

PROTOCOLLO OPERATIVO
UTILIZZO DEGLI ANTIBIOTICI IN RIANIMAZIONE

FASI	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
REDAZIONE	Dr. Bruno Viaggi	Dirigente Medico		
APPROVAZIONE	Dr. Paolo Malacarne	Direttore U.O. Paolo Malacarne		

La presente procedura è stata elaborata a cura di:

- **Bruno Viaggi, dirigente medico U.O. Anestesia e Rianimazione PS AOUP**

▪ **revisionata a cura di:**

- Paolo Malacarne, direttore U.O. Anestesia e Rianimazione PS AOUP
- Francesco Menichetti, direttore U.O. Malattie Infettive AOUP
- Antonello Di Paolo, Divisione di Farmacologia e Chemioterapia Università degli Studi di Pisa

La Sez. Dip. Qualità e Accreditamento, in ottemperanza alla P.A. 01: “Gestione documentazione qualità”, ha provveduto ad effettuare:

- la verifica di conformità (requisiti attesi, codifica, congruità con la documentazione aziendale esistente);
- la convalida e l’emissione (responsabilità, approvazione, definizione lista di distribuzione);
- la distribuzione e la conservazione.

INDICE

1.	PREMESSA	pag.	4
2.	SCOPO E OBIETTIVI	pag.	4
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE	pag.	4
4.	RESPONSABILITÀ	pag.	4
5.	DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE	pag.	4
6.	MODALITÀ OPERATIVE	pag.	5
6.1	Paziente senza infezione in atto: Antibiotico profilassi	pag.	5
6.2	Paziente che entra con infezione in atto o sospetta con o senza terapia antibiotica in atto	pag.	7
6.3	Paziente che sviluppa infezione certa o sospetta in UTI	pag.	8
7.	Tentativo di interpretazione del fenotipo antibiotico tramite la lettura dell'antibiogramma	pag.	17
8.	MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ	pag.	18
9.	RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI	pag.	19
10	ALLEGATI	pag.	22
DOCUMENTI VARI: D.V.			
D.V.01/P.0.01	Diagnostica di laboratorio meningo-encefaliti AOUP		
D.V.02/P.0.01	Classificazione fratture esposte		
D.V.03/P.0.01	Classificazione degli interventi in base al grado di contaminazione batterica Probabilità di infezione della ferita per classe e indice di rischio		

1. PREMESSA

La problematica infettiva e l'utilizzo degli antibiotici in rianimazione rappresenta una delle problematiche più rilevanti e di più facile riscontro nel trattamento quotidiano dei nostri pazienti.

2. SCOPO E OBIETTIVI

Il presente protocollo operativo intende garantire la corretta gestione dell'uso degli antibiotici in rianimazione.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente protocollo operativo deve essere applicato dal personale medico ogniqualvolta vi è la necessità di gestire una profilassi o una terapia antibiotica, sia essa empirica o mirata.

4. RESPONSABILITÀ

Le responsabilità dell'applicazione di questo protocollo operativo è del medico

5. DEFINIZIONI E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
DVE	Drenaggio ventricolare esterno
ICP	Intra cranial pressure
PANE	Pancreatite acuta necrotico emorragica
RCT's	Randomized control trials
MDR	Multi drug resistant
MIC	Minimum inhibitory concentration
R	Resistente
S	Sensibile
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ESBL-producers	Extended spectrum beta lactamase producers
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
CVVH	Continuous venous-venous Hemofiltration
CVVHD	Continuous Venous-Venous Hemodialysis
CVVHDF	Continuous venous-venous hemodiafiltration
HPLC	High performance liquid chromatography
GNNF	Gram negativi non fermentanti
VRE	Enterococchi vancomicina resistenti
Vd	Volume di distribuzione
TDM	Therapeutic Drug monitoring

6. MODALITÀ OPERATIVE

Il seguente protocollo descrive 3 situazioni cliniche e si riferisce esclusivamente a **pazienti immunocompetenti**:

N.B.: paziente non immunocompetente o a rischio di immunodeficienza:

- paziente con neutropenia ($WBC \leq 500 / mmc$)
- trapiantato sottoposto a trattamento immunosoppressivo
- paziente con malattia autoimmune sottoposto a terapia immunosoppressiva
- paziente con tumore solido sottoposto a chemioterapia
- paziente sottoposto a trapianto di midollo
- paziente con deficit immunitario congenito
- paziente con AIDS
- paziente sottoposto a terapia steroidea cronica (metil prednisone o equivalente ≥ 10 mg./die per oltre 15 gg)

- 1. Paziente senza infezione in atto:** profilassi antibiotica
- 2. Paziente che entra con infezione in atto o sospetta con o senza terapia antibiotica in atto**
- 3. Paziente che sviluppa infezione (certa o sospetta) in UTI**

6.1: Paziente senza infezione in atto: Antibiotico profilassi

A antibiotico profilassi in chirurgia

A1: caratteristiche generali:

- Linee guida internazionali e/o nazionali: Piano Nazionale Linee Guida: Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.¹
- Deve essere di breve durata e deve essere effettuata esclusivamente per coprire il periodo di massima esposizione che coincide con l'intervento stesso (somministrare subito prima o all'inizio dell'intervento)
- Deve essere utilizzata nella **chirurgia pulita con utilizzo di materiale protesico** e nella **pulito-contaminata**
- mentre in quella **contaminata e sporca** deve essere utilizzata una terapia antibiotica precoce
- Ogni classe di intervento ha una probabilità diversa di sviluppare infezione ed a questa probabilità si aggiunge un ulteriore indice di rischio che va da 0 a 2 a seconda che siano presenti 1, 2 o nessuna di queste variabili: durata intervento (rischio aumentato se l'intervento dura oltre il 75° percentile per la procedura in esame) e le malattie concomitanti (rischio aumentato se ASA > 2).
- Negli interventi **puliti** senza utilizzo di protesi **non è necessaria** a meno che, per le condizioni del paziente, l'insorgenza di un'infezione possa metterlo in serio pericolo di vita
- Deve essere somministrata elettivamente per via endovenosa
- Le cefalosporine di III e IV generazione, i monobattami, i carbapenemici e le penicilline associate a un inibitore delle beta-lattamasi **NON sono raccomandate** e pertanto **NON** devono essere usate
- Farmaco di prima scelta **CEFAZOLINA** cefalosporina di I generazione
- Somministrare una seconda dose se l'intervento dura > 4 ore
- Usare GLICOPEPTIDI solo se l'incidenza di infezioni post-chirurgiche da Gram positivi meticillino-resistenti è superiore al 30% oppure in pazienti con storia di colonizzazione da MRSA o infezione senza documentata eradicazione
- **NON** è giustificato continuare la profilassi oltre le prime 24 ore

A2: casi particolari

- Derivazione Ventricolare Esterna (DVE) **SI** antibiotico profilassi per le prime 24 ore post posizionamento – *Cochrane Reviews 2006*²
"We could demonstrate a benefit of systemic prophylactic antibiotics for the first 24 hours postoperatively to prevent shunt infection. The benefit of its use after this period remains uncertain"
- ICP intraparenchimale **NON necessaria**^{3,4}
"administration of antibiotics to patients before or at the time of ICPM placement did not decrease the incidence of CSF infection" – "ICP monitors have a low overall infection rate"
- **NON** esiste alcuna convincente evidenza che supporti l'uso routinario dell'antibiotico profilassi nella pancreatite acuta severa *Hepatology 2008*. La conclusione che la profilassi con betalattamici potrebbe prevenire la morte da PANE e che i betalattamici soltanto potrebbero ridurre l'infezione del pancreas necrotico e la frequenza di reinterventi è difficile attualmente da supportare data la qualità dei RCT's – *Cochrane Reviews up-date 2006*^{5,6}
- **SI** nelle lesioni penetranti craniocerebrali sia militari che civili protraendola però per 5 giorni (*in questo particolare setting neurochirurgico i dati della letteratura sono ancora non sufficienti e pertanto si accetta di estenderne la durata*). **AMOXICILLINA/CLAVULANATO oppure AMPICILLINA/SULBACTAM**^{7,8}
- **SI** nelle lesioni penetranti dell'addome: solo per 24 ore in assenza di peritonite

“no additional benefit associated with prolonged therapy” – PIPERACILLINA/TAZOBACTAM ± METRONIDAZOLO – “an adjusted dose for the hemodynamically unstable patients may be of benefit” considerare quindi il normale regime posologico come subterapeutico in presenza di adeguata rianimazione per l’incremento del Vd ^{9,10}

