferma dell'antibiogramma quando possibile, per l'alto tasso di resistenze locali. Durata della terapia: - per azitromicina* durata della terapia 5 giorni - 10 giorni (se claritromicina o clindamicina)
*L'uso del farmaco asteriscato è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6.4. POLMONITE ACUTA COMUNITARIA (CAP)

INQUADRAMENTO

La polmonite è ancora oggi la principale causa di decesso in età infantile a livello mondiale, e rappresenta una delle principali cause di ricovero in età pediatrica nei paesi ad alto *income* come l'Italia.

L'eziologia virale è la più comune, soprattutto in età prescolare, sebbene sia registrata una grossa variabilità in base alla stagionalità ed all'età del bambino:

- 1-3 mesi: *S. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, virus respiratori, enterovirus;
- < 5 anni: *S. pneumoniae*, virus respiratori;
- > 5 anni: *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e virus respiratori;

- l'emocultura non è raccomandata nei bambini che hanno completato il calendario vaccinale e che non richiedono ospedalizzazione;
- il test per la ricerca dell'antigene urinario dello pneumococco non è raccomandato, per l'elevato tasso di falsi positivi;
- nei bambini che hanno segni e sintomi compatibili, il *Mycoplasma pneumoniae* dovrebbe essere ricercato per guidare la scelta dell'antibiotico;
- la radiografia del torace non è necessaria di routine per confermare il sospetto di polmonite in bambini che possono essere gestiti a domicilio. Dovrebbe essere praticata, in proiezione PA e LL, in pazienti con distress respiratorio e/o ipossiemia e in caso di fallimento della terapia antibiotica di prima linea, per escludere la presenza di complicanze;
- test rapidi per i principali virus respiratori, compreso il virus dell'influenza, possono essere utilizzati per ridurre la prescrizione degli antibiotici.

La sintomatologia è solitamente caratterizzata da febbre e sintomi respiratori, primo tra tutti la tachipnea, altamente predittiva nel lattante. Va notato che il lattante ed il bambino più piccolo che già mostra segni di distress respiratorio nelle fasi più avanzate, tende a rifiutare l'alimentazione e quindi l'assunzione di liquidi, con conseguenziale disidratazione (che si aggiunge alla perdita di liquidi legata alla tachipnea). Criteri di severità:

- Distress respiratorio:
 - aumento della frequenza respiratoria (tabella IV);
 - SpO₂ < 90-93% in aria ambiente;
 - cianosi;
 - rientramenti;
 - *grunting*;
 - alitamento delle pinne nasali.
- Tempo di refill capillare >2";
- Disidratazione;
- Vomito e/o inappetenza;
- Comorbidità;
- Agente eziologico (MRSA, coinfezioni virali-batteriche);
- Scarsa compliance genitoriale.

Tabella IV. Frequenza respiratoria normale per età, valori di riferimento della Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica (SIMEUP).

Età	< 1 anno	2-5 anni	6-12 anni	>12 anni
FR (apm)	30-40	25-30	20-25	15-20

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

CAP	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
CAP semplice		
Prima linea	Amoxicillina per os: 90 mg/kg/die in 3 dosi (max 3 g/die) oppure Ampicillina: 0-5 anni di età: 100 mg/kg/die in 3 dosi 5-11 anni di età: 1.5 g/die in 3 dosi ≥11 anni di età: 3 g/die in 3 dosi o 4 g/die in 2 dosi	Le Cefalosporine orali sono inferiori ad alte dosi di Amoxicillina. Azitromicina e Claritromicina sono sconsigliati in monoterapia; possono essere aggiunti in caso di sospetta eziologia da batteri atipici (M. Pneumoniae, C. Pneumoniae, C. Trachomatis, B. Pertussis).
Seconda linea		
1-3 mesi	Amoxicillina-ac. clavulanico per os: 70/10 mg/kg/die in 3 dosi* oppure Ceftriaxone ev: 50 mg/kg/die in singola dose oppure Cefotaxime ev: 100-150 mg/kg/die in 3 dosi	Durata della terapia: 7-10 giorni (recenti evidenze indicano come ugualmente efficace una terapia della durata di 5 giorni).
< 5 anni	Amoxicillina-ac. Clavulanico per os: 70/10 mg/kg/die in 3 dosi* oppure Ceftriaxone ev: 50 mg/kg/die in singola dose oppure Cefotaxime ev: 100-150 mg/kg/die in 3 dosi	
> 5 anni	Ceftriaxone ev: peso < 50 kg: 50 mg/kg/die in singola dose peso ≥50 kg: 1-2 g/die in singola dose oppure	

	Cefotaxime ev: >5 anni- 12 anni di età: 100-150 mg/kg/die in 3 dosi >12 anni di età: fino a 12 g/die in 3-4 dosi	
CAP severa/complicata	Vancomicina ev (per bambini ≥ 1 mese di età): 40-60mg/kg/die in 3-4 dosi (max 2 g per dose) <i>oppure</i> Clindamicina ev (per bambini ≥ 2 anni di età): 40 mg/kg/die in 3 dosi <i>in associazione a:</i> Ceftriaxone ev: Neonati 0-14 giorni di vita: 20-50 mg/kg/die in singola dose peso < 50 kg: 50-80 mg/kg/die in singola dose peso ≥ 50 kg: 1-2 g/die in singola dose	Forme complicate: interessamento multilobare, pleurite, ascesso, empiema, cavitazione, forme necrotizzanti, pneumotorace, fistola broncopleurale, batteriemia con altri siti di infezione. Durata della terapia: 7-10 giorni (recenti evidenze indicano come ugualmente efficace una terapia della durata di 5 giorni). Vancomicina: nei neonati a termine (dalla nascita fino a 27 giorni di età) e nei neonati prematuri (dalla nascita alla data prevista della nascita più 27 giorni), per stabilire il regime di dosaggio, deve essere chiesto il parere di un medico esperto nella cura dei neonati
*Per bambini di età inferiore ai 2 anni l'uso del farmaco asteriscato è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6.5. POLMONITE CORRELATA ALL'ASSISTENZA (HAP)

INQUADRAMENTO

Per polmonite correlata all'assistenza (HAP), si intende l'infezione insorta durante la degenza (> 48 ore dal ricovero) e che non era né manifesta clinicamente né in incubazione al momento dell'ammissione.

Eziologia:

- insorgenza precoce (< 5 giorni dal ricovero): *S. pneumoniae*;
- insorgenza tardiva (> 5 giorni dal ricovero): MRSA, *P. aeruginosa* e altri patogeni Gram negativi.

Al momento della prescrizione antibiotica, andrebbero considerati i seguenti fattori di rischio per resistenze batteriche:

- inizio dei sintomi > 5 giorni dopo il ricovero;
- comorbidità (es. patologia polmonare cronica o immunodepressione);
- uso recente di antibiotici ad ampio spettro;
- colonizzazione con batteri multiresistenti;
- recente contatto con setting ospedaliero prima del presente ricovero.

I pazienti tracheotomizzati, intubati, in terapia intensiva o pazienti con malattie croniche già colonizzati da batteri del tratto respiratorio, andrebbero valutati singolarmente con il supporto di personale esperto in malattie infettive.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

HAP	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
HAP semplice <i>Se allergia ai betalattamici</i>	Amoxicillina-ac. clavulanico per os: 90 mg/kg/die in 3 dosi * Claritromicina per os: 6 mesi -12 anni di età: 15 mg/kg/die in 2 dosi ≥ 12 anni di età: 500 mg/die o 1.000 mg/die in 2 dosi	Durata della terapia per os: 5 giorni, poi rivalutare Durata della terapia ev: 2 giorni, poi considerare switch a terapia per os e rivalutare dopo 5 giorni
HAP severa/alto rischio di resistenza <i>In caso di infezione da MRSA sospetta o confermata</i>	Ceftazidime ev (per bambini > di 2 mesi di età): peso < 40 kg: dose di carico di 60- 100 mg/kg seguita da un'infusione continua 100-200 mg /kg/ die, fino ad un massimo 6 g/die peso ≥ 40 kg: 6 g/die in 3 dosi oppure Ceftriaxone ev: Neonati 0-14 giorni di vita: 20-50 mg/kg/die in singola dose peso < 50 kg: 50-80 mg/kg/die in singola dose peso ≥ 50 kg: 2 g/die in singola dose oppure Piperacillina/Tazobactam ev (per bambini ≥12 anni di età): 4/0,5 g 4 volte al dì Teicoplanina ev: bambini fino ai 2 mesi di età: dose di carico: singola dose di 16 mg/kg per infusione il primo giorno poi dose di mantenimento 8 mg/kg/die in singola dose ≥ 2 mesi- 12 anni di età: dose di carico: 10 mg/kg ogni 12 ore ripetuta 3 volte, poi dose di mantenimento 6-10 mg/kg/die in singola dose ≥12 anni di età: 400 mg ogni 12 ore per 3 dosi, seguite da 6 mg/kg/die in singola dose oppure Vancomicina ev	Vancomicina: nei neonati a termine (dalla nascita fino a

	(per bambini ≥ 1 mese di età): 40-60mg/kg/die in 3-4 dosi (max 2 g per dose) oppure Linezolid: 30 mg/kg/die in 2-3 dosi (max 1.2 g/die)*	27 giorni di età) e nei neonati prematuri (dalla nascita alla data prevista della nascita più 27 giorni), per stabilire il regime di dosaggio, deve essere chiesto il parere di un medico esperto nella cura dei neonati
--	--	---

***L'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).**

6.6. INFEZIONE DELLE VIE URINARIE

INQUADRAMENTO

Le infezioni delle vie urinarie sono estremamente comuni in età pediatrica, e particolarmente nel lattante. Per questo motivo, e per la potenziale gravità legata alla rapida tendenza alla diffusione alle alte vie urinarie (pielonefrite) ed al circolo ematico (sepsi a partenza dalle vie urinarie), vanno sempre sospettate in bambini febbrili senza altri segni di localizzazione.

I principali fattori di rischio da considerare suggestivi sono:

- febbre > 38°;
- assenza di altre localizzazioni d'organo;
- aumento frequenza minzionale, disuria, incontinenza, dolorabilità lombare;
- se < 3 mesi: letargia, irritabilità, vomito;
- urine maleodoranti;
- scarso accrescimento.

Nell' 80% dei casi gli agenti responsabili sono *E. coli*, *Proteus* e *Klebsiella*. Infezioni da patogeni diversi da *E. coli* (che grazie alle sue fimbrie ha una maggiore tendenza alla diffusione alle alte vie) devono indurre il sospetto di reflusso vescico-ureterale di grado severo e pongono indicazione a praticare esami di imaging. Per la diagnosi è necessaria la raccolta delle urine, prima dell'introduzione di una eventuale terapia empirica, per:

- esame chimico-fisico o stick urine per leucociti (elevata sensibilità ma bassa specificità), nitriti (altamente specifici) ed esterasi leucocitaria (tabella V);
- urinocoltura.

Viene considerata positiva l'urinocoltura se la conta batterica è superiore a:

- cateterismo transuretrale: 10.000 UFC/mL;
- puntura sovrapubica: 10.000 UFC/mL;
- mitto intermedio: 50.000 UFC/mL;
- sacchetto: 100.000 UFC/mL (pur non essendo consigliato dalle ultime raccomandazioni, rimane un utile strumento diagnostico a livello ambulatoriale o di Pronto Soccorso).

Tabella V. Indicazioni alla terapia antibiotica empirica sulla base dell'esame delle urine.

Nitriti	Esterasi	IVU	Raccomandazione
+	+/-	Molto probabile	Fare urinocoltura ed iniziare antibioticoterapia empirica
-	+	Probabile	Fare urinocoltura ed iniziare antibioticoterapia empirica
-	-	Improbabile	Cercare altre diagnosi e ripetere se la febbre persiste

Buona parte delle IVU possono essere gestite a livello ambulatoriale; tuttavia, il ricovero ospedaliero è consigliato in caso di infezione complicata o in pazienti a rischio:

- età < 3 mesi;
- condizioni critiche come sepsi, vomito o disidratazione;
- scarsa compliance genitoriale;
- febbre non responsiva agli antibiotici dopo 3 giorni di trattamento adeguato.

La profilassi antibiotica nei bambini con RVU non è più raccomandata di routine in bambini con pregressa IVU, ma va considerata nei seguenti casi:

- dopo trattamento di una recente IVU in attesa di cistouretrografia;
- in bambini con RVU di IV e V grado;
- in bambini con episodi ricorrenti di IVU febbrili definiti da > 3 episodi febbrili/anno.

