

volume 11

ISSUE 2

2023 giugno



SOCIETÀ  
SCIENTIFICA  
DI MEDICINA  
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI  
DEI DIRIGENTI  
OSPEDALIERI  
INTERNISTI

# QUADERNI

## dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*

Editor in Chief  
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations  
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

***Antimicrobial stewardship: un imperativo per il futuro***

*Guest Editors: Claudio Santini, Massimo Giusti*



**Società Scientifica FADOI - Organigramma**

**PRESIDENTE NAZIONALE**

*Francesco Dentali*

**PRESIDENTE ELETTO**

Andrea Montagnani

**PAST PRESIDENT**

Dario Manfellotto

**SEGRETARIO**

Flavio Tangianu

**STAFF DI SEGRETERIA**

Maria Gabriella Coppola  
Nicola Mumoli  
Ombretta Para

**TESORIERE**

Roberto Riscicato

**COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI**

Davide Carrara

**RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI**

Franco Mastroianni  
Salvatore Lenti (*Vice*)

**RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO**

Tiziana Marcella Attardo

**EDITOR-IN-CHIEF**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

**COMITATO EDITORIALE**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo (*Supervisor Editor*)  
Roberto Nardi

**RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI**

Michele Meschi  
Pierpaolo Di Micco  
Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)  
Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

**RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL**

Matteo Giorgi Pierfranceschi  
Giuseppe Oteri

**RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ**

Franco Berti

**DATA PROTECTION OFFICER (DPO)**

Domenico Panuccio

**CONSULTA DEI PRESIDENTI**

Sandro Fontana  
Salvatore Di Rosa  
Ido Iori  
Antonino Mazzone  
Carlo Nozzoli  
Mauro Campanini  
Andrea Fontanella  
Dario Manfellotto

# Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*



---

## PRESIDENTE FONDAZIONE

---

*Dario Manfellotto*

---

### COORDINATORE

Filippo Pieralli

---

### SEGRETARIO

David Terracina

---

### COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni

---

### DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider  
ECM*)

---

### DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA

Fulvio Pomerò

Paola Piccolo (*Segretaria*)

---

### DELEGATI EFIM

*(European Federation of Internal Medicine)*

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

Gualberto Gussoni (*Rappresentante EMA*)

---

### PRESIDENTE ANÍMO

Letizia Tesi

Non-commercial use only

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## **ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP: UN IMPERATIVO PER IL FUTURO**

*Guest Editors: Claudio Santini, Massimo Giusti*

### RASSEGNE

---

<b>Principi generali di antimicrobial stewardship</b> .....	1
S. Tedeschi	
<b>L'interpretazione dell'antibiogramma</b> .....	7
E. Carretto	
<b>La terapia antibiotica empirica della sepsi</b> .....	16
P. Bocchi, P.G. Giuri, M. Gianfreda, S. Detrenis	
<b>Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie</b> .....	23
B. Laface, C. Moressa, E. Palaghita, G. Palamà, B. Marchisio, P. Colagrande, M. Giusti	
<b>Approccio clinico alle polmoniti batteriche</b> .....	31
M. Galassi, S. Fiorino, F. Lari	
<b>Le infezioni di cute e tessuti molli</b> .....	39
S. Spiezia, C. Santini	
<b>Infezioni fungine in Medicina Interna</b> .....	48
A. Milia, L. Corbo, F. Pieralli	



## Principi generali di antimicrobial stewardship

Sara Tedeschi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; U.O. Malattie Infettive, Dipartimento per la Gestione Integrata del Rischio Infettivo, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia

### RIASSUNTO

L'antibioticoresistenza rappresenta attualmente uno dei più significativi problemi di salute pubblica e per contrastarne la diffusione sono raccomandate diverse azioni, fra cui l'adozione di programmi per ottimizzare l'uso degli antibiotici, che possono esser ricompresi nel termine di antimicrobial *stewardship* (AS). Per la realizzazione di tali programmi è necessaria la conoscenza dei principi su cui si basa l'appropriatezza di una terapia antibiotica e di quelli organizzativi per la realizzazione di un programma efficace. Finora i programmi di AS sono stati realizzati più compiutamente all'interno degli ospedali per acuti; tuttavia, oltre l'80% del consumo di antibiotici si realizza sul territorio ed è importante che anche tale contesto venga ricompreso nelle attività di AS.

### Introduzione

Gli antibiotici hanno fortemente segnato il progresso della medicina nel corso del ventesimo secolo consentendo il trattamento efficace delle infezioni. Oggi sono tra i farmaci più prescritti sia in ambito territoriale che ospedaliero ma il loro utilizzo intensivo e talvolta inappropriato ha portato a un progressivo aumento dei microrganismi ad essi resistenti.<sup>1</sup>

Infatti, gli antibiotici sono gli unici farmaci il cui impiego ha un impatto sul paziente che li riceve (in termini di efficacia e di potenziali eventi avversi) ma anche sulla comunità, in quanto in grado di indurre antibioticoresistenza.

I microorganismi resistenti agli antibiotici sono

una minaccia concreta per la salute pubblica, determinando da una parte l'incremento della morbosità e della mortalità associate alle infezioni e dall'altra l'aumento dei costi delle cure.<sup>2</sup>

Gli elementi di preoccupazione derivanti dall'uso eccessivo di antibiotici sono diventati motivo crescente di allarme, sia in termini di rischio per la salute individuale che per la salute pubblica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, in occasione dell'Assemblea Mondiale della Sanità (2015), ha adottato il Piano d'Azione Globale per contrastare la resistenza antimicrobica.<sup>3</sup>

L'Unione Europea, impegnata da molti anni a combattere il fenomeno dell'antibiotico-resistenza, nel 2017 ha messo a punto il nuovo Piano d'azione per contrastare l'antibioticoresistenza.<sup>4</sup>

Seguendo tale Piano d'Azione, nel novembre 2017 anche in Italia è stato approvato il "Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza 2017-2020" che indica le strategie per un contrasto del fenomeno a livello locale, regionale e nazionale, coerenti con gli obiettivi dei piani di azione dell'OMS e dell'UE. Fra gli ambiti di intervento che vengono indicati per un efficace contrasto dell'antibiotico resistenza vi sono l'uso appropriato e la sorveglianza del consumo degli antibiotici.<sup>5</sup>

### Il concetto di antimicrobial stewardship fino alla definizione attuale

Il termine "antimicrobial *stewardship*" (AS) compare nella letteratura scientifica nel 1997, quando viene incluso nelle linee guida per la prevenzione dell'antibioticoresistenza negli ospedali pubblicate da parte di due autorevoli società scientifiche statunitensi, SHEA (*Society for Healthcare Epidemiology of America*) e IDSA (*Infectious Diseases Society of America*). In tale documento l'AS viene definita attraverso la descrizione delle attività ad essa connesse,

Corrispondente: Sara Tedeschi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; U.O. Malattie Infettive, Dipartimento per la Gestione Integrata del Rischio Infettivo, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia.  
E-mail: sara.tedeschi5@unibo.it

Parole chiave: antibiotici; antibioticoresistenza; appropriatezza prescrittiva.

Conflitto di interessi: l'autore dichiara che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(2):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

ossia “*Antimicrobial stewardship includes optimal selection, dose and duration of treatment, as well as control of antibiotic use*”.<sup>6,7</sup>

Le definizioni più note di antimicrobial stewardship sono quelle proposte dall’IDSA nel 2007 (*The primary goal of antimicrobial stewardship is to optimize clinical outcomes while minimizing unintended consequences of antimicrobial use, including toxicity, the selection of pathogenic organisms, and the emergence of resistance*) e nel 2012 (*Antimicrobial stewardship refers to coordinated interventions designed to improve and measure the appropriate use of antimicrobial agents by promoting the selection of the optimal antimicrobial drug regimen including dosing, duration of therapy and route of administration*).<sup>8,9</sup>

La prima definisce la SA attraverso una descrizione dei suoi obiettivi, la seconda introduce i concetti di “misurare”, fondamentale per valutare l’impatto di un intervento, e di “appropriatezza” definendolo attraverso una descrizione degli aspetti della prescrizione antimicrobica che devono essere considerati ossia non solo la scelta della/e molecola/e ma anche la posologia, la durata e la via di somministrazione.

La definizione più recente compare nel 2017 ad opera dell’ESGAP (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Antimicrobial stewardship*) e indica l’AS come “*A coherent*

*set of actions which promote using antimicrobials responsibly, in ways that ensure sustainable access to effective therapy for all who need them*”.<sup>10</sup>

Tale definizione introduce il concetto di responsabilità nell’uso degli antibiotici<sup>11</sup> e non si concentra unicamente sull’atto della prescrizione ma include anche differenti livelli, coinvolgendo tutto il personale sanitario ma anche i pazienti stessi e le autorità regolatorie. (Tabella 1).

### Definizione di stewardship antimicrobica

Un insieme di interventi coordinati, finalizzati all’uso responsabile degli antibiotici attraverso la promozione di azioni che bilancino l’esigenza individuale del singolo paziente di ricevere una terapia antibiotica appropriata con quella di salvaguardare nel tempo l’efficacia degli antibiotici stessi.<sup>12</sup>

### Principi fondamentali per l’antimicrobial stewardship

Alla base di una AS efficace vi sono due ordini di elementi:

1. I principi clinici alla base dell’appropriatezza della terapia antibiotica
2. Gli elementi organizzativi necessari per strutturare gli interventi.

**Tabella 1. Ruoli nell’antimicrobial stewardship** (Adattato da Dyar *et al.*).<sup>10</sup>

Attore	Ruolo nell’AS	Esempi
Prescrittore	Usa gli antibiotici responsabilmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facendo diagnosi accurate</li> <li>• Seguendo le linee guida locali</li> <li>• Rivalutando regolarmente la necessità di terapia antibiotica</li> </ul>
Infermiere	Collabora nell’assicurare che gli antibiotici siano utilizzati responsabilmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prelevando i campioni per esami colturali al momento appropriato</li> <li>• Assicurandomi che i pazienti in dimissione capiscano come assumere gli antibiotici</li> </ul>
Paziente	Utilizza gli antibiotici responsabilmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assumendo le terapie antibiotiche come indicato dal prescrittore</li> <li>• Non conservando o riutilizzando eventuali antibiotici residui a precedenti trattamenti</li> </ul>
Team di AS	Aiuta i colleghi nell’utilizzare gli antibiotici responsabilmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sviluppando linee guida</li> <li>• Effettuando le attività di <i>audit-and-feedback</i></li> <li>• Formando i prescrittori</li> </ul>
Direzione ospedaliera	Si assicura che gli antibiotici vengano utilizzati responsabilmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Garantendo i fondi necessari per il team di AS</li> <li>• Monitorando i consumi di antibiotici e l’antibioticoresistenza</li> <li>• Investendo in sistemi informatici di supporto alle decisioni cliniche</li> <li>• Consentendo restrizioni alle prescrizioni</li> </ul>
Allevatori	Usano gli antibiotici responsabilmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitandone l’impiego come promotori della crescita</li> </ul>
Industria farmaceutica	Assicura che gli antibiotici siano usati responsabilmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitando la promozione dell’uso degli antibiotici, in particolare ad ampio spettro</li> <li>• Garantendo la disponibilità di antibiotici</li> </ul>
Governi nazionali	Assicurano che gli antibiotici vengano utilizzati responsabilmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dando priorità e finanziando le attività di AS</li> <li>• Supportando le valutazioni della qualità degli interventi</li> </ul>

AS, antimicrobial stewardship.



## Principi clinici per l'appropriatezza della terapia antibiotica

L'appropriatezza di una terapia antibiotica dipende da diversi ordini di fattori, anche legati al contesto specifico; tuttavia, esistono alcuni principi fondamentali che devono essere sempre tenuti in considerazione.<sup>13,14</sup>

1. decisione se impostare una terapia antibiotica: gli antibiotici devono essere prescritti in presenza di infezione batterica comprovata oppure, in caso di paziente con quadro clinico severo, in presenza di un fondato sospetto di infezione batterica. La somministrazione di antibiotici allo scopo di prevenire infezioni batteriche, la cosiddetta profilassi, ha delle indicazioni precise e nel complesso limitate (es. alcuni tipo di interventi chirurgici e manovre invasive, neutropenia) e non deve essere una pratica routinaria;
2. esami microbiologici: gli esami microbiologici sono fondamentali per identificare l'agente eziologico del processo infettivo e guidare la terapia antibiotica. In tutti i pazienti con infezione severa, prima di iniziare una terapia antibiotica, dovrebbero essere prelevate emocolture e campioni dal sito di infezione, accertato o presunto, da sottoporre ad esame culturale;<sup>15</sup>
3. terapia antibiotica empirica (terapia impostata prima di conoscere l'agente eziologico dell'infezione): una terapia antibiotica empirica adeguata è una terapia potenzialmente efficace sui patogeni che più verosimilmente sono alla base del processo infettivo in atto. Per impostarla correttamente devono essere considerati: i) severità clinica dell'infezione; ii) sito di infezione; iii) epidemiologia locale; iv) rischio individuale di infezione da patogeni resistenti agli antibiotici; v) caratteristiche del paziente, in particolare quelle che possono precludere l'utilizzo di alcuni antibiotici (es. allergie, insufficienza epatica o renale, interazioni farmacologiche con terapie croniche);
4. rivalutazione della terapia antibiotica: Tutti i pazienti che intraprendono una terapia antibiotica empirica devono essere rivalutati nel tempo, in relazione all'evoluzione clinica e ai risultati degli esami microbiologici che si rendono via via disponibili. Il cosiddetto "antibiotic time-out" a 48-72 ore dall'inizio della terapia permette la rivalutazione complessiva del paziente per stabilire se si necessario proseguire la terapia antibiotica e se sia possibile procedere a de-escalation, semplificazione o conversione da endovenosa ad orale;<sup>16</sup>
5. monitoraggio farmacocinetico: è una risorsa importante che consente di ottimizzare la posologia degli antibiotici, con conseguente riduzione del rischio di effetti collaterali e di tossicità;<sup>17-19</sup>
6. durata della terapia antibiotica: dovrebbe essere quella minima sufficiente a garantire la massima efficacia. Esistono alcune patologie per le quali la du-

rata della terapia è ormai ben codificata (es. polmonite comunitaria, candidemia, infezioni intra-addominali, batteriemia da *S.aureus*) e le indicazioni relative devono essere rispettate.<sup>20-23</sup>

## Principi clinici per l'appropriatezza della terapia antibiotica

1. Antibiotici solo in presenza di infezione batterica;
2. Esami culturali prima della terapia antibiotica;
3. Terapia antibiotica empirica adeguata a severità e sito di infezione, epidemiologia locale, caratteristiche del paziente;
4. "Antibiotic time-out" a 48-72 ore dall'inizio della terapia antibiotica;
5. Monitoraggio farmacocinetico;
6. Durata terapia il più breve possibile.

## Principi organizzativi per i programmi di stewardship antimicrobica

### In ospedale

Gli ospedali per acuti rappresentano il contesto in cui i programmi di AS sono stati realizzati più compiutamente. Gli elementi organizzativi fondamentali per realizzare programmi di AS in ospedale sono stati indicati dai *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta e sono i seguenti:<sup>24</sup>

1. *leadership commitment* (supporto istituzionale): per il successo dei programmi di AS è fondamentale che vi siano un mandato formale da parte della Direzione e la disponibilità di adeguate risorse umane, economiche ed informatiche.<sup>25</sup>
2. *accountability*: devono essere individuati un team e un leader del programma di AS, responsabile della realizzazione, rendicontazione ed esiti del programma stesso. È opportuno che tale leader sia un clinico con competenza specifica sull'uso responsabile degli antibiotici.
3. *pharmacy expertise*: nei programmi di AS deve essere sempre coinvolta la farmacia e il farmacista è un membro fondamentale del team di AS.
4. *action*: devono essere realizzati degli interventi specifici per migliorare l'appropriatezza nell'uso degli antibiotici (vedi paragrafo successivo).
5. *tracking and monitoring*: il monitoraggio quantitativo e qualitativo dell'uso degli antibiotici è fondamentale per individuare eventuali aree di criticità e per verificare l'impatto del programma di AS e deve essere affiancato al monitoraggio dei tassi di antibiotico-resistenza.
6. *reporting*: gli operatori sanitari devono essere regolarmente aggiornati sull'uso di antibiotici, sui tassi locali di antimicrobico-resistenza e sull'impatto dei programmi di AS nello specifico contesto assistenziale.
7. *education*: i prescrittori ma anche tutti gli operatori

sanitari coinvolti nel processo di diagnosi e cura ed i pazienti e caregivers devono essere formati ed informati sul problema dell'antimicrobico-resistenza e sui principi fondamentali del corretto uso degli antibiotici.

Gli interventi di *stewardship* antimicrobica negli ospedali per acuti possono essere schematicamente suddivisi in 2 gruppi:<sup>26</sup>

1. interventi restrittivi, volti a limitare le possibilità prescrittive. I modelli più diffusi sono i seguenti:
  - i. Necessità di autorizzazione delle prescrizioni: La fornitura di alcuni farmaci "critici" (es. ad ampio spettro, elevato impatto ecologico, alto costo) è riservata a determinate situazioni cliniche o evidenze microbiologiche che devono essere documentate all'atto della richiesta del farmaco e l'antibiotico in oggetto viene fornito solo previa valutazione dell'appropriatezza da parte del team di AS.<sup>27,28</sup>
  - ii. Refertazione selettiva degli antibiogrammi: il team di AS può decidere di mascherare alcuni dati nella refertazione degli esami colturali, che restano disponibili solo su esplicita richiesta dei prescrittori. Due esempi possono essere gli isolati di significato clinico incerto (es. stafilococchi coagulasi-negativi da un unico set di emocolture, urinocoltura da catetere vescicale, tampone su ulcere cutanee) o i dati di suscettibilità ad antibiotici ad ampio spettro (es. carbapenemi) quando l'isolato è sensibile a farmaci a spettro ristretto e minore impatto ecologico, in particolare per isolati da siti non critici (es. urine).<sup>29</sup>

2. interventi persuasivi (o di supporto), volti a supportare i clinici nei processi di prescrizione e revisione della terapia antibiotica. Appartengono a questo gruppo di strategie:

- i. Redazione di linee guida/raccomandazioni per la terapia empirica delle infezioni più comuni e per la profilassi antibiotica. Tali raccomandazioni devono essere adattate al contesto e basarsi su un'attenta conoscenza dell'epidemiologia locale.<sup>30,31</sup> Forniscono la base per la valutazione dell'appropriatezza delle richieste di farmaci e delle terapie antibiotiche nei programmi di audit-and-feedback o di restrizione.
- ii. Sistema di audit e feedback periodici, che consiste in una valutazione delle prescrizioni di antibiotici da parte del team di AS e nella restituzione dei dati sull'appropriatezza prescrittiva. A seconda delle risorse disponibili la valutazione può riguardare tutte le prescrizioni del reparto oppure solo alcune molecole ed il feedback fornito contestualmente alla valutazione oppure in un secondo momento.<sup>26,32</sup>
- iii. Elaborazione di algoritmi/strumenti informatici di supporto al clinico per la valutazione dei pazienti con sospetta infezione e la scelta della terapia antibiotica più appropriata.<sup>33</sup>

### Interventi di antimicrobial stewardship

1. Restrittivi: limitano la possibilità di prescrivere antibiotici (pre-autorizzazione delle prescrizioni oppure refertazione selettiva degli antibiogrammi) (Tabella 2);
2. Persuasivo o di supporto: supportano i prescrittori

**Tabella 2. Pro e contro degli interventi di antimicrobial stewardship pre-autorizzazione e audit-and-feedback.**<sup>12,26,39,40</sup>

Intervento	Pro	Contro
Pre-autorizzazione alla prescrizione	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduce il rischio di inappropriately della terapia antibiotica iniziale</li> <li>• Impone una accurata valutazione di indicazione alla terapia antibiotica, dati clinici ed epidemiologici prima di iniziare la terapia</li> <li>• Attribuisce al gruppo di AS il controllo diretto sulla prescrizione di antimicrobici</li> <li>• Contribuisce alla riduzione della spesa per antibiotici in tempi rapidi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effetto solo sugli antibiotici oggetto di controllo</li> <li>• Ha scarso effetto su terapia mirata, deescalation, durata, sospensione della terapia</li> <li>• Percezione di perdita di autonomia del prescrittore</li> <li>• Può ritardare l'inizio della terapia</li> <li>• Potenziale di variabilità prescrittiva dei diversi membri del team di AS</li> <li>• Necessità di disponibilità in tempo reale del team di AS</li> </ul>
Audit-and-feedback	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumenta la visibilità del programma di AS e aiuta a formare relazioni professionali</li> <li>• Mantiene l'autonomia dei prescrittori</li> <li>• Facilita la formazione dei prescrittori</li> <li>• Consente la revisione della terapia empirica</li> <li>• Consente di raggiungere una maggior appropriatezza della terapia mirata</li> <li>• Consente di potenziare strategie di <i>de-escalation</i> e sospensione terapeutica</li> <li>• La frequenza delle valutazioni può essere adattata in base alle risorse umane disponibili</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevata intensità di lavoro</li> <li>• Successo dipende dall'efficacia del <i>feedback</i></li> <li>• Possibile scarso impatto nel breve termine</li> </ul>

AS, antimicrobial stewardship.

nell'utilizzo appropriato degli antibiotici (es. linee guida, revisione delle terapie antibiotiche attraverso un sistema di audit and feedback, sistemi di supporto informatico).

### Sul territorio

Benché i programmi di AS siano stati realizzati finora prevalentemente negli ospedali per acuti, oltre l'80% del consumo di antibiotici avviene sul territorio,<sup>34,35</sup> contesto che si presenta quindi particolarmente critico sia per numero di prescrizioni che per risorse disponibili, spesso più scarse sia in termini di personale che di competenze specifiche.

Appare quindi fondamentale, per ogni contesto, identificare uno o due ambiti prioritari, verso cui concentrare le attività di AS.<sup>36</sup> Questi possono essere rappresentati dalle condizioni che determinano più frequentemente la prescrizione di antibiotici oppure per cui si riscontra minore appropriatezza nelle prescrizioni. Alcuni degli interventi descritti per gli ospedali possono essere realizzati anche sul territorio (es. refertazione selettiva degli antibiogrammi, redazione di linee guida per il trattamento delle infezioni più comuni) mentre ne possono essere realizzati di specifici per i diversi contesti (es. promozione dell'atteggiamento di vigile attesa per le condizioni che possono risolversi senza terapia antibiotica come le infezioni delle alte vie respiratorie oppure attività di formazione sulla corretta prescrizione di esami microbiologici che possono indurre la prescrizione di antibiotici non necessari come le urinocolture ripetute in caso di batteriuria asintomatica).<sup>37,38</sup>

### Bibliografia

1. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-66.
3. WHO 2015 Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHA 68.7 [http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf)
4. European Commission. An European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance 2017. [https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr\\_2017\\_action-plan\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf)
5. Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. Roma: Ministero della Salute; 2017. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2660\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf)
6. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz* 1996;4:370-6.
7. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;25:584-99.
8. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
9. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:322-7.
10. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, et al. What Is Antimicrobial Stewardship? *Clinical Microbiology and Infection* 2017;23:793-8.
11. Dyar OJ, Obua C, Chandy S, et al. Using antibiotics responsibly: are we there yet? *Future Microbiol* 2016;11:1057-71.
12. Delibera Della Giunta Regionale dell'Emilia-Romagna DGR 1079\_2021. LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI PER L'IMPLEMENTAZIONE DEI PROGRAMMI DI USO RAZIONALE DEGLI ANTIBIOTICI.
13. Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making Into Clinical Practice. *JAMA* 2019;321:139-140.
14. Deresinski S. Principles of antibiotic therapy in severe infections: optimizing the therapeutic approach by use of laboratory and clinical data. *Clin Infect Dis* 2007;45 Suppl 3:S177-83.
15. Fabre V, Klein E, Salinas AB, et al. A Diagnostic Stewardship Intervention To Improve Blood Culture Use among Adult Nonneutropenic Inpatients: the DISTRIBUTE Study. *J Clin Microbiol* 2020;58.
16. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, et al. Is the "low-hanging fruit" worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis* 2012;55:587-92.
17. Jiang S-P, Zhu Z-Y, Ma K-F, et al. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 2013;45:891-9.
18. Fernández de Gatta MD, Calvo M V, Hernández JM, et al. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:332-40.
19. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:81-90.
20. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. 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;52:e18-55.
21. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.

22. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. 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;200:e45-e67.
23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
24. Redfield RR, Khabbaz R. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs Is a Publication of The National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases within the Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention CORE ELEMENTS OF HOSPITAL ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMS. n.d.
25. Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, et al. Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. *Clin Infect Dis* 2018;67:1168-74.
26. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
27. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1983-6.
28. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, et al. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:608-16.
29. Langford BJ, Seah J, Chan A, et al. Antimicrobial Stewardship in the Microbiology Laboratory: Impact of Selective Susceptibility Reporting on Ciprofloxacin Utilization and Susceptibility of Gram-Negative Isolates to Ciprofloxacin in a Hospital Setting. *J Clin Microbiol* 2016;54:2343-7.
30. Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, et al. Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cellulitis and cutaneous abscess. *Arch Intern Med* 2011;171:1072-9.
31. Hauck LD, Adler LM, Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Epidemiol* 2004;14:669-75.
32. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, et al. Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:374-80.
33. Ridgway JP, Robicsek A, Shah N, et al. A Randomized Controlled Trial of an Electronic Clinical Decision Support Tool for Inpatient Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2021;72:e265-e271.
34. Hicks LA, Bartoces MG, Roberts RM, et al. US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. *Clin Infect Dis* 2015;60:1308-16.
35. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2021. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023.
36. Sanchez G V, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, et al. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-12.
37. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012;54:e72-e112.
38. Dietz J, Lo TS, Hammer K, et al. Impact of eliminating reflex urine cultures on performed urine cultures and antibiotic use. *Am J Infect Control* 2016;44:1750-1.
39. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, et al. What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis* 2017;64:537-43.
40. Mehta JM, Haynes K, Wileyto EP, et al. Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35:1092-9.



# L'interpretazione dell'antibiogramma

Pietro Pini, Roberta Marrollo, Edoardo Carretto

Laboratorio di Microbiologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, AUSL Reggio Emilia, Italia

## RIASSUNTO

L'interpretazione dell'antibiogramma, apparentemente semplice nella sua istanza, richiede in realtà conoscenze non banali. La sua corretta valutazione, considerata insieme ad altri fattori relativi al microorganismo, al tipo di infezione, al paziente e al farmaco, permette la scelta dell'antibiotico, e rappresenta il fondamento per la terapia. In questo articolo ci si propone di fornire al lettore informazioni di base sui test di sensibilità agli antimicrobici eseguiti dai laboratori di microbiologia clinica e di fornire indicazioni semplici e pragmatiche per interpretare un antibiogramma.

## Introduzione

L'antibiogramma è un test di laboratorio che viene utilizzato per determinare se un microorganismo è sensibile o resistente a una serie di molecole antibiotiche, rendendo quindi possibile la scelta dell'antibiotico più efficace per il trattamento di un'infezione batterica.