- **SI** per frattura chiusa prossimale di femore o di altre ossa lunghe in singola dose
“the effect of a single dose is similar to those from multi-doses if the antibiotic chosen is active through the period from the beginning to the end of surgery” Cochrane Reviews 2001 ¹¹

B antibiotico profilassi in pazienti non chirurgici

- La sola esecuzione di manovre invasive (posizionamento di CVC, CV, drenaggi toracici o addominali, intubazione oro o naso tracheale, esecuzione di tracheotomia percutanea, ecc) **NON** impone la antibiotico profilassi, anche se il paziente è diabetico, etilista, cirrotico o uremico nel caso del rispetto della asepsi chirurgica
- **NO** nelle fratture della base cranica con o senza liquorrea *Cochrane Reviews 2006 ¹²* (tuttavia può essere UTILE controllare la sterilità del liquor)
- **NON** è raccomandata la profilassi antistafilococcica routinaria nel paziente affetto da fibrosi cistica soprattutto se giovane *“a significant decrease in colonization with S.aureus, but a significant increase in the frequency of infection with P.aeruginosa and no clinically significant improvement in major health outcomes”*. Antibiotici solo 1) per trattare una esacerbazione di infezione polmonare con terapia di combinazione 2 o più agenti EV 2) per prevenire un’infezione cronica da P. aeruginosa con l’uso di agenti orali o per aerosol 3) come terapia di mantenimento per infezioni croniche da P. aeruginosa, tobramicina per aerosol. *Infection Control and Hospital Epidemiology and the American Journal of Infection 2003 ¹³*
- **SI** in presenza di Pneumoencefalo **AMOXICILLINA/CLAVULANATO** oppure **AMPICILLINA/SULBACTAM** da protrarre per 7 giorni (*dati della letteratura ancora non sufficienti*)
- **SI** in soggetti sani in stretto contatto (rianimazione bocca a bocca, intubazione) con pazienti affetti da meningite meningococcica, se fatta entro 24 ore dall’esposizione, inutile se pneumococcica **CIPROFLOXACINA** 500 mg in unica dose o **RIFAMPICINA** 600 mg x 2 x due giorni ^{14,15,16}
- **SI** in presenza di fratture aperte. Grado I e II per 24 ore con sola **CEFAZOLINA** (*oltre il 90% dei microrganismi identificati sono suscettibili alle cefalosporine di I generazione*), Grado III per > 24 ore terapia antibiotica precoce 7 giorni aggiungendo **GENTAMICINA** *“since various gram negative are cultured from Grade III wounds after the initial debridement, broader gram negative coverage through the addition of an aminoglycoside is beneficial”*. Le fratture aperte più difficili da trattare e che più frequentemente sviluppano infezione sono quelle tibiali di Grado III b. IMPORTANTE 1) profilassi antitetanica 2) se possibile, evitare di ritardare il debridement di muscoli devascularizzati, fascia, tessuto sottocutaneo, cute, osso e corpi estranei oltre le 6 ore (aumentato rischio di infezione). RICORDARSI che l’antibiotico profilassi o la terapia antibiotica precoce è solo una terapia aggiuntiva *East practice management guidelines work group 2000 - D.V.02/P.O.01 classificazione fratture esposte ^{17,18,19}*
- **SI** in pazienti cardiopatici a categoria di rischio alto o moderato per prevenire l’endocardite batterica. ²⁰ Rischio alto (protesi valvolari, precedenti episodi di endocardite, cardiopatie complesse cianotiche) rischio moderato (cardiopatie, vizi valvolari acquisiti, cardiomiopatia ipertrofica, prolasso mitralico con rigurgito valvolare) **AMOXICILLINA/CLAVULANATO plus GENTAMICINA** in singola dose *Update guidelines AHA Circulation 2007 ²¹*

- Il ruolo e l'efficacia della antibiotico profilassi nel paziente splenectomizzato rimane ancora non chiaro e non tutti lo raccomandano. Prima scelta **BENZYL PENICILLINA** anche se più recentemente è stata raccomandato **AMOXICILLINA/CLAVULANATO** miglior assorbimento nella formulazione orale, più ampio spettro e più lunga emivita. Pazienti allergici alle penicilline **ERITROMICINA**. *Guidelines BMJ 1996 and BMJ 2005*^{22,23}
- **SI AMOXICILLINA/CLAVULANATO** per 3 giorni nei pazienti in coma con trauma cranico. E' preferibile ridurre l'uso dell'ampicillina/sulbactam per minimizzare la pressione antibiotica selettiva del sulbactam sulla possibile emergenza di ceppi **ACINETOBACTER BAUMANII** MDR.²⁴

6.2: Paziente che entra in Rianimazione con infezione in atto o sospetta con o senza terapia antibiotica in atto

A infezione certa, microbiologicamente documentata

- ✓ Proseguire terapia mirata e seguire lo schema relativo alla terapia mirata; se terapia mirata non efficace dopo 72-96 ore, valutare dose e modalità di somministrazione, ripetere esami colturali, eventualmente modificare empiricamente valutando anche l'antifungino

B infezione certa o sospetta con terapia empirica

- ✓ Prelevare ed inviare esami colturali
- ✓ Continuare terapia empirica, in attesa del riscontro microbiologico, secondo lo schema relativo alla terapia empirica
- ✓ Valutare la sostituzione dei presidi invasivi (CVC su guida, aghicannule periferiche, tubo o cannula tracheale, ecc.)

C infezione certa o sospetta senza terapia antibiotica in atto

- Inviare esami colturali ed iniziare terapia empirica valutando la provenienza del paziente (domicilio, corsia dell'Ospedale)
- **Polmonite comunitaria:** **CEFTRIAXONE + LEVOFLOXACINA o CLARITROMICINA** se non ci sono fattori di rischio per germi particolari come MRSA e/o Pseudomonas (x Pseudomonas PIPERACILLINA/TAZOBACTAM, CEFEPIME, IMIPENEM O MEROPENEM + CIPROFLOXACINA o LEVOFLOXACINA. x MRSA aggiungere VANCOMICINA o LINEZOLID)²⁵
- **Meningite batterica:** raccomandata consulenza specialistica infettivologica. **MEROPENEM** 2 gr ogni 8h; **CEFTRIAXONE** 2 gr IV ogni 12h + **VANCO** 2 gr/day + **DEXAMETHASONE** 0.15 mg/Kg IV ogni 6h, il cortisone per soli 4 giorni (dosaggio raccomandato nei bambini: ceftriaxone 100 mg/Kg/day diviso in 2 somministrazioni + vancomicina 15 mg/Kg/day) – NEL SOSPETTO di Listeria aggiungere **AMPICILLINA** 2 gr ogni 4h (*Stanford guide 2007*)- *D.V.01/P.0.01 diagnostica di laboratorio meningo encefaliti AOUP*
- **Encefalite virale:** **ACICLOVIR** 10 mg/Kg ogni 8 ore, se confermata da HSE prostrarla per 14-21 giorni – empiricamente da subito in tutti i casi sospetti di encefalite mortalità ridotta in encefalite da HSE con precocissima terapia dal 70% al 17%. Se da citomegalovirus **GANCICLOVIR + FOSCARNET** - *D.V.01/P.0.01 diagnostica di laboratorio meningo encefaliti AOUP*^{26,27,28,29}
- **Fascite necrotizzante:** raccomandato l'immediato intervento chirurgico di FASCIOTOMIA **MEROPENEM + GLICOPEPTIDI o DAPTOMICINA/LINEZOLID**³⁰
- **Endocardite:** raccomandata consulenza specialistica infettivologica su valvola nativa **AMPICILLINA + OXACILLINA + GENTAMICINA** (antistrepto, antienterococc, antistafilo) – su valvola protesica **VANCOMICINA + RIFAMPICINA (o DAPTOMICINA) + GENTAMICINA** – tossicodipendente **METICILLINA + VANCO + AMINOGLICOSIDE**

- **Mediastinite:** (anaerobi del CAVO ORALE) prima Penicillina G oggi Tx di scelta 1) **AMOXICILLINA /CLAVULANATO** 2) **PIPERACILLINA/TAZOBACTAM** 3) **IMIPENEM/MEROPENEM**. La terapia antianaerobia DEVE essere, comunque, SEMPRE instaurata anche in assenza di colture positive. Durata minima 2-3 settimane. POST-CHIRURGICA 1) **GLICOPEPTIDE + AMINOGLICOSIDE** 2) **GLICOPEPTIDE + CEFALOSPORINE di III generazione** 3) **GLICOPEPTIDE + FLUOROCHINOLONICO** durata terapia come per le osteomieliti 4-6 settimane
- **Pancreatite necrotico emorragica:** **IMIPENEM** . In caso di intervento chirurgico, valutare Fluconazolo
- **Peritonite secondaria e terziaria:** secondaria generalmente polimicrobica con prevalenza di GRAM neg ed anaerobi, terziaria spiccata polimicrobicità 72% da funghi (Ann surg 2003;237:235-245) **CARBAPENEMI E PIPERACILLINA/TAZOBACTAM** + valutare la necessità di inserire il **METRONIDAZOLO** per 3 giorni (copertura del 20% degli anaerobi esclusi) se perforazione grosso intestino, in caso di re intervento valutare la necessità di inserire il **FLUCONAZOLO** ³¹ . Per peritonite secondaria valutare **TIGECICLINA** od **ERTAPENEM** (se rischio P.Aeruginosa assente)