Possono essere utilizzati, come indicato nelle Linee Guida, amoxicillina- acido clavulanico, ceftibuten o nitrofurantoina, questi ultimi non efficaci su *P. mirabilis*.

La profilassi va proseguita fino al termine dell'indicazione (ad es. fino ad esecuzione della cistografia, risoluzione o correzione chirurgica del RVU) o rivalutata ogni 12-24 mesi nelle femmine e ogni 6-12 mesi nei maschi.

L'estratto di mirtillo rosso è efficace nel ridurre il numero di recidive e il ricorso agli antibiotici in assenza di malformazioni delle vie urinarie.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

IVU	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Terapia orale Prima linea Seconda linea	Amoxicillina-ac. Clavulanico: 50-70 mg/kg/die in 3 dosi* <i>Da riservare per infezioni severe:</i> Cefixime (per bambini ≥6 mesi di età): 8 mg/kg/die in 1 o 2 dosi* <i>Oppure</i> Ceftibuten (per bambini ≥6 mesi di età): 9 mg/Kg/die in 2 dosi il primo giorno* e 1 dose i giorni successivi (max 400 mg/die) <u>Sulla base dell'antibiogramma</u> considerare: Trimetoprim/ sulfametoxazolo (TMP-SMX) (per bambini ≥6 settimane di età): < 12 anni di età o peso inferiore a 30 kg: 6/30 mg/kg/die fino a 12/60 mg/kg/die* in 2 dosi ≥12 anni di età: 160 mg/800 mg due volte al dì <u>Per infezioni severe non responsive ad altre molecole, in base all'antibiogramma:</u> Ciprofloxacina: 20-40 mg/kg/die in 2 dosi (max 750 mg per dose)	La terapia parenterale va considerata in caso di infezione complicata. Durata della terapia: - è possibile passare alla terapia orale entro 2-4 giorni in base alle condizioni cliniche. - la durata totale della terapia deve essere 10 giorni se pielonefrite, 14 se urosepsi. Alto tasso di resistenze riportato in letteratura, ma non disponibili dati epidemiologici sulle resistenze a TMP-SMX per E. Coli in Campania.
Terapia parenterale Prima linea	Ampicillina-Sulbactam: neonati (nella prima settimana di vita) e neonati prematuri (fino alla sesta settimana di vita): 50/25 mg/kg/die in 2 dosi peso ≤40kg: 100/50 mg/kg/die in 3 dosi- 4 dosi peso >40 kg: fino a 8/4 g/die in 3- 4 dosi <i>Oppure</i> Amoxicillina-ac. Clavulanico: bambini di età inferiore ai 3 mesi o di peso inferiore a 4 kg: 25 /5 mg/kg due volte al dì o 50/5 mg/kg 2 volte al dì	

Seconda linea	peso <40 kg: 25/5 mg/kg tre volte al dì o 50/5 mg/kg tre volte al dì peso ≥ 40 kg: 1000/200 mg tre volte al dì o 2000/200 mg due volte al dì <i>Da riservare per infezioni severe:</i> Cefotaxime: Prematuro: 50 mg/kg/die in singola dose <12 anni di età: 150-200 mg/kg/die in 3-4 dosi ≥12 anni di età: max 12 g/die in 3-4 dosi <i>oppure</i> Ceftriaxone: neonati da 0 a 14 giorni di vita: 20-50 mg/kg/die in singola dose Peso < 50 kg: 50-80 mg/kg/die in singola dose Peso ≥ 50 kg): 1-2 g/die in singola dose <i>N.B. usare il dosaggio più alto se urosepsi</i> <i>In caso di allergia ai beta-lattamici:</i> Amikacina: 15 mg/Kg/die in 1*-2 dosi (neonati e/o prematuri: dose iniziale di 10 mg/Kg poi 15 mg/kg/die in 2 dosi) <i>oppure</i> Gentamicina: Prematuri e neonati a termine fino a 1 settimana di vita: 5-6 mg/kg/die in 2 dosi >1 settimana di vita: 7,5 mg/kg/die in 3 dosi	
*L'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6.7. MENINGITE

INQUADRAMENTO

I segni di meningite in età pediatrica possono essere molto sfumati. Nel lattante mancano i segni legati all'ipertensione endocranica per mancata chiusura delle suture craniche e si presenta con sintomi aspecifici quali febbre, rifiuto dell'alimentazione e abbattimento. Per poter differenziare la sepsi dalla meningite nel bambino di età < 1 anno è necessario eseguire la puntura lombare. Valutare sempre i dati anamnestici (storia di otiti ricorrenti, traumi cranici e storia vaccinale).

L'eziologia varia in base all'età e la terapia empirica deve essere orientata su questi dati epidemiologici:

- < 1 mese: *S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *L. monocytogenes*;
- 1-23 mesi: *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *N. meningitidis*, *bacilli G-*;
- > 23 mesi: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*

In caso di sospetto di meningite batterica, è fortemente consigliato eseguire una rachicentesi per valutare l'aspetto del liquor (limpido o torbido) e determinare la conta leucocitaria e la concentrazione di proteine e glucosio.

Nella tabella VI sono riportate le principali complicanze a breve e lungo termine della meningite batterica; in particolare, bisogna considerare i principali fattori di rischio per lo sviluppo di ascesso cerebrale in età pediatrica (immunodepressione, malformazioni intracraniche, presenza di device es. derivazione ventricolo-peritoneale). Nel sospetto di tale complicanza o in presenza di segni neurologici focali, convulsioni di nuova insorgenza, GCS < 10, immunodepressione severa, eseguire TC o RMN encefalo e richiedere un consulto neurochirurgico e infettivologico pediatrico al fine di stabilire l'iter terapeutico appropriato.

Tabella VI. Principali sequele a breve e a lungo termine della meningite batterica.

Complicanze a breve termine	Complicanze a lungo termine
Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)	Ritardo mentale
Coagulazione intravascolare disseminata	Ritardo nell'acquisizione del linguaggio
Shock settico	Convulsioni
Cerebriti e infarto cerebrale	Disturbi comportamentali
Empiema subdurale e ascesso cerebrale	Sordità neurosensoriale
S. Waterhouse-Friderichsen (sepsimeningococcica)	

È fortemente raccomandato iniziare una terapia antibiotica empirica entro 1 ora, anche sulla base del solo sospetto clinico. La scelta della molecola deve essere fatta sulla base dell'età e dei pattern locali di antibiotico-resistenza. Dopo l'identificazione del patogeno responsabile, la terapia può essere ottimizzata, effettuando una adeguata escalation della terapia empirica e limitando la durata del trattamento antibiotico a quanto indicato in tabella, in quanto terapia più prolungate non sono correlate con outcomes clinici o microbiologici migliori.

È raccomandata la **profilassi antibiotica** in seguito al contatto stretto con un caso di meningite da *N. meningitidis* o *H. influenzae*. Sono a rischio più elevato i contatti domestici. La profilassi andrebbe iniziata entro 24 h dall'identificazione del caso. I farmaci raccomandati in profilassi sono riassunti nella tabella VII.

Tabella VII. Profilassi antibiotica per contatto stretto con meningite da *N. meningitidis* o *H. influenzae*

Antibiotico	Dose	Durata
Rifampicina	< 3 mesi: 5 mg/kg per os ogni 12 h 3 mesi - 12 anni: 10 mg/kg per os ogni 12 h > 12 anni: 600 mg ogni 12 h	2 giorni
Ceftriaxone	< 16 anni: 125 mg IM > 16 anni: 250 mg IM	singola dose
Ciprofloxacina	> 16 anni: 500 mg per os	singola dose

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

MENINGITE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
< 1 mese	Ampicillina* (alto rischio di Listeria) + Cefotaxime ev: Bambini 0-27 giorni: 50 mg/kg in 2-4 somministrazioni(in condizioni potenzialmente letali 150-200 mg/kg/die) Oppure Gentamicina Prematuri e neonati a termine fino a 1 settimana di vita: 5-6 mg/kg/die in 2 dosi; Lattanti e neonati oltre 1 settimana di vita: 7,5 mg/kg/die in 3 dosi	La durata della terapia empirica non dovrebbe essere mai inferiore a 14 giorni. Durata della terapia specifica: • N. meningitidis → 7 giorni • H. influenzae → 7-10 giorni • S. pneumoniae → 10-14 giorni • S. agalactiae → 14-21 giorni • Bacilli aerobi G- → 21 giorni • L. monocytogenes → 21 giorni
> 1 mese	Cefotaxime ev: Bambini 1 mese-12 anni (fino ad un massimo di 300 mg/kg/die*) Ceftriaxone: Neonati, lattanti e bambini da 15 giorni di vita a 12 anni di età (< 50 kg) 80-100 mg/kg (max 4 g) in 1-2 dosi bambini al di sopra di 12 anni di età (≥ 50 kg) 2-4 g 1 volta al giorno In bambini di età > 3 mesi che vivono in regioni ad alto tasso di resistenze, o con recente esposizione prolungata ad antibiotici, o che hanno viaggiato di recente in aree ad alta incidenza di pneumococco antibiotico-resistente, aggiungere: Vancomicina: Infanti e bambini da un mese -12 anni di età: (40-60mg/kg/die in 3-4 dosi (max 2 g); bambini ≥ 12 anni d'età: 15 -20 mg/kg/ ogni 8-12 h (max 2 g per dose)	Ceftriaxone solitamente non usato in età neonatale, può essere considerato in neonati a termine senza iperbilirubinemia. Nei bambini di età > 3 mesi, la terapia antibiotica va associata a Desametasone (0.15 mg/kg per 4 dosi giornaliere) da iniziare entro 4 ore dall'inizio della terapia e da proseguire per 2-4 giorni. Interrompere se il patogeno è diverso da H. influenzae o S. pneumoniae. In caso di liquor limpido: - aggiungere Acyclovir 30 mg/kg/die in 3 dosi; - considerare il sospetto di meningite tubercolare.

<i>Rischio di Listeria (immunodepresso, inibitori TNF, lattante < 3 mesi)</i>	oppure Rifampicina 20 mg/kg/die in 2 dosi considerare aggiunta di Ampicillina* 300 mg/kg/die ev in 4 dosi	
*L'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6.8. OSTEOMIELE ACUTA

INQUADRAMENTO

L'osteomielite è un'infezione acuta o cronica che colpisce bambini in età prescolare, con rapporto maschi:femmine di 2:1. La forma più comune in età pediatrica è l'osteomielite acuta ematogena (OMAE).

L'eziologia nella maggior parte dei casi è batterica e i patogeni responsabili differiscono in base all'età:

- < 3 mesi: *S. aureus*, *E. coli*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *S. β-haemolyticus* di gruppo B, *C. albicans*;
- 3 mesi - 5 anni: *S. aureus*, *K. kingae*, *S. β-haemolyticus* di gruppo A, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* di tipo B;
- 5 anni: *S. aureus*, *S. β-haemolyticus* di gruppo A, *N. gonorrhoeae*.

Nel sospetto di una OMAE va introdotta una terapia antibiotica empirica endovenosa, e proseguirla per almeno 2-4 giorni prima dello switch terapeutico per via orale.

Criteri per lo switch per os, secondo le Linee Guida ESPID 2017:

- Miglioramento delle condizioni cliniche:
 - apiressia o diminuzione della temperatura corporea per 24-48 ore;
 - miglioramento della sintomatologia;
 - mancanza di segni riferibili a complicanze.
- Decremento del 30-50% della PCR rispetto al valore massimo raggiunto;
- Negatività degli esami colturali;
- Assenza di patogeni come MRSA o PVL-SA.