I risultati del test vengono in genere presentati con un valore che rappresenta la concentrazione minima inibente (CMI, o oggi più generalmente definita come acronimo inglese MIC – *minimal inhibitory concentration*), e con una categorizzazione, definendo il microorganismo come sensibile, intermedio o resistente alle molecole testate. La MIC è un valore numerico che rappresenta la più bassa concentrazione dell'anti-

biotico (espressa in mg/L, oppure in µg/ml) che è in grado di inibire, *in vitro*, la crescita visibile di un microorganismo. In questo senso, essa evidenzia la batteriostasi dei microrganismi esposti all'antibiotico. È in questo senso un indicatore meno preciso della concentrazione minima battericida (CMB o in inglese MBC), che rappresenta quella concentrazione di un determinato antibiotico a cui non sopravvive il 99,9% dei microrganismi testati.

L'interpretazione dell'antibiogramma, apparentemente semplice nella sua istanza, richiede in realtà conoscenze non banali. La sua corretta valutazione, considerata insieme ad altri fattori relativi al microorganismo, al tipo di infezione, al paziente e al farmaco, permette la scelta dell'antibiotico, e rappresenta il fondamento per la terapia.

Ciò è ancora più importante in un periodo in cui la diffusione di microrganismi multiresistenti sta diventando un problema di sanità pubblica: è noto come un uso non corretto degli antibiotici sia uno dei fattori che può selezionare isolati resistenti e favorirne la diffusione.

In questo articolo ci si propone di fornire indicazioni semplici e pragmatiche per interpretare un antibiogramma.

## Determinazione della *minimal inhibitory concentration*

La determinazione della MIC dovrebbe avvenire, a livello laboratoristico, utilizzando il metodo più idoneo che correla una determinata molecola a un determinato microorganismo. Non tutti i metodi analitici funzionano in modo paritetico su tutte le molecole. Ad esempio, la MIC della fosfomicina dovrebbe essere saggiata utilizzando l'agar diluizione, mentre la MIC della colistina dovrebbe essere saggiata con test di microdiluizione in brodo ma non con sistemi automatizzati. Ciò deve essere di competenza del microbiologo clinico.

La metodica di riferimento per la determinazione delle MIC è la microdiluizione in brodo: in pratica, in

Corrispondente: Edoardo Carretto, Laboratorio di Microbiologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS – AUSL Reggio Emilia Viale Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia, Italia.

Tel.: +39.0522296363. Fax: +39.0522296750.  
E-mail: edoardo.carretto@ausl.re.it

Parole chiave: test di sensibilità; antibiogramma; EUCAST; CLSI; concentrazione minima inibente; minimal inhibitory concentration; MIC.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(2):e2

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

una micropiastra sono dispensate nei diversi pozzetti concentrazioni scalari al raddoppio dell'antibiotico da testare. In ogni pozzetto si aggiunge quindi pari quantità di una sospensione batterica del microrganismo da analizzare a una concentrazione nota e si valuta visivamente, dopo 24 ore di incubazione, la presenza/assenza di crescita. Il primo pozzetto in cui non si vede la crescita microbica dà il valore di MIC (Figura 1). Questa metodica rappresenta oggi il gold standard per la maggioranza delle combinazioni microrganismo/antibiotico; tuttavia, non viene usata normalmente in routine perché richiede conoscenze tecniche, abilità manuali ed è laboriosa e costosa. Esistono in commercio metodi miniaturizzati che possono essere utilizzati per molecole selezionate (es., colistina, cefiderocol, piperacilina/tazobactam) o gruppi di molecole (ad esempio, Sensititre™ Thermo Scientific™, USA).

Altra metodica che può essere impiegata nella determinazione delle MIC è rappresentata dai test di diffusione a gradiente, in cui una strip con concentrazioni crescenti di antibiotico viene deposta su un agar insemato con concentrazione nota del microrganismo. Valutando l'alone di inibizione della crescita si stabilisce il valore della MIC. Sono disponibili diversi test

prodotti da differenti ditte commerciali, ad esempio, ma non esclusivamente, Mic Test Strip™ (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italia) (Figura 2) o ETEST™ (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France): essi sono più accurati del metodo in disco diffusione (Kirby-Bauer, che utilizza dischetti impregnati di antibiotico per cui si valuta l'alone di inibizione dando la categorizzazione ma non la MIC) ma più costosi e comunque manuali. Abitualmente vengono utilizzati come test di conferma dei test commerciali automatizzati o per microrganismi per i quali non esistono test automatizzati.

L'agar diluizione è un altro test, essenziale per saggiare correttamente la MIC di alcuni antibiotici. Si utilizzano terreni solidi agarizzati contenenti concentrazioni scalari di antibiotico sui quali si depositano concentrazioni note del microrganismo. Molto preciso ma assai laborioso, ne è disponibile una versione commerciale per testare la fosfomicina.

Stante l'elevata numerosità analitica, i metodi utilizzati nella pratica routinaria sono metodi automatizzati commerciali, che forniscono i valori di MIC per i diversi antibiotici di un microrganismo oggetto di analisi. L'accuratezza varia a seconda del farmaco in esame, del microrganismo e della tipologia di metodo utilizzato,

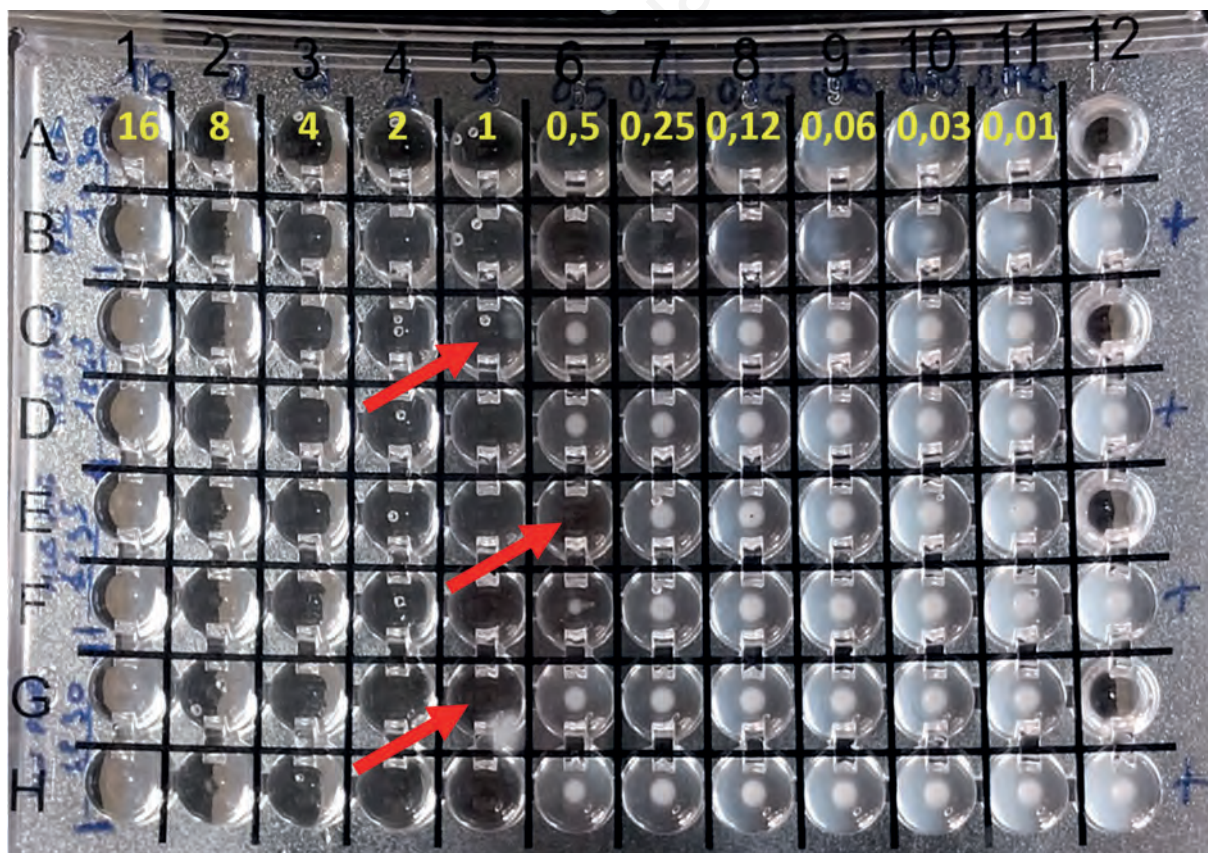


Figura 1. Esempio di microdiluzione in brodo *home made* per cefiderocol. Colonne 1-11, diluizioni scalari dell'antibiotico come da valori. Righe A-H, quattro diversi isolati (enterobatteri MDR), testati in duplicato su due righe. *Minimal inhibitory concentration* (MIC) di 1 µg/ml per gli isolati in C e G, di 0,5 µg/ml per l'isolato in E.



ma comunque tutte le diverse alternative commerciali, se usate correttamente, hanno un'ottima sensibilità e una riproducibilità, per la combinazione microrganismo-farmaco, del 90%. Esistono tre principali piattaforme commerciali: Phoenix™ (Becton Dickinson, San Diego, CA, USA), Vitek-2™ (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) e il sistema MicroScan WalkAway plus™ (Beckman Coulter, Brea, CA, USA), ognuna con suoi vantaggi e svantaggi.

### Interpretazione della *minimal inhibitory concentration*

Una volta stabilita la MIC, occorre interpretarla sulla base di criteri che vengono stabiliti da enti regolatori internazionali. Ne esistono diversi, caratteristicamente su base nazionale. I principali enti di standardizzazione a livello internazionale il *Clinical La-*

*boratory Standard Institute* (CLSI) ente statunitense che si occupa di standardizzazione non solo in ambito microbiologico, e dal 1997 l'ente europeo *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST).

Entrambi gli enti definiscono le condizioni standard per testare la sensibilità agli antibiotici e i controlli di qualità da utilizzare per valutare l'accuratezza dei risultati. Essi forniscono inoltre valori di riferimento delle MIC che permettono di classificare gli isolati microbici come sensibili o meno all'antibiotico. Questi valori sono definiti *breakpoints* clinici e vengono stabiliti valutando diversi parametri microbiologici, farmacologici (caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di un antibiotico, PK/PD). I laboratori di Microbiologia italiani hanno progressivamente adottato i criteri EUCAST a partire dal 2011; i *breakpoints* clinici di questo ente sono quelli ufficialmente riconosciuti dall'EMA (*European Medicines Agency*). Sia CLSI che EUCAST aggiornano periodicamente le tabelle di riferimento, su base almeno annuale o in caso di nuove evidenze di significato.

Il CLSI attualmente suddivide le categorie interpretative in quattro gruppi:

- sensibile (S): una categoria definita da un *breakpoint* che implica che gli isolati con una MIC pari o inferiore al *breakpoint* di suscettibilità sono inibiti dalle concentrazioni solitamente ottenibili di agente antimicrobico, quando viene utilizzato il dosaggio raccomandato per trattare il sito di infezione, con conseguente probabile efficacia clinica.
- sensibile dose dipendente (SDD) – una categoria definita da un *breakpoint* che implica che la suscettibilità di un isolato dipende dal regime posologico utilizzato nel paziente. Per raggiungere livelli che possono essere clinicamente efficaci contro gli isolati per i quali i risultati dei test di sensibilità (MIC o diametri delle zone) sono nella categoria SDD, è necessario utilizzare un regime posologico che si traduce in un'esposizione al farmaco superiore a quella ottenuta con la dose utilizzata per stabilire il *breakpoint* di suscettibilità (ossia, dosi più elevate, dosi più frequenti o entrambi o infusione prolungata).
- intermedio (I) – una categoria definita da un *breakpoint* che include isolati con MIC o diametri di zona all'interno dell'intervallo intermedio che si avvicinano ai livelli ematici e tissutali solitamente raggiungibili e/o per i quali i tassi di risposta possono essere inferiori a quelli degli isolati sensibili. La categoria I include anche una zona cuscinetto per la variabilità intrinseca nei metodi di prova, che dovrebbe evitare che fattori tecnici piccoli e incontrollati causino importanti discrepanze nelle interpretazioni, specialmente per i farmaci con margini di farmaco tossicità ristretti.



Figura 2. Esempio di test a gradiente (vedi testo). MTS™ per cefiderocol su ceppo di *Pseudomonas aeruginosa*. *Minimal inhibitory concentration* (MIC) pari a 0.25 µg/ml.

- resistente (R) – una categoria definita da un *breakpoint* che implica che gli isolati con una MIC pari o superiore al *breakpoint* di resistenza non sono inibiti dalle concentrazioni solitamente ottenibili dell'agente con i normali schemi di dosaggio e/o che la MIC rientra nell'intervallo in cui sono probabili specifici meccanismi di resistenza microbica.

Per EUCAST le categorie interpretative sono tre invece:

- “S” – sensibile a regime di dosaggio standard: un microrganismo è classificato come "S", quando è attesa un'alta probabilità di successo terapeutico utilizzando la posologia standard dell'agente (in genere, quella registrata all'atto della commercializzazione della molecola);
- “I” - sensibile, aumento dell'esposizione”: un microrganismo è così classificato quando, pur non ricadendo nell'ambito della sensibilità, esiste un'alta probabilità di successo terapeutico allorché si modifichi la quantità di farmaco che agisce sul microrganismo. In pratica, occorre agire su fattori quali posologia dell'antibiotico, timing di somministrazione, numero di dosi in modo da garantire che elevati livelli di farmaco possono antagonizzare il microrganismo.
- “R” - resistente: un microrganismo è così classificato quando c'è un'alta probabilità di fallimento terapeutico indipendentemente dalla quantità di antibiotico cui il microrganismo è esposto.

Rispetto alla classica suddivisione in tre categorie interpretative S, R, I dove la zona I serviva come zona cuscinetto, entrambi gli enti nelle ultime revisioni hanno introdotto una nuova categoria interpretativa per individuare valori di MIC per i quali la risposta terapeutica può diventare favorevole aumentando l'esposizione al farmaco nel sito di infezione. In realtà per CLSI solo per alcune associazioni microrganismo/antibiotico vengono riportati *breakpoints* SDD che sono comunque simili ai precedenti utilizzati per definire la zona I, mentre EUCAST a partire dal 2019 ha abbassato per molte molecole il *breakpoint* di sensibilità a valori di  $\leq 0.001 \mu\text{g/ml}$ , trasformando isolati precedentemente categorizzati come sensibili al gruppo “I, sensibile, aumento dell'esposizione”. In particolare, questa modificazione è soprattutto relativa a *Pseudomonas aeruginosa*. Questa variazione nella categorizzazione, se da un lato appare più corretta dal punto di vista formale, rappresenta una discontinuità rispetto alla precedente refertazione e necessita di una adeguata preparazione dei clinici prima di una sua adozione per non generare confusione.

### Il concetto di *cut-off* epidemiologico (ECOFF)

EUCAST presenta sul suo sito ([https://www.eucast.org/mic\\_and\\_zone\\_distributions\\_and\\_ecoffs](https://www.eucast.org/mic_and_zone_distributions_and_ecoffs)) una raccolta di dati epidemiologici relative alle MIC e agli

aloni di inibizione in disco diffusione di numerosi microrganismi per diversi antibiotici. L'analisi di un vasto numero di isolati permette di definire una sorta di *cut-off* epidemiologico che è il valore epidemiologico che separa i microrganismi naturalmente sensibili (o con fenotipo nativo, *wild-type*, privi di meccanismi di resistenza acquisiti) da quelli con esprimono meccanismi di resistenza. Il valore di ECOFF non rappresenta quindi un *breakpoint* di sensibilità, ma in assenza di esso può essere di ausilio, ad esempio per scegliere una corretta terapia antibiotica in caso di infezioni da microrganismi inusuali.

### L'area di incertezza tecnica

È un termine coniato da EUCAST per segnalare valori di MIC o di aloni di inibizione per i quali l'interpretazione dei test di sensibilità è incerta.

Un buon esempio è l'introduzione di un range di area di incertezza tecnica (ATU) di ben 5 mm introdotta per il cefiderocol per gli enterobatteri. Tale range molto ampio è stato individuato andando a valutare la relazione tra MIC e zona di diametro di inibizione su 382 isolati, e serve a limitare il rischio di riportare risultati falsamente suscettibili o resistenti. Di fronte a un valore in ATU, le soluzioni proposte da EUCAST e dalle linee di indirizzo dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) sono:

1. ripetere il test (solo in caso si sospetti un errore tecnico);
2. eseguire un test alternativo (eseguire una MIC oppure se utile caratterizzare il meccanismo di resistenza con un metodo fenotipico o genotipico);
3. riportare i risultati come "incerti" (lasciando l'interpretazione vuota e aggiungendo un commento al referto);
4. interpretare i risultati come "R" (se ci sono alternative nell'antibiogramma questa potrebbe essere l'opzione più semplice e sicura);
5. discutere i risultati con il clinico.

In Tabella 1 sono riportate le ATU secondo l'ultima versione dei *breakpoint* EUCAST del 2023.

### La resistenza agli antimicrobici

Si definisce resistenza intrinseca di un microrganismo la sua capacità naturale di resistere agli effetti dannosi di un antibiotico senza alcuna esposizione precedente a tale molecola. La conoscenza dei pattern di resistenza intrinseca è fondamentale per il microbiologo per evitare di riportare false suscettibilità nell'antibiogramma, ed è utile per i clinici in quanto può permettere di modificare la terapia empirica conoscendo l'identificazione del patogeno prima di conoscere l'antibiogramma. Ad esempio, in caso di isolamento di uno *Pseudomonas aeruginosa*, la terapia con amoxicillina/clavulanato, cefalosporine non anti-*Pseu-*



*domonas* (ceftriaxone, cefotaxime), tigeciclina e cotrimossazolo è sicuramente inefficace, come pure non sono attivi sugli enterococchi cefalosporine, meropenem, lincosamidi, macrolidi e cotrimossazolo. EUCAST ha le tabelle dei fenotipi di resistenza attesi per i principali microrganismi che sono consultabili gratuitamente online (EUCAST Intrinsic Resistances and Unusual Phenotypes, version 3.2, febbraio 2020: [https://www.eucast.org/expert\\_rules\\_and\\_expected\\_phenotypes](https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes)).

Accanto alle resistenze intrinseche i microrganismi possono esprimere tratti di resistenza che acquisiscono a causa di mutazioni genetiche spontanee o di scambi genetici tra microrganismi, ad esempio tramite la condivisione di plasmidi contenenti geni di resistenza. Per impostare correttamente la terapia antibiotica oltre alla determinazione della MIC è importante conoscere la

presenza di meccanismi di resistenza acquisiti in particolare se inducibili. È infatti noto che la presenza di una MIC favorevole da sola potrebbe non essere sufficiente a predire la risposta terapeutica, in particolare in caso di infezioni gravi, sistemiche e in soggetti immunocompromessi. Nella Tabella 2 sono riassunti i principali meccanismi di resistenza e il loro possibile effetto sulla sensibilità agli antibiotici.

#### La valutazione del referto: alcune considerazioni generali

- La MIC, come è stato sopra descritto, è una valutazione di batteriostasi, la cui rilevazione è a volte soggettiva. Per questo motivo il valore espresso non deve essere considerato un valore assoluto, ma deve

**Tabella 1. Area di incertezza tecnica secondo l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2023, versione 13.0.**

<b>Enterobacterales</b>	<b>MIC</b>	<b>Alone di inibizione</b>
Amoxicillin-clavulanic acid		19-20
Piperacillin-tazobactam		16-19
Cefiderocol		18-22
Ceftaroline		22-23
Ceftolozane-tazobactam		19-21
Imipenem-relebactam		20-22
Meropenem-vaborbactam		15-19
Ciprofloxacin	0.5	22-24
<b>Pseudomonas spp.</b>	<b>MIC</b>	<b>Alone di inibizione</b>
Piperacillin		18-19
Piperacillin-tazobactam		18-19
Cefiderocol, <i>P. aeruginosa</i>		14-22
Ceftazidime-avibactam, <i>P. aeruginosa</i>		16-17
<b>Staphylococcus spp.</b>	<b>MIC</b>	<b>Alone di inibizione</b>
Cefoxitin (screen only), <i>S. epidermidis</i> e <i>S. lugdunensis</i>		27
Ceftaroline, <i>S. aureus</i>	1	19-20
Ceftobiprole, <i>S. aureus</i>	2	16-17
Tedizolid		19
<b>Haemophilus influenzae</b>	<b>MIC</b>	<b>Alone di inibizione</b>
Piperacillin-tazobactam		24-27
Cefepime		28-33
Cefotaxime		25-27
Ceftolozane-tazobactam (polmonite)		22-23
Ceftriaxone		31-33
Cefuroxime iv	2	25-27
Cefuroxime oral		25-27
Imipenem		6-19

essere considerato in un range di  $\pm$  una diluizione. Semplicisticamente, un isolato con una MIC per il farmaco X di 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , se ripetuto per 10 volte (anche con apparecchiature automatiche), genererà 8 volte il valore di 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , una volta il valore di 1  $\mu\text{g/ml}$  e una volta il valore di 0.25  $\mu\text{g/ml}$ . Questo concetto deve essere tenuto presente, ad esempio, quando si considera la similarità fra isolati, oppure in valutazioni epidemiologiche.

- Nell'ambito della scelta dell'antibiotico, le MIC dei diversi farmaci non sono confrontabili direttamente tra loro. Ad esempio, secondo EUCAST per gli enterobatteri un valore di MIC per ciprofloxacina pari a 1  $\mu\text{g/ml}$  indica una resistenza all'antibiotico, mentre lo stesso valore per piperacillina/tazobactam indica una ottima sensibilità al farmaco (*breakpoint* per definire la resistenza, 16  $\mu\text{g/ml}$ ).
- Un metodo indiretto che fornisce indicazioni sommarie sull'efficacia di un antibiotico, comparato con un'altra molecola, è il rapporto fra il *breakpoint* di sensibilità e il valore di MIC. Quanto più il numero ottenuto è elevato, tanto più l'antibiotico potrebbe essere una migliore scelta. Ad esempio, il *break-*

*point* di sensibilità per ciprofloxacina per gli enterobatteri è 0.25  $\mu\text{g/ml}$ , quello del ceftriaxone è 1  $\mu\text{g/ml}$ . Se il nostro isolato presenta una MIC per ciprofloxacina di 0.25  $\mu\text{g/ml}$  e per ceftriaxone di 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , è comunque questo ultimo che ha un rapporto *breakpoint*/MIC favorevole ( $1/0.5=2$ , verso  $0.25/0.25=1$ ).

- Quando possibile utilizzare farmaci per i quali l'isolato mostra MIC vicino al fenotipo selvaggio (*wild-type*), in particolare se tutti i farmaci della classe testati sono sensibili.
- Le MIC riportate come  $\leq$  indicano che il microrganismo presenta valori di MIC più bassi rispetto a quelli che il test utilizzato per la loro determinazione può rilevare. In genere, tali valori escludono la presenza di resistenze acquisite, e a prescindere dal valore numerico indicano un fenotipo *wild-type*.
- In presenza di un meccanismo di resistenza acquisita o intrinseca e con alternative terapeutiche disponibili (farmaci di classi diverse con dato di sensibilità) è prudentiale evitare tutti i farmaci della classe interessata, anche se presentano MIC favorevoli. Ciò perché la MIC rappresenta la sensibilità

**Tabella 2. Principali meccanismi di resistenza e possibile effetto sulla sensibilità agli antibiotici.**

Meccanismo di resistenza	Farmaci da non utilizzare
$\beta$ -lattamasi	• Penicilline senza inibitore (escluse penicilline resistenti alle $\beta$ -lattamasi)
Extended spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL), Gram negativi	• Penicilline senza inibitore • Cefalosporine* • Per i $\beta$ -lattamici con inibitore valutare MIC e gravità dell'infezione
AmpC plasmidiche o cromosomiche inducibili in <i>Enterobacter</i> spp., <i>K. aerogenes</i> , <i>Citrobacter</i> spp. (escluso <i>C. koseri</i> ), <i>Morganella</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Hafnia alvei</i>	• $\beta$ -lattamici senza inibitore • Aminopenicilline con inibitore • Cefalosporine di 1 <sup>a</sup> , 2 <sup>a</sup> , 3 <sup>a</sup> generazione
Carbapenemasi di classe A (KPC, GES)	• Penicilline con e senza inibitori • Tutte le cefalosporine (escluso ceftazidime/avibactam) • Carbapenemi senza inibitori**
Carbapenemasi di classe B (VIM, NDM, IMP)	• Penicilline con e senza inibitori • Tutte le cefalosporine (incluso ceftazidime/avibactam) • Carbapenemi con e senza inibitori**
Carbapenemasi di classe D (OXA 48)	• Penicilline con e senza inibitori • Tutte le cefalosporine (escluso ceftazidime/avibactam) • Carbapenemi con e senza inibitori**
Gene <i>mcr-1</i>	• Colistina
Gene <i>mec</i>	• Penicilline con e senza inibitori • Tutte le cefalosporine • Carbapenemi
VRE (enterococchi)	• Glicopeptidi • Se conferma molecolare gene <i>vanB</i> si può usare teicoplanina se MIC S • Se identificazione di <i>E. gallinarum</i> e <i>E. casseliflavus</i> (gene <i>vanC</i> ) si può usare teicoplanina
Mls <sub>B</sub> inducibile o costitutivo (Gram positivi)	• Macrolidi • Lincosamidi

\*Sebbene le cefamicine (cefoxitina e cefotetan) siano normalmente S nei ceppi ESBL positivi, i dati clinici a supporto del loro utilizzo sono scarsi. \*\*Utilizzabili in casi particolari valutando MIC e gravità dell'infezione.

- del microrganismo come era al momento del prelievo: se il paziente fosse stato trattato con dosi inadeguate di antibiotico, ciò potrebbe avere fatto esprimere la resistenza.
- Se il farmaco che si vorrebbe utilizzare non fosse stato testato (per esempio le cefalosporine orali), la suscettibilità potrebbe essere dedotta valutando quella dei farmaci testati appartenenti alla stessa classe (e generazione, ad esempio cefotaxime o ceftriaxone). Un'altra possibilità di dedurre un antibiotico non testato è relativa a microrganismi che sono intrinsecamente sensibili a una determinata classe antibiotica: ad esempio, lo *Streptococcus pyogenes* è per definizione sensibile alla penicillina e ai beta-lattamici, per cui alcuni laboratori non riportano questo dato. L'equivalenza fra molecole non vale per tutte le classi antibiotiche: ad esempio nell'ambito dei glicopeptidi non si può crociare il dato della vancomicina per la teicoplanina; similmente non è possibile crociare le sensibilità per gli aminoglicosidi. In caso di necessità è opportuno contattare il microbiologo clinico per un confronto.
  - In presenza di infezioni da microrganismi inusuali per i quali non esistono *breakpoint* clinici, utilizzare farmaci con MIC che ricadono secondo gli Ecoff (se disponibili) nella popolazione *wild-type* e con valori di MIC S secondo i *breakpoint* PK-PD non specie relati.
  - Occorre sempre prestare attenzione alle note in calce al referto. È il modo in cui il microbiologo clinico cerca di portare l'attenzione a situazioni particolari. Un esempio può essere la segnalazione in nota che un isolato di *Enterobacter cloacae* è portatore del gene costitutivo che codifica per una resistenza tipo ampC, per cui indipendentemente dai valori di MIC non è indicata, per questi microrganismi, una terapia con cefalosporine di III generazione. Frequentemente, nelle note vengono riportate le tipologie dei geni di resistenza. In tal senso, è essenziale sottolineare l'importanza di prestare attenzione alla totalità delle informazioni riportate nella comunicazione del laboratorio.
  - Quando nel referto vengono riportati i risultati relativi a una molecola di nuova introduzione, è necessario documentarsi relativamente ai suoi *breakpoints* clinici, su come viene testata, se sussistono criticità nella valutazione della sua sensibilità *in vitro*. Il microbiologo clinico dovrebbe sempre essere disponibile per un confronto in merito.
  - Stante la complessità delle interazioni fra microrganismo e ospite, il dato di sensibilità desunto dall'antibiogramma ha un valore di certezza solo per quanto attiene la resistenza, mentre una sensibilità *in vitro* potrebbe non significare un successo terapeutico *in vivo*. Fra i motivi di mancata efficacia cli-

nica di una molecola categorizzata come sensibile, ricordiamo il possibile non effettivo ruolo clinico del microrganismo esaminato (colonizzante e non patogeno), impossibilità di bonifica del sito infetto, PK/PD del farmaco, ecc.