Tre trial sul trattamento di complicate polimicrobiche di infezioni intraddominali hanno dimostrato che 1 gr once day di **ertapenem** era altamente efficace allo stesso modo di PIP/TAZ 3.375 gr ogni 6 h (*JAC* 2004;53(suppl S2):ii51-ii57) (*Annals of Surgery* 2003;237(2):235-245) → da studio di confronto fra 2 trials clinici randomizzati sul trattamento di infezioni intraddominali, andando ad analizzare il pattern di suscettibilità della flora gram- intestinale a fine trattamento (OASIS I PIP/TAZ o OASIS II Ceftriaxone/Metronidazolo) vs Ertapenem per 4-14 giorni si è visto che le resistenze delle Enterobacteriaceae emergevano in modo significativamente minore durante trattamento con ertapenem rispetto sia ad OASIS I che ad OASIS II. ^{32,33}

6.3: Paziente che sviluppa infezione certa o sospetta in UTI

- ✓ **Batteriemie catetere correlate (cr-BSI):** ^{34,35}
 - 1) infezione sospetta: dopo aver effettuato emocolture da cvc e da vena periferica, valutare la presenza di segni di infezione nel sito di introduzione del cvc: in caso di presenza di segni locali di infezione, rimuovere il cvc, inviare punta e/o tratto sottocutaneo e tampone cutaneo, riposizionare in altra sede (se necessario) e iniziare terapia empirica ad ampio spettro (linee guida IDSA-SCCM-SHEA 2001) con **PIP/TAZO + amino glicoside o chinolonico + glicopeptide** (se epidemiologia locale con MR \geq 30%; considerare preferenza per VANCO per Stafilo Coag. Neg R a teicoplanina).
 - 2) **NB: nel caso di prevalente epidemiologia di MRSA con MIC per vancomicina \geq 1 optare per daptomicina**
 - 3) Criteri di scelta per la terapia empirica: gravità del malato e della infezione, presenza di fattori di rischio specifici (diabete, cirrosi, ecc.), presunzione di presenza di patogeni specifici. In caso di assenza di segni locali di infezione in sede di introduzione del cvc: sostituire il cvc su guida seldinger, inviare punta e/o tratto sottocutaneo e iniziare terapia empirica ad ampio spettro come sopra.
 - 4) infezione certa microbiologicamente documentata: rimuovere il cvc se precedentemente introdotto su guida, terapia mirata. La durata della terapia dipende dall'agente patogeno responsabile: Stafilo Coagulasi Negativo: 5-7 gg; Gram negativo: 10-14 gg dall'ultima emocoltura negativa; Stafilo aureo: 14 gg; Candida: 14 gg. Valutare la presenza di segni di disseminazione in organi bersaglio, nel qual caso prolungare la terapia a 4-8 settimane.
- ✓ **VAP:** sospetto clinico-laboratoristico: inviare colturali (BAL o BAS quantitativo ed emocolture) – nostra strategia BAL – iniziare terapia empirica orientata in base a : **1)** precedenti aspirati tracheali **2)** fattori di rischio specifici per quel paziente (linee guida ATS) **3)** epidemiologia locale. INIZIARE con associazione betalattamico (PIP/TAZO o MEROPENEM compatibilmente con il profilo di suscettibilità delle enterobacteriaceae e dei GNNE) + amino glicoside (AMIKACINA) o fluorochinolonico (CIPRO o LEVO)+ glicopeptide (preferibilmente TEICoplanina oppure linezolid se MIC per vancomicina per MRSA \geq 1). L'Amikacina dopo 3 giorni in teoria potrebbe essere tolta. Rivedere la terapia dopo 3-5 giorni in base all'antibiogramma ed alla risposta clinica, considerando la possibilità di ripetere un BAL nei casi dubbi o che vanno male. In caso di insuccesso clinico sospendere la terapia dopo 8-10 giorni. ^{36,37}

A sospetto clinico laboratoristico (criteri SIRS, PCR, PCT, segni d'organo)

B invio esami colturali

C inizio terapia empirica

Criteri generali terapia empirica

- ✓ “de escalation therapy”: iniziare cercando di coprire tutti i probabili patogeni, in attesa dell’ABG

STRATEGIA DI TARRAGONA [25 B] : I 4 PUNTI CARDINALI

- *Inizio immediato degli AB*
- *Ampio spettro seguito da DE-ESCALATION*
- *Somministrare l’AB a dosaggi massimali in funzione delle sue caratteristiche farmacodinamiche*
- *Scelta dell’AB sulla base della sua penetrazione polmonare, della MIC e dei livelli ematici (Saundimerge A. ICM 2003;29:876-883)³⁸*

- ✓ “rotazione o cycling”: se la epidemiologia locale lo permette, ruotare ogni 6 mesi l’antibiotico betalattamico in terapia empirica: PIP/TAZ, CEFALO di III, CARBAPENEMICI³⁹
CYCLING AB in ICU : low quality research = non vi è evidenza di efficacia di politiche di cycling
- ✓ Utilizzare terapia di associazione piuttosto che monoterapia⁴⁰
- ✓ Considerare la epidemiologia locale dei germi causa di infezione
- ✓ Considerare lo stato di colonizzazione del paziente (trachea, tamponi faringei, gastrici, rettali, cutanei)
- ✓ Considerare fattori di rischio specifici del paziente (diabete, BPCO, cirrosi, dialisi, ecc) che possono orientare sulla eziologia più probabile
- ✓ Considerare precedenti antibioticot terapie (germi multi resistenti)

RICONSIDERARE dopo 3-4 giorni la terapia empirica in base all’antibiogramma e alla risposta clinica

D criteri di scelta in terapia mirata su antibiogramma (vedi anche “tentativo di interpretazione del fenotipo antibiotico tramite la lettura dell’antibiogramma”)

- MIC nell’ambito della suscettibilità del microrganismo
- Attività battericida vs attività batteriostatica
- Penetrazione dell’antibiotico nella sede dell’infezione
- Potenzialità di indurre resistenze (ciprofloxacina vs pseudomonas, cefalosporine di III vs enterobacter ed enterococchi ecc.)
- Sinergia ed antagonismo con altri antibiotici
- Profilo di tollerabilità
- Costo
- NOTA BENE la terapia mirata DEVE essere efficace (miglioramento clinico e laboratoristico) entro 72-96 ore: in caso contrario rivalutare la diagnosi di sede, riprelevare esami colturali, rivalutare la farmacocinetica (dose e modalità di somministrazione); eventualmente modificare empiricamente la terapia e valutare eziologie particolari (funghi, virus, patogeni particolari)

E germi particolari

- ✓ Pseudomonas aeruginosa: usare una associazione Beta-lattamico + aminoglicoside
Per quel che riguarda la terapia di associazione aminoglicoside+ β -lattamico, un lavoro che valuta l'efficacia delle varie combinazioni nel trattamento delle VAP è quello di Brun-Buisson: PIP/TAZ (4.5 gr x 4) è stato confrontato con ceftazidime (1 gr x 4), entrambi in associazione con amikacina, in pazienti con polmonite acquisita dopo 48 h di ventilazione meccanica. La combinazione con PIP/TAZ si è rivelata più efficace.(Brun-Buisson CID 1998;26(2):346-354) **PIPERACILLINA/TAZOBACTAM + AMIKACINA (o in alternativa FQ)** ^{41,42}
- ✓ Polmonite da MRSA: Considerare la prevalenza epidemiologica di MRSA con MIC per vancomicina ≥ 1 . Se prevalenti **LINEZOLID** in caso contrario **GLICOPEPTIDE + RIFAMPICINA** se dopo 3-5 gg di terapia mirata insuccesso clinico **LINEZOLID o DALFOPRISTIN/QUINOPRISTIN**. In caso di SYNERCID associare RIFAMPICINA. No associazione LINEZOLID + RIFAMPICINA. **NB**: in caso di utilizzo di vancomicina controllare i livelli ematici con TDX in accordo alle recenti indicazioni (Rybak MJ. CID 2009 1;49(3):325-7).
- ✓ Batteriemie da MRSA: Considerare la prevalenza epidemiologica di MRSA con MIC per vancomicina ≥ 1 . Se prevalenti **DAPTOMICINA** in caso contrario **GLICOPEPTIDE + RIFAMPICINA**
- ✓ MRSA è considerato VISA (intermedio alla Vanco) se MIC ≥ 4 , S se MIC ≤ 2 ; ma per MIC di 2 c'è il rischio del fenomeno "eterovisa": su una popolazione di 10^5 (test in vitro) non si rilevano possibili ufc che hanno una MIC di 4, ma in vivo se la carica batterica è di $10^6/10^7$ ci possono essere ufc con MIC di 4. In caso di VISA o eterovisa usare Linezolid, Synercid, Dapto, Tygeciclina. Linezolid ed ertapenem sono sinergici su MRSA. ^{43,44}