La terapia antibiotica empirica va modificata, ed eventualmente semplificata, sulla base isolato batterico da emocoltura o da liquido di aspirazione o da eventuale biopsia praticata su indicazione medico-chirurgica in casi selezionati, e sulla base dell'antibiogramma.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

OSTEOMIELE EMATOGENA ACUTA	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Prima linea < 3 mesi 3 mesi - 5 anni > 5 anni <i>se forte sospetto clinico di</i>	Cefazolina Infezioni causate da microrganismi altamente sensibili 25-50 mg/kg in 2-4 somministrazioni oppure Ampicillina-sulbactam* + Gentamicina: Neonati a termine (3.5 – 5 Kg): 2mg/kg –2.8 mg/kg in 1-3 somministrazioni Bambini da 5 a 10 kg: 2 – 4 mg/kg 1-3 somministrazioni Bambini da 11 a 20 kg: 40 mg 1-3 somministrazioni Cefazolina: Infezioni causate da microrganismi altamente sensibili 25-50 mg/kg in 2-4 somministrazioni Infezioni causate da microrganismi meno sensibili fino a 100 mg/kg in 3-4 somministrazioni Oxacillina 150-200 mg/kg/die in 4 dosi (max 2 g/dose) oppure Cefazolina: Infezioni causate da microrganismi altamente sensibili 25-50 mg/kg in 2-4 somministrazioni Infezioni causate da microrganismi meno sensibili fino a 100 mg/kg in 3-4 somministrazioni oppure Clindamicina: 15-40 mg/kg/die in base alla gravità suddivisi in 3-4 somministrazioni. Vancomicina:	Cefazolina: non indicato nel neonato sotto il mese di età, nella primissima infanzia va utilizzata solo se strettamente necessario. In bambini > 5 anni con fratture aperte secondarie a trauma, aggiungere Ceftazidime o Cefepime per un'attività estesa nei confronti dei bacilli aerobi gram-negativi. Se dispositivi protesici aggiungere Rifampicina. Resistenze dello S. aureus in Campania, nel 2019: - meticillina: 39.1%; - clindamicina: 40.2%. per cui è indicata terapia empirica con vancomicina al posto di clindamicina decalation in caso di isolamento di batteri sensibili Kingella è spesso resistente a Clindamicina e

fonte: <http://bucc.regione.campania.it>

<i>osteomielite da MRSA o prevalenza locale di MRSA > 10%[¶]:</i>	Infanti e bambini da un mese -12 anni di età: (40-60 mg/kg/die in 3-4 dosi (max 2 g); bambini ≥ 12 anni d'età: 15 -20 mg/kg/ ogni 8-12 h (max 2 g per dose) <i>oppure</i> Linezolid* (come da linee guida considerata l'epidemiologia)	Vancomicina. Follow-up clinico, laboratoristico e strumentale, durante la terapia orale e nelle settimane successive alla sospensione.
Seconda linea < 3 mesi	Oxacillina 150-200 mg/kg/die in 4 dosi (max 2 g/dose) + Gentamicina: <i>Neonati a termine (3.5 – 5 Kg): 2mg/kg –2.8 mg/kg in 1-3 somministrazioni</i> Bambini da 5 a 10 kg: 2 – 4 mg/kg 1-3 somministrazioni Bambini da 11 a 20 kg: 40 mg 1-3 somministrazioni <i>oppure</i> Amoxicillina-ac.clavulanico 70/10 mg/kg/die in 2-3 dosi + Gentamicina: Neonati a termine (3.5 – 5 Kg): 2mg/kg –2.8 mg/kg in 1-3 somministrazioni Bambini da 5 a 10 kg: 2 – 4 mg/kg 1-3 somministrazioni Bambini da 11 a 20 kg: 40 mg 1-3 somministrazioni <i>oppure</i> Cefotaxime 150 mg/kg/die in 3 dosi + Oxacillina 150-200 mg/kg/die in 4 dosi (max 2 g/dose)	Durata della terapia endovenosa: minimo 2-4 giorni in base all'andamento clinico e degli indici infiammatori. Durata totale della terapia: almeno 3-6 settimane.
3 mesi - 5 anni <i>se sospetto clinico di osteomielite da MRSA o prevalenza locale di MRSA > 10%[¶], aggiungere:</i>	Amoxicillina-ac.clavulanico 70/10 mg/kg/die in 2-3 dosi oppure Ceftriaxone 50-100 mg/kg/die in singola dose (max 2 g/dose) oppure Ampicillina-sulbactam* +/- Vancomicina: Infanti e bambini da un mese -12 anni di età: (40-60mg/kg/die in 3-4 dosi (max 2 g); bambini ≥ 12 anni d'età: 15 -20 mg/kg/ ogni 8-12 h (max 2 g per dose)	

	oppure Clindamicina 45 mg/kg/die in 3 dosi (max 900 mg/dose) oppure Linezolid* (come da Linee Guida considerata l'epidemiologia)	
> 5 anni <i>se sospetto clinico di osteomielite da MRSA o prevalenza locale di MRSA > 10%, aggiungere:</i>	Amoxicillina-ac.clavulanico 70/10 mg/kg/die in 2-3 dosi <i>oppure</i> Ceftriaxone 50-100 mg/kg/die in singola dose (max 2 gr/dose) <i>oppure</i> Ceftazidime 150 mg/kg/die in 3 dosi (max 2 g/dose) <i>Oppure</i> Ampicillina-sulbactam* +/- Vancomicina: Infanti e bambini da un mese -12 anni di età: (40-60mg/kg/die in 3-4 dosi (max 2 g); bambini ≥ 12 anni d'età: 15 -20 mg/kg/ ogni 8-12 h (max 2 g per dose) <i>Oppure</i> Clindamicina 45 mg/kg/die in 3 dosi (max 900 mg/dose) <i>oppure</i> Linezolid* (come da Linee Guida considerata l'epidemiologia)	
Switch per os	Cefalexina 100 mg/kg/die in 4 dosi (max 1 g/dose) <i>oppure</i> Amoxicillina-ac. clavulanico 70/10 mg/kg/die in 2-3 dosi <i>oppure</i> Flucloxacillina 8-14 anni: 500 mg ogni 8 ore al di sotto di 8 anni come da Linee Guida* <i>oppure</i> TMP-SMZ * +/- Rifampicina	

<i>se coltura positiva per MRSA o coltura negativa ma prevalenza locale di MRSA > 10%* considerare:</i>	Linezolid* (Come da Linee Guida considerata l'epidemiologia) oppure Clindamicina 30-40 mg/kg/die* in 3-4 dosi (max 1.8 gr/die)	
*L'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6.9. INFEZIONI DELLA CUTE E TESSUTI DEI MOLLI

IMPETIGINE

INQUADRAMENTO

L'impetigine è una delle infezioni cutanee più frequenti nei bambini, in particolare tra i 2 e i 5 anni.

Ne esistono due forme: impetigine bollosa e non bollosa. L'impetigine non bollosa è la forma più comune ed è causata dallo *Staphylococcus aureus* (70%) e dallo *Streptococcus pyogenes*. Il patogeno responsabile della forma bollosa è lo *Staphylococcus aureus* e la formazione delle bolle dipende dalla produzione locale di tossine.

La terapia antibiotica topica è indicata in caso di estensione limitata dell'impetigine (< 2% della superficie corporea totale) e presenta il vantaggio di applicare una dose elevata di farmaco nella zona target con assorbimento sistemico limitato. I farmaci topici più efficaci sono: la mupirocina, l'acido fusidico e la retapamulina. La retapamulina non è indicata per la terapia dell'MRSA. Da alcuni anni è stato approvato l'uso dell'ozenoxacina per il trattamento dell'impetigine non bollosa nei bambini di età > 6 mesi. La terapia topica è riassunta nella tabella VIII.

Il trattamento sistemico dovrebbe essere associato alla terapia topica in caso di lesioni estese (> 2% della superficie corporea totale) e/o multiple, in bambini di età < 1 anno, in caso sospetto/confermato di MRSA, scarsa risposta al trattamento topico o comparsa di recidive.

Tabella VIII. Terapia antibiotica topica dell'impetigine

Terapia topica	Posologia
Acido fusidico crema o unguento 2%	Applicare sulla cute interessata 2-3 volte al giorno per 7-12 giorni (fino alla completa risoluzione delle lesioni). Possibile utilizzo di medicazione occlusiva.
Mupirocina crema* o unguento 2%	Applicare sulla cute interessata 3 volte al giorno per 7-10 giorni. Possibile utilizzo di medicazione occlusiva.
Retapamulina unguento 1% **	Applicare sulla cute interessata 2 volte al giorno per 5 giorni. In età pediatrica, l'area di applicazione non deve superare il 2% della superficie corporea totale.
Ozenoxacina crema 1% ***	Applicare sulla cute interessata 2 volte al giorno per 5 giorni. L'area trattata può essere coperta con una garza o un bendaggio sterile.

* non indicato sotto i 2 mesi di età

** approvato per l'uso nei bambini di età pari o superiore a 9 mesi

*** approvato per l'uso nei bambini di età pari o superiore a 6 mesi

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

IMPETIGINE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Terapia orale <i>se prevalenza locale di MRSA > 10%, aggiungere:</i>	Cefalexina 50-70 mg/kg/die in 2-3 dosi oppure Amoxicillina-ac.clavulanico 70/10 mg/kg/die in 2-3 dosi oppure Flucloxacillina 8-14 anni: 500 mg ogni 8 ore al di sotto di 8 anni come da Linee Guida* oppure TMP-SMX* oppure Clindamicina	• Resistenze dello S. aureus in Campania, nel 2019: meticillina: 39.1%; clindamicina: 40.2%. Durata della terapia 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione). Limitare l'uso di Amoxicillina-ac.clavulanico considerando la sua attività ad ampio spettro. TMP-SMX non è attivo sullo Streptococcus pyogenes.
*L'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

ASCESSI CUTANEI

INQUADRAMENTO

Il patogeno più frequentemente isolato negli ascessi cutanei è lo *Staphylococcus aureus* (40-87%), seguito da *Streptococcus pyogenes* e Stafilococchi coagulasi-negativi. Gram-negativi e anaerobi sono coinvolti in meno del 10% dei casi.

Circa un terzo dei casi recidiva. Le recidive sono particolarmente frequenti nei casi di colonizzazione da MRSA e *Staphylococcus aureus* produttore di PVL (fino al 70% dei casi).

Gli ascessi di piccole dimensioni possono risolversi senza trattamento, mediante drenaggio spontaneo; quelli che non si risolvono spontaneamente dovrebbero essere trattati con incisione e drenaggio chirurgico. Gli ascessi di dimensioni maggiori necessitano di incisione e drenaggio, seguiti da terapia antibiotica.

Le strategie di decolonizzazione basate su lavaggio con clorexidina e mupirocina pomata nasale sono indicate per eradicare lo Stafilococco e prevenire le recidive. Gli ascessi cutanei possono diffondersi ai contatti domestici, dunque la decolonizzazione delle famiglie è più efficace di quella individuale.

CELLULITE ED ERISIPELA

INQUADRAMENTO

Cellulite ed erisipela rappresentano differenti presentazioni della stessa patologia e le raccomandazioni terapeutiche sono valide per entrambe le condizioni. La cellulite è un'infezione batterica che coinvolge il tessuto sottocutaneo, l'erisipela coinvolge il tessuto sottocutaneo superficiale e il derma. I patogeni più comunemente coinvolti sono gli Streptococchi beta-emolitici (A, B, C, G, F) e lo *Staphylococcus aureus*. Fattori predisponenti sono lesioni cutanee, ustioni, ferite, incisioni chirurgiche, punture d'insetto e altre condizioni che alterano l'integrità della barriera cutanea. Possibili complicanze sono gli ascessi cutanei, la fascite necrotizzante e la sepsi.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

ASCESSI CUTANEI	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Ascessi cutanei semplici	Terapia orale: TMP-SMX * <i>oppure</i> Clindamicina*	7-10 giorni e almeno fino alla completa risoluzione.
Ascessi cutanei complicati	Terapia parenterale: Clindamicina 40 mg/kg/die in 3 dosi im o ev	almeno 3-5 giorni di trattamento endovenoso. Durata complessiva della terapia: 10-14 giorni e almeno fino alla completa risoluzione. Per il suo contenuto in alcool benzilico, clindamicina fosfato soluzione iniettabile non deve essere somministrato ai nati prematuri, ai neonati, ai bambini al di sotto dei 2 anni.
<i>se sospetto di S. aureus produttore di PLV</i>	aggiungere Rifampicina 10-20 mg/kg/die in 1-2 dosi <i>oppure</i> Clindamicina 15-40 mg/kg/die in 3-4 dosi	Per il suo contenuto in alcool benzilico, clindamicina fosfato soluzione iniettabile non deve essere somministrato ai nati prematuri, ai neonati, ai bambini al di sotto dei 2 anni.
*L'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

CELLULITE ED ERISPELA	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Lieve <i>se prevalenza locale di MRSA > 10%, aggiungere:</i>	Cefalexina 50-70 mg/kg/die in 2-3 dosi TMP/SMX* oppure Clindamicina 30-40 mg/kg/die in 3 dosi im o ev	Durata del trattamento 7-10 giorni (e almeno fino alla completa risoluzione). Resistenze dello S. aureus in Campania, nel 2019: meticillina: 39.1%; clindamicina: 40.2%. Per il suo contenuto in alcool benzilico, clindamicina fosfato soluzione iniettabile non deve essere somministrato ai nati prematuri, ai neonati, ai bambini al di sotto dei 2 anni.
Moderata/grave	Terapia parenterale: Oxacillina: - infezioni da lievi a moderate: Bambini di peso inferiore ai 40 kg: 50 mg/kg/die ogni 6 ore; bambini dal peso uguale o superiore a kg 40: da 250 a 500 mg ogni 4-6 ore. - infezioni più gravi: Bambini di peso inferiore ai 40 kg: 100 mg/kg/die ogni 6 ore; bambini dal peso uguale o superiore a kg 40: 1g o più ogni 4-6 ore. oppure Cefazolina 100 mg/kg/die ev in 3-4 dosi (max 2 g/dose) Terapia orale: Amoxicillina-ac.clavulanico 50 mg/kg/die in 2-3 dosi oppure Cefalexina 50-70 mg/kg/die in 2-3 dosi	Durata terapia parenterale: almeno 48 h, poi switch per os. Durata totale del trattamento 10-14 giorni. Resistenze dello S. aureus in Campania, nel 2019: meticillina: 39.1%; clindamicina: 40.2%.

se prevalenza locale di MRSA > 10%, aggiungere:	TMP/SMX * oppure Vancomicina 45 mg/kg/die in 3 dosi oppure Clindamicina 30 mg/kg/die in 3 dosi im o ev	
*L'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6.10 INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI

INQUADRAMENTO

Per infezione intra-addominalesi intende:

- infezione a partenza da singoli organi come appendice o vie biliari (es. appendicite acuta, colangite, colecistite) complicate o meno da peritonite e/o formazione di ascessi addominali
- peritonite batterica primaria o secondaria a complicanze;
- ascessi intra-addominali (intraperitoneali, retroperitoneali o parenchimali).