- La modalità di refertazione di un antibiogramma può cambiare nel tempo, sia perché come si è detto i *breakpoints* clinici vengono aggiornati su base annuale, sia perché con il progredire delle conoscenze si sono rese disponibili nuove evidenze che possono modificare la refertazione di una molecola. Per questo dovrebbe essere viva e attuale la comunicazione fra clinico e microbiologo clinico, e il referto non essere mai dato per scontato e valutato anche alla luce di sue possibili modificazioni.

## Conclusioni

La tempestività nell'impostazione di una terapia antibiotica corretta è uno dei fattori essenziali nell'outcome delle infezioni gravi. Per tale motivo, sapere interpretare correttamente un antibiogramma è quindi un momento essenziale della buona pratica clinica.

È peraltro noto che la scelta della terapia antibiotica non possa e non debba basarsi esclusivamente sul dato di laboratorio, ma debba basarsi sull'integrazione di fattori relativi all'ospite, al microrganismo e al tipo di infezione. Il dato dell'antibiogramma dovrà quindi essere integrato con i dati di farmacocinetica e farmacodinamica, tenendo conto del sito e della tipologia di infezione, delle caratteristiche del paziente. Ad esempio, farmaci liposolubili raggiungono livelli tissutali più elevati nel tessuto di quanto non facciano nel siero; l'escrezione renale di un antibiotico fa sì che le sue concentrazioni nel trattamento di infezioni delle vie urinarie siano ottimali.

La corretta lettura di un antibiogramma deve tenere in considerazione variabili intrinseche, ovvero legati al microrganismo isolato, alle sue resistenze intrinseche e acquisite, che permettono una prima scrematura dei farmaci utilizzabili sulla base della categoria interpretativa e della MIC. Oltre ai fattori intrinseci, bisogna analizzare i fattori esterni legati alla sede di infezione, alla severità di quest'ultima, allo stato di immunocompromissione del paziente, alle condizioni del paziente che possono modificare l'esposizione al farmaco (come la funzionalità renale ed epatica) e alle eventuali interazioni farmacologiche.

Relativamente ai microrganismi multiresistenti, con riferimento alle nuove molecole, occorrerà tener conto della disponibilità sia del farmaco stesso, ma anche della disponibilità da parte del laboratorio di metodiche adeguate a testare la suscettibilità a questi farmaci, ad esempio la determinazione delle MIC per Colistina andrebbe eseguita in microdiluzione rispettando le linee guida CLSI/EUCAST. Invece, per quanto riguarda il

Cefiderocol attualmente l'EUCAST non raccomanda nessun kit commerciale per la determinazione della MIC e consiglia di utilizzare la disco-diffusione, che come descritto precedentemente presenta una ATU molto ampia che può rendere difficile l'interpretazione del risultato. Una volta individuati i farmaci potenzialmente utilizzabili, è importante a parità di efficacia utilizzare i farmaci più vecchi e con spettro ristretto, per ridurre il rischio di insorgenza di resistenze.

La corretta impostazione della terapia antibiotica è quindi un processo complesso, che è necessario conoscere per ottimizzare una risorsa che sta divenendo preziosa. In questo senso appaiono importanti sia l'ampliamento delle conoscenze, che sinergie fattive fra il clinico, l'infettivologo e il microbiologo clinico.

### Bibliografia consigliata

- Ahman J, Matuschek E, Kahlmeter G. EUCAST evaluation of 21 brands of Mueller-Hinton dehydrated media for disc diffusion testing. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1412e1-e5.
- AMCLI (Associazioni Microbiologi Clinici Italiani) - Linee di indirizzo per la standardizzazione dell'antibiogramma, proposte dal Comitato di Studio per gli Antimicrobici (CoSA) e Gruppo di Lavoro per l'aggiornamento dei criteri di standardizzazione dell'antibiogramma (GLACSA) dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) – aggiornamento 2022. Disponibile su: <https://www.amcli.it/documenti/linee-di-indirizzo/>, sezione 5. "Come refertare l'ATU".
- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33<sup>rd</sup> ed LSI Supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.
- Croughs PD, Konijnendijk-de Regt M, Yusuf E. Fosfomicin susceptibility testing Using commercial agar dilution test. *Microbiol Spectr.* 2022;10:e0250421.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. Disponibile su: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST breakpoints in brackets. 2023. Disponibile su: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints\\_and\\_dosing/breakpoints\\_in\\_brackets](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints_and_dosing/breakpoints_in_brackets)
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Expected Resistant Phenotypes Version 1.2. Disponibile su: [https://www.eucast.org/expert\\_rules\\_and\\_expected\\_phenotypes](https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes)
- Gatermann S, Das S, Dubreuil L, et al. Expected phenotypes and expert rules are important complements to antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:764-7.
- Gaur P, Hada V, Rath RS, et al. Interpretation of antimicrobial susceptibility testing using European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints: analysis of agreement. *Cureus* 2023;15:e36977.
- Giske CG, Turnidge J, Canton R, et al. Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *J Clin Microbiol* 2022;60:e0027621.
- Humphries R, Bobenchik AM, Hindler JA, Schuetz AN. Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st Edition. *J Clin Microbiol.* 2021;59:e0021321.
- Humphries RM, Miller L, Zimmer B, et al. Contemporary considerations for establishing reference methods for antibacterial susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 2023: e0188622.
- Kahlmeter G, Thilly N, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: less is more. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:503-5.
- Kahlmeter G, Turnidge J. How to: ECOFFs-the why, the how, and the don'ts of EUCAST epidemiological cutoff values. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:952-4.
- Kahlmeter G, Turnidge J. The determination of epidemiological cut-off values requires a systematic and joint approach based on quality controlled, non-truncated minimum inhibitory concentration series. *Eur Respir J* 2023;61:2202259.
- Leclercq R, Canton R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:141-60.
- Munting A, Regina J, Damas J, et al. Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:558-63.
- Satlin MJ, Lewis JS, Weinstein MP, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing position statements on polymyxin b and colistin clinical breakpoints. *Clin Infect Dis* 2020;71:e523-e9.
- Sfeir MM. Antimicrobial susceptibility testing for glucose-nonfermenting gram-negative bacteria: the tip of the iceberg. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64: e00011-20
- Smith EC, Brigman HV, Anderson JC, et al. Performance of four fosfomicin susceptibility testing methods against an international collection of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *J Clin Microbiol* 2020; 58:e01121-20.
- Soares A, Pestel-Caron M, Leysour de Rohello F, et al. Area of technical uncertainty for susceptibility testing of amoxicillin/clavulanate against *Escherichia coli*: analysis of automated system, Etest and disk diffusion methods compared to the broth microdilution reference. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1685e1-e6.
- Sundsford A, Giske C. The clinical impact of errors in semiautomated antimicrobial susceptibility testing of multidrug-resistant Enterobacterales causing bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:1179-81.
- Turnidge J, Abbott IJ. EUCAST breakpoint categories and the revised "I": a stewardship opportunity for "I"mproving outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2022;28: 475-6.
- Van Honacker E, Vandendriessche S, Coorevits L, et al. Impact of the introduction of EUCAST's concept of "area of technical uncertainty". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022;41:203-7.
- Vanstokstraeten R, Pierard D, Crombe F, et al. Genotypic resistance determined by whole genome sequencing ver-

- sus phenotypic resistance in 234 *Escherichia coli* isolates. *Sci Rep* 2023;13:449.
26. Wantia N, Gatermann SG, Rothe K, Laufenberg R. New EUCAST definitions of S, I and R from 2019 - German physicians are largely not aware of the changes. *Infection* 2020;48:597-606.
27. Yusuf E, Zeitlinger M, Meylan S. A narrative review of the intermediate category of the antimicrobial susceptibility test: relation with dosing and possible impact on antimicrobial stewardship. *J Antimicrob Chemother* 2023;78:338-45.

Non-commercial use only



## La terapia antibiotica empirica nella sepsi

Pietro Bocchi<sup>1</sup>, Gianluca Pasquale Giuri<sup>2</sup>, Marina Gianfreda<sup>1</sup>, Simona Detrenis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Medicina Interna, Ospedale di Vaio, Fidenza; <sup>2</sup>U.O. di Medicina Interna, Ospedale Santa Maria di Borgo Val di Taro, Parma, Italia

### RIASSUNTO

Tra le patologie tempo-dipendenti in medicina, accanto all'infarto del miocardio, all'ictus cerebri e al trauma maggiore, possiamo annoverare la sepsi, cioè uno stato infiammatorio generalizzato innescato da un'infezione, in grado di provocare insufficienza d'organo fino a uno stato di shock, con elevata mortalità a breve termine se non riconosciuta e non trattata tempestivamente. La terapia antinfettiva è naturalmente il cardine del trattamento della sepsi che, se somministrata precocemente in relazione alla gravità del quadro clinico, è fondamentale per garantire la sopravvivenza del paziente. Per impostare correttamente la terapia adeguata, che inizialmente sarà necessariamente empirica, è importante conoscere non solo i principi di terapia antimicrobica ma anche le caratteristiche del paziente che ci troviamo davanti, oltre che l'ecologia microbica dell'ambiente in cui operiamo.

### Introduzione e Discussione

La sepsi è una condizione clinica in cui l'organismo colpito da infezione, sia essa batterica, virale, fungina o parassitaria, sviluppa uno stato infiammatorio generalizzato innescato dall'infezione, in grado di provocare insufficienza d'organo progressiva fino a uno stato di shock, con elevato rischio di morte a breve termine; in particolare è stata stimata una mortalità a 28 giorni che va dal 4% in caso di sepsi, fino a 34% in caso di shock settico.<sup>1-4</sup>

Gli antinfettivi sono il cardine della terapia della sepsi in quanto vanno ad agire sui microrganismi che hanno scatenato la patologia, ma non vanno dimenticati i farmaci di supporto come i cristalloidi ed eventualmente i vasopressori e gli steroidi, quando indicati, per

sostenere il circolo e garantire una sufficiente perfusione degli organi, anche al fine di veicolare adeguatamente i farmaci al sito bersaglio.

In questa trattazione parleremo di terapia antibiotica e antimicotica perciò faremo riferimento alle sepsi di origine batterica e fungina (le più frequenti nel contesto clinico della Medicina Interna) ed in particolare analizzeremo alcuni punti che riguardano l'approccio empirico ragionato, unicamente in base ai dati in nostro possesso senza ancora conoscere il patogeno in causa (tenendo anche presente che in diversi casi le indagini diagnostiche risulteranno negative), magari non sapendo neppure se vi è un focolaio da cui origina l'infezione, ed evitando eccessivi ritardi che comprometterebbero la salute e la sopravvivenza stessa del paziente.

Esistono linee guida nazionali che possono guidare la scelta della terapia empirica, che rimane comunque fondamentalmente dettata dal senso clinico, ma bisogna tener conto che l'epidemiologia delle antibiotico-resistenze varia non solo da nazione a nazione, ma anche fra aree geograficamente vicine fra loro, e persino da reparto a reparto; perciò, le linee guida di un determinato paese possono non essere appropriate nel proprio contesto lavorativo.

Va ricordato come sia fondamentale la raccolta di campioni biologici per gli esami colturali a seconda del sospetto clinico (sangue, broncolavaggio, urine, ecc.), prima di avviare la terapia antibiotica, in modo da avere più possibilità di isolare il germe incriminato e poter adeguare la terapia da empirica a mirata consultando l'antibiogramma/antimicogramma.<sup>5</sup>

Di particolare importanza la raccolta di almeno 2 set di emocolture, preferibilmente al picco febbrile, ciascuna con un adeguato volume di sangue (almeno 20 ml per set), che possono essere prelevate da 2 siti differenti (*multi-sampling*) oppure tramite una singola veni-

Corrispondente: Pietro Bocchi, U.O. di Medicina Interna, Ospedale di Vaio, Fidenza, Parma, Italia.  
E-mail: pibocchi@ausl.pr.it

Parole chiave: sepsi; antibiotici; *stewardship*.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(2):e3

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

puntura (*simple sampling*), approccio quest'ultimo che, anche se non ancora implementato a livello globale, sembra comportare un minor rischio acquisizione di contaminanti cutanei a fronte di una resa diagnostica sovrapponibile al prelievo multiplo.<sup>6</sup>

Per impostare un'adeguata terapia empirica antifettiva bisogna porsi mentalmente una serie di domande, valide per qualsiasi contesto epidemiologico, che aiutano a "ritagliare" la terapia sul paziente in esame.

### Il paziente è clinicamente stabile?

In linea di massima resta valido il concetto che un inizio precoce della terapia porti ad outcome migliori: a tal proposito la *Surviving Sepsis Campaign* raccomanda di iniziare l'antibiotico entro 3 ore dalla diagnosi di probabile sepsi se il paziente è stabile, oppure immediatamente (al massimo entro 1 ora) dalla diagnosi in caso di shock settico, in quanto dati scientifici (pur tenendo presente che ciò si basa su studi prevalentemente osservazionali) suggeriscono che ogni ritardo di un'ora nell'inizio della terapia antibiotica correla con un incremento della mortalità.<sup>7-12</sup>

In caso di stabilità clinica è consigliabile iniziare una terapia di prima linea, limitando le associazioni e l'utilizzo di farmaci ad ampio spettro, attendendo i risultati degli esami colturali per modificare la terapia in atto se necessario.

Ad esempio, in caso di sepsi a partenza non nota e in assenza di shock settico o fattori di rischio per germi resistenti può essere ragionevole iniziare con un beta-lattamico dotato di una buona copertura d'organo e attivo sia sui principali Gram negativi che su alcuni Gram +, in particolare gli streptococchi.<sup>13-20</sup>

Al contrario nel paziente clinicamente instabile (ad es. se PAS <90 mmHg, lattacidemia >3 mmol/l, grave insufficienza respiratoria, oligoanuria) è rischioso attendere l'esito delle colture perciò si dovrà impostare fin dall'inizio una terapia a spettro più ampio per coprire il maggior numero di microrganismi: per esempio un beta-lattamico con attività ad ampio spettro, eventualmente in associazione ad un secondo farmaco anti-Pseudomonas come un chinolonico respiratorio, e/o un ulteriore molecola con maggior attività sui Gram + multiresistenti come *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) come un glicopeptide, a seconda della gravità e del contesto clinico.

L'ausilio di score prognostici validati (es. qSOFA, NEWS-2) è di supporto nella scelta dell'inizio della terapia antibiotica e la valutazione della clearance ematica dei lattati predice il successo terapeutico quando la lattacidemia diminuisce già dopo 6-8 ore.<sup>21-23</sup>

Le concentrazioni sieriche di procalcitonina possono dare un orientamento sulla gravità, ma non devono essere utilizzati in maniera isolata per decidere se iniziare una terapia antibiotica: infatti se da un lato

elevati valori di procalcitonina sono correlati a una maggior disfunzione d'organo progressiva, una singola misurazione non correla in maniera significativa con gli score prognostici di sopravvivenza, in particolare livelli plasmatici <3 ng/ml hanno una sensibilità e specificità relativamente bassa (circa 65%) per l'identificazione precoce di uno shock settico, rimarcando quanto sia più utile il dosaggio seriato del marcatore per valutarne la cinetica: in particolare una riduzione dei livelli plasmatici rispetto al basale indica che la terapia è probabilmente efficace, mentre un calo di circa l'80% può anche suggerire una sospensione precoce dell'antibiosi.

La procalcitonina può anche orientare verso l'eziologia microbica ma va ricordato che questa non ha una specificità assoluta per le infezioni, potendo anche incrementare in altre condizioni che vanno escluse (es. traumi maggiori, ustioni estese, chirurgia maggiore, tumori neuroendocrini come il carcinoma midollare della tiroide).

Nel contesto appropriato livelli sierici di procalcitonina <3 ng/ml non discriminano tra infezione batterica o fungina, livelli sierici compresi fra 3 e 20 ng/ml indicano probabilmente un'infezione batterica, sia da Gram negativi che da Gram positivi, mentre livelli >20 ng/ml indicano generalmente un'infezione da Gram negativi, con le dovute eccezioni come la batteriemia da *Streptococcus pneumoniae*.<sup>24-26</sup>

### Il paziente viene da casa? Oppure è ricoverato in ospedale da almeno due giorni? In quale reparto?

#### È stato recentemente ospedalizzato? Per quanto tempo?

#### Ha recentemente assunto antibiotici e per quanto tempo?

È importante il setting di provenienza del paziente nel momento in cui ha sviluppato l'infezione, così come vanno considerate le eventuali frequentazioni dell'ambiente sanitario nei mesi precedenti, poiché sono da considerare tra i fattori di rischio per la colonizzazione di germi prevalenti negli ambienti ospedalieri e dotati di meccanismi di resistenza antibiotica più estesa.

Nel caso di paziente proveniente dal domicilio, dunque con infezione comunitaria e senza particolari fattori di rischio si può pensare di iniziare una terapia di base, come già detto per il paziente stabile, risparmiando le molecole dotate di attività ad ampio spettro per limitare le resistenze microbiche e gli alti costi.

In caso invece di paziente ospedalizzato da almeno 2 giorni o comunque con fattori di rischio per germi multiresistenti (utilizzo di antibiotici per via parenterale e/o ospedalizzazione per almeno 5 giorni nei 3 mesi precedenti e/o frequenti accessi in strutture sanitarie) si inizierà con un beta-lattamico associato a inibitore delle beta-lattamasi, con eventuali terapie

empiriche aggiuntive che tengano conto anche dell'epidemiologia locale; ad es. è importante sapere se l'incidenza locale di MRSA è maggiore o minore del 20%, in quanto nel primo caso, essendo poco probabile che il germe citato sia responsabile del quadro settico, si può considerare di attendere ad iniziare una terapia anti MRSA, che andrà invece seriamente considerata nel secondo caso.<sup>27</sup>

Le Tabelle 1-4 riassumono i fattori di rischio ad oggi più riconosciuti che qualificano la possibile presenza di MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida* spp.

### È portatore di device (cateteri vescicali, protesi vascolari o valvolari, elettrostimolatori)?

In aggiunta all'emocoltura da accesso vascolare periferico, è opportuno inviare un set di emocoltura dall'accesso del device vascolare (PICC-CICC-Midline-Port-a-cath, cateteri da dialisi ecc. preferibilmente da ciascun lume) se presente; inoltre, se sospetto una batteriemia, sarebbe meglio non utilizzare il device almeno fino all'esito dell'esame colturale, per evitare la perpetuazione della gittata batteriemia proveniente dal biofilm adesivo allo stesso.

In caso di positività dell'emocoltura (soprattutto se la positivizzazione del campione da device avviene almeno 2 ore prima rispetto a quello da accesso periferico) il device andrà rimosso quanto prima.

In merito alla scelta antibiotica, andrà considerato

un farmaco attivo contro i Gram + che ha un'ottima penetrazione nel biofilm, come un lipopeptide, e andrà considerato un inizio precoce se sospetto fortemente un'infezione di protesi vascolare (es. CVC) o cardiaca.<sup>28,29</sup>

Inoltre, si può valutare la somministrazione di antibiotico mediante lock therapy, cioè l'instillazione di alte concentrazioni di antibiotico nel lume del catetere venoso centrale, sia come coadiuvante alla terapia antibiotica sistemica ma soprattutto in caso di impossibilità immediata alla rimozione del device.<sup>30</sup>

Contestualmente si dovrà subito pensare se eseguire indagini diagnostiche mirate a identificare fonti d'infezione (es. ecocardiogramma, possibilmente transesofageo, nel sospetto di endocardite su protesi/device), soprattutto nel caso venisse isolato su sangue un Gram + (es. *Staphylococcus aureus* o *Enterococcus faecalis*) oppure un fungo.<sup>31</sup>

In caso di catetere vescicale a permanenza andrebbe inviato l'esame colturale su urina dopo la sostituzione dello stesso; infatti le urocolture in pazienti portatori di cateteri a dimora sono spesso poco dirimenti in quanto le urine e il catetere stesso vengono colonizzati da uno o più germi che nella maggior parte dei casi non sono i diretti responsabili dell'infezione, fuorviando nella scelta terapeutica (in particolare vanno attenzionate le urocolture positive per 2 o più germi in quanto verosimilmente sono espressione di contaminazione).<sup>32</sup>

**Tabella 1. Esempi di antibiotici comunemente utilizzati nella pratica con i dosaggi raccomandati per via ev, modalità di diluizione e tempo di somministrazione (considerando funzione epatica e renale nella norma). Da notare che diversi schemi posologici sono off-label in quanto non registrati in scheda tecnica, ma hanno comprovata efficacia come evidenziato dalla letteratura scientifica più recente.<sup>38-41</sup>**

Principio attivo	Diluizione	Posologia	Tempo di infusione
Amoxicillina-clavulanato 2,2 gr	100 ml di SF	2,2 gr x 3/die	2-3 ore
Amikacina 500 mg	500 mg per 100 ml di SF/G5	LD 25 mg/kg, poi 15-20 mg/kg, 1/die *	60 minuti
Azitromicina 500 mg	250 ml SF/G5	1 volta/die	1-3 ore
Ceftazidime 2 gr	100 ml di SF/G5	2 gr x 3/die	Prolungata/continua
Ceftriaxone 2 gr	100 ml di SF/G5	2 gr 1 volta/die	30 minuti
Ciprofloxacina 400 mg	200 ml (P)	400 mg x 2/die ^	60 minuti
Daptomicina 350 mg	100 ml SF	6 mg/kg 1 v/die	30 minuti
Gentamicina 80 mg	80 mg per 100 ml di SF/G5	3-5 mg/kg 1 volta/die *	60 minuti
Ertapenem 1 gr	100 ml di SF	1 gr/die	60 minuti
Meropenem 1 gr	100 ml di SF/G5	1 gr x 3/die	Prolungata/continua
Piperacillina-tazobactam 4,5 gr	100 ml di SF/G5	4,5 gr LD, poi 4,5 gr x 4/die*	Prolungata/continua
Levofloxacina 500 mg	100 ml (P)	750 1 volta/die*	60 minuti
Linezolid 600 mg	300 ml (P)	600mg x 2/die	2 ore
Vancomicina 500 mg		20-30 mg/kg LD poi 15-20 mg/kg die	Prolungata/continua*

\*Off-label per dosaggio e/o modalità di infusione; ^considerare ciprofloxacina in 3 somm./die se infezione grave e/o *Pseudomonas aeruginosa* (off-label); infusione prolungata, infusione della durata di almeno 3-4 ore; infusione continua, infusione nell'arco di 24 ore; LD, loading dose (dose carico); SF, soluzione NaCl 0.9%; G5, sol. Glucosata 5%; P, il farmaco è già commercializzato in soluzione preconstituita.



### Presumo che la sepsi sia originata da un determinato organo o focolaio?

Dovrò conoscere le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei singoli antibiotici per sfruttarne al massimo le loro caratteristiche e sapere quale germe voglio colpire e in quale sito si trovi (osso/polmone/cute e tessuti molli, ecc.).

In caso di sepsi da origine sconosciuta dovrò utilizzare antibiotici che abbiano una diffusa penetrazione tissutale e d'organo in modo da garantire il più possibile al farmaco di raggiungere il sito bersaglio ovunque sia.

Se invece presumo di conoscere il sito di origine dell'infezione si adopereranno farmaci con buona penetrazione tissutale nell'organo in esame, evitando i

**Tabella 2. Fattori di rischio per infezione da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA).<sup>49</sup>**

Ulcere mucose (es. al cavo orale nei pazienti chemiotrattati)
Foruncolosi diffusa
Portatore di cateteri vascolari (es. CVC)
Recente ospedalizzazione/utilizzo di antibiotici nei 3 mesi precedenti
Pazienti provenienti dalle carceri
Tossicodipendenti
MSM (uomini che fanno sesso non protetto con uomini)
Polmonite necrotizzante o cavitaria
Malattia renale cronica end-stage
Atleti che esercitano sport con ripetuti contatti fisici
Isolamento su tampone nasale

**Tabella 3. Fattori di rischio per infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>50</sup>**

Portatore di bronchiectasie diffuse (es. in BPCO, fibrosi cistica)
Ustioni di grado 3 diffuse
Recente ospedalizzazione con utilizzo di antibiotici ev per almeno 5 giorni negli ultimi 3 mesi
Colonizzazione di <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Es. su tampone rettale)

**Tabella 4. Fattori di rischio per infezione sistemica da *Candida* spp. (basati sul Candida Score di Leon).<sup>51</sup>**

Essere colonizzati da <i>Candida</i> spp. in almeno 4 siti (es. urine, escreato, BAL, pieghe cutanee)
Nutrizione artificiale totale prolungata
Portatori di cateteri venosi centrali (CICC e soprattutto PICC)
Prolungato uso di antibiotici
Recente intervento chirurgico (soprattutto se addominale complicato con perforazione)
Prolungata ospedalizzazione

farmaci con scarsa o nulla attività in quel determinato sito.

Un discorso a parte meritano le infezioni a partenza dall'osso e dalle articolazioni (es. infezioni protesiche, spondilodiscite) per le quali, in assenza di instabilità emodinamica o deficit neurologici, è preferibile attendere a somministrare l'antibiotico affinché si riesca a ottenere un campione biotico per esame colturale che abbia la miglior resa diagnostica: infatti, dal momento che si tratta di terapie antibiotiche di lunga durata (settimane o mesi) l'isolamento di un germe permetterebbe di restringere lo spettro antibiotico e l'utilizzo di farmaci per os durante la fase di consolidamento della terapia; a questo proposito le linee guida, per favorire il tasso di crescita dell'esame colturale, consigliano la sospensione dell'antibiotico per 1-2 settimane prima di procedere alla biopsia vertebrale/paravertebrale in caso di sospetta spondilodiscite.<sup>34</sup>

### È presente uno stato edematoso (versamenti, edemi periferici)?

Per esempio, se utilizzo un farmaco idrosolubile come un beta-lattamico nel paziente con importante versamento pleurico o ascitico dovrò utilizzarlo al dosaggio massimale previsto ed eventualmente in somministrazioni multiple o in infusione prolungata di alcune ore/infusione continua nelle 24 ore, tenendo conto che buona parte del farmaco si distribuirà nel liquido di versamento.