NOTA DAPTOMICINA: non dà importante LISI CELLULARE (minimizza la risposta immune) è quindi BATTERICIDA senza PROVOCARE LISI BATTERICA (grande vantaggio in presenza di gravi infezioni da stafilococco). LATO NEGATIVO: la sua attività è inibita dal surfactante non approvato per le polmoniti (scarsa penetrazione polmonare - inattivato dal surfactante). SCARSA penetrazione nel LIQUOR Non usare DAPTO insieme alle statine, si consiglia monitoraggio CPK almeno 1 volta la settimana (prudenziale) – incremento del CPK in $> 6\%$.

- ✓ MSSA: non usare i glicopeptidi ma preferire **OXACILLINA**
- ✓ Acinetobacter.Baumannii: **MEROPENEM/IMIPENEM, AMPICILLINA/SULBACTAM, COLISTINA + RIFAMPICINA (+ MEROPENEM)** per i ceppi MDR ⁴⁶. Se ceppi suscettibili: **TIGECICLINA**
- ✓ Stenotrophomonas maltophilia: **TICARCILLINA/CLAVULANATO, BACTRIM, LEVOFLOXACINA + CEFTAZIDIME**. Il trattamento di scelta per lo Stenotro.maltophilia è il trimethoprim/sulfamethoxazole – R geneticamente all' IMIPENEM ⁴⁷.
- ✓ ESBL produttori: beta lattamasi a spettro esteso, sospettabili se MIC per Ceftazidima o Ceftriaxone o Cefotaxine superiore a 2 mcg/ml e verificabili con test al cefoxitin (S) e all'acido clavulanico (S): **CARBAPENEMI o TIGECICLINA**. Se c'è R anche ai carbapenemi, significa che oltre a ESBL c'è anche un altro meccanismo di resistenza. In vivo se la carica è $\leq 10^5$ agisce anche pip/tazo e cefepime. Clavulanato inibisce ESBL. **NB**: alcuni ceppi possono essere resistenti all'ertapenem.
- ✓ Amp-C produttori: variabilmente sensibili a cefepime ma resistenti al cefoxitin: **CARBAPENEMI o TIGECICLINA**
- ✓ Enterococchi vancomicino-resistenti VRE: **LINEZOLID, TIGECICLINA. SYNERCID** è attivo solo sul FAECIUM e non sul FAECALIS
MEMENTO: Enterococco Faecalis \rightarrow geneticamente resistente al MEROPENEM \rightarrow se Ampicillina S anche Imipenem S. Enterococco Faecium di solito è R ad entrambi i carbapenemi (meropenem/imipenem). VRE fecium è R ad aminoglicosidi; VRE fecalis è S ad amino glicosidi.
- ✓ Legionella: **LEVOFLOXACINA** da sola 500 mg/die per 7-14 giorni
- ✓ Pneumococco penicillino resistente: (MIC > 2 mcg/ml): se polmonite (**CEFTRIAZONE + LEVOFLOXACINA**) se meningite (**MEROPENEM o LINEZOLID + CEFTRIAZONE**).
RICORDA CIPROFLOXACINA scarso effetto antipneumococco
- ✓ Stafilococcus haemoliticus: naturalmente R in modo intrinseco alla **TEICOPLANINA**
- ✓ Enterobatteri (non fermentanti: ACI, PSA, Stenotr.): tre importanti tipi di R: 1) ESBL (S cefoxitin, amoxi-clavulanato; R ceftazidime, ceftriaxone, cefepime 2) AMP c (R a cefoxitin e clavulanato e S in vitro a cefepime) 3) Metallo Beta lattamasi (test doppio disco con con Imipenem + edta che è un chelante dei

metalli e quindi inattiva le metallo b lattamasi) Serratia e proteus sono geneticamente R a colistina. Ertapenem non attivo su ACI e PSA (non fermentanti). Per ESBL: PIP/Tazo e cefepime va bene se inoculo ≤ 10 alla 5. Se ESBL e R a carbapenemi, significa che c'è anche un altro meccanismo di R oltre a ESBL.

F modalità di somministrazione antibiotici di uso più comune in rianimazione, in assenza di insufficienza renale

- ✓ Vancomicina, **Vancocina**® : dose carico di 15 mg/Kg seguita da 2 gr in infusione continua (valle 10-20 mcg/ml). In alternativa 500 mg ogni 6 ore.
- ✓ Teicoplanina, **Targosid**® : dose carico 10 mg/Kg ogni 12 ore per 3 volte poi monodose giornaliera 10 mg/Kg/die (valle 10-20 mcg/ml) ⁴⁸
- ✓ Meropenem, **Merrem**® : 2 gr x 3. utilizzare 2 gr in infusione prolungata di 4 ore lasciando un intervallo libero di 4 ore fra una somministrazione e l'altra. ⁴⁹
- ✓ Imipenem-cilastatina, **Tienam**® : 500 mg x 4
- ✓ Quinopristin/Dalfopristin, **Synercid**® : 7.5 mg/Kg ogni 8 ore con durata di almeno 12 giorni (Sander Intensive Care Med 2002;28:1157-60). Solo CVC.
- ✓ Daptomicina, **Cubicin**® : 6-8 mg/Kg in monodose ⁵⁰
- ✓ Tigeciclina, **Tyagcil**® : 50 mg x 2 in 60 minuti previa dose carico di 100 mg ^{51,52}
- ✓ Linezolid, **Zyvoxid**® : 600 mg x 2; da valutare la infusione continua ev se necessaria batteriocidia ⁵³
- ✓ Cefazolina, **Cefamezin**® : 2 gr x 3
- ✓ Oxacillina, **Penstapho**® : 2 gr x 6
- ✓ Piperacillina/Tazobactam, **Tazocin**® : 4.5 gr x 4
- ✓ Cefepime, **Maxipime**® : dose carico 25 mg/Kg seguita da 6 gr in infusione continua ⁵⁴
- ✓ Ceftazidima, **Glazidim**® : dose carico 25 mg/Kg seguita da 6 gr in infusione continua ⁵⁴
- ✓ Levofloxacina, **Tavanic**® : 500 mg x 2
- ✓ Ciprofloxacina, **Ciproxin**® : 400 mg x 3
- ✓ Amikacina, : 1 gr in monodose (*fino a 15 mg/Kg in monodose Sanford guide 2007*)
- ✓ Gentamicina, **gentalyn**® : 5 mg/Kg in monodose (solo x endocardite x 2)
- ✓ Ertapenem, **invanz**® : 1 gr in monodose
- ✓ Sulfametoxazolo/Trimetoprim, **Bactrim**® : 1200 mg x 3
- ✓ Ticarcillina/Clavulanato, **Timentin**® : 3.2 gr x 4
- ✓ Amoxicillina/Clavulanato, **Augmentin**® : 2.2 gr x 3
- ✓ Ampicillina/Sulbactam, **Unasyn**® : 3 gr x 4
- ✓ Colistina: 2 mil x 3

Clearance stimata

Uomini: $\frac{\text{peso (Kg)} \times (140 - \text{età in anni})}{72 \times \text{creatininemia (mg/dl)}}$

Donne: moltiplicare il tutto x 0.85

Ottimizzare la posologia in base ai parametri PK / PD ^{55,56,57,58,59,60}

G antifungini

- ✓ Terapia empirica antifungina nel paziente non-neutropenico febbrile solo in presenza di alto INDEX di colonizzazione o con multipli fattori di rischio (**IDSA guidelines**)⁶¹

Criterion	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
No. of sites colonized by <i>Candida</i>				
≥2	100	22	44	100
≥3	45	72	50	68
Colonization index ≥0.5	100	69	66	100
Corrected colonization index ≥0.4	100	100	100	100