La presenza di peritonite o ascesso secondario a perforazione o traslocazione definiscono solitamente le infezioni intra-addominali complicate. Si tratta di infezioni gravi e potenzialmente letali in età pediatrica. L'uso di routine di antibiotici ad ampio spettro non è indicato in bambini con febbre e dolore addominale, in cui il sospetto clinico di appendicite o di altre infezioni acute intra-addominali è basso.

In caso di appendicite acuta il trattamento antibiotico empirico che può variare in base alle condizioni del paziente, alla necessità o meno di intervento chirurgico (da discutere con il chirurgo), alla presenza o meno di segni clinici di possibile perforazione e/o peritonite.

La scelta della terapia antibiotica va orientata su molecole con attività su bacilli gram-negativi aerobi, facoltativi ed anaerobi.

Una terapia antibiotica esclusiva, senza necessità di intervento chirurgico può essere considerata in caso di:

- assenza di perforazione intestinale;
- assenza di segni di peritonite in atto;
- assenza di segni radiologici (preferibilmente TC addome) di aria libera in addome, ascessi o coproliti
- procalcitonina ≤ 0.25 ng/mL;
- accettazione da parte della famiglia di un rischio di circa il 20-40% di recidiva entro 5 anni.

Nei pazienti in cui l'appendice viene rimossa chirurgicamente, la terapia antibiotica può essere considerata come inizio di terapia empirica o come profilassi in base al riscontro di perforazione o meno in corso di chirurgia. Se l'appendice non risulta perforata, la terapia è considerata una profilassi e può essere interrotta entro 24 ore. Se l'intervento chirurgico dimostra perforazione dell'appendice o la presenza di coproliti, la somministrazione di antibiotico pre-intervento va considerata come l'inizio di una terapia empirica.

Le colangiti/colecistiti in età pediatrica sono rare e riguardano essenzialmente lattanti e bambini con malformazione anatomica (es. malattie di Caroli) o post-chirurgica delle vie biliari (es. intervento di Kasai in pazienti con atresia delle vie biliari). Non esistono linee guida internazionali per il trattamento delle colangiti in età pediatrica, e dati sull'eziologia in questa fascia di età sono molto limitati data la rarità dell'evento, la tendenza a evitare procedure invasive ed il raro riscontro di conferma microbiologica.

Possibili regimi di antibioticoterapia ad ampio spettro per pazienti pediatrici con infezioni intra-addominali complicate sono: Aminoglicosidebasedregimen (Gentamicina o Tobramicina, ciascuno in associazione con Metronidazolo o Clindamicina, con o senza Ampicillina), Carbapenemici (Imipenem, Meropenem, Ertapenem), Betalattamico + inibitore delle beta-lattamasi (Piperacillina-tazobactam o Ticarcillina-clavulanato).

ac.clavulanico), Cefalosporine di nuova generazione (Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, o Cefepime) + Metronidazolo, Ciprofloxacina + Metronidazolo. Negli ultimi anni, in ottemperanza ai principi di antimicrobialstewardship si stanno proponendo (e testando) protocolli di terapia antibiotica empirica con spettro di azione più ristretto.

L'uso empirico di terapia antifungina non è raccomandato per infezioni intra-addominali non complicate ed acquisite in comunità, ma può essere considerato nelle infezioni nosocomiali complicate.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
APPENDICITE ACUTA		
Prima linea in caso di appendicectomia	Ceftriaxone: neonati 0-14 giorni: 50 mg/kg/die una volta al giorno Neonati, lattanti e bambini da 15 giorni di vita a 12 anni di età (< 50 kg) 80-100 mg/kg (max 4 g) una volta al giorno bambini al di sopra di 12 anni di età (≥ 50 kg) 2-4 g 1 volta al giorno + Metronidazolo 30 mg/kg/die ev in singola dose (max 1.5 gr/dose)	Raccomandata <i>source control</i> chirurgica; Durata della terapia: - non perforata → sospendi dopo appendicectomia - perforata senza batteriemia → antibioticotterapia ev fino a 24h di apiressia, normalizzazione di GB e buona tolleranza dell'alimentazione, poi continua terapia per os fino ad un totale di 7 giorni dall'appendicectomia. - In caso di appendicite trattata con appendicectomia ritardata e ascesso periappendicolare → antibioticotterapia ev fino a 24h di apiressia e buona tolleranza dell'alimentazione, poi continua terapia per os fino ad un totale di 7-14 giorni - Tutti gli altri ascessi → 4-5 giorni dal controllo della fonte dell'infezione - Perforata con batteriemia → consultare un infettivologo Considerare andamento della procalcitonina a 2-4 giorni, se sotto 0.25 ng/mL o ridotta di almeno 80% del picco, considerare sospensione terapia. Raccomandata rapida de-scalation della terapia empirica e Terapia di step-down per os: - Prima linea → Amoxicillina-ac.clavulanico 15 mg/kg/dose (max 500 mg/dose) - Aumentato rischio di MDR-GN o allergia grave alle penicilline → Ciprofloxacina 15 mg/kg/dose (max 750 mg/dose) + Metronidazolo 10 mg/kg/dose (max 500 mg/dose).
Prima linea in caso di trattamento medico esclusivo	Ertapenem 30 mg/Kg/die in 2 dosi (max 1 g/die)	
Aumentato rischio di Gram-negativi multiresistenti (MDR-GN), come: - Immunocompromessi - Dispositivi a rischio (es. CVC, tracheostomia, nefrostomia...) - > 72 ore di ospedalizzazione nei precedenti 90 giorni	Piperacillina-tazobactam 300/37.5 mg/kg/die ev in 3 dosi (max: 4 g/dose) oppure Cefepime 150 mg/kg/die ev in 3 dosi (max 2 g/dose) + Metronidazolo 30 mg/kg/die ev in singola dose	
Rischio elevato di allergia grave ai beta-lattamici/controindicazioni	Ciprofloxacina 20-30 mg/kg/die ev in 2-3 dosi (max 400 mg/dose) + Metronidazolo 30 mg/kg/die ev in singola dose (max 1.5 g/dose)	

		Solo sulla base di un antibiogramma che evidenzia resistenza ai carbapenemi considerare Ceftazidime-avibactam approvato per le Infezioni Intraddominali in età pediatrica (62.5 mg/Kg ogni 8 ore) in associazione ad Metronidazolo. La sicurezza e l'efficacia di ertapenem nei bambini di età inferiore a 3 mesi non sono state ancora stabilite. La sicurezza e l'efficacia di Piperacillina e Tazobactam nei bambini di età compresa tra 0 e 2 anni non sono state stabilite.
COLANGITE/COLECISTITE <i>Nel paziente con recente intervento chirurgico sulle vie biliari o elevato rischio MDR</i>	Piperacillina-tazobactam 300/37.5 mg/Kg/die in 3 dosi Ciprofloxacina 20 -30 mg/Kg/die in 2 dosi + Metronidazolo 30 mg/Kg/die in 3 dosi Piperacillina-tazobactam 300 mg/Kg/die in 3-4 dosi Metronidazolo 30 mg/kg/die in 3 dosi +/- Gentamicina 5 mg/kg/die Oppure Meropenem 60 mg/kg/ die in 3 dosi + Gentamicina 5 mg/Kg/die o Amikacina 15-20 mg/Kg/die in 1-2 dosi im (via preferenziale) o ev	Non esistono indicazioni pediatriche per la terapia empirica delle colangiti. Gran parte delle colangiti in età pediatrica sono secondarie a malformazione delle vie biliari o pregresso intervento chirurgico.

PANCREATITE	Meropenem 60 mg/kg/ die in 3 dosi o Imipenem/cilastatina Per pazienti pediatrici ≥ 1 anno di età, la dose raccomandata è una dose di 15/15 o 25/25 mg/kg somministrata ogni 6 ore In alternativa: Piperacillina-tazobactam 300+37.5 mg/kg/die in 3-4 dosi	La terapia profilattica delle pancreatiti acute severe non è raccomandata. Terapia antibiotica indicata in caso di infezione sistemica o concomitante colangite ed in caso di pancreatite acuta complicata da necrosi infetta del pancreas. La presenza di gas nel parenchima pancreatico, l'aumento degli indici infiammatori e la febbre persistente sono solitamente indicativi di infezione, così come l'eventuale positività colturale del drenaggio che permetterebbe una terapia mirata. Valutare terapia antifungina e monitoraggio di antigeni come mannano e beta-D-glucano.
--------------------	--	--

6.11. INFEZIONE DA CLOSTRIDIoidES DIFFICILE (ex Clostridium difficile)

INQUADRAMENTO

L'infezione da Clostridioides difficile (CDI) è classicamente considerata un'infezione associata all'assistenza e all'utilizzo di antibiotici. Tuttavia, di recente sta emergendo come causa di diarrea infettiva acquisita in comunità e dunque si possono distinguere due forme di CDI a seconda del tipo di esposizione: community-acquired (CA-CDI) e hospital-acquired (HA-CDI).

La CDI è definita dai sintomi (solitamente diarrea) in presenza della tossina del Clostridium nelle feci o del reperto endoscopico di colite pseudomembranosa.

Tuttavia, la maggior parte dei bambini di età < 3 anni è portatore sano del Clostridioides a livello intestinale e il significato clinico del suo ritrovamento in bambini piccoli con diarrea è incerto. Non è dunque raccomandato testare bambini di età < 1 anno ed è sconsigliato ricercarlo in bambini di età < 3 anni a meno che tutte le altre cause di diarrea non siano state escluse e ci sia un sospetto fondato sui fattori di rischio dell'ospite.

Lo spettro delle manifestazioni cliniche è variabile da una colonizzazione asintomatica, ad una diarrea autolimitante fino ad una colite fulminante.