Analogamente se il paziente presenta una marcata ipoalbuminemia (es. 2 g/dl) la terapia con alcune molecole con elevato legame farmaco-proteico ne risentirà: da un lato vi sarà una maggior concentrazione di farmaco libero, ma analogamente vi sarà una maggior clearance della molecola a livello renale, compromettendo, *in vivo*, l'efficacia della terapia.<sup>35</sup>

### Il paziente è normo/sotto/sovrappeso?

Il peso del paziente potrebbe influenzare la posologia dei farmaci. Anche in caso di pesi estremi (es. <50 kg e >100 kg) andrà rimodulata la posologia, consultando, quando disponibili, i dati delle schede farmacocinetiche di ciascun farmaco e utilizzando eventualmente le informazioni dalla letteratura, pur consci che spesso ciò significa andare *off-label*, utilizzando dosi del farmaco superiori (in caso di sovrappeso) o inferiori (nel paziente sottopeso) a quelle comunemente registrate in scheda tecnica.<sup>36,37</sup>

### Il paziente presenta insufficienza renale e/o epatica?

Visto che nella sepsi occorre far sì che l'antibiotico raggiunga in poco tempo più siti di legame possibili è importantissimo ricordarsi che la prima dose di antibiotico è sempre la dose standard prevista per quel far-

maco, qualunque sia il grado di compromissione epatica o renale; solo successivamente e in caso di persistenza della compromissione epatica o renale si effettueranno gli eventuali aggiustamenti posologici per evitare pericolosi accumuli di farmaco, soprattutto per le molecole con indice terapeutico più ristretto come gli aminoglicosidi.

Ove disponibile, il dosaggio plasmatico seriato degli antibiotici, concetto espresso dalla sigla TDM (monitoraggio terapeutico del farmaco), può essere utile per ottimizzare la posologia sul singolo paziente, evitando fenomeni di tossicità o sottodosaggio, facendo riferimento a intervalli di range terapeutici specifici per ogni molecola.<sup>38-41</sup>

### **Ha recentemente soggiornato in aree ad alta endemia per microbi particolari?**

Dovrò prendere in considerazione la presenza di germi endemici in determinate aree che causano infezioni batteriche (es. *Burkholderia pseudomallei* e *Salmonella* resistente ai chinolinici nel Sud-est asiatico), infezioni parassitarie (es. malaria), infezioni virali (es. Dengue, Zika), fungine (nel continente americano vi sono funghi endemici quali *Coccidioides*, *Paracoccidioides* e *Blastomyces* spp.)

### **Svolge determinate attività lavorative/recentemente ha frequentato ambienti particolari?**

Ad esempio, considerare la leptospirosi in pazienti a contatto prolungato con acqua di fiume che si presentano con ittero e insufficienza renale oppure la psittacosi in caso di allevatori di uccelli affetti da polmonite interstiziale.

### **È immunodepresso? Se sì, che tipo di immunodepressione presenta (es. oncologico, HIV, trapiantato, severa ipogammaglobulinemia)?**

In tal caso entrano in diagnosi differenziale anche infezioni opportunistiche (es. toxoplasmosi, criptococcosi, pneumocistosi, micobatteriosi, infezione da cytomegalovirus).

In particolare il paziente con neutropenia febbrile ospedalizzato necessita di terapia anti-*Pseudomonas* eventualmente associata a copertura anti MRSA in base alla gravità clinica e se vi sono fattori di rischio specifici (Tabella 3).<sup>43,44</sup>

Nel paziente settico che presenta fattori di rischio per infezioni fungine, specialmente se fortemente immunodepresso (es. ematologico con recente trapianto di midollo/chemioterapia, in terapia con alte dosi di immunosoppressori, tra cui gli steroidi), è da contemplare la copertura antifungina empirica, in particolar modo se il sospetto è corroborato dall'incremento di un biomarcatore sierico come il 1-3-B-D-glucano.<sup>45</sup>

### **C'è la concreta possibilità che l'infezione origini da una raccolta ascessuale?**

Nel caso il paziente presenti un'evidente ascesso dei tessuti molli o si presuma che abbia una raccolta profonda (ad es. se ha subito un recente intervento chirurgico maggiore, soprattutto se complicato), si dovrà procedere alla caratterizzazione anatomica dell'ascesso con tecniche di imaging adeguate (es. ecografia o TC), in quanto la sola terapia antibiotica probabilmente non sarà sufficiente a eradicare l'infezione, soprattutto se la raccolta è di medie o grandi dimensioni (es. se ascesso epatico >5 cm): in tal caso andrà considerata anche la bonifica di tale focolaio (chirurgica o percutanea) in associazione agli antibiotici, inviando il materiale purulento prelevato per l'esame colturale.

### **È allergico a determinati antibiotici?**

In tal caso sarebbe utile indagare quale tipo di reazione ha presentato il paziente: la comparsa di una lieve reazione orticarioide ha un peso differente rispetto a uno shock anafilattico o a una pseudo-reazione allergica (come l'esantema da aminopenicilline in corso di mononucleosi).

In caso di reazione lieve si può considerare la cauta somministrazione di una molecola differente, ma della medesima classe, preferibilmente in infusione lenta e sotto attenta supervisione medica, mentre in caso di accertato shock anafilattico è controindicato l'utilizzo di molecole che appartengono alla stessa classe farmacologica anche se strutturalmente sono sufficientemente differenti fra loro (es. è controindicato il carbapenemico in sostituzione di penicillina in quanto entrambi dotati di anello beta-lattamico).

Al momento sembra che fra i pazienti allergici alle penicilline non oltre il 2% sia allergico anche alle cefalosporine, ma vi sono differenze epidemiologiche locali, ad es. in Europa rispetto agli USA la cross-reattività delle aminopenicilline con le aminocefalosporine arriva fino al 30%.

Tra le peculiarità da ricordare è il caso dell'aztreonam che condivide la medesima catena laterale con ceftazidime: ciò controindica l'utilizzo di entrambe le molecole in caso di allergia ad una di esse.<sup>46</sup>

### **Quanto deve durare la terapia antibiotica?**

Al momento non si può parlare di una durata standardizzata e fissa per la terapia antibiotica, specialmente se questa rimarrà empirica, per cui si dovranno considerare fattori molteplici come le caratteristiche di gravità dell'infezione, le condizioni di immunocompetenza del paziente, il sito d'infezione (la terapia sarà prolungata nell'ordine di settimane o mesi per organi in cui l'antibiotico penetra con maggior difficoltà, come l'osso e prostata).

In linea di massima, se vi è una rapida risposta in

termini di defervescenza, di ristabilizzazione emodinamica e normalizzazione degli indici di flogosi, in particolare i leucociti e la procalcitonina, si può pensare a una terapia antibiotica ristretta anche a 5-7 giorni, ma per una trattazione più specifica si rimanda alle raccomandazioni per le singole patologie.<sup>47,48</sup>

Fattori aggiuntivi da considerare nella scelta della terapia empirica della sepsi sono: la copertura vaccinale del paziente (soprattutto verso pneumococco e *Haemophilus influenzae*), la disponibilità locale del farmaco, l'impatto che la molecola potrebbe avere sulle resistenze locali, i possibili effetti collaterali attesi, le potenziali interazioni farmacologiche con la terapia in atto e i costi in base al rapporto rischio/beneficio.

## Bibliografia

- Nirmala K, Manjappachar, Cuenca J, et al. Outcomes and predictors of 28-day mortality in patients with hematologic malignancies and septic shock defined by sepsis-3 criteria J Natl Compr Canc Netw 2022; 20: 45-53.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med 2021; 49:e1063.
- IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA did not endorse the surviving sepsis campaign guidelines. Clin Infect Dis 2018; 66:1631.
- Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. Chest 1987;91:883.
- Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: A Diagnostic Study. Ann Intern Med 2019;171:547.
- David Yu1, Anna Larsson, Åsa Parke Single-sampling strategy vs. multi-sampling strategy for blood cultures in sepsis: a prospective non-inferiority study front. Microbiol 2020.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368.
- ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 2014;370:1683.
- Verhoef J, Hustinx WM, Frasa H, Hoepelman AI. Issues in the adjunct therapy of severe sepsis. J Antimicrob Chemother 1996;38:167.
- Whiles BB, Deis AS, Simpson SQ. Increased Time to Initial Antimicrobial Administration is associated with progression to septic shock in severe sepsis patients. Crit Care Med 2017;45:623.
- Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. Crit Care Med 2011;39:1859.
- Peltan ID, Mitchell KH, Rudd KE, et al. Physician variation in time to antimicrobial treatment for septic patients presenting to the emergency department. Crit Care Med 2017;45:1011.
- Amaral AC, Fowler RA, Pinto R, et al. Patient and organizational factors associated with delays in antimicrobial therapy for septic shock. Crit Care Med 2016;44:2145.
- Filbin MR, Thorsen JE, Zachary TM, et al. Antibiotic delays and feasibility of a 1-hour-from-triage antibiotic requirement: analysis of an emergency department sepsis quality improvement database. Ann Emerg Med 2020;75:93.
- Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med 2010;38:1045.
- Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003;31:2742.
- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146.
- Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am J Med 2003;115:529.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589.
- Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:856.
- Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESICM/ESCMID/WAAAR round table on multi-drug resistance. Intensive Care Med 2018;44:189.
- Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. Clin Infect Dis 1995;20:1217.
- Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. Lancet Infect Dis 2004;4:519.
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2004;328:668.
- Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med 2015;43:567.
- Pepper DJ, Sun J, Rhee C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Chest 2019;155:1109.
- Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, et al.

- Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:202.
26. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*. 2018;13:e0206527.
  27. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005;352:1436.
  28. Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis M, Ziza JM et al. Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:88-92.
  29. Boudjemaa R, Briandet R, Revest M, et al. New insight into daptomycin bioavailability and localization in staphylococcus aureus biofilms by dynamic fluorescence imaging. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4983-4990.
  30. Justo JA, Bookstaver PB. Antibiotic lock therapy: review of technique and logistical challenges. *Infect Drug Resist* 2014;7:343-63.
  31. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM).
  32. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases* 2010;50:625-63.
  34. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults.
  35. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:99-110.
  36. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults. *Pharmacotherapy* 2017;37:1415-31.
  37. Lawson W, Nathwani D, Eckmann C, et al. Weight-based antibiotic dosing in a real-world European study of complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:40-6.
  38. John Hopkins antibiotic guide.
  39. Cojutti PG, Morandin E, Baraldo M, Pea F. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin/tazobactam in very elderly hospitalized patients and considerations for target attainment against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2021;58:106408.
  40. Blot S, Koulenti D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 2014;18:R99.
  41. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, et al. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:255.
  43. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *The International Antimicrobial Therapy* 1996;40:1108-15.
  44. Klastersky J, de Nauroi J, Rolston K. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 2016;27:v111-18
  45. Bloos F, Held J, Kluge S, et al. (1→3)-β-D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2022;48:865-75.
  46. Castells M, Khan D, Phillips E. Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019;381:2338-51.
  47. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2183.
  48. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004; 164:1669.
  49. Siddiqui A, Koirala J. Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* 2022 StatPearls.
  50. Kwok WC, Ho JCM, Tam TCC, et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in non-cystic fibrosis bronchiectasis and clinical implications. *Respir Res* 2021;22:132.
  51. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, et al. Evaluation of “Candida score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011;1:50.



## Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie

Barbara Laface,<sup>1</sup> Chiara Moressa,<sup>2</sup> Elena Palaghita,<sup>2</sup> Giusy Palamà,<sup>2</sup> Barbara Marchisio,<sup>1</sup> Paola Colagrande,<sup>1</sup> Massimo Giusti<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Dirigente Medico, Medicina per Intensità di Cure 2, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino; <sup>2</sup>Medico in Formazione Specialistica, Università degli Studi di Torino, Medicina per Intensità di Cure 2, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino; <sup>3</sup>Direttore Dipartimento Area Medica, ASL Città di Torino, Torino, Italia

### RIASSUNTO

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono un problema sanitario con importanti implicazioni sociali ed economiche con cui il medico di medicina interna deve frequentemente confrontarsi durante la propria pratica clinica. In questa monografia, si focalizza lo stato dell'arte dell'approccio alle IVU, con particolare attenzione alla scelta della corretta terapia antibiotica, alla luce della sempre più frequente comparsa di microrganismi antibiotico-resistenti.

### Introduzione

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano un problema sanitario emergente con notevoli implicazioni socio-economiche perché sono le infezioni più frequenti dopo quelle dell'apparato respiratorio.<sup>1</sup> In Europa e negli USA circa il 15% della terapia antibiotica prescritta in comunità ha come indicazione le IVU.<sup>2</sup> Le IVU sono caratterizzate da quadri clinici variabili che vanno da forma di lieve entità a forme che richiedono il ricovero ospedaliero o che complicano il decorso della degenza di un paziente già ricoverato.<sup>3,4</sup> Nonostante i benefici della terapia antibiotica siano noti, l'utilizzo eccessivo o inadeguato di antibiotici ha contribuito allo sviluppo del fenomeno dell'antibiotico-resistenza, un problema emergente di

grande rilevanza in sanità.<sup>5</sup> Per *Antimicrobial Stewardship* si intende una serie di interventi coordinati, che hanno lo scopo di promuovere l'uso appropriato degli antimicrobici e che indirizzano nella scelta ottimale del farmaco, della dose, della durata della terapia e della via di somministrazione.<sup>6-8</sup>

Le IVU vengono generalmente classificate in base a un criterio fisiopatogenetico in: i) non complicate: nelle donne non gravide, in pazienti senza comorbidità, né fattori di rischio; ii) complicate: in pazienti con fattori di rischio relativi all'ospite (diabete mellito, insufficienza renale cronica, disfunzioni del sistema immunitario, anomalie anatomiche o funzionali del tratto urinario, sesso maschile o età pediatrica) o esterni (patogeni antibiotico-resistenti, ospedalizzazione, recenti manovre o procedure invasive sul tratto genitourinario, presenza di catetere vescicale a permanenza).<sup>9</sup>

In base a un criterio di severità sono invece classificate in asintomatiche (in assenza di segni e sintomi clinici), sintomatiche (in presenza di segni e sintomi clinici quali disuria, pollachiuria, stranguria, dolore lombare, febbre, nausea, vomito), urosepsi, sepsi grave e shock settico in caso di IVU con SIRS (sindrome da risposta sistemica) associata o meno a ipotensione responsiva o non. responsiva al riempimento volemico.<sup>9</sup>

### Infezioni delle vie urinarie non complicate

#### Batteriuria asintomatica

Per Batteriuria asintomatica (BA) si intende la crescita batterica significativa all'urocoltura (almeno  $10^5$  cfu/mL in due campioni consecutivi nelle donne e in un campione negli uomini),<sup>10-12</sup> in assenza di sintomatologia suggestiva di IVU.<sup>13</sup> Il trattamento è indicato solo per le donne in gravidanza e per i pazienti che devono essere sottoposti ad interventi urologici.<sup>9</sup> In questi casi, la terapia antibiotica deve essere mirata

Corrispondente: Barbara Laface, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino, Italy  
E-mail: barbara.laface@aslcitytorino.it

Parole chiave: IVU (infezione vie urinarie); urocoltura; antibiotico-terapia; antibiotico-resistenza.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(2):e4

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

sulla base dei risultati dell'antibiogramma. La durata del ciclo è pari a quella del trattamento delle IVU sintomatiche. Tuttavia, risulta sempre più frequente l'*overtreatment* della BA, con importanti conseguenze sullo sviluppo di antibiotico-resistenze da parte dei patogeni coinvolti.<sup>14</sup>

### Cistite non complicata

Si manifesta con sintomi quali disuria, pollachiuria e urgenza minzionale, non associata a perdite vaginali.<sup>15</sup> Nella maggior parte dei casi è causata da *Escherichia Coli* multisensibile.<sup>16</sup> Il trattamento è prevalentemente ambulatoriale e prevede antibioticotera per OS. Le più recenti linee guida raccomandano in prima linea la monosomministrazione di Fosfomicina, in alternativa a cicli di Nitrofurantoina o Pivmecillina, ed in seconda linea Trimetoprim/Sulfametossazolo, qualora il tasso di resistenza locale lo consenta (Tabella 1).<sup>9</sup>

### Cistite ricorrente

Caratterizzata dall'insorgenza di tre o più episodi di IVU in un anno o di almeno due episodi in sei mesi. In questi casi, oltre alla terapia antibiotica è suggerito di adottare accorgimenti per prevenire la recidiva delle infezioni come l'aumento dell'apporto idrico giornaliero

ad almeno 1.5 L, l'utilizzo di estrogeni topici, D-Mannosio, integratori a base di mirtillo rosso, profilassi con Lactobacilli, instillazioni endovesicali di acido ialuronico, profilassi antibiotica, indicata in mono-somministrazione post-coitale. Per la profilassi possono essere utilizzati differenti regimi terapeutici, tra cui in prima linea Trimetoprim/Sulfametossazolo o Nitrofurantoina in mono-somministrazione, e in seconda linea Cefalexina. Nelle donne in gravidanza si consiglia l'utilizzo di Cefalexina o altre cefalosporine.<sup>9,17</sup> Tuttavia, dato l'incremento significativo delle antibiotico-resistenze in seguito a prolungata profilassi, questa dovrebbe essere limitata ai casi in cui i precedenti metodi di prevenzione siano risultati inefficaci.<sup>16</sup>

### Pielonefrite non complicata

Si manifesta con febbre, accompagnata o meno da brividi, dolore al fianco o all'angolo costovertebrale, nausea o vomito, frequentemente, ma non sempre associati a sintomi correlabili a un quadro di cistite.<sup>18</sup> È fortemente raccomandando eseguire un esame chimico-fisico delle urine, un'urocoltura con antibiogramma ed esami di imaging volti ad escludere anomalie morfologiche del tratto urinario, che configurerebbero un quadro di pielonefrite complicata.<sup>9</sup> Più frequentemente

**Tabella 1. Trattamento delle infezioni delle vie urinarie non complicate.**

	Terapia	Note
Batteriuria asintomatica	Nessuna	Indicato trattamento mirato su antibiogramma - nelle donne: fosfomicina per os 3 gr unica dose; cefibuten o cefixima per os 400 mg 1 x 5 giorni - nel paziente candidato a interventi sulle vie urinarie: cefibuten o cefixima per os 400 mg 1 x 5 giorni
Cistite non complicata	Fosfomicina per os 3 gr dose singola Nitrofurantoina 100 mg per os x 4/die Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg os x 2/die Pivmecillina 400 mg x 3 die	Per 3-5 giorni Per 3-5 giorni; Non utilizzare nelle donne in gravidanza Per 3-5 gg
Cistiti ricorrenti nelle donne	Nitrofurantoina 100 mg per os  Trimetoprim/Sulfametossazolo 80/40 mg per os  Cefalexina 250 mg per os	Pre-menopausa: idratazione abbondante, evitare spermicidi Post-menopausa: idratazione abbondante, estrogeni endovaginali Terapia antibiotica: singola dose post coito
Pielonefrite non complicata	Regime ambulatoriale Ciprofloxacina 500-750 mg 2x die Levofloxacina 750 mg die Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg x 2/die Cefpodoxime 200 mg x 2/die Cefibuten 400 mg die  Regime ospedaliero Ciprofloxacina 400 mg x 2/die Levofloxacina 750 mg x 2/die Cefotaxime 2 g x 3/die Ceftriaxone 1-2 g die Cefepime 1-2 g x 2/die Piperacillina/Tazobactam 2.5-4.5 g x 3/die Gentamicina 5 mg/kg 3x die Amikacina 15 mg/kg die	Per 7 giorni  Per 5 giorni Per 14 giorni Per 10 giorni  Per 10 giorni Per 7 giorni

è causata da batteri Gram negativi come *Escherichia Coli* (fino all'80%), *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas*; più raramente da Gram positivi come *Enterococcus Fecalis* e *Stafilococchi*.<sup>17</sup> Il trattamento ambulatoriale consiste nell'utilizzo di Fluorochinoloni, quando il tasso di resistenza locale non supera il 10%, o Cefalosporine per via orale. In seconda linea si può utilizzare Cotrimoxazolo.<sup>19</sup> Non è indicato l'utilizzo di Nitrofurantoina, Fosfomicina e Pivmecillina, in assenza di evidenze sull'efficacia di tali farmaci sulle infezioni delle alte vie urinarie.<sup>9</sup> È importante rispettare le tempistiche di trattamento, in quanto un regime a minor durata, sebbene di pari efficacia dal punto di vista clinico e microbiologico, risulta più frequentemente associato a recidive rispetto al trattamento completo.<sup>20</sup> Il trattamento ospedaliero, mirato sulla base dei risultati di esami colturali ed antibiogramma, prevede la somministrazione endovenosa di antibiotici ad ampio spettro, quali Fluorochinoloni, quando il tasso di resistenza locale non supera il 10%, Aminoglicosidi (da associare o meno ad Ampicillina), penicilline o cefalosporine a spettro esteso (Tabella 1).<sup>9,21</sup> Parte del protocollo di *Antimicrobial Stewardship* prevede inoltre, nei casi in cui i pazienti siano in grado di assumere terapia orale, il passaggio a questa via di somministrazione dopo almeno 48 ore di terapia endovenosa, in modo tale da accorciare i tempi di ricovero e da ridurre il rischio di infezioni opportunistiche correlate all'ambiente ospedaliero.<sup>17</sup>

### Infezioni delle vie urinarie complicate

La distinzione tra forma non complicata e complicata è importante perché modifica l'approccio al paziente. Fondamentale è l'esecuzione di indagini strumentali per evidenziare anomalie morfofunzionali del rene e delle vie urinarie e di indagini bioumorali per identificare il patogeno, quantificarne la carica e testare la sensibilità agli antibiotici per consentire una terapia mirata ed efficace. Gli uropatogeni più comunemente isolati sono per lo più sovrapponibili alle forme non complicate, ma sono contemplati anche vari microrganismi con antibiotico-resistenza (AMR) sia Gram-negativi (*Pseudomonas Aeruginosa*, *Acinetobacter Baumannii*, *Klebsiella Pneumoniae* resistenti a Carbapenemi KPC, *Enterobatteri* ESBL, *Proteus Mirabilis*, *Enterobacter Cloacae*, *Escherichia Coli*, *Stenoptophomonas maltophilia*, ecc), che Gram-positivi (*Stafilococco Aureus* resistente alla meticillina (MRSA), *Enterococchi* resistenti alla vancomicina (VRE)). Lo spettro batterico può variare nel tempo da un ospedale all'altro, da un reparto all'altro,<sup>22</sup> e la probabilità di riscontrare resistenze è maggiore soprattutto nei casi correlati a precedenti terapie antibiotiche.<sup>23,24</sup>

La terapia empirica va impostata previa adeguata raccolta dell'anamnesi con particolare attenzione all'esito di recenti uroculture e alle terapie antibiotiche

assunte nei mesi precedenti. La letteratura attuale non fornisce precisi criteri di ospedalizzazione, ma l'indicazione al ricovero è da considerare nei pazienti con stati settici o in condizioni a rischio evolutivo (multiple comorbidità, febbre persistente nonostante terapia empirica, pazienti non aderenti alle indicazioni terapeutiche, sospetta ostruzione delle vie urinarie).

Riguardo alla terapia delle IVU complicate le più recenti linee guida non raccomandano l'utilizzo di amoxicillina, con o senza acido clavulanico, e Trimetoprim, con o senza sulfametoxazolo, a causa dell'elevato rischio di resistenze.<sup>25,26</sup> I fluorochinoloni sono da considerare come trattamento empirico quando il paziente presenta malattia lieve, pur in presenza di fattori di rischio, se si ritiene sicuro iniziare un trattamento per via orale o se il paziente ha avuto una progressiva reazione anafilattica agli antimicrobici betalattamici. Tuttavia, non sono indicati in presenza di tassi di resistenza locale superiori al 10%, soprattutto se il paziente ha usato ciprofloxacina nei precedenti sei mesi.<sup>27</sup> La terapia empirica deve essere rivalutata nel più breve tempo possibile sulla base degli esami colturali. La durata complessiva del trattamento per le infezioni complicate è di 7-14 giorni (Tabella 2).

Un'attenzione maggiore va riservata ai pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni da patogeni multiresistenti, in particolare pazienti istituzionalizzati, sottoposti a recente terapia antibiotica o ricoverati in ospedale nei mesi precedenti, affetti da IVU ricorrenti, o che hanno effettuato viaggi recenti in aree con alta prevalenza di microrganismi multiresistenti. Un fenomeno particolarmente temibile è la pan-resistenza, ovvero la resistenza a tutte le molecole antibiotiche disponibili, in questi casi occorre chiedere al laboratorio l'esecuzione di studi di sinergia *in vitro*. Negli ultimi anni è stato rivalutato l'utilizzo di antibiotici come la fosfomicina in infezioni causate da uropatogeni AMR, compresi ESBL e KPC, in quanto conservano sensibilità a questa molecola;<sup>28</sup> anche la colistina secondo le più recenti review è considerata una valida opzione terapeutica nelle infezioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi.<sup>29</sup>

Gli antibiotici di più recente immissione in commercio stanno entrando a far parte dei regimi terapeutici suggeriti dalla comunità scientifica, attualmente come seconda linea e per lo più in casi specifici in cui all'urocoltura vengano evidenziati microrganismi multiresistenti, previo confronto con uno specialista infettivologo.<sup>26</sup>

I regimi alternativi per il trattamento delle IVU complicate comprendono: i) ceftolozane/tazobactam: ha marcata attività anti *Pseudomonas Aeruginosa* ed ESBL. È un antibiotico efficace e ben tollerato che mostra risultati promettenti anche nell'ottica del risparmio dei carbapenemi;<sup>30,31</sup> ii) ceftazidima/avibactam in una recente revisione sistematica si è dimostrata efficace

quanto i carbapenemi per il trattamento della IVU complicate ma con più eventi avversi gravi,<sup>32</sup> risulta efficace anche contro gli enterobatteri che producono KPC, ESBL, OXA ed enzimi AmpC; iii) cefiderocol, recentemente autorizzato in Europa, è il primo antibiotico attivo contro tutti e tre i patogeni considerati di priorità critica dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, ovvero *Acinetobacter Baumannii*, *Pseudomonas Aeruginosa* ed enterobatteri resistenti ai carbapenemi.<sup>33</sup> È attivo sui batteri produttori di ESBL, AmpC e carbapenemasi;<sup>34</sup> iv) plazomicina si è dimostrata non inferiore

a meropenem per il trattamento delle cUTI causate da *Enterobacterales* MDR.<sup>33</sup>

Mancano al momento precise indicazioni nelle IVU complicate per Imipenem/cilastatina/relebactam e Meropenem-vaborbactam.