Colonization Index (CI): siti positivi/totale siti colturiati^{61,62}

Corrected Colonization Index (CCI): CI x siti con consistente crescita di candida spp/totale siti positivi

CI corretto per il grado di colonizzazione riscontrato in colture semiquantitative, *prende in considerazione non solo il nr. dei siti corporei ma anche la densità della colonizzazione* → conferisce maggiore attendibilità e si correla con un maggior rischio di sviluppare infezione.^{63,64}

- ✓ Considerare l'uso nei pazienti operati all'addome per peritonite post-chirurgica
- ✓ Considerare l'uso dopo 5-7 giorni di terapia antibiotica mirata inefficace, ricordando che in pazienti immunocompetenti la polmonite fungina (anche con BAL positivo per candida) è rarissima e secondo diversi autori inesistente.
- ✓ **RICORDA** Una singola emocoltura **POS** per candida deve essere considerata **SEMPRE** una possibile candidosi sistemica e **MAI** una contaminazione
- ✓ *Candida parapsilosis* è il patogeno che ha il maggior trofismo per i vari devices (es. CVC)
- ✓ La più virulenta è la candida tropicalis se colonizza uno o più siti corporei ha più probabilità di sviluppare infezione.
- ✓ La colonizzazione da candida del tratto respiratorio predispone ad una VAP da *Pseudomonas*⁶⁴
- ✓ BPCO in Tx con steroidi → rischio alto di trovare colonizzazione da aspergillo che può poi sfociare in forme invasive → considerare il trattamento
- ✓ **General patterns of susceptibility of *Candida* species.**

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R ^a
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

NOTE. I, intermediately susceptible; R, resistant; S, susceptible; S-DD: susceptible dose-dependent.

^a Echinocandin resistance among *C. parapsilosis* isolates is uncommon.

- ✓ **NOTA: linee guida IDSA update 2009 - Candidemia non neutropenica**
 - 1^a scelta Fluco 800 mg/day
 - In alternativa Caspo 70 → 50 mg, micafungina 100 mg o anidulafungina 200 mg di dose carico seguiti da 100 mg/die
 - Not recommended VORICONAZOLO
 - No resources Ampho B
 - Forme gravi con precedente terapia con azoli *C. glabrata* o *Krusei* 1^a scelta Echinocandina
 - *C. parapsilosis* 1^a scelta fluconazolo
- ✓ **AMFOTERICINA B** desossicolato – **FUNGIZONE**® - 0.3- 1 mg/Kg/day come singola infusione in DW % a 1 mg/ml per evitare precipitazione - durata infusione 4 ore pre e post idratazione con 500 ml SF inoltre evitare associazione con altri farmaci nefrotossici e **NO** per Aspergillo Terreus, *Candida Lusitanae*, *Fusarium spp*
- ✓ **AMFOTERICINA B** complesso lipidico – **ABELCET**® - Dose 5 mg/Kg/day
- ✓ **AMFOTERICINA B** liposomiale – **AMBISOME**® - Dose 1-5 mg/Kg/day
- ✓ **FLUCONAZOLO** – **DIFLUCAN**® - dose carico 800 mg → 800 mg in monodose – NON ATTIVO nei confronti di Aspergillo, *Candida Krusei*, numerosi ceppi di *Candida glabrata*. **RICORDA:** La rifampicina in associazione riduce i livelli sierici del fluconazolo
- ✓ **VORICONAZOLO** – **V-FEND**® - dose carico (per aspergillosoi invasiva) 6 mg/Kg ogni 12 ore x 1 day quindi 4 mg/Kg ogni 12 ore x 1 day o 200 mg PO bid – per infezioni da *Candida* 3 mg/Kg ogni 12 ore seguito da 200 mg bid (da assumere 1 ora prima od 1 ora dopo i pasti)
- ✓ **CASPOFUNGINA** – **CANCIDAS**® - dose carico 70 mg seguita da 50 mg al giorno
RICORDA: rifampicina, fenitoina, desametasone possono alzare la clearance della caspofungina per cui dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di aumentare il dosaggio da 50 mg a 70 mg
- ✓ **ANIDULAFUNGINA** – **ECALTA**® - dose carico 200 mg seguita poi da 100 mg al giorno

H collateral damage

termine usato per indicare gli effetti ecologici avversi di una terapia antibiotica, in pratica la selezione di organismi farmaco-resistenti e lo sviluppo non voluto di colonizzazioni o infezioni con organismi MDR → l'uso di cefalosporine è stato associato a susseguente infezione da enterococco vancomicino resistente, da *Klebsiella pneumoniae* ESBL-producers, da *Acinetobacter spp* resistente ai β-lattamici e da *Clostridium difficile*. I Chinolonici predispongono all'infezione da *Staph aureus* meticillino-resistente ed all'aumento di resistenza ai chinolonici da parte dei bacilli gram-negativi, come lo *Pseudomonas aeruginosa* → **nessuna**

cefalosporina di 3 generazione né un chinolonico appaiono essere i farmaci adatti per un uso sostenuto in ospedale come antibiotic “workhorse” therapy.⁶⁵

I aggiustamenti posologici degli antibiotici in corso di CRRT^{68, 69,71}

- ✓ Nessun aggiustamento di dosaggio è raccomandato per i pazienti che ricevono **linezolid** in corso di qualunque forma di CRRT
- ✓ CVVH,CVVHD,CVVHDF tutti rimuovono efficacemente la **vancomicina**
- ✓ La CVVHDF non modifica significativamente l’eliminazione di **voriconazolo** e non richiede alcuna correzione del dosaggio (analisi condotta nelle 12 ore successive alla somministrazione di una dose di 6 mg/Kg). Le concentrazioni di VORICO sono state misurate mediante HPLC nelle linee ematiche interna ed esterna e nel dialisato)⁷⁰
- ✓ Nessun aggiustamento di dosaggio è raccomandato per i pazienti che ricevono **tigeciclina** in corso di qualunque forma di CRRT
- ✓ Nessun aggiustamento di dosaggio è raccomandato per i pazienti che ricevono **caspofungina** in corso di qualunque forma di CRRT
- ✓ Dosaggi degli antibiotici nel paziente critico adulto in corso di CRRT

Table 2. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy.

Drug	Dosage, by type of renal replacement therapy	
	CVVH	CVVHD or CVVHDF
Amphotericin B formulation		
Deoxycholate	0.4–1.0 mg/kg q24h	0.4–1 mg/kg q24h
Lipid complex	3–5 mg/kg q24h	3–5 mg/kg q24h
Liposomal	3–5 mg/kg q24h	3–5 mg/kg q24h
Acyclovir	5–7.5 mg/kg q24h	5–7.5 mg/kg q24h
Ampicillin-sulbactam ^a	3 g q12h	3 g q8h
Aztreonam	1–2 g q12h	2 g q12h
Cefazolin	1–2 g q12h	2 g q12h
Cefepime	1–2 g q12h	2 g q12h
Cefotaxime	1–2 g q12h	2 g q12h
Ceftazidime	1–2 g q12h	2 g q12h
Ceftriaxone	2 g q12–24h	2 g q12–24h
Clindamycin	600–900 mg q8h	600–900 mg q8h
Ciprofloxacin ^b	200 mg q12h	200–400 mg q12h
Colistin	2.5 mg/kg q48h	2.5 mg/kg q48h
Daptomycin	4 or 6 mg/kg q48h	4 or 6 mg/kg q48h
Fluconazole ^b	200–400 mg q24h	400–800 mg q24h ^c
Imipenem-cilastatin ^d	250 mg q6h or 500 mg q8h	250 mg q6h, 500 mg q8h, or 500 mg q6h
Levofloxacin ^b	250 mg q24h ^e	250 mg q24h ^e
Linezolid ^b	600 mg q12h	600 mg q12h
Meropenem	1 g q12h	1 g q12h
Moxifloxacin	400 mg q24h	400 mg q24h
Nafcillin or oxacillin	2 g q4–6h	2 g q4–6h
Piperacillin-tazobactam ^f	2.25 g q6h	2.25–3.375 g q6h
Ticarcillin-clavulanate ^g	2 g q6–8h	3.1 g q6h
Vancomycin	1 g q48h ^e	1 g q24h ^e
Voriconazole ^h	4 mg/kg po q12h	4 mg/kg po q12h

Modificazioni del dosaggio di alcuni antimicrobici per pazienti in CRRT (continuous renal replacement therapies)
[Heintz et al, 2009]