La gravità dell'infezione è classificata in:

- non-severa:
 - leucocitosi con conta dei globuli bianchi < 15.000 cell/mcL;
 - creatininemia < 1.5 mg/dL;
- severa:
 - leucocitosi con conta dei globuli bianchi > 15.000 cell/mcL;
 - creatininemia > 1.5 mg/dL;
- fulminante:
 - ipotensione o shock;
 - ileo;
 - megacolon.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

CLOSTRIDIODES DIFFICILE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Primo episodio non severo	Metronidazolo per os 30 mg/kg/die in 3 dosi Vancomicina per os 40 mg/kg/die (max 250 mg dose) in 4 dosi	Sospensione immediata dell'antibioticoterapia in corso.
Primo episodio severo/ fulminante	Vancomicina per os 40 mg/kg/die (max 500 mg dose) in 4 dosi +/- Metronidazolo ev Bambini di età inferiore alle 8 settimane: 15 mg/kg in dose singola giornaliera o divisa in 7,5 mg/kg ogni 12 ore. Bambini di età compresa tra 8 settimane e 12 anni: la dose giornaliera abituale è di 20-30 mg/kg/die in dose singola o suddivisa in 7,5 mg/kg ogni 8 ore. La dose giornaliera può essere aumentata fino a 40 mg/kg, a seconda della gravità dell'infezione. Bambini sopra i 12 anni: 500 mg ogni 8 ore.	Fattori di rischio: - Antibiotici (soprattutto fluorochinoloni, clindamicina e cefalosporine di III generazione), inibitori di pompa protonica, chirurgia, alimentazione tramite sondino nasogastrico e altri dispositivi medici; - Comorbidità (soprattutto tumori, immunosoppressione e malattie infiammatorie croniche intestinali).
Prima recidiva non severa	Metronidazolo ev Bambini di età inferiore alle 8 settimane: 15 mg/kg in dose singola giornaliera o divisa in 7,5 mg/kg ogni 12 ore. Bambini di età compresa tra 8 settimane e 12 anni: la dose giornaliera abituale è di 20-30 mg/kg/die in dose singola o suddivisa in 7,5 mg/kg ogni 8 ore. La dose giornaliera può essere aumentata fino a 40 mg/kg, a seconda della gravità dell'infezione. Bambini sopra i 12 anni: 500 mg ogni 8 ore. Vancomicina per os Neonati, infanti e bambini con meno di 12 anni di età: 10-15 mg/kg ogni 6 ore per 10 giorni. La dose massima giornaliera non deve superare 2 g. Pazienti di età pari e superiore a 12 anni: 125 mg ogni 6 ore per 10 giorni per il primo episodio di CDI non grave. Oppure Fidaxomicina per os 32 mg/kg/die in 2 dosi (OSP)	Durata della terapia: 10-14 giorni La Vancomicina per via EV non ha alcun effetto sul CD. Può essere considerata la somministrazione locale di Vancomicina con clisteri. Alcuni schemi di tapering della Vancomicina nelle forme recidivanti prevedono dosi piene a giorni alterni anziché la riduzione delle dosi giornaliere.

Recidive successive	Vancomicina per os Neonati, infanti e bambini con meno di 12 anni di età: 10 - 15mg/kg ogni 6 ore. La dose massima giornaliera non deve superare 2 g. Pazienti di età pari e superiore a 12 anni: 125 mg ogni 6 ore per il primo episodio di CDI non grave. Questa dose può essere aumentata a 500 mg ogni 6 ore in caso di malattia grave o con complicanze. La dose massima giornaliera non deve superare 2 g. Effettuare una riduzione progressiva del dosaggio nelle settimane successive Oppure Vancomicina 40 mg/kg/die in 4 dosi per 10 gg poi Rifaximina* per os 30 mg/kg/die in 3 dosi per 20 gg Oppure Fidaxomicina per os 32 mg/kg/die in 2 dosi per 10 gg (OSP)	
*L'uso dei farmaci asteriscati è da valutarsi sulla base di protocolli locali nell'ambito dei programmi di Antimicrobial Stewardship e, comunque, preferibilmente su indicazione degli infettivologi o, nelle realtà in cui essi non siano presenti, di altri clinici esperti di terapia antimicrobica e nelle modalità previste dalla Legge 94/98 e Legge 244/2007 (art. 2, comma 348).		

6.12. NEUTROPENIA FEBBRILE

INQUADRAMENTO

Le neutropenie febbrili sono infezioni sistemiche ad elevata mortalità. L'approccio varia a seconda del rischio di morte associato, della patologia di base, della presenza di *device* e di eventuali precedenti colonizzazioni.

In età pediatrica le patologie onco-ematologiche ed i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche sono a più elevato rischio di infezioni batteriche in seguito alle terapie immunosoppressive che rientrano in schemi terapeutici anti-neoplastici o di induzione al trapianto.

Il rischio infettivo dipende da diversi fattori:

- patologia di base (es. rischio più elevato in AML rispetto a ALL);
- fase della terapia antineoplastica (incidenza più elevata in fase di induzione rispetto al mantenimento).

Non è raccomandata la profilassi antibiotica di routine per bambini con linfoma, leucemia acuta, recidiva di leucemia o pazienti con neutropenia durante la fase di pre-engraftment del trapianto di cellule staminali.

In caso di comparsa di neutropenia febbrile in pazienti onco-ematologici, è indicata una terapia antibiotica empirica seguita da de-escalation dell'antibiotico sulla base della presentazione clinica iniziale. La terapia antibiotica empirica deve essere ad ampio spettro e basata sui dati epidemiologici del singolo centro.

Nel paziente clinicamente stabile ed a basso rischio di resistenze, è indicata una monoterapia con una combinazione di beta-lattamico con inibitore delle beta-lattamasi con attività anti-pseudomonas. I pazienti sono considerati a basso rischio se:

- non colonizzati;
- senza precedenti infezioni da batteri multi-resistenti;
- seguiti in ospedali con basso tasso di infezioni nosocomiali da batteri multi resistenti.

In questi pazienti i carbapenemi non sono raccomandati per il rischio di effetti collaterali e sviluppo di resistenze. Possono trovare spazio nella terapia empirica di forme più gravi con segni di sepsi o shock o in caso di terapia eziologica.

In caso di mancato miglioramento clinico dopo 4-5 giorni dall'inizio della terapia antibiotica empirica, valutare l'aggiunta di un antimicotico.

La terapia empirica deve essere rapidamente interrotta o ottimizzata in caso di isolamento di un microrganismo e disponibilità dell'antibiogramma.

SCHEMI TERAPEUTICI CONSIGLIATI

NEUTROPENIA FEBBRILE	SCHEMA TERAPEUTICO	COMMENTI
Clinicamente stabile, basso rischio di resistenze batteriche	Piperacillina-Tazobactam 80/10 mg/kg/die ev per 3-4 dosi <i>Oppure</i> Cefepime 150 mg/kg/die ev in 3 dosi	In caso di emocolture negative e mancata identificazione del patogeno, considerare dopo 72-96 h una delle seguenti strategie di de-escalation: • switch a terapia per os; • interruzione della terapia antibiotica in pazienti selezionati. Utile monitoraggio procalcitonina per monitoraggio e interruzione della terapia empirica.
Segni di sepsi o shock settico, indipendentemente dal rischio di resistenze batteriche	Meropenem 60 mg/kg/die ev in 3 dosi +/- Ceftazidime 150 mg/kg/die ev in 3 dosi <i>Oppure</i> Amikacina 15 mg/kg/die in 1-3 dosi +/- Vancomicina 40-45 mg/kg/die in 4 dosi <i>Oppure</i> Teicoplanina 10 mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi, seguite da 6 mg/kg/die in singola dose	In caso di identificazione del patogeno, ottimizzare la terapia sulla base dell'antibiogramma. In caso di mancata identificazione del patogeno, non modificare la terapia empirica se questa ha favorito miglioramento delle condizioni cliniche.
Clinicamente stabile, con colonizzazione o precedente infezione da batteri G- antibiotico resistenti, o paziente di centro con elevato tasso di resistenze batteriche	Terapia empirica sulla base del precedente antibiogramma	In caso di identificazione del patogeno, ottimizzare la terapia sulla base dell'antibiogramma. In caso di mancata identificazione del patogeno, considerare dopo 72-96 h una delle seguenti strategie di de-escalation: • switch a terapia a spettro più ristretto se inizialmente trattato con

		carbapenemici; • interruzione della terapia con aminoglicosidi, fluorochinoloni, colistina, o terapia antibiotica mirata a patogeni G+ resistenti se presenti in associazione.
--	--	---

7. Linee di indirizzo per la Gestione degli Esami colturali del torrente circolatorio

La conoscenza della sepsi passa attraverso l'attuazione di un percorso diagnostico integrato tra nuove e vecchie tecnologie che possa contenerne o ridurre gli effetti dannosi. In questo percorso, un ruolo fondamentale è svolto dal microbiologo clinico che, ad oggi, dispone di strumenti diagnostici in grado di eseguire una diagnosi eziologica nel minor tempo possibile con una conseguente ricaduta positiva sull'outcome clinico del paziente. Gli esami microbiologici sono essenziali per una corretta diagnosi della sepsi. Le colture appropriate (sangue, urine, espettorato, feci, materiale da raccolte, drenaggi, dispositivi, antigeni urinari precoci, altro) devono essere raccolte prima dell'inizio della terapia antibiotica. L'esecuzione degli esami colturali non deve però comportare un ritardo eccessivo (>45 min) nell'inizio della terapia antibiotica. Le modalità di raccolta, conservazione, invio ("fase preanalitica") e di lavorazione dei campioni sono essenziali per garantire risultati attendibili e utili. A tal fine, devono essere previste specifiche procedure operative per l'effettuazione degli esami colturali, comprese le modalità di raccolta, conservazione, invio dei campioni da parte dei reparti di accettazione, così come per l'elaborazione e comunicazione del risultato e dei valori critici da parte del laboratorio.

Scopo del documento

Questo documento delinea delle procedure basate su evidenze scientifiche per la diagnosi microbiologica di infezioni del torrente circolatorio sostenute da batteri (esclusi i micobatteri) e da funghi.

Ad oggi l'emocoltura rappresenta il *gold standard* nell'approccio diagnostico per sepsi e batteriemie e corrobora l'inquadramento di affezioni quali endocarditi, infezioni correlate ad uso di cateteri, potenziali cause di febbre d'origine sconosciuta, artriti settiche, severe infezioni del tessuto cutaneo, molle ed affezioni infettive addominali. L'emocoltura ha, quindi, un valore cruciale nell'inquadramento diagnostico, nell'impostazione terapeutica e nella prognosi del paziente.

Quando eseguire le emocolture?

La maggior parte delle linee guida indicano che i campioni di sangue devono essere raccolti in assenza di antimicrobici, al momento o intorno al momento del picco febbrile, con un intervallo di 30-60 minuti tra i prelievi. Tuttavia, diversi studi che hanno valutato la relazione tra i tempi di raccolta delle emocolture e la temperatura corporea al momento del campionamento in pazienti con infezioni del torrente circolatorio, non sono stati in grado di identificare alcun momento ottimale per la raccolta delle emocolture (Riedel *et al.*, 2008). Infatti, la probabilità di documentare emocolture positive non è statisticamente significativa quando il sangue viene prelevato durante i picchi di temperatura. Rendimenti simili sono ottenuti anche in un periodo di 24 ore prima e dopo il picco febbrile (Li *et al.*, 1994). Per questo motivo, è decisamente più importante assicurarsi che venga analizzato un volume adeguato di sangue e che i prelievi siano effettuati in maniera corretta piuttosto che stabilire il corretto *timing* di esecuzione delle emocolture (Jaimes *et al.*, 2004).

Quante emocolture?

Il prelievo di un volume di sangue adeguato è il parametro più importante per la resa delle emocolture. Le linee guida attuali suggeriscono una raccolta di 2 o 3 set di emocolture, ogni set è

costituito da un matraccio per la ricerca di aerobi ed un secondo matraccio per la ricerca di anaerobi. La quantità di sangue analizzato corrisponde pertanto a circa 40-60 ml (la raccolta di una corretta quantità di sangue è operatore-dipendente).

L'utilizzo di almeno 3 set per emocoltura è auspicabile in quanto:

- la sensibilità dell'esame e la probabilità di isolare il patogeno responsabile di un eventuale quadro settico aumenta considerevolmente: 65-80% con singolo set, 80-88% con due set, 96-99% con tre set (Riedel *et al.*, 2008).
- permette una più chiara interpretazione in caso di risultati dubbi e di dirimere la diagnosi consentendo anche di discriminare tra potenziali contaminanti e veri patogeni.

In caso di necessità particolari in cui si ha poco tempo prima di agire (shock settico in pronto soccorso) alcuni lavori suggeriscono la **"Single Sampling Strategy"**, ovvero, raccogliere con un solo prelievo, un volume di sangue tale da inoculare 4 o 6 matracci (Jonsson *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1994; Riedel *et al.*, 2008).

Anche nell'endocardite, le linee guida raccomandano di prelevare 3 set di emocolture a distanza di 30 minuti e suggeriscono, una volta identificato il microrganismo patogeno, di praticare una emocoltura di follow up dopo 48-72 h per verificarne l'efficacia del trattamento (2015 European Society of Cardiology ESC Guidelines for the management of infective endocarditis).

Trascorse le prime 24h se i primi 2-3 set risultano ancora negativi, è consigliato ripetere la campionatura.

Il prelievo da **CVC (catetere venoso centrale)** si effettua solo nel caso di sospetto di infezione del catetere e dopo aver disinfettato il raccordo con soluzione alcolica, ricordandosi di non scartare la prima quantità di sangue prelevato perché è quella con la più alta concentrazione di microbi. Nel caso di sospetto di infezione da CVC bisogna eseguire contemporaneamente un prelievo da vena periferica. L'interpretazione dei risultati si basa valutando i tempi di positivizzazione delle emocolture: l'infezione è da catetere se l'emocoltura da CVC si positivizza almeno 2 ore prima del prelievo periferico.