### **Pielonefrite complicata**

Una delle principali complicanze delle IVU inferiori è l'infezione ascendente con sviluppo di pielonefrite acuta che può a sua volta complicarsi con

**Tabella 2. Trattamento delle infezioni delle vie urinarie complicate.**

Terapia	Note
<b>Prostatite acuta</b>	
Chinolonic: - Levofloxacina 500-750 mg/24 ore - Ciprofloxacina 500 mg/8-12 ore	1 mese nelle forme acute 6-12 settimane nelle forme croniche
Trimetoprim/Sulfametossazolo 160/800 mg/12 ORE	1 mese nelle forme acute 6-12 settimane nelle forme croniche
<b>Pazienti ricoverati in ospedale – No sepsi grave – No fattori di rischio per MDR</b>	
Antibiotico-terapia empirica in attesa di antibiogramma	Note
Ceftriaxone 2 gr/24 h	Per 10 giorni
Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/8 h	Per 10 giorni
Chinolonic: - Levofloxacina 750 mg/24 h - Ciprofloxacina 400 mg/8 h	Se allergia a beta-lattamici Solo se tasso di resistenza locale non >10%
<b>Pazienti ricoverati in ospedale – Sepsis grave o fattori di rischio per MDR</b>	
Antibiotico-terapia empirica in attesa di antibiogramma	Note
Piperacillina/Tazobactam 4,5 g/8 h oppure Cefepime 2 g/8 h + Aminoglicoside (Gentamicina 5 mg/Kg/die 24 ore; Amikacina 15 mg/kg/24 ore) ± Vancomicina 15 mg/kg/12h o Daptomicina 6-8 mg/kg/24h o Linezolid 600 mg/12 h	Monitoraggio della funzione renale
Carbapenemi Imipenem 500 mg/6 h Meropenem 1 gr/8h+ Vancomicina 15 mg/kg/12h o Daptomicina 6-8 mg/kg/24h o Linezolid 600 mg/12 h	Se Enterobatteriacee resistenti a Carbapenemi - CEFTAZIDIME/AVIBACTAM 2,5g/8h iv Se MIC per meropenem <8-16 mg/l - Meropenem 2g/8h ev + Colistina 4.5 M U/12 h - Meropenem 2g/8h + Fosfomicina 4 g/4h + Gentamicina 3-5 mg/kg/24 h o Colistina 4.5 MU/12 h Se MIC per meropenem >8-16 mg/l - Colistina 4.5 MU/12 h + Fosfomicina 4 g/4h + Trimeto/Sulfa 20 mg/Kg/die
Ciprofloxacina 400 MG/8h + Aminoglicoside (Gentamicina 5 mg/Kg) ± Vancomicina 15 mg/kg/12h o Daptomicina 6-8 mg/kg/24h o Linezolid 600 mg/12 h	In caso di allergia ai beta-lattamici
Ceftolozane/Tazobactam 1,5 g/8h ± Vancomicina 15 mg/kg/12h o Daptomicina 6-8 mg/kg/24h o Linezolid 600 mg/12 h	
<b>Infezioni delle vie urinarie da Pseudomonas MDR</b>	
- Ceftolozane/Tazobactam 1,5g/8h - Colistina 4.5 MU/12 h + Fosfomicina 4 g/4h - Ceftazidime o Cefepime o Piperacillina/Tazobactam o Imipenem o Meropenem + Ciprofloxacina o Amikacina	

Descalation con antibiotico a spettro ristretto appena disponibile l'antibiogramma. Se fattori di rischio per cocchi Gram positivi: associare glicopeptidi/linezolid (Vancomicina 15 mg/kg/12 h/Daptomicina 6-8 mg/kg/24 h/ Linezolid 600 mg/12 h).



sviluppo di insufficienza renale, sepsi e nelle donne in gravidanza travaglio pretermine. La maggior parte degli episodi di pielonefrite acuta non è complicata ma è fondamentale inquadrare il paziente e scegliere come prima linea la terapia empirica più adeguata sulla base del quadro clinico, laboratoristico, microbiologico e i fattori di rischio per lo sviluppo della forma complicata.<sup>26</sup>

### Infezioni delle vie urinarie negli uomini

La cistite nell'uomo si accompagna spesso a coinvolgimento della prostata con rischio di prostatite acuta, prostatite batterica cronica o ascesso prostatico; pertanto, viene spesso classificata come un'infezione complicata. Nei maschi con sintomi di IVU e interessamento prostatico è necessaria una terapia con antimicrobici che penetrino nel tessuto prostatico a livelli terapeutici. Si raccomanda una durata del trattamento di almeno sette giorni, preferibilmente con Trimetoprim/Sulfametossazolo o un fluorochinolone (prima scelta se sospetto di prostatite acuta) se in accordo con i test di suscettibilità.<sup>35</sup> In alternativa un cabapemico.

### Infezioni delle vie urinarie associate a catetere (CA-UTI)

Definite dalla presenza di una batteriuria significativa, almeno  $10^3$  CFU/mL di almeno una specie batterica isolate in una singola uro coltura, unitamente a sintomi o segni compatibili con IVU, in assenza di altre fonti identificabili di infezione, in pazienti cateterizzati da almeno 48 ore o nei quali il device sia stato rimosso nelle precedenti 48 ore, nei portatori di catetere a permanenza o sottoposti a cateterismi intermittenti. Si parla invece di batteriuria asintomatica associata a catetere (CA-ABU) nella stessa tipologia di pazienti in presenza di almeno  $10^5$  CFU/mL di almeno una specie batterica isolata in una singola urocoltura, in assenza di sintomi.<sup>35</sup>

Le CA-UTI sono la principale causa di batteriemia nosocomiale, con mortalità pari al 10%.<sup>35</sup> Il cateterismo urinario è il principale fattore predisponente per le IVU nosocomiali perché modifica i meccanismi di difesa dell'ospite, promuovendo l'adesione batterica, e facilita l'accesso degli uropatogeni in vescica.<sup>36</sup> Ulteriori fattori di rischio sono il sesso femminile, l'età, il diabete, la degenza prolungata in ospedale e in terapia intensiva, la colonizzazione batterica della sacca di raccolta ed errori nella gestione del catetere.<sup>37-39</sup> Segni e sintomi compatibili con CA-UTI includono nuova insorgenza o peggioramento dello stato febbrile, alterazione dello stato mentale, malessere o letargia in assenza di altre cause identificabili, dolore al fianco, ematuria acuta, discomfort pelvico, disuria, pollachiuria o urgenza minzionale in coloro in cui è stato rimosso il catetere;

incremento della spasticità, disriflessia autonoma o senso di disagio nei pazienti con lesioni del midollo.<sup>40</sup> Nei pazienti cateterizzati, la sola presenza di urine ma-leodoranti, torbide o piuriche non è diagnostica di CA-UTI e non dovrebbe essere utilizzata per differenziare CA-ABU da CA-UTI; inoltre, la piuria in corso di CA-ABU non pone indicazione al trattamento antibiotico. In presenza di un sospetto clinico, la diagnostica prevede l'urocoltura, da effettuarsi appena prima di avviare la terapia antibiotica.<sup>29,41,42</sup> Nei pazienti con catetere posizionato da più di 7 giorni è indicata la sostituzione dello stesso e la successiva raccolta del campione colturale. In assenza di indicazioni al mantenimento del device in sede, l'urocoltura verrà eseguita da mitto intermedio a seguito della rimozione. Nei pazienti con cateterismi di breve durata la batteriuria è generalmente causata da un singolo organismo; nei pazienti con cateterismi di lunga durata le IVU sono tipicamente polimicrobiche.<sup>43,44</sup> I principali microrganismi associati alle CA-UTI sono comparabili a quelli associati alle altre IVU complicate; pertanto, saranno analoghe le raccomandazioni relative al trattamento (Tabella 2).<sup>40</sup> Si raccomandano sette giorni di terapia nei pazienti con CA-UTI nei quali si osservi una rapida risoluzione dei sintomi, e quattordici giorni in caso la risoluzione risulti prolungata, indipendentemente dal fatto che il paziente rimanga cateterizzato o meno.<sup>45</sup> Nei pazienti non severamente compromessi può essere considerato un regime di minor durata, cinque giorni di levofloxacina. Non sono presenti dati a sufficienza per estendere tale raccomandazione anche agli altri fluorochinoloni. Non vi sono evidenze di minor efficacia di un regime di cinque giorni di terapia antibiotica associato alla sostituzione del catetere rispetto a un regime di dieci giorni con mantenimento del catetere.<sup>46</sup> In soggetti di sesso femminile ed età <65 anni che sviluppino CA-UTI in assenza di sintomi di pertinenza delle alte vie urinarie, può essere considerato un regime di terapia antibiotica della durata di tre giorni associato alla rimozione del catetere.<sup>45</sup> Gli antibiotici devono essere scelti alla luce delle antibiotico-resistenze locali garantendo una copertura antimicrobica ad ampio spettro. Eventuali modifiche e de-escalation della terapia devono essere effettuate in relazione ai risultati ottenuti dagli esami colturali e all'andamento clinico. Quando possibile, è indicato il passaggio dalla terapia endovenosa a quella orale. Tutti gli interventi che riducono la durata della cateterizzazione urinaria riducono l'incidenza di CA-ABU e CA-UTI.

### Urosepsi

Tra il 9 e il 31% dei casi di sepsi si sviluppa a partire da un'IVU e viene quindi identificata come urosepsi.<sup>47</sup> I Gram negativi risultano i patogeni predominanti.<sup>36,48</sup> La mortalità associata ai casi di urosepsi è inferiore rispetto a quella relativa alle forme a

partenza da altre sorgenti di infezione.<sup>49</sup> La diagnosi tempestiva, previ esami ematochimici e colturali ed indagini radiologiche, è essenziale per la cosiddetta *early goal-directed therapy* (EGDT).<sup>50</sup> L'approccio terapeutico comprende il trattamento diretto alla causa, mediante terapia antibiotica, eliminazione dei foci infettivi, quali corpi estranei, calcoli, ostruzioni delle vie urinarie, ascessi, e il precoce controllo delle complicanze. Il trattamento empirico dev'essere intrapreso il prima possibile (entro un'ora dalla diagnosi). La dose di carico della terapia antibiotica deve essere appropriata e piena, salvo poi essere adeguata alla funzionalità renale in corso di mantenimento (Tabella 2).<sup>51,52</sup> È indicato inoltre un trattamento di supporto, di stabilizzazione emodinamica e respiratoria, il mantenimento di livelli glicemici adeguati, la profilassi antitrombotica e delle ulcere gastriche da stress e l'eventuale nutrizione enterale.

### Ascessi renali

Gli ascessi renali focali tipicamente complicano le pielonefriti, specie nei pazienti con anomalie anatomiche predisponenti le infezioni. In circa i 2/3 dei casi sono causati da germi Gram negativi, che si diffondono per via ematogena, in pazienti con nefrolitiasi o reflusso vescico-ureterale. Generalmente sono di dimensioni piccole (<1 cm) nei pazienti senza anomalie delle vie urinarie e di dimensioni maggiori (>2 cm) nei pazienti diabetici o in caso di diagnosi e trattamento tardivi.<sup>53</sup> Si manifestano spesso in maniera insidiosa con febbre, vago dolore addominale e/o lombare, astenia e segni e sintomi aspecifici, meno frequentemente con i sintomi tipici di IVU.

La diagnosi si basa sul sospetto clinico, associato ad esami di laboratorio, colturali, ma prevalentemente su tecniche di imaging ecografica, tomografica (migliore per l'identificazione e la valutazione della estensione), mentre risulta meno utile la risonanza magnetica nucleare.<sup>54</sup>

L'approccio terapeutico include la terapia antibiotica, generalmente efficace per ascessi di diametro <3 cm, associata, per gli ascessi di maggiori dimensioni (>5 cm), al drenaggio percutaneo eco o TC guidato, gravato da minor mortalità rispetto al drenaggio chirurgico.<sup>55-57</sup>

La terapia antibiotica è dapprima empirica parenterale ad ampio spettro contro germi Gram positivi (compreso MRSA) e bacilli Gram negativi (compresi i produttori di ESBL e *Pseudomonas aeruginosa*). Generalmente si associa vancomicina a piperacillina/tazobactam, cefepime, meropenem o imipenem. Successivamente, sulla base dell'esito delle colture, la terapia sarà mirata e guidata dall'antibiogramma. La terapia antibiotica deve essere proseguita sino a dopo l'esecuzione dell'eventuale drenaggio dell'ascesso e per almeno 2 settimane, basandosi comunemente

sull'andamento clinico, laboratoristico e radiologico dell'infezione.<sup>55,56</sup>

L'ostruzione delle vie urinarie, quando presente, deve essere risolta rapidamente se si vuole evitare il fallimento terapeutico. Nel caso in cui gli ascessi non rispondano al trattamento medico e al drenaggio percutaneo, è indicato l'intervento chirurgico. L'approccio chirurgico, inteso come drenaggio o come nefrectomia di salvataggio, trova applicazione in caso di anomalie anatomiche o di ascessi di dimensioni troppo grandi (generalmente di dimensioni >5 cm), in cui la sola terapia antibiotica e il drenaggio risulterebbero inefficaci.<sup>55,56,58-61</sup>

### Bibliografia

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113:5-13.
2. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al. EAU guidelines on urological infections European Association of Urology 2021.
3. Simmering JE, Tang F, Cavanaugh JE, et al. The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998-2011. *Open Forum Infect Dis* 2017;4.
4. Quattrocchio F, D'Ambrosio A, Zotti CM, et al. Studio di prevalenza italiano sulle infezioni correlate all'assistenza e sull'uso di antibiotici negli ospedali per acuti – protocollo ECDC Report italiano PPS2 (Point Prevalence Survey) 2016-2017.
5. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014.
6. Hulscher ME, Grol RPTM, van der Meer JWM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*, 2010;10:167.
7. Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis*, 2017;17:e56.
8. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159.
9. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, the Netherlands 2022.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016;315:801.
11. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56.
12. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, Natsios GA. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* 1979.
13. Cai T, Koves B, Johansen TE. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen - and when to treat? *Curr Opin Urol* 2017;107-11.
14. Lee MJ, Kim M, Kim NH, et al. Why is asymptomatic

- bacteriuria over-treated? A tertiary care institutional survey of resident physicians. *BMC Infect Dis* 2015; 15:289.
15. Wagenlehner FM, Hoyme U, Kaase M, et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:415.
  16. Warzecha D, Pietrzak B, Urban A, Wielgoś M. How to avoid drug resistance during treatment and prevention of urinary tract infections. *Prz Menopauzalny* 2021;20:217-21.
  17. Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing NICE. Guideline published: 31 October 2018.
  18. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 2005;142:20.
  19. Cattrall JWS, Robinson AV, Kirby A. A systematic review of randomised clinical trials for oral antibiotic treatment of acute pyelonephritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018;37:2285.
  20. Berti F, Attardo TM, Piras S, et al. Short versus long course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Ital J Med* 2018;12:39.
  21. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*, 2012;366:1028.
  22. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med* 2010;122:7-15.
  23. Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing NICE. Guideline published: 31 October 2018
  24. Peterson J, Kaul S, Khashab M et al. Identification and pretherapy susceptibility of pathogens in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis enrolled in a clinical study in the United States from November 2004 through April 2006. *Clin Ther*, 2007;29:2215.
  25. Wagenlehner F, Tandoğdu Z, Bartoletti R, et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens* 2016;5.
  26. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al. EAU guidelines on urological infections. *Eur Assoc Uro* 2021.
  27. Van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:650.
  28. Tascini C. Antibiotic stewardship: ripartiamo dalla pratica clinica. *Urol J* 2018;85:S20-S23.
  29. Bader MS, Loeb M, Leto D, et al. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med* 2020;132: 234-50.
  30. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385:1949-56.
  31. Huntington JA, Sakoulas G, Umeh O, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam versus levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections (cUTIs) caused by levofloxacin-resistant pathogens: results from the ASPECT-cUTI trial. *J Antimicrob Chemother* 2016;7:2014-21.
  32. Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2021-29.
  33. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *N Engl J Med*, 2019;380: 729.
  34. Ito-Horiyama T, Ishii Y, Ito A, et al. Stability of novel siderophore Cephalosporin S-649266 against clinically relevant carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:4384-6.
  35. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:309.
  36. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to *Escherichia coli* and *Proteus Mirabilis*. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:26.
  37. Li F, Song M, Xu L, et al. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection among hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Adv Nurse* 2019;75:517.
  38. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986;124:977.
  39. Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med* 1966;274:1155.
  40. Cek M, Tandoğdu Z, Wagenlehner F, et al. Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients--a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. *World J Urol* 2014;32:1587.
  41. Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of indwelling and replacement catheters. *J Infect Dis* 1988;157:199-202.
  42. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000;164: 1254-8.
  43. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:678-82.
  44. Nicolle LE. Catheter-related urinary tract infection. *Drugs Aging*. 2005;22:627-39.
  45. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:625.
  46. Darouiche RO, Al Mohajer M, Siddiq DM, et al. Short versus long course of antibiotics for catheter-associated urinary tract infections in patients with spinal cord injury: a randomized controlled noninferiority trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95:290.
  47. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:919-24.
  48. Tandoğdu Z, Bartoletti R, Cai T, et al. Antimicrobial resistance in urosepsis: outcomes from the multinational, multicenter global prevalence of infections in urology (GPIU) study 2003-2013. *World J Urol* 2016;34:1193.

49. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138.
50. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
51. Wagenlehner FM, Pilatz A, Weidner W. Urosepsis--from the view of the urologist. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:51-7.
52. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755-73.
53. Hill GS. Renal infection. *Uropathology*, 1st Ed, Hill GS (Ed), Churchill Livingstone, New York 1989;33.
54. Rollino C, Beltrame G, Ferro M, et al. Acute pyelonephritis in adults: a case series of 223 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3488.
55. Deyoe LA, Cronan JJ, Lambiase RE, Dorfman GS. Percutaneous drainage of renal and perirenal abscesses: results in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:81.
56. Dalla Palma L, Pozzi-Mucelli F, Ene V. Medical treatment of renal and perirenal abscesses: CT evaluation. *Clin Radiol* 1999;54:792.
57. Meng MV, Mario LA, McAninch JW. Current treatment and outcomes of perinephric abscesses. *J Urol* 2002;168:1337.
58. Yen DH, Hu SC, Tsai J, et al. Renal abscess: early diagnosis and treatment. *Am J Emerg Med* 1999;17:192.
59. Dembry LM, Andriole VT. Renal and perirenal abscesses. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:663.
60. Anderson KA, McAninch JW. Renal abscesses: classification and review of 40 cases. *Urology* 1980;16:333.
61. Fowler JE Jr, Perkins T. Presentation, diagnosis and treatment of renal abscesses: 1972-1988. *J Urol* 1994;151:847.



## Approccio clinico alle polmoniti batteriche

Marzia Galassi, Sirio Fiorino, Federico Lari

UOC Medicina Budrio, AUSL Bologna, Italia

### RIASSUNTO

Le polmoniti batteriche sono una patologia infettiva ad elevato impatto epidemiologico, clinico ed economico. Possono essere acquisite in comunità o in ambiente ospedaliero. Le forme gravi presentano elevata mortalità e possono necessitare di ricovero anche in ambienti intensivi per il rischio di insufficienza respiratoria e sepsi. La terapia antibiotica empirica deve essere iniziata precocemente in attesa degli accertamenti microbiologici volti ad identificare l'agente eziologico e deve essere scelta in base a dati epidemiologici locali e in base alla presenza di fattori di rischio individuali per agenti infettivi particolari o potenzialmente resistenti.

### Classificazione

Le polmoniti batteriche sono infezioni del parenchima polmonare il cui agente eziologico è un battere e comunemente vengono divise in due gruppi in base al setting in cui si presume sia stata acquisita l'infezione:

- Polmoniti acquisite in comunità (CAP), contratte al di fuori dell'ambiente ospedaliero
- Polmoniti nosocomiali, acquisite nell'ambito ospedaliero; di queste fanno parte:
  - Polmonite acquisita dopo  $\geq 48$  ore dal ricovero in ambiente ospedaliero (HAP)
  - Polmoniti acquisite dopo  $\geq 48$  ore dall'intubazione oro-tracheale (VAP).<sup>1</sup>

In passato veniva utilizzata, anche, la definizione HCAP (Health-Care acquired pneumoniae) per definire pazienti con polmonite acquisita fuori dall'ambiente ospedaliero che per diversi motivi erano maggiormente

a rischio di infezione da patogeni resistenti alle terapie antibiotiche (terapia antibiotica nei tre mesi precedenti, emodialisi, residenti in comunità, ecc).<sup>2,3</sup> Questa categoria, tuttavia, non è più riconosciuta in quanto esponeva i pazienti al rischio di trattamenti antibiotici eccessivi, senza un reale beneficio documentato.

### Epidemiologia ed agenti eziologici

La CAP è la seconda causa più comune di ospedalizzazione e la prima causa di morte per infezione.<sup>4,5</sup>

I fattori di rischio riconosciuti sono: l'età avanzata, la presenza di patologie croniche (ad es. BPCO, bronchiectasie, asma, scompenso cardiaco, diabete mellito, ictus, malnutrizione),<sup>6</sup> infezioni virali delle vie aeree, episodi di aspirazione per alterazione dei meccanismi di protezione delle vie aeree (ad es. ictus, obesità, anestesia, uso di droghe o alcol, disfagia da lesione o alterazione della motilità esofagea), fumo,<sup>7</sup> abuso di alcol, uso di oppioidi,<sup>8</sup> fattori di rischio ambientali (ad es. esposizione a sostanze tossiche),<sup>9</sup> soggiorno in luoghi affollati.<sup>10,11</sup>

La HAP è la seconda infezione nosocomiale più frequente.<sup>12</sup> La sua incidenza varia da 5 a più di 20 casi ogni 1000 ricoveri con la percentuale maggiore in pazienti immunocompromessi, anziani e sottoposti ad intervento chirurgico.<sup>3</sup>

Il patogeno maggiormente coinvolto nello sviluppo delle CAP è lo *Streptococcus Pneumoniae* (anche se in iniziale riduzione dopo l'introduzione della vaccinazione).<sup>13</sup>

Gli agenti eziologici delle CAP si possono dividere in due gruppi:

- Batteri tipici: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococchi* di gruppo A, Batteri gram negativi (ad es. *Enterobacteriaceae* come *Klebsiella* o *Escherichia coli*), microaerofili e anaerobi (associati all'aspirazione)

Corrispondente: Federico Lari, UOC Medicina Budrio AUSL Bologna, Ospedale di Budrio via Benni 44, 40054, Budrio (BO), Italia.  
E-mail: federico.lari@ausl.bologna.it

Parole chiave: polmonite; sepsi; terapia antibiotica.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(2):e5

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

- Batteri Atipici: Legionella, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii.<sup>14</sup>

La conoscenza dei diversi patogeni maggiormente responsabili dello sviluppo delle polmoniti e dei loro profili di resistenza alle terapie antibiotiche è fondamentale per impostare al meglio un'adeguata terapia antibiotica empirica.

La resistenza dello *S. Pneumoniae* ai macrolidi è molto diffusa nell'Europa del sud, negli Stati Uniti ed in Asia.

Lo stafilococco Aureus Meticillino resistente (MRSA) è una causa rara di CAP. I fattori di rischio per tale infezione sono: una nota colonizzazione da MRSA o pregresse infezioni respiratorie documentate da MRSA,<sup>15</sup> terapia antibiotica (in particolare endovena) nei tre mesi precedenti, recente influenza, empiema, polmonite necrotizzante/cavitaria, immunodepressione, presenza di lesioni cutanee, partecipazione a sport da contatto, uso di droghe ev, condizioni di vita comunitaria (ad es. pazienti detenuti).<sup>14</sup>

L'infezione da *Pseudomonas* è una causa rara di CAP, mentre è più frequente nelle HAP/VAP. Anche in questo caso i fattori di rischio sono una pregressa nota colonizzazione o pregressa infezione da *Pseudomonas*, recente ospedalizzazione o uso di antibiotici, patologie polmonari croniche (come la fibrosi cistica o BPCO avanzata con bronchiectasie) e immunodepressione. L'antibioticoresistenza è molto comune e, pertanto, la terapia antibiotica empirica deve essere accuratamente

valutata in paziente a rischio per tale infezione con CAP moderato severa (Tabella 1).<sup>14</sup>

Per quanto riguarda HAP e VAP i patogeni maggiormente coinvolti sono gli Enterobacilli Gram negativi, *Pseudomonas*, *Stafilococco Aureus* (Meticillino sensibile o Meticillino resistente). Altri importanti batteri Gram negativi enterici comprendono *Enterobacter*, *Klebsiella*, *E. Coli*, *Serratia Marcescens*, *Proteus*, *Acinetobacter*.

Un'attenzione particolare va posta per i pazienti immunocompromessi (neoplasia attiva, trattamenti chemioterapici in corso, infezione da HIV con conta CD 4 linfociti <200 cell/microlitro, storia di trapianto d'organo solido, in corso di terapia steroidea o con immunosoppressori/immunomodulatori) in cui oltre ai patogeni sopra citati è utile escludere infezione da *Pneumocystis Jirovecii*, funghi, micobatteri, parassiti e virus.<sup>16</sup>

Le polmoniti nosocomiali presentano un alto rischio di mortalità.<sup>3</sup> Diversi studi hanno evidenziato un alto tasso di mortalità da VAP in corso di infezione da *Pseudomonas* e *Acinetobacter*.<sup>17,18</sup>

## Clinica

La presentazione clinica della polmonite ha uno spettro molto variabile con sintomi che possono essere lievi (febbre, tosse e modesta dispnea) a forme più severe (sepsi, insufficienza respiratoria e distress respiratorio).<sup>14</sup>

**Tabella 1. Fattori di rischio per stafilococco Aureus Meticillino Resistente e Pseudomonas.**

Fattori di rischio più rilevanti	
MRSA	Pseudomonas
Nota colonizzazione da MRSA	Nota colonizzazione da Pseudomonas
Pregressa infezione da MRSA	Pregressa infezione da Pseudomonas
Riscontro di Cocchi Gram positivi in un colturale dell'escreato eseguito correttamente	Riscontro di bacilli gram negativi in un colturale dell'escreato eseguito correttamente
	Ospedalizzazione con trattamento antibiotico endovena nei tre mesi precedenti
Ospedalizzazione recente o uso di terapia antibiotica (in particolare ev) nei tre mesi precedenti	Recente ospedalizzazione o frequentazione di struttura sanitaria
Recente quadro influenzale	Recente trattamento antibiotico di qualsiasi tipo
Polmonite necrotizzante o cavitaria	BPCO con frequenti riacutizzazioni che richiedano antibiotici o steroidi
Empiema	Altre patologie strutturali polmonari (bronchiectasie, fibrosi cistica)
Immunodepressione	Immunodepressione
Fattori di rischio per colonizzazione da MRSA:	
- Insufficienza renale cronica terminale	
- Uso di droghe iniettive	
- Partecipazione a sport da contatto	
- Rapporti omosessuali	
- Vita di comunità (es. detenzione)	

MRSA, stafilococco Aureus Meticillino Resistente; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Fra i segni e sintomi più comuni ricordiamo: febbre, tosse (più o meno produttiva), brividi, astenia, malessere, dolore toracico parietale, anoressia, tachicardia. Inoltre, in caso di sepsi può manifestarsi con ipotensione ed alterazione del sensorio.

Agli esami bioumorali è possibile riscontrare leucocitosi o leucopenia e rialzo degli indici di flogosi (VES, PCR, procalcitonina); in caso di sepsi si possono evidenziare segni di disfunzione d'organo (disfunzione renale, epatica) e trombocitopenia.<sup>19</sup>

## Diagnosi e valutazione prognostica

La diagnosi di polmonite richiede il riscontro di infiltrati polmonari alle diverse tecniche d'immagine in paziente con sintomi compatibili (febbre, tosse, dispnea, insufficienza respiratoria, ecc).<sup>9</sup>

L'indagine di primo livello per porre diagnosi di polmonite è la radiografia del torace.

In alcuni pazienti (ad es. immunodepressi, soggetti con chiara esposizione a patogeni correlati con lo sviluppo di tale infezione) con clinica suggestiva per polmonite, a fronte di radiografia del torace negativa, è indicata l'esecuzione di tomografia computerizzata (TC) del torace.<sup>14</sup>

La combinazione del dato clinico e del dato radiologico, avendo tenuto conto delle possibili diagnosi differenziali (Tabella 2) permette di porre diagnosi iniziale di polmonite.