Farmaco (dose di carico)	CVVH	CVVHD/CVVHDF
Aciclovir	5-10 mg/kg q24h	5-10 mg/kg q12-24h
Ampicillina-sulbactam (3 g)	1-3 g q8-12h	1.5-3 g q6-8h
Aztreonam (2 g)	1-2 g q12h	1 g q8h o 2 g q12h
Caspofungina (70 mg)	50 mg q24h	Idem
Cefazolina (2 g)	1-2 g q12h	1 g q8h o 2 g q12h
Cefepime (2 g)	1-2 g q12h	1 g q8h o 2 g q12h
Cefotaxime	1-2 g q8-12h	1-2 g q6-8h
Ceftazidime (2 g)	1-2 g q12h	1 g q8h o 2 g q12h
Ceftriaxone (2 g)	1-2 g q12-24h	Idem
Ciprofloxacin	200-400 mg q12-24h	400 mg q12h
Levofloxacina (500-750 mg)	250 mg q24h	250-500 mg q24h
Meropenem (1 g)	0,5-1 g q12h	0,5-1 g q8-12h
Piperacillina-Tazobactam	2,25-3,375 g q6-8h	2,25-3,375 g q6h
Tigeciclina (100 mg)	50 mg q12h	50 mg q12h
Trimetoprim-Sulfametossazolo	2,5-7,5 mg/kg (Trimetoprim) q12h	2,5-7,5 mg/kg (Trimetoprim) q12h
Vancomicina (15-25 mg/kg)	10-15 mg/kg q24-48h	7,5-10 mg/kg q12h (CVVHDF) o 10-15 mg/kg q24h (CVVHD)
Voriconazolo (400 mg p.o. q12h x 2)	200 mg p.o. q12h	Idem

L TDM (Therapeutic drug Monitoring)^{72,73}

Le concentrazioni del farmaco, rilevate di solito nel plasma, aiutano, in maniera complementare, il clinico a:

- ✓ ottimizzare il trattamento
- ✓ migliorare l'outcome
- ✓ personalizzare la dose (particolarmente nel paziente critico dove vi sono grandi variazioni di **Vd**)
- ✓ rilevare e quindi ridurre la tossicità

Importante è selezionare i farmaci da monitorare in quanto in molti di essi non è affatto chiaro il legame tra concentrazione rilevata ed effetto

Laboratorio Farmacologia Università degli studi di Pisa

Monitoraggio farmaci: range terapeutici di riferimento

C_{max} : picco (al termine della somministrazione ove diversamente indicato)

C_{min} : valle (immediatamente prima della successiva somministrazione)

Su plasma, vacutainer tappo verde da 4 ml (due prelievi immediatamente prima e al termine della somministrazione)

Vancomicina (a partire dalla 4° somministrazione) C_{max} 1h dopo la fine infusione 25-40 mg/L;

C_{min} : 5-10 mg/L

Linezolid C_{min} : >MIC del microorganismo; Effetto battericida: $C_{min}=4-5 \times MIC$

Daptomicina C_{max} : $C_{max}/MIC > 100$

Amikacina C_{max} 30min dopo la fine infusione: 20-30 mg/L; C_{min} : 4-8 mg/L

Gentamicina C_{max} 30min dopo la fine infusione: 5-10 mg/L; C_{min} : 0,5-2 mg/L

Ciprofloxacina C_{max} : $C_{max}/MIC > 10$

Levofloxacina C_{max} : $C_{max}/MIC > 10$

Voriconazolo C_{min} : >0,8-1,0 mg/L; C_{max} : <5,5 mg/L

Ganciclovir C_{min} : 0,5-1 mg/L

Su siero, vacutainer tappo rosso da 4 ml (due prelievi immediatamente prima e al termine della somministrazione)

Teicoplanina C_{min} : 10-20 mg/L; C_{max} <60 mg/L

Tentativo di interpretazione del fenotipo antibiotico tramite la lettura dell'antibiogramma

- 1) Esistono degli enti nazionali che stabiliscono i livelli di MIC o dell'alone di inibizione della crescita che permettono di classificare un germe come sensibile, intermedio o resistente all'azione di un dato antibiotico, questi enti sono no profit ma quello americano (CLSI) non rende liberi i suoi documenti che sono ottenibili solo a pagamento. L'ente europeo EUCAST invece è gratis su internet ma ancora ha stabilito livelli di sensibilità solo per pochi germi ed antibiotici
- 2) Questi enti non hanno mai autorizzato i metodi automatici che sono coperti da brevetto. E' vero che i metodi automatici sono standardizzati, ma non permettono di sapere a volte la MIC precisa perché hanno un range di concentrazioni di antibiotico ristretto e pertanto in certe occasioni possono dire solo superiore o inferiore ad una data concentrazione. Non è possibile effettuare MBC
- 3) Il pannello di antibiotici utilizzati nei metodi automatici è preformato e rigido e non permette di sapere la sensibilità a molecole antibiotiche di nicchia
- 4) Il metodo automatico non permette di vedere la etero resistenza o le interazioni tra molecole
- 5) Il metodo su agar Kirby-Bauer non fornisce la MIC ma permette di vedere la etero resistenza e le interazioni positive o negative tra le differenti molecole
- 6) ESBL (estende spectrum beta-lactamases): è un enzima ad appannaggio degli enterobatteri che se produttori risultano resistenti alle cefalosporine di 3 e 4 generazione (ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, cefepime, ceftizoxime, cefpodoxime ed aztreonam). Tale resistenza può essere variabile in vitro ed il germe può, anche se produttore di ESBL, risultare in vitro sensibile ad alcune molecole; ad esempio nel caso di produzione di SHV un germe risulta resistente a ceftazidime e sensibile a cefotaxime, nel caso di CTX-M si ha il fenomeno contrario; in vivo durante la terapia i germi produttori di ESBL risultano però resistenti a tutte le citate molecole. Allora il laboratorio deve refertare in caso di presenza di ESBL resistenza a tutte queste molecole, indipendentemente dai risultati in vitro (errore maggiore). Nel sospetto di ESBL bisogna guardare la sensibilità a ceftoxitin che risulta sensibile, inoltre si può confermare la presenza di produzione di ESBL con il test a doppio disco tra clavulanato e cefalosporine dimostrando la presenza di una deformazione dell'alone della cefalosporina verso il clavulanato che è detto alone fantasma. Vi è sempre sensibilità ai carbapenemici.
- 7) AmpC (Ampicillinases C): è un enzima ad appannaggio degli enterobatteri e *Pseudomonas aeruginosa* che determina la resistenza a tutte le molecole precedenti (eccetto cefepime) più ceftoxitin, non mostra sinergismo con clavulanato, perché AmpC è insensibile all'azione degli inibitori suicidi delle penicillinasi pertanto dal punto di vista teorico queste molecole non dovrebbero funzionare nei confronti dei germi produttori di AmpC. Il gene per AmpC può essere cromosomico o plasmidico, espresso pienamente (si dice derepresso) oppure essere presente ma non espresso. *Enterobacter* spp presentano sempre AmpC, *Pseudomonas* nella stragrande maggioranza dei casi. Se AmpC non è espressa bisogna refertare tutte le sue molecole target come sensibili in base ai risultati dei test in vitro. Si riconosce perché l'enterobatterio risulta sensibile a cefepime, piperacillina/tazobactam, carbapenemici ma resistente a ceftoxitin. Si può chiedere la conferma della presenza dell'AmpC chiedendo al laboratorio di usare l'E-test specifico oppure mettendo a 25 mm di distanza il dischetto della piperacillina/tazobactam e dell'imipenem e vedere un appiattimento dell'alone della piperacillina/tazobactam dalla parte dell'imipenem. Piperacillina/tazobactam è uno scarso induttore di AmpC in vitro pertanto risulterà sempre sensibile nell'antibiogramma, lo stesso vale per piperacillina. Non ci sono prove cliniche dell'efficacia di cefepime o piperacillina/tazobactam nelle infezioni da germi AmpC produttori, nei casi in cui i germi risultassero sensibili all'azione di questi due antibiotici.
- 8) MBL (metallo-beta lattamases): sono beta-lattamasi che utilizzano atomi di metalli per funzionare che rendono i germi resistenti a tutti i beta lattamici eccetto aztreonam. Sono frequenti in *P. aeruginosa* ma si stanno diffondendo anche negli enterobatteri. La prova della presenza della MBL si ottiene utilizzando un dischetto o un E-test con imipenem e con imipenem+EDTA che è un chelante dei metalli. Dove si ha EDTA si ha una maggiore dell'imipenem a dimostrazione della presenza di MBL in quel germe. I metodi automatici danno MIC elevate in presenza di MBL ma a volte rientrano nel range di sensibilità con MIC di 2-4 mg/L. In questi casi si deve ipotizzare la presenza di MBL in base alle MIC elevate e/o la sensibilità conservata all'aztreonam. In questi casi bisogna chiedere il test di conferma con EDTA. Bisogna porre attenzione al sistema esperto del Vitek che referta resistenti tutti i ceppi di gram negativi con sensibilità ai carbapenemici ≥

2 mg/L, allo scopo di evitare di perdere i ceppi produttori di MBL. Tale pratica, senza la verifica con il test EDTA, porterà ad un aumento della refertazione di ceppi, specialmente di enterobatteri resistenti ai carbapenemici con un aumento dell'uso di tigeciclina e colistina con inevitabili fenomeni di resistenze a queste due molecole.