Attenzioni e precauzioni da seguire nel prelievo

Il personale addetto al prelievo deve eseguire la raccolta del campione con la massima attenzione possibile in modo da contenere e ridurre eventuali possibili contaminazioni. Il tasso di contaminazioni "non evitabili" è di circa il 3% (Baron *et al.*, 2013).

Allo scopo di produrre campioni quanto più possibile idonei è bene considerare che:

- Il tappo dei flaconi non parte da una condizione di sterilità e necessita di essere disinfettato prima di essere adoperato.
- È necessario disinfettare la cute prima della raccolta ematica seguendo un protocollo di antisepsi con
clorexidina al 2% in soluzione alcolica per un tempo di almeno 30'' o, alternativamente, adoperare la tintura di iodio per un tempo di 30'' (altri disinfettanti che richiedano tempi di efficacia superiori non sono raccomandati)

Nota: La clorexidina non è impiegabile in bambini di età inferiore ai 2 mesi e sebbene esistano studi in letteratura che ne supportino l'utilizzo ad una concentrazione dello 0.5%, allo stato attuale si tratta di dati ancora preliminari; in questo caso è preferibile ricorrere all'uso di iodio-povidone come antisettico che dovrà tuttavia essere lasciato in sito per un tempo non inferiore ai 2'.

Modalità di incubazione:

I flaconi vanno incubati a 35°C per 5 giorni nei sistemi automatici, con possibilità di estensione temporale in caso di ricerca di microrganismi a lento sviluppo, e 7 giorni nei metodi manuali. Il 95-97% dei microrganismi cresce entro tre-quattro giorni d'incubazione.

Per il sospetto di brucellosi occorre prolungare l'incubazione a 21 giorni o scegliere un metodo di coltura alternativo, ad esempio, il metodo di lisi e centrifugazione (CLSI document M47-A; Cumitech 1C, 2006).

I flaconi per emocoltura non devono mai essere refrigerati a 4°C.

Per ogni flacone positivo si provvede a:

1. **Eseguire una colorazione di Gram** e, nel caso essa risultasse negativa eseguire la colorazione con arancio di Acridina o adoperando come colorante di contrasto la carbolfucsina; alternativamente è anche possibile evidenziare i batteri che hanno perso le affinità tintoriali attraverso il blu di metilene.
2. **Comunicare il risultato preliminare** al medico curante segnalando contemporaneamente il tempo di positivizzazione.
3. **Riportare nel referto preliminare** i caratteri morfologico-tintoriali dei microrganismi che consentano di fare una cernita efficace tra le potenziali terapie empiriche in attesa di referto definitivo.

Sub-coltura delle Emocolture Positive

Tutte le emocolture positive al sistema di lettura automatico devono essere sottoposte a sub-coltura su un set appropriato di terreni di coltura che possa permettere la crescita anche di microrganismi esigenti. È consigliato anche l'utilizzo di terreni cromogeni-selettivi che possano fin da subito orientare nell'identificazione microbica e dare una predizione del fenotipo di resistenza (ad esempio: terreno selettivo per i ceppi ESBL+, terreno selettivo per i ceppi resistenti ai carbapenemi, terreni selettivi per i ceppi meticillino resistenti).

Identificazione ed antibiogrammi definitivi

Sulle colonie isolate deve sempre essere effettuata l'identificazione a livello di specie e l'antibiogramma definitivo con misura della MIC. Tradizionalmente la diagnostica delle infezioni batteriche e fungine ha tempi di risposta piuttosto lunghi (da 48-72 ore, talvolta maggiori). Tempi simili non consentono, nel caso di infezioni gravi, di attendere il risultato degli esami di laboratorio prima dell'inizio della terapia antibiotica/fungina. Tuttavia, negli ultimi anni la diagnostica microbiologica si è arricchita di nuove tecnologie in grado di fornire al clinico risposte preliminari in tempi più rapidi.

Di seguito riportiamo la descrizione di alcune di queste tecnologie che, seppur costose, possono essere usate per i pazienti critici allo scopo di indirizzare fin dalle prime ore della sepsi la terapia antibiotica adeguata:

1. Spettrometria di massa

Il MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight) è un tipo di spettrometria adattata per l'identificazione rapida di batteri e miceti. Rispetto alle canoniche identificazioni biochimiche (che richiedono mediamente 8-16 ore per una determinazione) richiede solo pochi minuti per identificare la specie batterica o fungina. Solitamente l'identificazione con il Maldi-Tof viene effettuata su microrganismi già isolati in coltura (terreno solido) ma può essere utilizzata anche direttamente sull'emocoltura appena positiva (terreno

liquido) nel caso in cui si tratti di un'infezione monomicrobica. In questo caso è possibile avere l'identificazione batterica del patogeno responsabile dell'infezione entro un'ora dalla positivizzazione dell'emocoltura e senza dover aspettare la crescita della subcoltura. L'applicazione del MALDI-TOF sulle emocolture appena positive richiede tuttavia una procedura abbastanza indaginosa che non sempre è implementabile nella routine di laboratorio. Un'alternativa più praticabile dal punto di vista organizzativo è quella di effettuare una subcoltura rapida a partire dall'emocoltura positiva (macroinoculo su un terreno di arricchimento solido) e di eseguire il MALDI-TOF su questa subcoltura dopo qualche ora. Adottando questo flusso di lavoro è possibile, una volta ottenuta una buona identificazione batterica (indice di infezione monomicrobica) allestire anche l'antibiogramma sulla patina batterica guadagnando così anche un giorno sulla refertazione dell'antibiogramma. Si passa così da una identificazione ed un antibiogramma refertati 2 giorni dopo la positività dell'emocoltura ad una identificazione data dopo 4-5 ore e un antibiogramma definitivo refertato dopo un solo giorno.

Vantaggi: possibilità di identificare tutti i patogeni senza costi aggiuntivi

Limiti: impossibilità di identificare correttamente i patogeni in campioni polimicrobici.

2. Le tecnologie diagnostiche molecolari

Recentemente si sono affermate con successo tecnologie, ormai quasi del tutto automatizzate, che si basano sull'estrazione degli acidi nucleici e sull'amplificazione di target genetici microbici per la diagnostica rapida dei principali patogeni delle sepsi e di alcuni dei principali determinanti di antibiotico resistenza a partire da emocoltura positiva o anche direttamente da campione clinico. Le ricerche del patogeno da emocoltura positiva sono facilitate dall'arricchimento che avviene nell'emocoltura mentre la possibilità di rilevare la presenza di patogeni direttamente nel sangue periferico è tecnicamente più complessa a causa della minore quantità di target presente e della maggiore quantità di sostanze che possono interferire all'identificazione dei patogeni. Peraltro, i tempi di risposta medi di questi test sono dell'ordine delle 6-7 ore e quindi non sufficientemente brevi.

Le soluzioni offerte invece dai test molecolari praticati sulle emocolture positive permettono in solo 1-2 ore di identificare la maggior parte dei patogeni causa di sepsi e la rilevazione di determinanti di resistenza.

Vantaggi: facilità di esecuzione, applicazione sulle colture polimicrobiche, capacità di rilevare geni di resistenza

Limiti: costi non trascurabili e impossibilità di identificare specie batteriche non comprese nei target del pannello.

3. Time-Lapse Microscopy

La tecnologia TIME-LAPSE MICROSCOPY si basa sull'osservazione microscopica delle singole cellule batteriche, presenti nel campione, immobilizzate e separate in una matrice. L'osservazione microscopica in associazione a metodiche di ibridazione in situ permette di identificare un certo numero di specie batteriche.

Questa tecnologia, attualmente validata per le emocolture positive, consente in 2 ore di avere un'identificazione batterica (le sonde di ibridazione identificano le principali specie batteriche causa di batteriemie) e di ottenere in circa 6 ore un antibiogramma. Tale tecnologia è validata anche quando l'infezione è causata da 2 germi.

Vantaggi: possibilità di ottenere in poche ore sia l'identificazione batterica che un antibiogramma fenotipico

Limiti: costi non trascurabili e impossibilità di identificare specie batteriche non comprese nei target del pannello.

Referto ed interpretazione dei risultati

La refertazione dei risultati dell'emocoltura, positiva o negativa, ha un impatto fondamentale nella cura del paziente ed un limite ancora attuale è costituito dalla difficoltà nel produrre in tempi utili per il clinico una risposta definitiva che consenta un approccio terapeutico mirato.

In questo scenario diviene utile ed auspicabile una sempre più stretta collaborazione tra microbiologi e clinici che permetta la comunicazione in tempi relativamente rapidi di risultati, anche parziali, consentendo di impostare una terapia efficace e quanto più possibile mirata per il paziente.

Addendum

A titolo esemplificativo, sebbene il documento tratti di terapia empirica, al fine di ottimizzare i percorsi terapeutici si riporta in Tabella 1 i cut-off relativi agli isolamenti anche in altri campioni biologici che possono essere praticati nel percorso diagnostico delle patologie per le quali sono state trattate le terapie empiriche.

Tabella 1 Analisi microbiologica di una coltura di diversi campioni.

Tipo di campione	Valore di taglio	Ulteriori parametri che dovrebbero essere studiati
<i>Campioni respiratori</i>		
Lavaggio broncoalveolare	$\geq 10^4$ UFC/mL	$\geq 5\%$ cellule con batteri intracellulari
Spazzola per campioni protetta	$\geq 10^3$ UFC/mL	
Aspirato endotracheale	$\geq 10^6$ UFC/mL	$< 1\%$ delle cellule epiteliali
<i>Campione di urina</i>		
Urine da catetere vescicale	≥ 100 CFU/mL	
Catetere permanente	≥ 1000 CFU/mL	Leucociti nelle urine

8. BIBLIOGRAFIA

SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PER LE INFEZIONI NEGLI ADULTI

1. Infezioni intra-addominali

1. Perrone G, Sartelli M, Mario G, et al. Management of intra-abdominal-infections: 2017 World Society of Emergency Surgery guidelines summary focused on remote areas and low-income nations. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct; 99:140-148.
2. Shi X, Fu J, Li X, Lv Q, Wan X, Xu Q. Cost-effectiveness of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem as first-line empiric therapy for the treatment of complicated intra-abdominal infections: A study based on the in-vitro surveillance data in China. *J Infect Public Health.* 2023 Mar;16(3):361-367. doi: 10.1016/j.jiph.2023.01.008.
3. Kanj SS, Bassetti M, Kiratisin P, Rodrigues C, Villegas MV, Yu Y, van Duin D. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2022 Sep;60(3):106633. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106633.
4. Kongnakorn T, Eckmann C, Bassetti M, Tichy E, Di Virgilio R, Baillon-Plot N, Charbonneau C. Cost-effectiveness analysis comparing ceftazidime/avibactam (CAZ-AVI) as empirical treatment comparing to ceftolozane/tazobactam and to meropenem for complicated intra-abdominal infection (cIAI). *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Dec 21; 8:204.
5. Rebelo A, Schlicht L, Kleeff J, Michalski CW, Heckler M. Carbapenem Antibiotics Versus Other Antibiotics for Complicated Intra-abdominal Infections: a Systematic Review and Patient-Level Meta-analysis of Randomized Controlled Trials (PROSPERO CRD42018108854). *J Gastrointest Surg.* 2023 Mar 22.
6. Quickert S, Würstle S, Reuken PA, Hagel S, Schneider J, Schmid RM, Neugebauer S, Stallmach A, Bruns T. Real-World Effectiveness of Piperacillin/Tazobactam with and without Linezolid for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Dig Dis.* 2022;40(6):777-786.
7. Wu X, Wu J, Wang P, Fang X, Yu Y, Tang J et al. Diagnosis and Management of Intraabdominal Infection: Guidelines by the Chinese Society of Surgical Infection and Intensive Care and the Chinese College of Gastrointestinal Fistula Surgeons. *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 23 ;71(Suppl4) : S337-S362.
8. Hecker, A., Reichert, M., Reuß, C.J. *et al.* Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbecks Arch Surg* 404, 257–271 (2019).
9. Jaber S, Garnier M. Guidelines for the management of patients with severe acute pancreatitis, 2021. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022 Jun;41(3):101060.

2. Infezioni delle vie urinarie

1. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, Schubert S, Pilatz A, Veeratterapillay R, Wagenlehner F. Guidelines Associates: Devlies W, Horváth J, Mantica G, Mezei T., Pradere B. Guidelines Office: Smith EJ. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2022.

2. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923128.

3. Sepsì nel paziente non neutropenico e shock settico

1. Lai CC, Sheng WH, Wang JT, Cheng A, Chuang YC, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsì in hospitalized adult patients. BMC Infect Dis. 2013 Feb 4; 13:66. doi: 10.1186/1471-2334-13-66. PMID: 23379510; PMCID: PMC3571896.

2. Samura M, Takada K, Hirose N, Kurata T, Nagumo F, Uchida M, Inoue J, Tanikawa K, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K, Ueda T, Fujimura S, Mikamo H, Takesue Y, Mitsutake K. Comparison of the efficacy and safety of standard- and high-dose daptomycin: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2023 Apr;89(4):1291-1303. doi: 10.1111/bcp.15671. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36693240.

4. Endocarditi infettive

1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2015; 132:1435-86. 10.1161/CIR.0000000000000296.

2. Cimmino G, Bottino R, Formisano T, Orlandi M, Molinari D, Sperlongano S, Castaldo P, D'Elia S, Carbone A, Palladino A, Forte L, Coppolino F, Torella M, Coppola N. Current Views on Infective Endocarditis: Changing Epidemiology, Improving Diagnostic Tools and Centering the Patient for Up-to-Date Management. Life (Basel). 2023 Jan 30;13(2):377. doi: 10.3390/life13020377.

3. Pujol M, Miró JM, Shaw E, Aguado JM, San-Juan R, Puig-Asensio M, Pigrau C, Calbo E, Montejó M, Rodríguez-Álvarez R, García-Pais MJ, Pintado V, Escudero-Sánchez R, Lopez-Contreras J, Morata L, Montero M, Andrés M, Pasquau J, Arenas MD, Padilla B, Murillas J, Jover-Sáenz A, López-Cortés LE, García-Pardo G, Gasch O, Videla S, Hereu P, Tebé C, Pallarès N, Sanllorente M, Domínguez MÁ, Càmarà J, Ferrer A, Padullés A, Cuervo G, Carratalà J; MRSA Bacteremia (BACSARM) Trial Investigators. Daptomycin Plus Fosfomycin Versus Daptomycin Alone for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):1517-1525. doi: 10.1093/cid/ciaa1081. PMID: 32725216; PMCID: PMC8096235.

4. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF. Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infection with or without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics (Basel). 2021 Aug 21;10(8):1014. doi: 10.3390/antibiotics10081014. PMID: 34439067; PMCID: PMC8389004.

5. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. J Antimicrob Chemother. 2007 Jul;60(1):7-19. doi: 10.1093/jac/dkm137. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17550889.

6. Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista CE. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 14;5(5):CD009880. doi: 10.1002/14651858.CD009880.pub3. PMID: 32407558; PMCID: PMC7527143.
7. Ryder JH, Tong SYC, Gallagher JC, McDonald EG, Thevarajan I, Lee TC, Cortés-Penfield NW. Deconstructing the Dogma: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Adjunctive Gentamicin and Rifampin in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct 31;9(11):ofac583. doi:10.1093/ofid/ofac583.

5. Neutropenia febbrile

1. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016 doi: 10.1093/annonc/mdw325.
2. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2019 Jan;15(1):19–24. doi: 10.1200/JOP.18.00269. PMID: 30629902.
3. Sipahi, O.R., Kahraman, H., Erdem, H.A. et al. Daptomycin vs. glycopeptides in the treatment of febrile neutropenia: results of the Izmir matched cohort study. *Infection* 47, 259–266 (2019).
4. Marchesi F, Toma L, Di Domenico EG, Cavallo I, Spadea A, Prignano G, Pimpinelli F, Papa E, Terrenato I, Ensoli F, Mengarelli A. Ceftolozane-Tazobactam for Febrile Neutropenia Treatment in Hematologic Malignancy Patients Colonized by Multi-Resistant Enterobacteriaceae: Preliminary Results from a Prospective Cohort Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Sep 1;12(1): e2020065. doi: 10.4084/MJHID.2020.065. PMID: 32952976; PMCID: PMC7485474.
5. Chaftari AM, Hachem R, Malek AE, Mulanovich VE, Szvalb AD, Jiang Y, Yuan Y, Ali S, Deebe R, Chaftari P, Raad I. A Prospective Randomized Study Comparing Ceftolozane/Tazobactam to Standard of Care in the Management of Neutropenia and Fever in Patients With Hematological Malignancies. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Feb 14;9(6): ofac079. doi: 10.1093/ofid/ofac079. PMID: 35663286; PMCID: PMC9154317.

6. Infezioni acute delle vie aeree superiori

Faringotonsillite

1. Harberger S, Graber M. Bacterial Pharyngitis. [Updated 2022 Jul 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559007/>
2. Jensen A, Hansen TM, Bank S, Kristensen LH, Prag J. *Fusobacterium necrophorum* tonsillitis: an important cause of tonsillitis in adolescents and young adults. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):266.e1-3. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.020. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25658551.
3. PHARYNGITIS: Management Considerations CPS'21, NICE'18, BMJ'17, IDSA'12. www.RxFiles.ca.

Rinosinusite

1. Anthony W. Chow, Michael S. Benninger, Itzhak Brook, Jan L. Brozek, Ellie J. C. Goldstein, Lauri A. Hicks, George A. Pankey, Mitchel Seleznick, Gregory Volturo, Ellen R. Wald, Thomas M. File, Jr, IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 54, Issue 8, 15 April 2012, Pages e72–e112, <https://doi.org/10.1093/cid/cis370>.
2. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jan;134(1):10-7. doi: 10.1016/j.otohns.2005.11.026. PMID: 16399173.
3. Gupta s. et al. Acute Rhinosinusitis Empiric Therapy. Medscape. Updated: 6 March 2023.
4. Granizo JJ, Giménez MJ, Barberán J, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L. Efficacy of cefditoren in the treatment of upper respiratory tract infections: a pooled analysis of six clinical trials. *Rev Esp Quimioter*. 2008 Mar;21(1):14-21. PMID: 18443928.

Otite Media

1. Natal BL et al. Acute Otitis Media Empiric Therapy. Medscape. Updated: 24 Jan 2019.

7. Polmoniti nosocomiali

1. Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Oct;35 Suppl 3(Suppl 3):25-29. doi: 10.37201/req/s03.06.2022. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36285853; PMCID: PMC9717466.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5): e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. Epub 2016 Jul 14. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 May 1;64(9):1298. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1435. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):2161. PMID: 27418577; PMCID: PMC4981759.
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, Kollef M, Li Bassi G, Luna CM, Martin-Loeches I, Paiva JA, Read RC, Rigau D, Timsit JF, Welte T, Wunderink R. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep 10;50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017. PMID: 28890434.

8. Polmoniti comunitarie

1. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7): e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST. PMID: 31573350; PMCID: PMC6812437.

9. Meningite ed ascessi cerebrali

1. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22 Suppl 3: S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
2. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017 Mar 15;64(6): e34-e65. doi: 10.1093/cid/ciw861. PMID: 28203777; PMCID: PMC5848239.
3. van Ettekovén CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Sep;23(9):601-606. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.019. Epub 2017 May 3. PMID: 28478238.
4. Tan YC, Gill AK, Kim KS. Treatment strategies for central nervous system infections: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Feb;16(2):187-203. doi: 10.1517/14656566.2015.973851. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25328149.
5. Kessler AT, Kourtis AP. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Infection.* 2007 Jun;35(4):271-4. doi: 10.1007/s15010-007-6211-z. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17646913.
6. Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías ME, Rodríguez-Guardado A, Díaz-Pollán B, Cabellos C, García-Lechuz JM, Lora-Tamayo J, Domingo P, Muñoz E, Domingo D, González-Romo F, Lepe-Jiménez JA, Rodríguez-Lucas C, Valencia E, Pelegrín I, Chaves F, Pomar V, Ramos A, Alarcón T, Pérez-Cecilia E. Linezolid for therapy of *Staphylococcus aureus* meningitis: a cohort study of 26 patients. *Infect Dis (Lond).* 2020 Nov;52(11):808-815. doi: 10.1080/23744235.2020.1789212. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32648796.
7. Ramírez P, Sahuquillo JM, Cortés C, Kot P, Bonastre JM. Linezolid as rescue therapy for pneumococcal meningitis. *Intensive Care Med.* 2007 May;33(5):924-925. doi: 10.1007/s00134-007-0557-7. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17431583.
8. Sipahi OR, Bardak-Ozdemir S, Turhan T, Arda B, Ruksen M, Pullukcu H, Aydemir S, Dalbasti T, Yurtseven T, Sipahi H, Zileli M, Ulusoy S. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2013 Aug;14(4):357-62. doi: 10.1089/sur.2012.091. Epub 2013 May 14. PMID: 23672240.
9. Sipahi OR, Bardak S, Turhan T, Arda B, Pullukcu H, Ruksen M, Aydemir S, Dalbasti T, Yurtseven T, Zileli M, Ulusoy S. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases. *Scand J Infect Dis.* 2011 Oct;43(10):757-64. doi: 10.3109/00365548.2011.585177. Epub 2011 Jun 15. PMID: 21671825.
10. Gatti M, Viaggi B, Rossolini GM, Pea F, Viale P. Targeted Therapy of Severe Infections Caused by *Staphylococcus aureus* in Critically Ill Adult Patients: A Multidisciplinary Proposal of Therapeutic Algorithms Based on Real-World Evidence. *Microorganisms.* 2023; 11(2):394. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020394>.

11. Hasbun R. Update and advances in community acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2019 Jun;32(3):233-238. doi: 10.1097/QCO.0000000000000543. PMID: 31021955.
12. Lupia T, Pallotto C, Corcione S, Boglione L, De Rosa FG. Ceftobiprole Perspective: Current and Potential Future Indications. *Antibiotics.* 2021; 10(2):170.
13. Hussein K, Bitterman R, Shofty B, Paul M, Neuberger A. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Sep;23(9):621-628. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.013. Epub 2017 May 18. PMID: 28529027.
14. Balouch MA, Bajwa RJ, Hassoun A. Successful use of ceftaroline for the treatment of MRSA meningitis secondary to an infectious complication of lumbar spine surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Feb;70(2):624-5. doi: 10.1093/jac/dku392. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25274007.
15. Siegrist EA, Sassine J. 2309. Ceftaroline for Central Nervous System and Ocular Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Dec 15;9(Suppl 2): ofac492.141. doi: 10.1093/ofid/ofac492.141. PMID: PMC9752239.

10. Malattia da Clostridium Difficile

1. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijsaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ; Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Dec;27 Suppl 2: S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34678515.
2. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile Infections. *Am J Gastroenterol.* 2021 Jun 1;116(6):1124-1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2022 Feb 1;117(2):358. PMID: 34003176.
3. Johnson S, Laverne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 7;73(5): e1029-e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549. PMID: 34164674.

11. Infezioni di cute e tessuti molli

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 15;59(2): e10-52. doi: 10.1093/cid/ciu444. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2015 May 1;60(9):1448. Dosage error in article text. PMID: 24973422.

12. Infezioni tessuto osseo

1. Esposito S, Leone S, Bassetti M, Borrè S, Leoncini F, Meani E, Venditti M, Mazzotta F; Bone Joint Infections Committee for the Italian Society of Infectious Tropical Diseases (SIMIT). Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection*. 2009 Dec;37(6):478-96. doi: 10.1007/s15010-009-8269-2. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19904492.
2. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3): e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146. Epub 2011 Jan 4. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 1;53(3):319. PMID: 21208910.
3. Euba G, Murillo O, Fernández-Sabé N, Mascaró J, Cabo J, Pérez A, Tubau F, Verdaguer R, Gudiol F, Ariza J. Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jun;53(6):2672-6. doi: 10.1128/AAC.01504-08. Epub 2009 Mar 23. PMID: 19307354; PMCID: PMC2687214.
4. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, Yazdanpanah Y, Senneville E. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15(12):1163-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02761. Epub 2009 May 4. PMID: 19438638.
5. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Feb 1;54(3):393-407. doi: 10.1093/cid/cir842. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22157324; PMCID: PMC3491855.
6. Seng P, Amrane S, Million M, Stein A. Old antimicrobials and Gram-positive cocci through the example of infective endocarditis and bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 May;49(5):558-564. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.004. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28365430.
7. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis*. 2019 Apr; 81:128-136. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.005. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30772469.
8. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, Lipsky BA, Hughes HC, Bose D, Kümin M, Scarborough C, Matthews PC, Brent AJ, Lomas J, Gundle R, Rogers M, Taylor A, Angus B, Byren I, Berendt AR, Warren S, Fitzgerald FE, Mack DJF, Hopkins S, Folb J, Reynolds HE, Moore E, Marshall J, Jenkins N, Moran CE, Woodhouse AF, Stafford S, Seaton RA, Vallance C, Hemsley CJ, Bisnauthsing K, Sandoe JAT, Aggarwal I, Ellis SC, Bunn DJ, Sutherland RK, Barlow G, Cooper C, Geue C, McMeekin N, Briggs AH, Sendi P, Khatamzas E, Wangrangsimakul T, Wong THN, Barrett LK, Alvand A, Old CF, Bostock J, Paul J, Cooke G, Thwaites GE, Bejon P, Scarborough M; OVIVA Trial Collaborators. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. 2019 Jan 31;380(5):425-436. doi: 10.1056/NEJMoa1710926. PMID: 30699315; PMCID: PMC6522347.
9. Jones TW, Jun AH, Michal JL, Olney WJ. High-Dose Daptomycin and Clinical Applications. *Ann Pharmacother*. 2021 Nov;55(11):1363-1378. doi: 10.1177/1060028021991943. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33535792; PMCID: PMC8573721.