Un'ulteriore tecnica d'immagine che permette di porre diagnosi di polmonite, con buona sensibilità spesso superiore a quella della radiografia del torace, è l'ecografia toracica; la flogosi polmonare spesso insorge dalla periferia del parenchima polmonare per cui

può raggiungere la superficie in regione subpleurica ed essere visibile all'ecografia. Gli elementi ecografici che permettono di porre diagnosi di polmonite sono: consolidamento disomogeneo con broncogrammi aerei e fluidi subpleurico, irregolarità della linea pleurica, presenza focale di linee B (>3 per campo polmonare) spesso perilesionali, eventualmente la presenza di versamento pleurico consensuale.

La stratificazione del rischio e quindi la valutazione della gravità di malattia alla diagnosi è fondamentale per definire il setting di trattamento e il regime di trattamento empirico.

Per definire la severità di malattia gli score maggiormente utilizzati sono: Pneumonia Severity index (PSI)<sup>20</sup> e CURB 65 (Tabella 3).<sup>21,22</sup> Entrambi nascono come score di mortalità ma vengono abitualmente utilizzati per stabilire la gravità di malattie e il setting di trattamento (Tabella 4).

- **Trattamento ambulatoriale:** pazienti in buona salute senza fattori di rischio per complicanze, con parametri vitali stabili, PSI I-II o CURB 65 0-1 (se 1 è dato dall'età >65 aa) sono considerati casi lievi e possono essere trattati ambulatorialmente.<sup>14</sup>
- **Ricovero Ospedaliero:** pazienti con riscontro di saturazione O<sub>2</sub> in aria ambiente <92%, PSI ≥ III, CURB-65 1 (o 2 se età >65 anni) dovrebbero essere ospedalizzati.

A questo gruppo si devono aggiungere i pazienti con iniziali segni di sepsi, sospetto di infezioni da patogeni aggressivi o con caratteristiche personali che rendano difficile la gestione della terapia domiciliare, ritardando così il corretto trattamento dell'infezione (es. incapacità ad assumere terapia per bocca, decadimento psico-organico, abuso di sostanze, senza fissa dimora, domicilio lontano da strutture sanitarie, ecc.).<sup>14</sup>

- **Ricovero in ambiente intensivo:** i pazienti con insufficienza respiratoria che richieda la ventilazione meccanica o con sepsi che richieda la necessità di trattamento con amine devono essere ricoverati in ambiente intensivo. Per identificare i pazienti con polmonite severa a rischio di sviluppare insufficienza multiorgano da ricoverare in ambiente intensivo l'American Thoracic Society e la Infectious Disease Society of America (IDSA) suggeriscono la presenza di

**Tabella 2. Diagnosi differenziale con polmonite.**

Scompenso cardiaco congestizio con edema polmonare
Embolia polmonare
Emorragia polmonare
Atelettasia
Polmonite chimica o da inalazione
Reazione a farmaci
Neoplasia polmonare
Vasculite
Patologie polmonari interstiziali (sarcoidosi, asbestosi, polmonite da ipersensibilità)
Riacutizzazione di BPCO
Bronchite acuta
Riacutizzazione asmatica
Influenza o altre infezioni virali respiratorie

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

**Tabella 3. CURB-65.**

Sintomi	Punteggio
Confusione mentale	1
Urea con BUN >19 mg/dl	1
Frequenza respiratoria >30 atti/minuto	1
Pressione sistolica <90 mmHg o Pressione diastolica ≤60 mmHg	1
Età ≥65 anni	1

BUN, blood urea nitrogen.

3 fra le seguenti condizioni cliniche: alterazione dello stato mentale, ipotensione che richieda il supporto di liquidi, temperatura corporea  $<36^{\circ}\text{C}$ , frequenza respiratoria  $\geq 30$  atti/minuto, P/F  $\leq 250$ , BUN  $\geq 20$  mg/dl, conta leucocitaria  $<4000/\text{mmc}$ , piastrine  $<100000/\text{mmc}$ , infiltrati multilobari.

### Test microbiologici

- Per la maggior parte dei pazienti gestiti ambulatorialmente non è necessario eseguire test microbiologici, in quanto la terapia empirica normalmente è efficace e la conoscenza dell'agente patogeno responsabile non migliora, di fatto, la prognosi.
- Per i pazienti ricoverati in ambiente ospedaliero si consiglia l'esecuzione di accertamenti microbiologici volti a identificare il patogeno responsabile al fine di guidare / ottimizzare la terapia antibiotica, prevenire l'insorgenza di resistenze e ridurre le complicanze (ad.es. infezione da *Clostridium Difficile*); sono consigliate emocolture, esame colturale dell'escreato, ricerca di antigene urinario di Legionella e Pneumococco. È tuttavia, importante ricordare come nella maggior parte dei casi, nonostante l'esecuzione di test microbiologici, l'agente eziologico non viene identificato.<sup>23,24</sup>
- Per tutti i pazienti con polmonite severa (compresi quelli ricoverati in ambiente intensivo) è necessario eseguire gli accertamenti microbiologici comprensivi di emocolture, esame colturale dell'escreato, ri-

cerca dell'antigene urinario di Legionella e Pneumococco. Si valuterà inoltre, caso per caso l'opportunità di eseguire broncoscopia con broncolavaggio ed esami culturali mirati.

Gli accertamenti microbiologici possono essere ulteriormente perfezionati considerando il quadro clinico e radiologico e le caratteristiche del paziente; ad esempio:

- In pazienti con lesioni cavitare si dovranno considerare tubercolosi, Nocardia e miceti.
- Nei pazienti immunodepressi dovremo estendere la ricerca anche ai patogeni opportunisti come Pneumocisti Jirovecii, miceti, virus e toxoplasma.<sup>25</sup>

### Terapia

#### Terapia antibiotica

Nella maggior parte dei casi quando si inizia un trattamento per polmonite il patogeno responsabile dell'infezione non è conosciuto e, pertanto, viene impostato un trattamento empirico. La scelta del regime di antibiotico terapia deve contemplare i fattori di rischio individuali del paziente per particolari patogeni, le comorbidità, i dati epidemiologici locali, la gravità di malattia, il setting di cura.

#### Pazienti gestiti ambulatorialmente

Nei pazienti gestiti ambulatorialmente la terapia antibiotica empirica sarà per lo più indirizzata al tratta-

**Tabella 4. Valutazione iniziale della polmonite acquisita in comunità e identificazione del luogo di cura più adeguato sulla base della severità.**

	Score di gravità	Luogo di cura	Indagini iniziali
Lieve	PSI I o IICURB-65 0 (o 1 se età $>65$ anni)	Ambulatoriale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Test per COVID-19 in corso di pandemia</li> <li>- Test per influenza se può modificare la gestione del paziente</li> <li>- Normalmente non sono necessarie ulteriori indagini</li> </ul>
Moderata	PSI III o IVOCURB-65 1 (o 2 se età $>65$ anni)	Ricovero in ambiente ospedaliero	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Emocolture</li> <li>- Esame microscopico e colturale dell'escreato</li> <li>- Antigene urinario di Legionella</li> <li>- Antigene urinario di Pneumococco</li> <li>- Ricerca virus respiratori</li> <li>- Ricerca di COVID-19</li> <li>- In casi selezionati utile anche ricerca HIV</li> </ul>
Severa	PSI IV-VOCURB-65 $\geq 30$ Presenza dei criteri ATS/IDSA per ricovero in terapia intensiva	Ricovero in terapia intensiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Emocolture</li> <li>- Esame microscopico e colturale dell'escreato</li> <li>- Antigene urinario di Pneumococco</li> <li>- Antigene urinario di Legionella</li> <li>- Ricerca principali virus respiratori</li> <li>- Valutare broncoscopia per esame colturale e microscopico di batteri, funghi, ecc.</li> <li>- Ricerca di COVID-19</li> <li>- Ricerca HIV</li> </ul>

PSI, Pneumonia Severity index.



mento dello *Streptococcus Pneumoniae* e dei batteri atipici. Nei pazienti con età <65 anni e senza importanti comorbidità il trattamento empirico prevede l'uso di Amoxicillina 1 g tre volte al giorno in associazione con macrolide o doxiciclina.<sup>14</sup>

In pazienti con comorbidità (ad esempio scompenso cardiaco, patologie croniche polmonari, renali o epatiche), fumatori o sottoposti a trattamento antibiotico negli ultimi tre mesi il trattamento dovrebbe prevedere l'utilizzo di amoxicillina/acido clavulanico in associazione con macrolide (preferibile) o doxiciclina. In alternativa può essere valutato regime terapeutico con Cefalosporina di terza generazione in associazione con macrolide o doxiciclina o trattamento in monoterapia con Lefamulina (anche se l'esperienza con questo antibiotico è limitata e andrebbe evitato in pazienti con severa disfunzione epatica, nota sindrome del QT lungo, donne in gravidanza o allattamento e ponendo attenzione alle interazioni farmacologiche).

Nei pazienti che non possono essere sottoposti a trattamento con beta lattamici (per esempio pazienti allergici) è indicato trattamento in monoterapia con fluorichinoloni (Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin).<sup>24</sup> In pazienti con patologie strutturali polmonari l'uso di un fluorichinolone potrebbe essere preferibile per l'estensione dello spettro di attività agli enterobatteri.

L'Omadaciclina è un nuovo antibiotico della famiglia delle tetracicline attivo nel trattamento della CAP che può essere valutato nei regimi terapeutici in cui sia necessario evitare l'uso di beta lattamici e fluorichinoloni.

Nei pazienti trattati ambulatorialmente il trattamento può essere sospeso dopo 5 giorni se le condizioni del paziente migliorano e il paziente risulti apirettico da almeno 48 ore. Diversi studi hanno dimostrato che l'estensione del trattamento antibiotico a 7 giorni non aggiunge un chiaro beneficio clinico.<sup>14</sup>

#### **Pazienti ricoverati in ambiente ospedaliero**

Nei pazienti ricoverati il trattamento antibiotico, oltre a quanto detto sopra, si deve valutare caso per caso l'eventuale presenza di fattori di rischio per bacilli Gram negativi (es. *Klebsiella Pneumoniae*), *Pseudomonas* e/o *S. Aureus* Meticillino Resistente (MRSA) (Tabella 1).

La terapia antibiotica empirica deve essere iniziata rapidamente (non appena disponibile la conferma della diagnosi di CAP-se possibile entro 4 ore dalla presentazione del paziente).<sup>18</sup> Ritardare l'inizio della terapia antibiotica oltre le quattro ore dalla presentazione è correlato con un incremento della mortalità.

Nei pazienti che non presentano chiari fattori di rischio per infezione da *Pseudomonas* e/o MRSA il trattamento antibiotico empirico prevede l'associazione di un antibiotico beta- lattamico con un macrolide (pre-

feribile) o con doxiciclina; in caso di impossibilità di utilizzare un antibiotico beta-lattamico valutare trattamento in monoterapia con fluorichinolone.

In presenza di pazienti con noti fattori di rischio per infezione da *Pseudomonas* è indicato trattamento antibiotico empirico mediante associazione di antibiotico beta lattamico con azione antipseudomonas (Piperacillina/Tazobactam, Cefepime, Ceftazidime, Meropenem, Imipenem) e un fluorichinolone antipseudomonas (Ciprofloxacina o Levofloxacin).

In pazienti con noti fattori di rischio per infezione da MRSA andrebbero utilizzati Vancomicina o Linezolid (quest'ultima molecola presenta la caratteristica di mantenere elevate concentrazioni a livello polmonare).<sup>26</sup>

#### **Pazienti ricoverati in terapia intensiva**

Nei pazienti ricoverati in terapia intensiva per CAP i regimi di trattamento antibiotico sono simili a quelli dei pazienti ricoverati in ambiente non intensivo.

In questi pazienti il trattamento antibiotico empirico dovrebbe essere iniziato entro un'ora dalla presentazione del paziente.

In Figura 1 riportiamo un algoritmo per la scelta della terapia empirica nel paziente ospedalizzato per CAP.

#### **Terapia steroidea**

L'uso della terapia steroidea nei pazienti con CAP è controverso e le linee guida ATS/IDSA non ne consigliano un uso routinario.<sup>27,28</sup> Il razionale del trattamento steroideo sarebbe quello di ridurre l'infiammazione sistemica. La terapia steroidea andrebbe limitata ai casi di importante reazione infiammatoria come nello shock settico refrattario al riempimento volêmico e all'utilizzo di vasopressori, nell'insufficienza respiratoria che richieda utilizzo di FiO<sub>2</sub> >50% o in presenza di: acidosi metabolica con pH <7.3, lattati >4 mmol/l o PCR >150 mg/l. Nei pazienti in cui si decida di iniziare la terapia steroidea questa va proseguita per circa 5 giorni. In pazienti non in grado di assumere terapia per os si consiglia l'uso di metilprednisolone 0.5 mg/kg ev ogni 12 ore.

In pazienti in grado di assumere terapia per os è consigliato l'uso di Prednisone 50 mg/die. Non utilizzare terapia steroidea nei pazienti a rischio di aspergillosi.

#### **Durata del trattamento antibiotico**

Nei pazienti ospedalizzati la gestione nel tempo del trattamento antibiotico si basa sulla risposta alla terapia empirica. Sono stati proposti diversi criteri di valutazione della risposta alla terapia antibiotica.<sup>29-31</sup> Vengono valutati parametri soggettivi (miglioramento della tosse, della presenza di secrezioni, della dispnea, del dolore toracico) ed oggettivi (risoluzione della febbre, norma-

lizzazione della frequenza cardiaca, della frequenza respiratoria e degli indici di flogosi). Nei pazienti responders generalmente si assiste al miglioramento clinico entro 48-72 ore.

Nei pazienti in cui si riesca ad identificare l'agente eziologico la terapia antibiotica potrà essere indirizzata, modificata e corretta.<sup>32</sup> In caso non si riesca a raggiungere una diagnosi eziologica il trattamento antibiotico empirico andrà proseguito. Dopo aver assistito al miglioramento clinico è possibile shiftare eventualmente dalla via parenterale a quella orale cercando di mantenere analogo spettro di azione.<sup>33,34</sup> La durata della tera-

pia antibiotica si basa sulla risposta clinica. Il trattamento minimo è di 5 giorni con paziente stabilmente apirettico e clinicamente stabile da almeno 48 ore. Pazienti con infezioni lievi generalmente necessitano di un trattamento con durata variabile da 5 a 7 giorni. Pazienti con infezione severa o importanti comorbidità spesso richiedono trattamento antibiotico con durata da 7 a 10 giorni. Pazienti immunocompromessi con infezioni particolari (ad esempio Pseudomonas) o con complicanze possono richiedere trattamenti più prolungati.

La dimissione precoce in presenza di stabilità clinica e possibilità di passare a terapia antibiotica orale

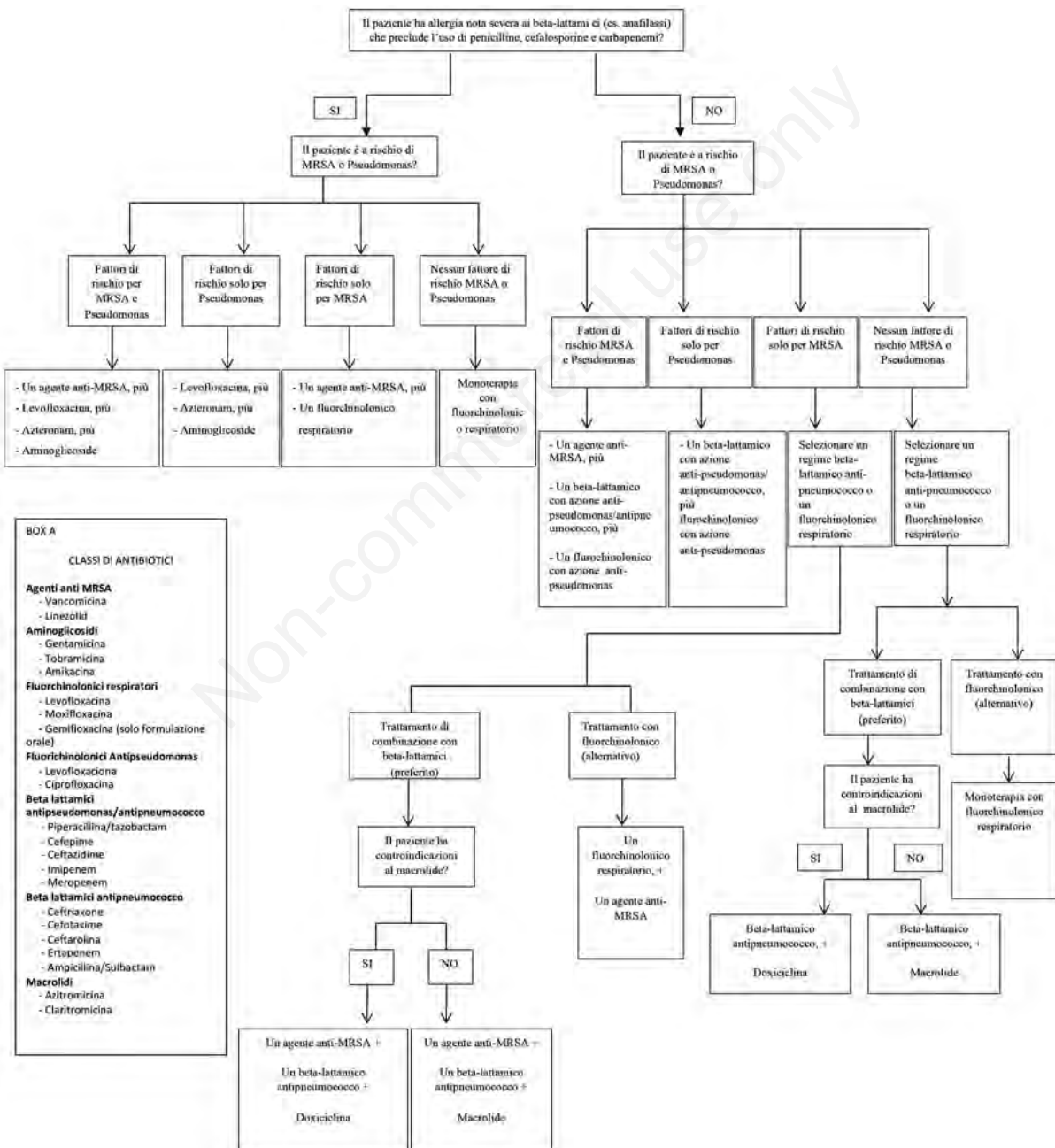


Figura 1. Algoritmo per la scelta della terapia empirica nel paziente ospedalizzato per polmonite acquisita in comunità.

viene incoraggiata sia per contenere i costi che per ridurre i rischi legati all'ospedalizzazione. Molti studi hanno dimostrato che non è necessario mantenere in osservazione per ulteriori 24 ore i pazienti dopo lo shift da terapia ev a terapia orale.<sup>35,36</sup>

### Trattamento polmoniti nosocomiali

In caso di sospetta polmonite nosocomiale il trattamento antibiotico empirico si deve basare sulla conoscenza dei profili di resistenza dei patogeni locali e sui fattori di rischio personali per infezione da patogeni resistenti alla terapia antibiotica (Tabella 1).

La terapia empirica della polmonite nosocomiale in paziente senza fattori di rischio per microrganismi resistenti alla terapia antibiotica in una struttura ospedaliera in cui l'incidenza di MRSA è <20% e la resistenza dello *P. Aeruginosa* è <10% si può effettuare con Piperacillina/Tazobactam, Cefepime, Levofloxacina, Imipenem, Meropenem.

In caso di presenza di fattori di rischio o con percentuali di resistenza >10% per *Pseudomonas* è indicato trattamento con 2 farmaci con attività antipseudomonas associando una cefalosporina antipseudomonas (Cefepime o ceftazidime) o un carbapenemico (imipenem, meropenem) o un beta lattamico/inibitore delle beta lattamasi (piperacillina/tazobactam) a un fluorchinolonico antipseudomonas (ciprofloxacina, levofloxacina) o a un aminoglicoside (amikacina, gentamicina).

In caso di fattori di rischio per MRSA con percentuali di resistenza locale >20% andrebbe associato un farmaco anti MRSA (linezolid o vancomicina).<sup>1</sup>

### Bibliografia

- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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;63:e61-e111.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27.
- American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388.
- Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. Deaths: Final Data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2016;64:1.
- Pfuntner A, Wier LM, Stocks C. Most Frequent Conditions in U.S. Hospitals, 2011. *HCUP Statistical Brief #162*, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, September 2013.
- Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057.
- Bello S, Menéndez R, Antoni T, et al. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest* 2014;146:1029.
- Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med* 2018; 168:396.
- Bain MR, Chalmers JW, Brewster DH. Routinely collected data in national and regional databases - an under-used resource. *J Public Health Med* 1997;19:413.
- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1806.
- Almirall J, Bolívar I, Balanzó X, González CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999; 13:349.
- Craven DE, Hudcova J, Lei Y. Diagnosis of ventilator-associated respiratory infections (VARI): microbiologic clues for tracheobronchitis (VAT) and pneumonia (VAP). *Clin Chest Med* 2011;32:547-57.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015;373:415.
- Ramirez JA. Overview of community-acquired pneumonia in adults. Up to Date. Apr. 2022.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. 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; 200:e45.
- Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies. *Chest* 2020;158:1896-911.
- Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care* 2015;219:22.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005;31:649-55.
- Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:809.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243.
- Labarere J, Stone RA, Scott Obrosky D, et al. Factors associated with the hospitalization of low-risk patients with community-acquired pneumonia in a cluster-randomized trial. *J Gen Intern Med* 2006;21:745.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377.
- Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect* 2013;67:11.
- Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Under-

- standing of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis* 2017;65:1736.
25. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1482.
  26. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621.
  27. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, et al. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2018;66:346.
  28. Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12: CD007720.
  29. Aliberti S, Zanaboni AM, Wiemken T, et al. Criteria for clinical stability in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2013;42:742.
  30. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279:1452.
  31. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004;39:1783.
  32. van der Eerden MM, Vlaspoolder F, de Graaff CS, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005;60:672.
  33. Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, et al. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995;155:1273.
  34. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999;159:2449.
  35. Dunn AS, Peterson KL, Schechter CB, et al. The utility of an in-hospital observation period after discontinuing intravenous antibiotics. *Am J Med* 1999;106:6.
  36. Nathan RV, Rhew DC, Murray C, et al. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. *Am J Med* 2006;119:512.e1.



# Antimicrobial stewardship: un imperativo per il futuro

## Le infezioni di cute e tessuti molli

Serenella Spiezia,<sup>1</sup> Claudio Santini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Medicina Interna, Ospedale Vannini, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento Medicina Traslazionale e di Precisione, Università Sapienza, Roma, Italia

### RIASSUNTO

Le infezioni della cute e dei tessuti molli includono una ampia varietà di condizioni morbose che possono limitarsi a coinvolgere la cute e il sottocutaneo (infezioni superficiali) o estendersi alla fascia profonda e ai muscoli (infezioni profonde). Vengono classificate in: infezioni purulente, non purulente e di ferita chirurgica. Sono anche distinte, in base alla loro gravità, in lievi (assenza di sintomi sistemici), moderatamente gravi (presenza di sintomi sistemici) e gravi (presenza di sindrome settica). Le infezioni lievi possono essere trattate con antibiotici topici o con terapia orale domiciliare. Le infezioni di gravità moderata richiedono terapie antibiotiche parenterali da effettuare a domicilio o in ospedale, attraverso un breve ricovero. Le infezioni gravi vengono trattate inizialmente con terapia endovenosa ospedaliera; una volta stabilizzato il paziente, il trattamento, orale o parenterale, viene proseguito a domicilio. Le infezioni purulente richiedono l'incisione chirurgica e il drenaggio del pus, con associata terapia antibiotica nei casi di gravità moderata o gravi. Alcune infezioni non purulente hanno carattere necrotizzante (fascite necrotizzante, gangrena gassosa) e sono rapidamente evolutive; il buon esito del trattamento è fortemente condizionato dalla precocità della diagnosi, dal pronto inizio di una terapia antibiotica adeguata e dalla tempestività del drenaggio del materiale necrotico. La terapia antibiotica, impostata empiricamente, è indirizzata agli agenti etiologici più probabili: *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* meticillina-sensibile. Va però sempre considerato se il paziente abbia fattori di rischio per sviluppare infezioni da microrganismi antibiotico-resistenti. La diffusione dell'antibiotico-resistenza, sia in ospedale che in comunità, impone l'esecuzione, quando possibile, degli esami microbiologici, per passare dal trattamento antibiotico empirico ad una terapia antibiotica mirata, non appena possibile.

### Epidemiologia

Le infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI: *Skin and Soft Tissue Infections*) sono molto frequenti

Corrispondente: Claudio Santini, Dipartimento Medicina Traslazionale e di Precisione, Università Sapienza, Via Nomentana 134, 00162, Roma, Italia.  
Tel.: 3332130772.  
E-mail: santini.cla@gmail.com

Parole chiave: infezioni della cute e dei tessuti molli; erisipela; fascite necrotizzante; gangrena gassosa; terapia antibiotica.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(2):e6

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

sia in ambito ospedaliero che in comunità. La loro frequenza è andata rapidamente aumentando nell'ultimo decennio. Negli Stati Uniti, nel periodo 2000-2004, mentre il numero di ricoveri per polmoniti ed altre infezioni è rimasto stabile, i ricoveri per SSTI sono aumentati del 29%.<sup>1</sup> Nel 2006, sempre negli Stati Uniti, le SSTI sono risultate responsabili dell'1.5% dei ricoveri.<sup>2</sup> In uno studio retrospettivo condotto utilizzando i dati del US Health Care Integrated Research Database 2005-2010, il numero di SSTI, sia in ospedale che in comunità, è risultato due volte quello delle infezioni urinarie e dieci volte quello delle polmoniti.<sup>3</sup> Negli Stati Uniti vengono effettuate annualmente 6.3 milioni di visite ambulatoriali per SSTI.<sup>4</sup>

### Etiologia

Indipendentemente dalla sede o dalla gravità, le SSTI sono prevalentemente causate da cocchi aerobi Gram-positivi, in particolare *Streptococcus pyogenes* (SP) e *Staphylococcus aureus* meticillina-sensibile (MSSA). Meno comunemente, alcune infezioni come gli accessi possono essere polimicrobiche e vedere coinvolti bacilli Gram negativi, cocchi Gram positivi e batteri anaerobi.

La principale causa del brusco incremento di SSTI osservato negli ultimi anni è certamente la diffusione

di *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (MRSA), ormai largamente presente anche in comunità.<sup>1-4</sup> L'antibiotico-resistenza, in effetti, è in aumento tra tutti gli agenti patogeni, e rappresenta un problema emergente ed estremamente preoccupante.<sup>5</sup>

Data l'ampia diffusione dell'antibiotico-resistenza, il trattamento antibiotico impostato empiricamente in base alle conoscenze epidemiologiche locali non offre le sufficienti garanzie di efficacia. Ogni qualvolta sia possibile, e specialmente di fronte ad infezioni gravi purulente, si deve far ricorso agli esami microbiologici per individuare i microrganismi responsabili e la loro sensibilità agli antibiotici.