- 9) Presenza di resistenza o ridotta sensibilità ai carbapenemici in *Acinetobacter baumannii*, in genere dovuta, in Italia, alla produzione di Oxacillinasi 58, che non è un metallo enzima. In questi casi il test all'EDTA risulterà negativo. La oxacillinasi 58 è meno efficace sul meropenem e pertanto l'utilizzazione di questa molecola in associazione a colistina e rifampicina risulta spesso efficace.
- 10) Presenza di resistenza ad ertapenem e ridotta sensibilità a meropenem ed imipenem in *Klebsiella spp* può essere dovuta alla presenza di KPC, che non è un metallo enzima e pertanto test ad EDTA negativo. Questo enzima è inoltre non sensibile all'azione del clavulanato invece risente dell'inibizione da parte dell'acido boronico, il test in parallelo con il dischetto del clavulanato e dell'acido boronico permette di distinguere l'enzima KPC
- 11) Nei casi di germi MDR, specialmente *Pseudomonas*, è utile testare la fosfomicina
- 12) Per MRSA è utile conoscere la MIC per i glicopeptidi. Per vancomicina i limiti di sensibilità sono stati ridotti negli ultimi dieci anni di due volte ed attualmente si considerano sensibili quei ceppi con MIC ≤ 2 mg/L. Nell'ambito dei ceppi con MIC $> 0,5$ mg/L e MIC ≤ 2 mg/L si può avere il fenomeno della etero resistenza, cioè nell'ambito della popolazione in oggetto esistono delle cellule con MIC di 4-8 mg/L difficili da rilevare, ma selezionabili in vivo dalla terapia con glicopeptidi, nei confronti dei quali i glicopeptidi sono solo batteriostatici. Questi ceppi sono stati correlati ad un'elevata incidenza di fallimenti clinici durante la terapia con glicopeptidi. Per teicoplanina i livelli di sensibilità stabiliti dal CLSI non sono stati modificati negli ultimi anni, pertanto il limite di sensibilità è rimasto a ≤ 8 mg/L, recentemente invece l'EUCAST ha portato tali livelli a 2 mg/L. Per tale motivo bisogna essere informati sul limite di sensibilità utilizzato dal laboratorio che effettua gli esami per il reparto dove si lavora.
- 13) Per *S. aureus* bisogna conoscere il meccanismo inducibile di resistenza alla clindamicina, conosciuto come D-test, perché questo meccanismo non solo rende inefficace la clindamicina, ma quinopristin/dalfopristin diventa da battericida a batteriostatico.
- 14) Per gli stafilococchi coagulasi negativi è molto importante la speciazione, infatti per *S. haemolyticus* si ha una ridotta sensibilità intrinseca alla teicoplanina, per le altre specie l'oxacillino-resistenza può variare ed esistono delle specie che non sono mai oxacillino-resistenti (*S. capitis*, *S. schleiferi*, *S. simulans*) ed altre che lo sono sempre (*S. xylosus*). Inoltre *S. lugdunensis* è importante da rilevare poiché tra i coagulasi negativi è quello che più frequentemente risulta virulento anche in assenza di device o protesi.
- 15) Per gli enterococchi isolati dal sangue è utile conoscere la resistenza ad alti livelli degli amino glicosidi allo scopo di sapere se è fattibile la terapia di associazione battericida.

Si ringrazia il Dr. Carlo Tascini (U.O. Malattie Infettive A.O.U.P.) per la preziosa collaborazione nella stesura di questo paragrafo.

7. MODALITÀ DI AGGIORNAMENTO E SUA PERIODICITÀ

L'aggiornamento della presente procedura è consequenziale al mutamento delle norme nazionali, regionali o etico-professionali o in occasione di mutamenti di indirizzo proposti da norme, regolamenti ed indicazioni tecniche degli organismi scientifici nazionali ed internazionali o in occasione di mutamenti delle strategie, delle politiche complessive e delle esigenze organizzative aziendali.

8. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

1. **Antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto.** PNLG ultimo aggiornamento settembre 2006
2. Ratilal B. **Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts.** Cochrane database of systematic reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005365. DOI: 10.1002/14651858.CD005365.pub2
3. Rebeck JA. **Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69(3):381-4
4. Flibotte JJ. **Continuous antibiotic prophylaxis and cerebral spinal fluid infection in patients with intracranial pressure monitors.** Neurocrit Care 2004;1(1):61-8
5. Wittau M. **The weak evidence base for antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis.** Hepato-Gastroenterology 2008;55:2233-2237
6. Villatoro E. **Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis.** Cochrane database of systematic review 2004, Issue 4. Art No. CD002941. DOI: 10.1002/14651858.CD002941.pub2
7. **Antibiotic prophylaxis for penetrating brain injury.** J Trauma 2001;51:S34-S40
8. Bayston R. **Use of antibiotics in penetrating craniocerebral injuries.** Lancet 2000;335:1813-1817
9. Luchette F.A. **Practise management guidelines for prophylactic antibiotic use in penetrating abdominal trauma: the EAST practice management guidelines work group.** J Trauma 2000;48(3):508-518
10. Fabian TC. **Infection in penetrating abdominal trauma: risk factors and preventive antibiotics.** Am Surg 2002;68(1):29-35
11. Gillespie WJ. **Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures.** Cochrane database of systematic reviews 2001, Issue 1. Art. No.: CD000244. DOI: 10.1002/14651858.CD000244.
12. Ratilal BO. **Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures.** Cochrane database of systematic reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004884. DOI: 10.1002/14651858.CD004884.pub2
13. Saiman L. **Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission.** Infect Control and Hosp Epidemiol 2003;24(5,suppl)S6-S52
14. Diederik van de Beek **Community-acquired bacterial meningitis in adults.** N Engl J Med 2006;354(1):44-53
15. Diederik van de Beek **Community-acquired bacterial meningitis in adults.** N Engl J Med 2006;354(1):44-53
16. Fitch M.T. **Emergency diagnosis and treatment of adult meningitis.** Lancet Infect Dis 2007;7:191-200
17. Luchette F.A. **East practice management guidelines work group: practice management guidelines**

for prophylactic antibiotic use in open fractures.

18. Hauser CJ. **Surgical infection society guidelines: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guidelines.** Surg Infect 2006;7(4):379-405
19. Gustilo RB. **Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses.** J Bone Joint Surg 1976;58A:453-458
20. Dajani A.S. **Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American heart association.** CID 1997;25:1448-58
21. Wilson W. **Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines from American Heart Association.** Circulation 2007;116:1736-1754
22. Cavill I. **Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen.** BMJ 1996;312:430-434
23. Newland A. **Preventing severe infection after splenectomy.** BMJ 2005;331:417-418
24. Acquarolo A. **Antibiotic prophylaxis of early onset pneumonia in critically ill comatose patients. A randomized study.** Intensive Care Med 2005; 31: 510-16
25. Mandell L.A. **Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults.** CID 2007;44:S27-72
26. Allan R.Tunkel. **The management of encephalitis: clinical practice guidelines by infections diseases society of America.** CID 2008;47:303-327
27. Volpi A. **Encefalite erpetica.** Neurol Sci 2006 (27):XXXVII congresso SIN
28. Cinque P. **L'esame del liquor nella diagnosi delle encefaliti virali.** Neurol Sci 2003;24:S17-S22
29. Ihekweba U.K. **Clinical features of viral meningitis in adults. Significant differences in cerebral fluid findings among herpes simplex virus, varicella zoster virus, and enterovirus infections.** CID 2008;47:783-9
30. Stevens D.L. **Practise guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections.** CID 2005;41:1373-406
31. Solomkin J.S. **Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections.** CID 2003;37:997-1005
32. Solomkin J.S. **Ertapenem vs PIP/TAZ in the treatment of complicated intrabdominal infections.** Annals of Surgery 2003;237 (2):235-245
33. Solomkin J. **Treatment of polymicrobial infections: post hoc analysis of three trials comparing ertapenem and PIP/TAZ.** JAC 2004;53 (suppl S2):ii51-ii57
34. Leonard A. **Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections.** CID 2001;32:1249-1272
35. **Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections.** CDC 2002
36. American Thoracic Society Documents. **Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.** Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388-416
37. Brun-Buisson C. **Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia with Piperacillin-Tazobactam/Amikacin Versus Ceftazidime/Amikacin: A Multicenter, Randomized Controlled Trial.** CID 1998;26 (2):346-354
38. Saundimerge A. **Therapy of ventilator-associated pneumonia A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy.** Intensive Care Medicine 2003;29:876-883
39. Martinez J.A. **Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units.** Crit Care Med 2006;34(2): 329-336
40. Safdar N. **Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis.** The Lancet Infectious Diseases 2004; 4: 519-527
41. Paterson D.L. **Serious infections in the intensive care unit: Pseudomonas aeruginosa and acinetobacter baumannii.** CID 2006;43 (Suppl 2):S41-S42
42. Rahal J.J. **Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant pseudomonas aeruginosa and acinetobacter species.** CID 2006;43 (Suppl 2):S95-S99
43. Tascini C. **L'interpretazione del fenotipo antibiotico come strumento per il clinico.** Springer Verlag Milano 2008