10. Bloem A, Bax HI, Yusuf E, Verkaik NJ. New-Generation Antibiotics for Treatment of Gram-Positive Infections: A Review with Focus on Endocarditis and Osteomyelitis. *J Clin Med*. 2021 Apr 17;10(8):1743. doi: 10.3390/jcm10081743. PMID: 33920526; PMCID: PMC8074169.
11. Michigan Medicine- GUIDELINES FOR TREATMENT OF BONE AND JOINT INFECTIONS IN ADULTS.
12. Zhu H, Li X, Zheng X. A Descriptive Study of Open Fractures Contaminated by Seawater: Infection, Pathogens, and Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:2796054. doi: 10.1155/2017/2796054. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28303249; PMCID: PMC5337837.
13. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston PM 3rd, Petermann GW, Osmon DR, Infectious Diseases Society of America. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in *Clin Infect Dis*. 2015 Sep 15;61(6): e26-46. doi: 10.1093/cid/civ482. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26229122. Adults.
14. Tsegka KG, Voulgaris GL, Kyriakidou M, Kapaskelis A, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022 Jan;20(1):33-43. doi: 10.1080/14787210.2021.1932463. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34030567.
15. Elsisy JG, Liu JN, Wilton PJ, Nwachuku I, Gowd AK, Amin NH. Bacterial Septic Arthritis of the Adult Native Knee Joint: A Review. *JBJS Rev*. 2020 Jan;8(1): e0059. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00059. PMID: 31899698.

SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA PER LE INFEZIONI NEI PAZIENTI PEDIATRICI

1. OTITE MEDIA ACUTA

1. Chiappini E, Marchisio P. Gestione dell'otite media acuta in età pediatrica: aggiornamento delle linee guida della Società Italiana di Pediatria. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Dec;38(12S Suppl):S1-S2

2. RINOSINUSITE

1. Chiappini E, et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr. Respir. Rev.* (2014).
2. Esposito S, Principi N; Italian Society of Pediatrics; Italian Society of Pediatric Infectivology; Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology; Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases; Italian Society of Preventive and Social Pediatrics; Italian Society of Otorhinolaryngology; Italian Society of Chemotherapy; Italian Society of Microbiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children. *J Chemother*. 2008 Apr;20(2):147-57.
3. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):e72-e112. doi: 10.1093/cid/cir1043. Epub 2012 Mar 20

4. National Institute for Health and Care Excellence. Sinusitis (Acute): Antimicrobial Prescribing NICE Guideline [NG79]. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng79> (accessed on 20 March 2022).

3. FARINGOTONSILLITE

1. De Martino M, Mansi N, Principi N, Serra A, Camaioni A, Chiappini E, Esposito S, Felisati G, Landi M, Marchisio P. Linee Guida Italiane per la Gestione della Faringotonsillite in Età Pediatrica: Sintesi e Commento. *Pediatria Preventiva e Sociale*. ANNO VII - Numero 1 – 2012. ISSN 1970-8165

4. POLMONITE ACUTA COMUNITARIA

1. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT; Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531. Epub 2011 Aug 31.

2. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, Martin JM, Gerber JS, Newland JG, Howard L, Hofto ME, Staat MA, Oler RE, Tuyishimire B, Conrad TM, Lee MS, Ghazaryan V, Pettigrew MM, Fowler VG Jr, Chambers HF, Zaoutis TE, Evans S, Huskins WC; and The DMID 14-0079 Study Team. Short- vs Standard-Course Outpatient Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia in Children: The SCOUT-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2022 Mar 1;176(3):253-261. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5547.

5. POLMONITE CORRELATA ALL'ASSISTENZA (HAP)

1. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline. Published: 16 September 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139>

6. INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

1. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, La Scola C, Maringhini S, Marra G, Materassi M, Morello W, Nicolini G, Pennesi M, Pisanello L, Pugliese F, Scozzola F, Sica F, Toffolo A, Montini G; Italian Society of Pediatric Nephrology. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr*. 2020 Feb;109(2):236-247.

7. MENINGITE

1. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7.

2. Remaschi G, Nucci A, Tersigni C, Aricò M, Canessa C, Lippi F, Azzari C, Galli L. La gestione della meningite batterica *Infettivologia Pediatrica*. Gennaio-Marzo 2014 Vol. 44 N. 173 pp 45-52.

3. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267-84. doi: 10.1086/425368. Epub 2004 Oct 6.

8. OSTEOMIELE ACUTA

1. Krzysztofiak A, Chiappini E, Venturini E, Gargiullo L, Roversi M, Montagnani C, Bozzola E, Chiurchiu S, Vecchio D, Castagnola E, Tomà P, Rossolini GM, Toniolo RM, Esposito S, Cirillo M, Cardinale F, Novelli A, Beltrami G, Tagliabue C, Boero S, Deriu D, Bianchini S, Grandin A, Bosis S, Ciarcia M, Ciofi D, Tersigni C, Bortone B, Trippella G, Nicolini G, Lo Vecchio A, Giannattasio A, Musso P, Serrano E, Marchisio P, Donà D, Garazzino S, Pierantoni L, Mazzone T, Bernaschi P, Ferrari A, Gattinara GC, Galli L, Villani A. Italian consensus on the therapeutic management of uncomplicated acute hematogenous osteomyelitis in children. *Ital J Pediatr*. 2021 Aug 28;47(1):179. doi: 10.1186/s13052-021-01130-4.

2. Saavedra-Lozano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, Lorrot M, Mantadakis E, Peltola H, Rojo P, Zaoutis T, LeMair A. Bone and Joint Infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Aug;36(8):788-799.

3. Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, et al. Clinical Practice Guideline by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 Guideline on Diagnosis and Management of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Pediatrics, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Volume 10, Issue 8, August 2021, Pages 801–844.

4. Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, Lee ZL, Yang WE, Huang YC. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Nov;26(11):985-8

5. RAPPORTO 2019 SULL'ANTIBIOTICO RESISTENZA E SULL'USO DI ANTIBIOTICI RILEVATI NELLE STRUTTURE PUBBLICHE DEL SISTEMA SANITARIO DELLA CAMPANIA, U. Trama, G. Signoriello, F. D'Agostino, B. Sarnelli, Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR, Giunta Regionale della Regione Campania, ISBN: 978-88-31204-16-3 (online), I Edizione: Regione Campania, 2020.

6. The ECDC Surveillance Atlas of Infectious Disease

9. INFEZIONI DELLA CUTE E DEI TESSUTI MOLLI

1. Infezioni batteriche di cute e tessuti molli in età pediatrica: una consensus inter-societaria sulla terapia di impetigine, ascessi e cellulite. Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP), Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDERP), Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPSS), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), 2017.

2. Rosen T, Albareda N, Rosenberg N, Alonso FG, Roth S, Zsolt I, Hebert AA. Efficacy and Safety of Ozenoxacin Cream for Treatment of Adult and Pediatric Patients With Impetigo: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2018 Jul 1;154(7):806-813.
3. Davino G, D'Alvano T, Esposito S. The Use of Ozenoxacin in Pediatric Patients: Clinical Evidence, Efficacy and Safety. Frontiers in Pharmacology. Vol. 11, 2020.
4. RAPPORTO 2019 SULL'ANTIBIOTICO RESISTENZA E SULL'USO DI ANTIBIOTICI RILEVATI NELLE STRUTTURE PUBBLICHE DEL SISTEMA SANITARIO DELLA CAMPANIA, U. Trama, G. Signoriello, F. D'Agostino, B. Sarnelli, Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR, Giunta Regionale della Regione Campania, ISBN: 978-88-31204-16-3 (online), I Edizione: Regione Campania, 2020.
5. The ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases.

10. INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI

1. Joseph S. Solomkin, John E. Mazuski, John S. Bradley, Keith A Rodvold, Ellie J.C. Goldstein, Ellen J. Baron, Patrick J. O'Neill, Anthony W. Chow, E. Patchen Dellinger, Soumitra R. Eachempati, Sherwood Gorbach, Mary Hilfiker, Addison K. May, Avery B. Nathens, Robert G. Sawyer, John G. Bartlett, 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, Volume 50, Issue 2, 15 January 2010, Pages 133–164

11. INFEZIONE DA CLOSTRIDIODES DIFFICILE (EX CLOSTRIDIUM DIFFICILE)

1. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, Garey KW, Gould CV, Kelly C, Loo V, Shaklee Sammons J, Sandora TJ, Wilcox MH. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018 Mar 19;66(7):e1-e48.
2. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, Lazar S, Bosis S, Korczowski B, Petit A, Bradford D, Croos-Dabrera R, Incera E, Melis J, van Maanen R. Safety and Efficacy of Fidaxomicin and Vancomycin in Children and Adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile Infection: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-blind Clinical Trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis. 2020 Dec 17;71(10):2581-2588.

12. NEUTROPENIA FEBBRILE

1. Lehnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann RA, Garcia-Vidal C, Kanerva J, Lanternier F, Mesini A, Mikulska M, Pana D, Ritz N, Slavin M, Styczynski J, Warris A, Groll AH; 8th European Conference on Infections in Leukaemia. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6): e270-e280. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30725-7. Epub 2021 Mar 31.
2. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Gruppo di Lavoro "Insufficienze Midollari", RACCOMANDAZIONI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE SULLE APLASIE MIDOLLARI ACQUISITE IN ETA'

PEDIATRICA, A. Barone, A. Lucarelli, D. Onofrillo, F. Verzegnassi, S. Bonanomi, S. Cesaro, C. Cugno, F. Fioredda, A.P. Iori, S. Ladogana, A. Locasciulli, D. Longoni, M. Lanciotti, A. Macaluso, R. Mandaglio, N. Marra, B. Martire, M. Maruzzi, G. Menna, L. Notarangelo, G. Palazzi, M. Pillon, U. Ramenghi, G. Russo, J. Svahn, F. Timeus, F. Tucci, M. Zecca, P. Farruggia, C. Dufour, P. Saracco.

LINEE DI INDIRIZZO PER LA GESTIONE DEGLI ESAMI CULTURALI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO

1. Riedel, S., Bourbeau, P., Swartz, B., Brecher, S., Carroll, K. C., Stamper, P. D., et al. (2008). Timing of specimen collection for blood cultures from febrile patients with bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* 46, 1381–1385. doi: 10.1128/JCM.02033-07.
2. Li, J., Plorde, J. J., and Carlson, L. G. (1994). Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J. Clin. Microbiol.* 32, 2829–2831.
3. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, Upegui N, Machado F. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb 1;38(3):357-62. doi: 10.1086/380967. Epub 2004 Jan 13. PMID: 14727205.
4. Jonsson, B., Nyberg, A., and Henning, C. (1993). Theoretical aspects of detection of bacteraemia as a function of the volume of blood cultured. *APMIS* 101, 595–601.
5. European Society of Cardiology ESC Guidelines for the management of infective endocarditis (2015).
6. Baron, E. J., Miller, J.M., Weinstein, M. P., Richter, S. S., Gilligan, P. H., Thomson, R. B. Jr., et al. (2013). A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM) (a). *Clin. Infect. Dis.* 57, e22–e121. doi: 10.1093/cid/cit278.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved guideline. CLSI M47-A, 2007, Wayne PA.
8. Cumitech 1C Blood Cultures IV. February 15, 2006 by Ellen Jo Baron 1C IV.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility. Testing Rapid AST directly from blood culture bottles. April 12, 2022.