I tamponi cutanei non andrebbero fatti di routine perché esiste un forte rischio di false positività dovute alla contaminazione dalla flora cutanea residente. I metodi diagnostici raccomandati comprendono l'aspirazione profonda o la biopsia.<sup>6</sup>

## Classificazione

Tradizionalmente le SSTI vengono distinte in non complicate e complicate. Le SSTI non complicate includono le infezioni superficiali (celluliti, ascessi singoli, foruncoli, impetigine). Le SSTI complicate, invece coinvolgono i tessuti profondi (ulcere o ustioni infette, ascessi maggiori) e richiedono il ricorso alla chirurgia. Vanno anche considerate complicate le SSTI che colpiscono i soggetti immunocompromessi.

Nel 2014, l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) ha proposto una nuova classificazione delle SSTI, che vengono distinte in due gruppi: infezioni non purulente e infezioni purulente; un terzo gruppo è rappresentato dalle infezioni di ferita chirurgica.<sup>7</sup> In base alla loro gravità e ai fini di un'adeguata scelta terapeutica, sia le infezioni purulente e che quelle non purulente debbono essere ulteriormente distinte: infezioni lievi (assenza manifestazioni sistemiche), moderatamente gravi (presenza di manifestazioni sistemiche) e gravi (presenza dei segni di stato settico: temperatura >38°C, frequenza cardiaca >90 minuto, atti respiratori >24 minuto, globuli bianchi >12.000 o <400 mm,<sup>3</sup> ipotensione o compromissione d'organo, oppure evidenza di coinvolgimento dei tessuti profondi, mancata risposta alla terapia orale e all'eventuale drenaggio, condizioni di immunocompromissione).

## Approccio terapeutico generale

In generale, il trattamento antibiotico delle SSTI viene impostato su base empirica ed è orientato ai due patogeni più frequenti: SP e MSSA. Tuttavia, una scelta terapeutica corretta richiede la attenta valutazione di tre fattori: il tipo di infezione (purulenta, non purulenta, necrotizzante), la sua gravità (assenza o

presenza di sintomi sistemici, sindrome settica) e la presenza nel paziente di possibili fattori di rischio per infezioni da microrganismi resistenti. Fattori di rischio per infezioni da ceppi resistenti sono: terapie antibiotiche o ospedalizzazioni negli ultimi 90 giorni, residenza in RSA, immunodepressione, dialisi cronica, assistenza domiciliare. Fattori di rischio specifici per infezioni da MRSA sono: pregresse infezioni da MRSA, colonizzazione nasale da MRSA, infezione che coinvolge corpi estranei o materiale protesico. Fattori di rischio specifici per infezioni da Gram negativi sono: allettamento, infezioni localizzate al di sotto della vita (arti inferiori, area genitale e sacro-perineale), ulcere diabetiche croniche, ulcere necrotiche. In Figura 1 sono riportati i possibili approcci terapeutici, per tipo e gravità dell'infezione proposti nelle Linee Guida IDSA 2014.<sup>7</sup> La gravità clinica ed il tipo di trattamento da effettuare determineranno anche la scelta del setting assistenziale (domicilio, ambulatorio, day hospital o reparto ospedaliero).

## Percorso per la scelta del trattamento antibiotico empirico

- 1) Valutazione della gravità del paziente;
- 2) Valutazione dei fattori di rischio per infezioni da ceppi resistenti;
- 3) Esecuzioni degli esami microbiologici per le infezioni gravi;
- 4) Scelta dell'antibiotico, del dosaggio e della corretta via di somministrazione.

In Tabella 1 riportiamo, per gli agenti etiologici di più frequente riscontro, i principali antibiotici impiegati per il trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli, con relativo dosaggio. A seconda delle etiologie documentate o sospettate e della gravità clinica sono quindi possibili diversi approcci terapeutici generali:

- 1) Terapia antibiotica locale: mupirocina;
- 2) Terapia antibiotica sistemica orale attiva su *Streptococcus pyogenes*: penicillina VK, amoxicillina, cefalexina, clindamicina;
- 3) Terapia antibiotica sistemica endovenosa attiva su *Streptococcus pyogenes*: penicillina G, ampicillina, ceftriaxone, cefazolina, clindamicina;
- 4) Terapia antibiotica sistemica orale attiva su MSSA e *Streptococcus pyogenes*: amoxicillina-clavulanato, cefalexina, doxiciclina, cotrimoxazolo;
- 5) Terapia antibiotica sistemica endovenosa attiva su MSSA e *Streptococcus pyogenes*: oxacillina, ampicillina-sulbactam, cefazolina, cefamandolo, clindamicina;
- 6) Terapia antibiotica sistemica orale attiva su MSSA, MRSA e *Streptococcus pyogenes*: minociclina, cotrimoxazolo, clindamicina, linezolid;
- 7) Terapia antibiotica sistemica endovenosa attiva su MSSA, *Streptococcus pyogenes* e Gram negativi

- (escluso *Pseudomonas*): ampicillina-sulbactam, cefamandolo;
- 8) Terapia antibiotica sistemica endovenosa attiva su MSSA, MRSA e *Streptococcus pyogenes*: vancomicina, teicoplanina, daptomicina, linezolid, tige-ciclina, clindamicina, ceftaroline, telavancina, dalbavancina;
  - 9) Terapia antibiotica sistemica endovenosa attiva su Gram negativi (incluso *Pseudomonas*): piperacil-lina-tazobactam, meropenem, imipenem-cilastatin.

## Trattamento delle principali forme cliniche

### Infezioni non purulente

Forme di infezione della pelle e dei tessuti molli non purulente includono impetigo, ecthyma, cellulite ed erisipela, infezioni necrotizzanti (fascite necrotiz-zante, gangrena gassosa).

#### Impetigo ed Ecthyma

L'impetigo è un'infezione cutanea superficiale, al-tamente contagiosa, dovuta a *Streptococcus b*-emoliti-co di gruppo A o a *Staphylococcus aureus*.<sup>8</sup> Particolarmente diffusa tra i bambini, è caratterizzata da pustole superficiali che si rompono e danno luogo a lesioni crostose di caratteristico color miele. Le infe-zioni stafilococciche spesso sono caratterizzate da bolle, piuttosto che pustole (impetigo bollosa). Le sedi predilette sono il naso e la regione peri-orale. L'ecthyma è una variante dell'impetigine localizzata

a livello degli arti inferiori, dove le lesioni assumono aspetto ulcerato. Gli esami microbiologici del pus sono utili, ma non indispensabili.

Il trattamento prevede antibiotici topici (mupiro-cina ogni 12 ore per 5 giorni). Un trattamento per 7 giorni con antibiotici per via orale attivi su SP e MSSA (amoxicillina-clavulanato, cefalexina, doxicillina) è raccomandato se le lesioni sono numerose, in caso di *outbreaks* che coinvolgano numerosi soggetti o in pre-senza di ceppi nefritogeni di SP.<sup>9</sup>

Se si sospetta un'etiologia da MRSA, le possibili opzioni terapeutiche possono essere minociclina, co-trimoxazolo o clindamicina.<sup>7</sup>

### Cellulite ed erisipela

Si manifestano con aree di cute arrossata, edema-tosa e calda a causa dell'ingresso di batteri attraverso brecche nella barriera cutanea. La porta d'ingresso è spesso rappresentata da fissurazioni o macerazioni cu-tanee negli spazi interdigitali. Per alcuni i termini di cellulite ed erisipela sono sinonimi, per altri l'erisipela è un'infezione limitata al derma superficiale, spesso con il coinvolgimento dei linfatici superficiali, mentre nella cellulite sono coinvolti il derma profondo e il grasso sottocutaneo.<sup>10</sup>

Nella cellulite spesso non sono presenti sintomi si-stemici e il decorso è indolente, nell'arco di qualche giorno. Le sedi più colpite sono gli arti inferiori, quasi sempre la localizzazione è monolaterale; il coinvolgi-mento bilaterale dovrebbe indurre a considerare cause alternative. L'edema che circonda i follicoli piliferi



Figura 1. Classificazione delle infezioni della cute e dei tessuti molli e possibili approcci terapeutici.<sup>7</sup>

può portare a fossette nella pelle, creando un aspetto che ricorda una buccia d'arancia (*peau d'orange*). Si possono osservare vescicole, bolle, ecchimosi o petecchie, ma per definizione non c'è purulenza. La presenza di crepitazioni o necrosi gangrenosa sono manifestazioni insolite di cellulite dovute a clostridi e altri anaerobi.<sup>7-10</sup>

Nell'erisipela l'esordio è di solito acuto, con sintomi sistemici (febbre, brividi, cefalea, e stato di grave malessere generale) ed un impegno cutaneo che evolve rapidamente in poche ore. Il limite tra cute edematosa e cute sana è ben definito, caratterizzato da un bordo indurato, che forma uno scalino. In 2°-3° giornata possono comparire bolle flaccide, ma non c'è il coinvolgimento dei tessuti profondi. Le localizzazioni a livello dell'ala del naso o dell'orecchio (segno dell'orecchio di Milian) sono particolarmente caratteristiche, poiché queste regioni non contengono il tessuto del derma più profondo.

I microrganismi che più frequentemente causano celluliti sono gli streptococchi beta-emolitici (gruppi A, B, C, G e F) e *Staphylococcus aureus* (compreso MRSA).<sup>7</sup> I bacilli aerobi Gram-negativi sono identificati in una minoranza di casi. Un terzo delle celluliti, sia streptococciche che stafilococciche, tende a recidivare.<sup>7</sup> Condizioni che predispongono allo sviluppo di ricorrenze sono: linfedema, insufficienza venosa cronica, pregresso prelievo di vena safena per bypass coronarici.<sup>11,12</sup>

Il trattamento delle celluliti è in genere impostato su base empirica. Le colture (di sangue, aspirato cutaneo o biopsie) sono raccomandate solo nei pazienti immunodepressi (neutropenici, sottoposti a chemioterapia, con immunodeficienze). In assenza di sintomi sistemici, è indicata una terapia antibiotica orale attiva su SP e MSSA (amoxicillina-clavulanato, cefalexina, doxiciclina). In presenza di sintomi sistemici è consigliata una terapia endovenosa attiva su SP, MSSA e

**Tabella 1. Principali antibiotici usati per il trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli.**

Microrganism	Antibiotic	Dosage (adults)
Streptococcus spp.	Penicillina G	2-4 milioni di unità ogni 4-6 h e.v.
	Clindamicina	600-900 mg ogni 8 h e.v.
	Cefazolina	1 g ogni 8 h e.v.
	Ceftriaxone	1-2 g ogni 24 h e.v.
	Amoxicillina	1 g ogni 8 h p.o.
	Cefalexina	500 mg qid p.o.
MSSA	Oxacillina	1-2 g ogni 4 h e.v.
	Ampicillina-Sulbactam	3 g ogni 6-8 h e.v.
	Amoxicillina-Clavulanato	1 g ogni 8 h p.o.
	Cefazolina	1 g ogni 8 h e.v.
	Clindamicina	600 mg ogni 8 h e.v. 300-450 mg ogni 6 h p.o.
	Cefalexina	500 mg ogni 6 h p.o.
	Doxiciclina	100 mg ogni 12 h p.o.
Trimethoprim-Sulfamethoxazolo	1-2 cpr ogni 12 h p.o.	
MRSA	Vancomicina	15 mg/kg ogni 12 h e.v.
	Teicoplanina	6 mg/kg ogni 24 h (prime 3 dosi ogni 12 h)
	Linezolid	600 mg ogni 12 h e.v. 600 mg ogni 12 h p.o.
	Clindamicina	600 mg ogni 8 h e.v. 300-450 mg ogni 6 h p.o.
	Daptomicina	4-6 mg/Kg ogni 24 h e.v.
	Tigeciclina	50 mg ogni 12 h e.v. (1° dose 100 mg)
	Ceftarolina	600 mg ogni 12 h e.v.
	Telavancina	10 mg/kg ogni 24 h e.v.
	Dalbavancina	settimanale e.v. (1° dose 1 g, 2° dose 0.5 g)
	Minociclina	100 mg ogni 12 h p.o.
	Trimethoprim-Sulfamethoxazolo	1-2 cpr ogni 12 h p.o.
Bacili Gram negativi	Ampicillina-Sulbactam	3 g ogni 6-8 h e.v.
	Amoxicillina-Clavulanato	1 g ogni 8 ore p.o.
	Piperacillina-Tazobactam	4.5 g ogni 6-8 h e.v.
	Ceftriaxone	1-2 g ogni 24 h e.v.
	Ciprofloxacina	500 mg ogni 12 h e.v. 750 mg ogni 12 ore p.o.
	Imipenem-Cilastatin	1 g ogni 6-8 h e.v.
	Meropenem	1 g ogni 8 h e.v.
	Ertapenem	1 g ogni 24 h e.v.
	Tigeciclina	50 mg ogni 12 h e.v. (1° dose 100 mg)
Anaerobi	Penicillina	2-4 milioni di unità ogni 4-6 h e.v.
	Clindamicina	600 mg ogni 8 h e.v. 300-450 mg ogni 6 h p.o.
	Metronidazolo	500 mg ogni 6 h e.v.

MSSA, *Staphylococcus aureus* meticillina-sensibile; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente.



Gram negativi (ampicillina-sulbactam, ceftriaxone, cefazolina). L'uso di vancomicina per la copertura di MRSA è giustificata nelle seguenti condizioni: progressiva infezione da MRSA o stato di colonizzazione da MRSA, mancata risposta clinica al trattamento antibiotico iniziale, fattori di rischio per l'infezione da MRSA (recente ricovero, residenza in struttura di assistenza a lungo termine, recente intervento chirurgico, emodialisi e infezione da HIV), contiguità della lesione a un dispositivo medico a permanenza (es., protesi articolare o innesto vascolare). L'associazione di vancomicina + piperacillina-tazobactam o meropenem, attiva su MRSA e bacilli Gram negativi resistenti, incluso *Pseudomonas*, è consigliata nelle forme più gravi, con un quadro di sindrome settica.<sup>7</sup> Dopo l'inizio della terapia antibiotica, si può osservare un approfondimento dell'eritema; ciò può essere dovuto alla distruzione di agenti patogeni con rilascio di particelle che aumentano l'infiammazione locale e non deve essere scambiato per un fallimento terapeutico.

La durata della terapia antibiotica deve essere di almeno 5 giorni, ma va prolungata nelle forme più gravi e in relazione alla rapidità della risposta clinica.<sup>13</sup>

Per l'erisipela di sicura etiologia streptococcica, la terapia di prima scelta è una penicillina orale (penicillina G o V, ampicillina o amoxicillina) per 7-10 giorni.<sup>14</sup> In caso di allergia alla penicillina caratterizzata da rash cutaneo possono essere utilizzate le cefalosporine (cefalexina per os o ceftriaxone i.m.). In caso di allergia con anafilassi le possibili opzioni orali sono linezolid o clindamicina.<sup>7</sup>

In caso di 2 o più episodi documentati di cellulite streptococcica negli ultimi 3 anni è indicata una profilassi antibiotica con macrolidi a basse dosi (Eritromicina 500 mg, Azitromicina 250 mg o Claritromicina 500 mg in singola dose giornaliera); la durata ottimale di tale profilassi non è stata determinata.<sup>7</sup>

### **Infezioni necrotizzanti (fascite necrotizzante e gangrena gassosa)**

Le infezioni necrotizzanti sono infezioni profonde, che coinvolgono la fascia e i compartimenti muscolari; sono altamente destruenti e sono associate ad elevata letalità. Hanno in genere origine da una breccia cutanea secondaria a traumi o incisioni chirurgiche. L'etiologia può essere monomicrobica (*SP.*, MRSA comunitario, *Aeromonas hydrophila*, *Peptostreptococcus*) o polimicrobica (microrganismi aerobi ed anaerobi).

La Fascite Necrotizzante fa seguito ad una lesione cutanea spesso banale (una puntura d'insetto, una iniezione intramuscolare, una piccola abrasione) e si estende a volte molto rapidamente, altre volte in modo indolente, a coinvolgere il tessuto sottocutaneo disposto lungo la fascia superficiale tra la cute e il muscolo; non si estende all'aponeurosi muscolare. La cute è inizialmente arrossata e edematosa, il dolore è molto in-

tenso, sproporzionato rispetto all'obiettività cutanea. Col progredire dell'infezione compaiono sintomi sistemici (febbre elevata, letargia, alterazione del sensorio). Localmente la cute diventa pallida con perdita della sensibilità; il tessuto sottocutaneo assume una consistenza duro-ligneo ed è aderente ai piani muscolari sottostanti. Possono evidenziarsi crepitazioni alla palpazione, bolle, aree di ecchimosi e necrosi cutanea. Nella maggior parte dei casi si localizza a livello degli arti inferiori.<sup>7</sup> Diabete mellito, insufficienza venosa, aterosclerosi, ulcerazioni sono condizioni predisponenti. Quando le lesioni cutanee sono molto piccole o inapparenti, è probabile che l'etiologia sia streptococcica; l'etiologia stafilococcica è meno frequente. In presenza dei segni dello stato tossico con ipotensione e danno d'organo, la mortalità è del 30-70%.<sup>15</sup> Una etiologia polimicrobica è più probabile se l'infezione è localizzata in regione perianale o genitale o complica lesioni da decubito. La diagnosi differenziale rispetto alle celluliti si basa sull'entità del dolore, la gravità dei sintomi tossici e sistemici, il reperto di indurimento del tessuto sottocutaneo. La TC o RMN confermano la presenza di edema lungo la fascia superficiale. Gli esami microbiologici del materiale prelevato tramite agoaspirato o in corso di intervento consentono in genere la diagnosi etiologica.<sup>16</sup>

La Gangrena gassosa o Mionecrosi è un'infezione necrotizzante causata da *Clostridium perfringens* o altri Clostridi (*Cl. histolyticum*, *Cl. septicum*, *Cl. Novyi*). Insorge in genere entro 24 ore da un trauma, con un dolore progressivamente ingravescente. La cute, prima pallida, diventa poi scura e quindi color rosso porpora; la zona diventa edematosa e tesa e compaiono bolle contenenti un liquido rosso-bluastro. In questo stadio si apprezza di solito un crepitio che testimonia la raccolta di gas nei tessuti. Rapidamente compaiono le manifestazioni sistemiche dello stato tossico, con febbre, tachicardia, sudorazione algida, fino all'insufficienza multiorgano e allo shock. Un quadro simile, in assenza di trauma, può insorgere nel paziente neutropenico o con neoplasia intestinale ed è dovuto a *Cl septicum*.

Nelle infezioni gravi, sono di estrema importanza il precoce intervento chirurgico di rimozione del materiale necrotico e l'immediato inizio di una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro. A causa dell'andamento fulminante verso lo shock settico, è consigliabile che il paziente venga assistito in Terapia Intensiva. Il *debridement* chirurgico dovrà essere ripetuto giornalmente, finché si trova materiale necrotico da rimuovere.<sup>7</sup> È spesso possibile ottenere una diagnosi etiologica attraverso gli esami microbiologici del materiale necrotico rimosso in corso di intervento o con le emocolture. Ciò potrà consentire di modificare il trattamento antibiotico empirico in un trattamento ottimale, mirato agli agenti causali. La terapia

antibiotica dovrà proseguire per 48-72 ore dopo la defervescenza e fino all'ultimo intervento chirurgico di debridement.<sup>7</sup> Vengono suggeriti i seguenti schemi di trattamento:<sup>7</sup>

- Trattamento empirico: attività su MRSA, bacilli Gram negativi (incluso *Pseudomonas*) ed anaerobi:
  - Vancomicina (o linezolid o daptomicina) + piperacillina-tazobactam (oppure ceftriaxone + metronidazolo oppure meropenem).
- Trattamento specifico per infezione microbiologicamente documentata:
  - *Streptococcus pyogenes*: penicillina G + clindamicina
  - MSSA: oxacillina, cefazolina, cefamandolo
  - MRSA: vancomicina, daptomicina, linezolid, ceftarolina, televancina, dalbavancina
  - *Clostridium* spp.: penicillina + clindamicina
  - *Aeromonas hydrophila*: doxiciclina + ciprofloxacina (500 mg ogni 12 ore e.v.) o ceftriaxone (1-2 g die e.v.)

### Infezioni purulente

L'infezione purulenta può essere rappresentata da una raccolta ascessuale drenabile o da una cellulite purulenta (in assenza di ascesso drenabile). La presenza di pus induce a considerare la possibilità di una etiologia stafilococcica e questo dovrebbe guidare la scelta della terapia antibiotica empirica.

### Ascesso cutaneo

Consiste in una raccolta di pus nel derma. Clinicamente si apprezza un nodulo arrossato, dolente, con presenza di fluttuazione. Nella maggior parte dei casi è dovuto a *Staphylococcus aureus*, spesso MRSA; talvolta ha origine polimicrobica, da batteri residenti sulla cute.

Il trattamento dell'ascesso cutaneo è rappresentato dall'incisione e dal drenaggio del pus, con frammentazione della parete ascessuale. Il semplice drenaggio ecoguidato tramite agoaspirato, si associa a frequenti recidive, specie in caso di infezioni da MRSA e non è consigliato.<sup>17</sup> Per i soggetti a rischio di endocardite è opportuna una profilassi antibiotica, con un antibiotico per os attivo su MRSA e SP da assumere un'ora prima della procedura. Numerosi studi suggeriscono che per ascessi di diametro <2 cm, in soggetti immunocompetenti e in assenza di sintomi sistemici, la terapia antibiotica, in aggiunta al drenaggio, non aumenta la percentuale di successi clinici e non è quindi necessaria.<sup>18,19</sup>

Un trattamento antibiotico è invece da consigliare nelle seguenti evenienze:

- Ascesso singolo >2 cm di diametro
- Ascessi multipli
- Cellulite circostante estesa
- Immunodepressione o altre comorbidity

- Sintomi sistemici di infezione (febbre >38°C, ipotensione, tachicardia)
- Risposta non soddisfacente al drenaggio
- Presenza di materiale protesico
- Rischio di endocardite (anamnesi di pregressa endocardite infettiva, protesi valvolare o materiale protesico perivalvolare, difetti cardiaci congeniti)
- Rischio elevato di trasmissione di *Staphylococcus aureus* ad altri (militari, atleti)

L'attuale epidemiologia richiede l'utilizzo di antibiotici attivi su MRSA. Per le infezioni lievi o di gravità moderata, che sono la grande maggioranza, una terapia orale empirica può fondarsi su tetracicline (doxiciclina o minociclina), cotrimoxazolo o clindamicina. Doxiciclina e cotrimoxazolo sono risultati entrambi molto efficaci.<sup>20</sup> L'efficacia della clindamicina e del cotrimoxazolo può essere considerata equivalente, ma qualche remora all'uso della clindamicina è legata al rischio associato di infezione da *Clostridioides* difficile. Inoltre, sono riportate casistiche con elevata incidenza di resistenza alla clindamicina.<sup>21</sup> Cotrimoxazolo si è dimostrato peraltro efficace anche nelle infezioni da SP, mentre su questo microrganismo l'efficacia delle tetracicline è dubbia. Gli oxazolidinoni (linezolid e telizolid) e i nuovi antibiotici delafloxacina e omadaciclina, molto attivi su MRSA, dovrebbero essere riservati ai casi in cui i trattamenti tradizionali non hanno dimostrato efficacia. Nelle infezioni gravi, che richiedono un trattamento parenterale, gli antibiotici di scelta sono la vancomicina, la daptomicina e il linezolid.<sup>7</sup> La durata del trattamento va da 5 a 14 giorni, a seconda della gravità iniziale e della rapidità della risposta clinica.<sup>7</sup>

### Infezioni di ferita chirurgica

Le infezioni della ferita chirurgica sono la complicanza più frequente e temuta nei reparti chirurgici e rappresentano oltre un terzo delle infezioni nosocomiali.<sup>22,23</sup> La loro frequenza e gravità dipende in primo luogo dal tipo di intervento effettuato, in accordo con la classificazione degli interventi proposta dal CDC.<sup>22</sup> Come mostrato in Figura 2, gli interventi vengono raggruppati in quattro classi: puliti, pulito-contaminati, contaminati e infetti, con rischio crescente di infezione di ferita. In base al grado di coinvolgimento dei tessuti profondi, le infezioni di ferita vengono classificate come incisionali superficiali (coinvolto il sottocutaneo, ma al di sopra della fascia muscolare), incisionali profonde (estensione alla fascia muscolare e al muscolo) e di organo o spazio (coinvolgimento di strutture al di fuori della linea di incisione).<sup>22</sup> Possono manifestarsi entro un mese dall'intervento (ma fino ad un anno se è stato utilizzato materiale protesico); raramente però si appalesano nelle prime 48 ore post-operatorie. La diagnosi si fonda sulla presenza di deiscenza dei margini della ferita con drenaggio di materiale purulento e sulla positività delle colture del

materiale drenato, raccolto sterilmente. Se sono coinvolti solo gli strati profondi, la ferita può essere chiusa e non drenante; si notano però i segni della flogosi e spesso la fluttuazione dovuta alla raccolta purulenta sottostante. La febbre e le altre manifestazioni sistemiche possono mancare o comparire tardivamente.

Il corretto trattamento richiede la rimozione dei punti di sutura, il drenaggio del materiale purulento e medicazioni frequenti (1-3 volte al dì). La ferita dovrebbe chiudersi per seconda intenzione. La terapia antibiotica non aggiunge di regola benefici al drenaggio chirurgico,<sup>24,25</sup> ma è indicata in presenza di una o più delle seguenti condizioni:

- Eritema o infiltrazione della ferita >5 cm dai margini
- Temperatura >38.5°C
- Frequenza cardiaca >110 battiti/min.
- Globuli bianchi >12.000/mm<sup>3</sup>.

In attesa dell'esito degli esami microbiologici, gli antibiotici vengono scelti su base empirica, basandosi sul tipo di intervento, sulla sede dell'infezione. Per interventi puliti le etiologie più probabili sono gli Stafilococchi (MRSA è ormai prevalente nella maggior parte dei nostri ospedali) e gli Streptococchi. Negli interventi addominale vanno considerati i bacilli Gram negativi e gli anaerobi. Le infezioni ginecologiche sono spesso dovute a una flora mista che include Gram positivi e Gram negativi, aerobi ed anaerobi.

### Scelta del trattamento nel rispetto delle regole di antimicrobial stewardship

Per un uso razionale degli antibiotici, rispettoso dei principi della *stewardship*, è necessario attenersi ad alcune regole fondamentali:

- 1) Valutare la gravità del paziente e l'eventuale presenza di fattori di rischio per infezioni causate da microrganismi resistenti
- 2) Nelle forme gravi e comunque nei pazienti ospe-

dalizzati, ricorrere agli esami microbiologici adeguati all'identificazione del patogeno responsabile

- 3) Valutare se il paziente necessita di drenaggio chirurgico di eventuali raccolte purulente o necrotiche.