44. Mohr J.F. Point: **Vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus.** CID 2007;44:1536-1542
45. Lentino J.R. **New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:3-15
46. Falagas M.E. **Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections.** CID 2005; 40: 1333-1341
47. Evangelos J Giomarellos-Bourboulis **Synergy of colistin with rifampicin and trimethoprim/sulfamethoxazole on multidrug-resistant Stenotrophomonas maltophilia.** Diagnostic Microbiol and Infectious Disease 2002;44:259-263
48. Pea F. **Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose.** JAC 2003;51:971-975
49. Dankelar P.K. **Pharmacokinetic of Meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion.** Pharmacotherapy 2003;23(8):988-991
50. **Daptomicina.** Expert Opin Pharmacother 2006;7(10):1381-1397
51. **Tigecycline: an expanded broad-spectrum intravenous antibiotic.** J Chemother 2005;17(suppl 1):3-29
52. Rello J. **Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline.** J Chemother 2005;17(suppl 1):12-22
53. Adembri C. **Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion.** International Journal of Antimicrobial Agents 2007; 31(2):122-129
54. Roberts J.A. **Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients?** Current Opinion in Critical Care 2008;14:390-396
55. Pea F. **Antimicrobial therapy in critically ill patients.** Clin Pharmacokinet 2005;44(9):1-26
56. Pea F. **The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients?.** CID 2006;42:1764-1771
57. Effie L. **Pharmacodynamics of antimicrobials: treatment optimisation.** Expert Opin Drug Metab Toxicol 2005;1(3):352-361
58. Mehrotra R. **Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness.** Intensive Care Med 2004;30:2145-2156
59. Nicolau D.P. **Optimizing antibiotic-related outcomes in the critically ill patient.** Infectious Diseases in Clinical Practice 2005; 13 (4): 158-164
60. Drusano G.L. **Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'Bug and drug'.** Nature Reviews 2004;2:289-300
61. Pappas Peter G. **Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America.** CID 2009;48:503-35
62. Playford E.G. **Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans candida spp.** Crit Care Med 2008;36(7):2034
63. Pittet D. **Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients.** Ann Surg 1994;220(6):751-758
64. Azoulay E. **Candida Colonization of the Respiratory Tract and Subsequent Pseudomonas Ventilator-Associated Pneumonia.** Chest 2006;129:110-117
65. Paterson D.L. **"Collateral Damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy.** CID 2004;38(suppl 4):S341-345
66. Charles P.E. **Candida spp. Colonization significance in critically medical patients: a prospective study.** Intensive Care Med 2005;31:393-400
67. Calandra T. **Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery.** CID 2004;39(suppl4):S185-S192
68. Schetz M. **Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules.** Current Opinion in Critical Care 2007;13:645-651
69. Trotman R.L. **Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy.** CID 2005;41:1159-1166

70. Robatel C. **Disposition of voriconazole during continuous veno-venous haemodiafiltration (CVVHDF) in a single patient.** JAC 224;54:269-270
71. Heintz B.H. **Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent Hemodialysis.** Pharmacotherapy 2009;29(5):562-577
72. Ghiculescu RA. **Therapeutic drug monitoring: which drug, why, when and how to do it.** Aust Prescr 2008;31:42-4
73. Gross AS. **Best practice in therapeutic drug monitoring.** Br J Clin Pharmacol 1998;46:95-9

9.ALLEGATI

DOCUMENTI VARI: D.V.

D.V.01/P.O.01	Diagnostica di laboratorio meningo-encefaliti AOUP
D.V.02/P.O.01	Classificazione fratture esposte
D.V.03/P.O.01	Classificazione degli interventi in base al grado di contaminazione batterica Probabilità di infezione della ferita per classe e indice di rischio

Laboratorio Virologia S. Zeno 050-2213673

Ricerca Antigeni Virali	
Citomegalovirus	provetta da emocromo
Ricerca Genomi Virali	
Varicella/Zoster	
HIV	
Citomegalovirus	
Enterovirus	
Epstein-Barr	
Herpes simplex 1-2	provetta sangue citratato (azzurra) inviare rapidamente
Ricerca anticorpi antivirali	
Varicella/Zoster	
HIV	
Citomegalovirus	
Epstein-Barr	
Herpes simplex 1-2	
Coriomening.Linfocit.	
Coxsackievirus B 1-6	
Echovirus	
Encefalite da zecche	
Virus toscana	provetta 10 cc sangue intero (rossa)
Su liquor	
VZV	
HSV 1-2	
CMV	
EBV	
Enterovirus	
Virus Toscana	
Adenovirus	
Influenza/Parainfluenza	
Coxsackie	
HIV	barattolino tappo rosso (x urinocoltura)

Laboratorio Malattie Infettive 5565 – 6713

Borrelia Burgdorferi	
Listeria Monocytogenes	
Mycoplasma	provetta 10 cc sangue intero (rossa)
Su liquor	
Borrelia Burgdorferi	
Listeria Monocytogenes	barattolino tappo rosso (x urinocoltura)

Laboratorio S. Chiara

Emocoltura	
Batterioscopico su liquor	
Immunoglobuline IgG IgM	

Laboratorio Pietrini 2545

Enolasi neurone specifica (NSE)	
Proteina S100 (pS100)	4 ml di sangue in provetta tappo giallo
CD4 CD8	2 ml di sangue in provetta da emocromo

Laboratorio Liquor 2476

Chimico-fisico	barattolino tappo rosso (x urinocoltura) Inviare anche 10 ml di sangue intero (tappo rosso)
----------------	--

- Grade (Type) I: Open fracture with a skin wound less than 1 cm long and clean.
- Grade (Type) II: Open fracture with a laceration more than 1 cm long without extensive soft tissue damage, flaps, or avulsions.
- Grade (Type) III: Either an open segmental fracture, an open fracture with extensive soft tissue damage, or a traumatic amputation.

IIIa: Adequate soft tissue coverage of a fractured bone despite extensive soft tissue laceration or flaps, or high energy trauma irrespective of the size of the wound.

IIIb: Extensive soft tissue injury loss with periosteal stripping and bone exposure, usually associated with massive contamination.

IIIc: Open fractures associated with arterial injury requiring repair.

Classificazione degli interventi in base al grado di contaminazione batterica

Classe	Definizione
puliti	interventi nel corso dei quali non si riscontra alcun processo flogistico, in cui la continuità della mucosa respiratoria, intestinale o genito-urinaria non viene violata e in cui non si verifica alcuna violazione delle regole di asepsi in sala operatoria
puliti-contaminati	interventi nei quali la continuità della mucosa respiratoria, intestinale o genito-urinaria viene violata, ma senza perdite di materiale verso l'esterno
contaminati	interventi in cui sono presenti segni di flogosi acuta (senza pus), o dove vi sia una visibile contaminazione della ferita, come per esempio perdite copiose di materiale da un viscere cavo durante l'intervento o ferite composte/aperte (verificatesi meno di 4 ore prima dell'intervento)
sporchi	interventi effettuati in presenza di pus o su un viscere cavo precedentemente perforato o su ferite composte/aperte (verificatesi oltre 4 ore dall'intervento)

Probabilità di infezione della ferita per classe di intervento e indice di rischio

Classe di intervento	Indice di rischio			
	0	1	2	3
pulito	1,0%	2,3%	5,4%	-
pulito-contaminato	2,1%	4,0%	9,5%	-
contaminato	-	3,4%	6,8%	13,2%
sporco	-	3,1%	8,1%	12,8%