In base a quanto sopra, dovremo scegliere tra varie possibili opzioni terapeutiche:

- 1) Terapia chirurgica senza nessuna terapia antibiotica sistemica (infezioni purulente lievi);
- 2) Terapia chirurgica con terapia antibiotica orale empirica attiva su MSSA e Streptococchi (infezioni purulente di moderata gravità);
- 3) Terapia chirurgica con terapia antibiotica parenterale empirica, attiva anche su MRSA e Pseudomonas spp., scelta in base al grado di gravità e alla presenza di fattori di rischio, da modificare in base all'esito degli esami microbiologici e da trasformare, se possibile, in terapia orale equivalente appena le condizioni del paziente si stabilizzano (infezioni purulente gravi - sindrome settica);
- 4) Terapia antibiotica orale empirica mirata a MSSA e Streptococchi (infezioni non purulente lievi);
- 5) Terapia antibiotica parenterale empirica attiva su MSSA, Streptococchi e Gram negativi sensibili (infezioni non purulente di gravità moderata) da modificare, se possibile, in terapia orale equivalente appena le condizioni del paziente lo consentono;
- 6) Terapia antibiotica parenterale empirica, attiva anche su MRSA e Pseudomonas spp., scelta in base al grado di gravità e alla presenza di fattori di rischio, da modificare in base all'esito degli esami microbiologici e da trasformare, se possibile, in terapia orale equivalente appena le condizioni del paziente si stabilizzano (infezioni non purulente gravi - sindrome settica);
- 7) Terapia chirurgica con terapia antibiotica parente-

<b>Classe I</b> <b>Pulita</b>	Una ferita chirurgica non infetta in cui non si riscontra infiammazione e non coinvolge il tratto respiratorio, alimentare, genitale o urinario. Le ferite pulite vengono principalmente chiuse e, se necessario, drenate con un drenaggio chiuso. Le ferite chirurgiche incisionali che seguono ad un trauma penetrante (contundente) dovrebbero essere incluse in questa categoria se soddisfano i criteri.
<b>Classe II</b> <b>Pulita-contaminata</b>	Una ferita chirurgica in cui le vie respiratorie, alimentari, genitali o urinarie vengono incise in condizioni controllate e senza contaminazione evidente. In particolare, sono inclusi in questa categoria gli interventi che coinvolgono le vie biliari, l'appendice, la vagina e l'orofaringe, a condizione che non si riscontrino segni di infezione o nelle quali si verifica infrazione della procedura.
<b>Classe III</b> <b>Contaminata</b>	Ferite aperte, recenti e accidentali. Inoltre, sono inclusi in questa categoria gli interventi con gravi violazioni della procedura di sterilità (ad esempio, il massaggio cardiaco aperto) o la fuoruscita grossolana di materiale gastrointestinale, e le incisioni in cui si riscontra un'infiammazione acuta non purulenta.
<b>Classe IV</b> <b>Sporca-infetta</b>	Vecchie ferite traumatiche con tessuto necrotico e quelle che comportano un'infezione clinica o perforazione di visceri. Questa definizione suggerisce che gli organismi che causano l'infezione postoperatoria fossero presenti nel campo operatorio prima dell'intervento.

Figura 2. Classificazione degli interventi chirurgici.<sup>22</sup>



rale empirica, attiva anche su MRSA e *Pseudomonas* spp., scelta in base al grado di gravità e alla presenza di fattori di rischio, da modificare in base all'esito degli esami microbiologici e da trasformare, se possibile, in terapia orale equivalente appena le condizioni del paziente si stabilizzano (infezioni necrotizzanti gravi).

Sono errori comuni quelli di usare antibiotici anche se non necessario, di usare antibiotici parenterali quando sono indicati quelli orali, di non passare da terapia parenterale a terapia orale quando le condizioni del paziente lo consentono (*switch therapy*) e di non modificare i trattamenti empirici alla luce dei risultati microbiologici, sospendendo gli antibiotici inutili e sostituendo quelli di maggior impatto sulle resistenze con antibiotici di livello inferiore, ma risultati attivi ai test di sensibilità (*de-escalation therapy*). Dalle errate scelte terapeutiche deriva anche l'utilizzo di un setting assistenziale errato, che determina ricoveri inutili o eccessivamente protratti. È ben documentato che l'ospedalizzazione, oltre a comportare costi assistenziali elevatissimi, rappresenta un importante fattore di rischio, non soltanto infettivo, per la salute del paziente.

Un altro elemento critico è rappresentato dalla durata della terapia antibiotica, che può essere di 3-5 giorni per infezioni lievi ed arrivare a 14 giorni per infezioni molto gravi o a lenta risposta clinica.

Particolarmente onerosa può risultare la gestione di pazienti con infezioni gravi da microrganismi multi-antibiotico-resistenti, che debbono essere trattati a lungo con terapie parenterali. In questi casi è opportuno valutare se c'è la possibilità di completare il trattamento consentendo comunque un precoce ritorno a casa del paziente. L'utilizzo di antibiotici a lunga emivita, quali la teicoplanina o la daptomicina tra gli anti-stafilococchi e l'ertapenem tra gli antibiotici attivi su molti bacilli Gram negativi antibiotico-resistenti (escluso però *Pseudomonas*) può in molti casi rendere possibile il trattamento in day hospital. Negli Stati Uniti molti di questi pazienti vengono trattati oggi a domicilio, in regime di OPAT (*outpatient parenteral antimicrobial therapy*), ma in Italia questa modalità organizzativa non è ancora attiva.

Stanno entrando in commercio antibiotici appartenenti alla nuova classe dei lipoglicopeptidi, caratterizzati da una buona attività anti-MRSA (analoga a quella della vancomicina), ma con una lunghissima emivita, che consente la loro somministrazione in dosi molto distanziate. Una singola somministrazione di dalbavancina o oritavancina, che hanno un'emivita rispettivamente di 14 e 10 giorni potrebbe risolvere molte delle SSTI dovuta a microrganismi Gram positivi, incluso MRSA,<sup>26,27</sup> mentre la telavancina, che ha dimostrato di essere efficace almeno quanto la vancomicina per il trattamento delle infezioni delle SSTI, richiede

somministrazioni quotidiane e potrebbe aggiungersi agli antibiotici in uso nei day hospital.<sup>28</sup> Va considerato comunque che questi nuovi farmaci, nonostante i grandi vantaggi potenziali che possono offrire, al momento vanno considerati come alternative ai più farmaci tradizionali, che continuano a rappresentare la prima scelta.<sup>29</sup>

### Errori frequenti nel trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli

- 1) Usare antibiotici quando non necessario;
- 2) Terapia empirica parenterale quando possibile terapia orale;
- 3) Proseguire con terapia empirica parenterale quando possibile passare a terapia orale (*switch therapy*);
- 4) Mancata esecuzione esami microbiologici per infezioni gravi;
- 5) Proseguire con terapia empirica quando possibile passare a terapia mirata (*de-escalation therapy*).

### Bibliografia

1. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1516-8.
2. Itani KM, Merchant S, Lin SJ, et al. Outcomes and management costs in patients hospitalized for skin and skin-structure infections. *Am J Infect Control* 2011;39: 42-9.
3. Miller, LG, Eisenberg DF, Liu H, et al. Incidence of skin and soft tissue infections in ambulatory and inpatient settings, 2005-2010. *BMC Infect Dis* 2015;15:362.
4. Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, et al. Increased US emergency department visit for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med* 2008;51: 291-8.
5. May AK. Skin and soft tissue infections: the new surgical infection society guidelines. *Surg Infect (Larchmt)* 2011;12(3):179-84.
6. Falcone M, Concia E, Giusti M, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections in internal medicine wards: old and new drugs. *Intern Emerg Med* 2016;11: 637-48.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-52.
8. Hirschmann JV. Impetigo: etiology and therapy. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002;22:42-51.
9. Wasserzug O, Valinsky I, Klement E et al. A cluster of ecthyma outbreak caused by a single clone of invasive and highly infective *Streptococcus pyogenes*. *Clin Infect Dis* 2009;48:1213-9.
10. Hirschmann JV, Raugi GJ. Lower limb cellulitis and its mimics: part I. Lower limb cellulitis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67,163:e1-12, quiz 175-6.
11. Karpellin M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, et al. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: a prospective case-



- control study. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:729-34.
12. Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of lower leg: a series with community follow-up. *Br J Dermatol* 2006;155:947-50.
  13. Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004;164:1669-74.
  14. Jorup-Ronstrom C, Britton S, Gavlevik A, et al. The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. *Infection* 1984;12:390-4.
  15. Chelson J, Halstensen A, Haga T, et al. Necrotising fasciitis due to group A streptococci in western Norway: incidence and clinical features. *Lancet* 1994;344:1111-5.
  16. Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infections: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007;44:705-10.
  17. Gaspari RJ, Resop D, Mendoza M, et al. A randomized controlled trial of incision and drainage versus ultrasonographically guided needle aspiration for skin abscesses and the effect of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med* 2011;57:483-91.
  18. LLera JL, Levy RC. Treatment of cutaneous abscess: a double-blind clinical study. *Ann Emerg Med* 1985;14:15-9.
  19. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, et al. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med* 2010;56:283-7.
  20. Cenizal MJ, Skiest D, Lubner S, et al. Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2628-30.
  21. Szumowski JD, Cohen DE, Kanaya F, Mayer KH. Treatment and outcomes of infections by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at an ambulatory clinic. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:423-8.
  22. Mangram AJ, Horan TC, Pearson MI, et al. Guideline for prevention of surgical site infection 1999. Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:250-78.
  23. Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Center for Disease Control and Prevention Guideline for the prevention of surgical site infection. *JAMA Surg* 2017;152:784-91.
  24. Huizinga WK, Kritzing NA, Bhamjee A. The value of adjuvant systemic antibiotic therapy in localized wound infections among hospital patients: a comparative study. *J Infect* 1986;13:11-6.
  25. Paydar KZ, Hansen SL, Charlebois ED, et al. Inappropriate antibiotic use in soft tissue infections. *Arch Surg* 2006;141:850-4.
  26. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370:2169-79.
  27. Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med* 2014; 370: 2180-90.
  28. Bressler AM, Hassoun AA, Saravolatz LD. Clinical experience with telavancin: real-world results from the telavancin observational use registry (TOUR). *Drug Real World Outcomes* 2019; 6:183-91.
  29. Hindy JR, Haddad SF, Kanj SS. New drugs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2022;35:112-9.

## Infezioni fungine in Medicina Interna

Alessandro Milia, Lorenzo Corbo, Filippo Pieralli

Ente di appartenenza Medicina Interna ad Alta Intensità, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia

### Introduzione

Le infezioni fungine possono essere classificate in termini generali in base a criteri epidemiologici e in relazione all'estensione dell'infezione. Epidemiologicamente si individuano infezioni opportunistiche ed endemiche mentre l'estensione dell'infezione è divisa in muco-cutanea o sistemica con interessamento del torrente circolatorio e/o degli organi profondi.

Le infezioni opportunistiche coinvolgono specie fungine appartenenti al normale microbiota umano che a seguito di una disregolazione del sistema immunitario, innato o acquisito, possono scatenare un processo infettivo trasformandosi da innocui commensali a organismi patogeni. Parliamo in particolare delle specie *Candida*, *Aspergillus* e *Pneumocystis jirovecii*. Le infezioni endemiche sono invece secondarie a infezioni da specie fungine presenti in determinati ambienti geografici (*Histoplasmosis*, *Blastomycosis*, *Coccidioidomycosis*) e sono acquisite, nella maggior parte dei casi, tramite la via inalatoria.

Negli ultimi decenni, all'interno della popolazione ospedaliera la prevalenza e l'incidenza delle infezioni

fungine sistemiche opportunistiche hanno mostrato un andamento in crescita.<sup>1</sup>

Il fenomeno delle infezioni fungine era confinato fino agli ultimi venti anni a pazienti ospedalizzati in contesti di maggiore fragilità e rischio, quali i reparti oncematologici e le terapie intensive. Nell'ultimo decennio in particolare, in relazione all'incremento dell'attesa di vita, alla cronicizzazione di molte malattie che determinano fragilità, all'utilizzo esteso di *devices* invasivi, e alle terapie immunosoppressive, l'epidemiologia delle infezioni fungine, in particolare provocate da *Candida* spp è divenuta realtà frequente nei reparti di Medicina Interna.<sup>2</sup> Il compito del clinico è quindi quello di includere le infezioni fungine nel processo di diagnosi differenziale in base ai fattori di rischio presenti nel paziente, padroneggiare il significato dei markers di laboratorio fungini e non (Beta-D-Glucano, Galattomannano, Procalcitonina) e infine conoscere i principi dei trattamenti antifungini.

In questo capitolo ci occuperemo soltanto delle infezioni fungine sistemiche di tipo opportunistico da *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*:

- 1) Le infezioni fungine di principale interesse in medicina interna sono di tipo opportunistico;
- 2) La combinazione di fattori di rischio, stato clinico e markers di laboratorio è cruciale per giungere ad una corretta diagnosi e a un trattamento precoce;
- 3) Spesso l'infezione fungina rappresenta un marker di aggravamento della patologia e condizioni di base e non un determinante esclusivo di mortalità.

### Aspetti microbiologici

Un'importante distinzione da considerare parlando di infezioni fungine è quella tra lieviti e muffe. I lieviti sono organismi tipicamente ovali o circolari che formano colonie lisce e piatte e si riproducono per gemmazione. Le muffe sono composte da strutture tubulari, dette *ife* e crescono tramite diramazioni o estensione longitudinale. Non tutti i funghi rientrano però in questa classificazione; ad esempio, *Pneumocystis jirovecii* è di aspetto tondeggianti nei tessuti ma non si riproduce tramite gemmazione, bensì formando spore all'interno del citoplasma che alla rottura della cellula madre vengono rilasciate all'esterno per formare nuove strutture circolari. Alcuni funghi sono poi detti dimorfici in quanto

Corrispondente: Alessandro Milia, Medicina Interna ad Alta Intensità, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze, Italia.  
Tel.: 0557945201.  
E-mail: a.milia@yahoo.it

Parole chiave: candidemia; aspergillosis; pneumocystitis jirovecii; infezioni fungine.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano che non vi sono potenziali conflitti di interessi.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2023

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2023; 11(2):e7

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

possono assumere l'aspetto di lieviti all'interno dell'organismo e di muffe nell'ambiente (*histoplasmosis*, *blastomycosis*, *sporotrichosis*, *coccidioidomycosis*, *paracoccidioidomycosis*, *chromoblastomycosis*, *talaromycosis*). Anche nella candidiasi e nella tinea versicolor è possibile osservare aspetti dimorfici con organismi tondeggianti e allungati.

## Candidemia e candidosi invasiva

### Cenni microbiologici ed epidemiologici

Gli organismi appartenenti al genere *Candida* sono lieviti (cellule rotondeggianti con diametro pari a 4-6 µm), che tuttavia possono crescere in almeno tre diverse morfologie nei tessuti: lievito, pseudoife e ife.

Tra le oltre 200 specie note di *Candida* solo una minima parte sono agenti con possibilità patogene per l'uomo; il 90% delle infezioni è provocato da *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. La distinzione maggiore si traccia tra la specie *albicans* e tutte le altre specie, raggruppate sotto il nome di *non-albicans*, questo per la grande prevalenza di tale specie sulle altre. Verosimilmente a causa dell'incremento dell'uso degli azoli, soprattutto in senso profilattico in pazienti a rischio, la prevalenza e l'incidenza della *C. albicans*, tipicamente suscettibile a queste molecole, è tuttavia in calo rispetto a quelle *non-albicans*, attualmente intorno al 50%.<sup>3</sup> In particolare, in Italia la specie *non-albicans* più frequente è la *C. parapsilosis*, particolarmente correlata all'uso di dispositivi intravascolari.<sup>4</sup> Tra le specie *non-albicans* è sicuramente da segnalare l'incremento degli isolati, anche in Italia, di *C. auris*. In considerazione dell'alto tasso di resistenze ai trattamenti antifungini e agli usuali prodotti per la pulizia delle superfici (perossido di idrogeno e clorexidina), in parte legata alla elevata capacità di produrre biofilm, e l'alta mortalità (tra il 30% e 70%), sono raccomandate disposizioni igieniche specifiche (dispositivi di protezione da contatto, igiene delle mani con disinfettanti a base alcolica, isolamento dei pazienti e screening dei contatti del paziente per rilevare colonizzazioni asintomatiche).<sup>5</sup>

### Epidemiologia e cenni di patogenesi

*Candida* spp sono ubiquitarie nell'ambiente e sono normali commensali dell'uomo. Si ritrovano a livello di cute e mucose, nello sputo, nel fluido di lavaggio bronco-alveolare, nel tratto gastrointestinale, genito-urinario femminile e nelle urine dei pazienti portatori di cateteri vescicali. L'isolamento di *Candida* in queste sedi non richiede dunque, a parte in casi clinici particolari, un trattamento, il quale se inappropriato può favorire la selezione di specie fungine resistenti e va

sempre valutato sulla base della situazione clinica, piuttosto che su reperti di laboratorio.

*Candida* spp è in grado grazie a vari fattori di virulenza, in situazioni di aumentato rischio, di penetrare le barriere epiteliali e invadere gli organi profondi a partire dai siti di colonizzazione. I principali sono: la capacità di passare da forma di lievito a ifa o pseudo ifa (polimorfismo), l'adesione, la formazione di biofilm, invasione e secrezione di idrolasi. La formazione di biofilm a livello dei *devices* intravascolari, che aumenta la resistenza agli antibiotici e rende più difficile l'eradicazione, rende ragione del fatto che la rimozione o la sostituzione dei cateteri venosi centrali del paziente è una pratica fondamentale nella gestione di queste infezioni.

Varie condizioni immunosoppressive e legate all'intensità di cure sono state individuate come fattori di rischio per candidemia:

- 1) Immunosoppressione: trapianto di midollo o organi solidi, HIV, neutropenia, oncoematologici, in regime chemioterapico;
- 2) Altri fattori di rischio secondari, soprattutto per i pazienti in terapia intensiva sono:

CVC, NPT, terapie antibiotiche ad ampio spettro, alto APACHE score, recente chirurgia (in particolar modo addominale), perforazioni intestinali o leaks anastomotici e compromissione renale (in particolar modo richiedente emodialisi).

## Diagnosi

La positività delle emocolture è necessaria e rappresenta l'esame gold standard per la diagnosi di candidemia, questa non deve mai interpretata come contaminante e richiede l'inizio tempestivo di un trattamento antifungino e la ricerca di foci metastatici. Sfortunatamente la sensibilità di questo esame è bassa (tra il 50 e il 75%)<sup>6</sup> con un *turn-around time* elevato (tra le 24-72 ore per l'incubazione e 24-48 ore per l'identificazione della specie, con tempi maggiori per *C. glabrata*). L'avvento di metodiche come il MALDI-TOF o l'ibridazione in situ hanno permesso di accorciare notevolmente i tempi per l'identificazione insieme all'amplificazione genica mediante PCR o la *Miniaturized-magnetic resonance-based technology* (T2RM); tuttavia queste metodiche sono disponibili in pochi e non sono completamente validate e standardizzate.

Al fine di velocizzare l'inizio del trattamento antifungino nei pazienti a rischio in attesa dei risultati colturali sono stati quindi proposti dei modelli predittivi di rischio, che possono essere integrati con il dosaggio di *biomarkers*.

Tra i modelli predittivi attualmente disponibili, il *Candida* score è il più noto ed il più validato in ambito intensivologico. La probabilità di sviluppare candidosi

invasiva nei soggetti con score superiore a 2.5 è quasi 8 volte superiore (sensibilità 81%, specificità 74%) ai controlli e giustifica un atteggiamento terapeutico aggressivo [Candida Score: Sepsi severa (2 punti); NPT (1 punto); Recente chirurgia (1 punto); Colonizzazione multifocale, intesa come 2 siti non contigui (1 punto)].<sup>7</sup> Occorre tuttavia ricordare che questo score non è stato validato in reparti di Medicina Interna, dove peraltro nessuno score ad-hoc è stato validato.

In anni recenti i biomarcatori sono divenuti un valido ausilio per la valutazione del rischio di Candidemia. Molti metodi sono stati sperimentati (B-D-Glucano, CAGT, antigene mannano o anticorpi diretti contro il mannano) ma attualmente l'unico estesamente diffuso è il B-D-Glucano, componente della parete fungina (non specifico per *Candida*), che può essere misurato nel sangue. Questo *biomarker* possiede quindi un alto valore predittivo negativo, con elevata falsa positività, che consente di escludere la presenza di candidemia utilizzando un cut off di 60 µg/ml,<sup>8</sup> soprattutto in pazienti ad alto rischio ricoverati in terapia intensiva.

La falsa positività del B-D-Glucano può verificarsi in numerose condizioni cliniche,<sup>9</sup> ad esempio: infusione di Immunoglobuline o albumina, terapia con antibiotici (es. piperacillina-tazobactam o penicillina G), utilizzo di packing chirurgici con garze o spugne, severe mucositi o enterocoliti, emodialisi con membrane di cellulosa.

In pazienti ad elevato rischio, con elevata probabilità di candidemia secondo i modelli predittivi, può dunque essere iniziato un trattamento empirico antifungino empirico in attesa dei risultati colturali e dell'antimicrogramma, eventualmente interrotto precocemente in base ai livelli del B-D-Glucano.<sup>9</sup>

## Clinica e management

La candidemia è la forma clinica infettiva sistemica più frequentemente riscontrata e dal punto di vista clinico il quadro è quello di una sepsi, non distinguibile da un'infezione batterica. La particolarità di queste infezioni è però la capacità di poter formare foci metastatici per via ematogena in vari organi profondi. Le principali complicazioni sono: endocardite, endoftalmite e corioretinite, infezioni del sistema nervoso centrale, epato-spleniche, tromboflebiti settiche.

Nel management delle infezioni da *Candida* è fondamentale un'impostazione precoce della terapia antifungina, un'esclusione di foci profondi di infezione, la rimozione di eventuali cateteri venosi centrali. Escludere l'invasione di alcune strutture profonde è fondamentale in quanto alcuni foci non sono raggiunti in ugual misura da tutte le molecole antifungine (occhio, sistema nervoso centrale) o richiedono trattamenti prolungati e *follow-up* per escludere la necessità

di una bonifica chirurgica (endocardite). Per questi motivi è sempre raccomandato l'esame del fundus oculare (endoftalmite, corioretinite) e l'esecuzione di un ecocardiogramma (endocardite), con imaging ecografico o tramite TAC a livello addominale e genitourinario in caso di persistenza di emocolture positive dopo 72 ore dall'inizio di un trattamento efficace e dalla rimozione dei *devices*.<sup>10</sup>

Il coinvolgimento oculare è raro ma un recente lavoro ha evidenziato la possibilità che possa essere in incremento per l'attuale utilizzo empirico delle echinocandine, le quali rispetto al fluconazolo non raggiungono in concentrazione significativa il corpo vitreo.<sup>11</sup> Sebbene l'invasione del sistema polmonare per via ematogena sia possibile, la polmonite da *Candida* è molto rara; radiologicamente è caratterizzata dalla presenza di multipli microascessi rispetto ad un coinvolgimento lobare, dovuta alla sua disseminazione per via ematogena; la presenza di *Candida* negli isolati broncoalveolari non giustifica quindi il trattamento.

La rimozione ed eventuale sostituzione di cateteri venosi centrali è fondamentale per la bonifica del sito infetto e la riuscita del trattamento. Quando questa non è possibile, sono stati sperimentati schemi terapeutici di *locked-in therapy*.<sup>12,13</sup> Alla rimozione del catetere venoso centrale è sempre da considerare un'analisi ecoDoppler per escludere la presenza di trombi settici, che richiedono un trattamento prolungato.

La durata raccomandata del trattamento indipendentemente dalla molecola utilizzata, nei pazienti in cui non vi sia evidenza o sospetto di foci profondi, è di 14 giorni dopo la negativizzazione delle emocolture, che devono essere ripetute ad intervalli di 24-48 ore fino alla prima negativizzazione.

Per impostare correttamente un trattamento antifungino è fondamentale conoscere: il tipo di *Candida* infettante, la sedi di infezioni coinvolte e la suscettibilità ai trattamenti antifungini, ottenuta con l'antimicrogramma. Le principali molecole antifungine utilizzate nella pratica clinica sono: gli azoli, le echinocandine e i polieni (Tabella 1).

Gli azoli agiscono inibendo la sintesi dell'ergosterolo, fondamentale per l'integrità della parete fungina, con azione fungistatica nei confronti di *Candida* spp. Il fluconazolo è il farmaco di prima scelta della sua questa classe. Fluconazolo è disponibile sia in formulazioni orali (la sua biodisponibilità è intorno al 90%) che iniettabili per via endovenosa. Penetra bene la maggior parte degli organi e fluidi corporei (compresi il sistema nervoso centrale e il corpo vitreo) ed ha un'emivita di 24 ore che consente un'unica somministrazione giornaliera. Il suo metabolismo è prevalentemente renale, richiedendo una modifica del dosaggio per i pazienti con compromissione di quest'organo. Un rapporto AUC<sub>0-24h</sub>/MIC di almeno 100 è considerato il parametro farmacocinetico/farmacodinamico di scelta.<sup>14</sup>



La somministrazione richiede una dose di carico, calcolata sul peso del paziente,<sup>15</sup> spesso ed erroneamente ciò non avviene e ciò potrebbe comportare un dosaggio inadeguato in molti pazienti. L'utilizzo diffuso in profilassi e talvolta a dosaggi terapeutici non adeguati concorre all'aumento delle resistenze, soprattutto nelle specie *non-albicans*.<sup>16</sup> Generalmente è un farmaco ben tollerato, sebbene sia possibile epatotossicità, alopecia, debolezza muscolare e secchezza orale con sapore metallico, generalmente reversibili con l'interruzione del farmaco.

Le Echinocandine includono la micafungina, la caspofungina e l'anidulafungina. Queste inibiscono la sintesi dell'1-3-beta-D-glucano, componente fondamentale della parete fungina. Sono fungicide per *Candida* e sono disponibili unicamente in formulazione iniettabile per via endovenosa. Sono molecole molto maneggevoli che non richiedono adeguamenti in base al peso corporeo e al filtrato glomerulare (raggiungono concentrazioni trascurabili nelle urine), sono molto ben tollerate con effetti collaterali trascurabili.

Rispetto agli azoli mantengono una buona attività anche per le specie *non albicans*. Un'eccezione è rappresentata da *C. parapsilosis*, che presenta MIC più elevate per questa classe di molecole, sebbene non sia chiaro se questo rappresenti una ridotta suscettibilità *in vivo*. Rimane comunque l'unica specie di *Candida non-albicans* per la quale l'indicazione alle echinocandine non è stringente.<sup>17-19</sup>

L'anfotericina B rimane l'antifungino a più ampio spettro, con alta efficacia con ottima penetrazione nei

tessuti. Le formulazioni lipidiche, che presentano una notevole riduzione della nefrotossicità, hanno rimpiazzato le originali. La sua azione è fungicida ed ha azione sul biofilm potendo essere utilizzata in caso di necessità di *locked in therapy* se la rimozione del *de-vice* non è attuabile. Durante il trattamento occorre monitorare i livelli di potassio e magnesio, la funzionalità epatica, renale ed emopoietica.

### Indicazioni di terapia

Attualmente le echinocandine vengono raccomandate come terapia empirica preferenziale rispetto al fluconazolo dalle principali linee guida. Questo sebbene non esistano chiare evidenze della loro superiorità. La raccomandazione delle principali linee guida è basata su un unico trial di comparazione tra fluconazolo e anidulafungina in cui è stata dimostrata la non inferiorità dell'echinocandina rispetto all'azolo e la sua superiorità in un'analisi post hoc eseguita sui pazienti critici.<sup>20,21</sup> Alcuni autori hanno sollevato dubbi riguardo la possibilità che nel trial il dosaggio del fluconazolo potesse essere inadeguato e per via di alcune disparità nel management dei pazienti (rimozione *devices* vascolari e durata del trattamento endovenoso).<sup>22,23</sup>

Possiamo quindi concludere che il trattamento empirico consigliato per pazienti neutropenici e nei pazienti critici è con le echinocandine, tuttavia nei pazienti non critici (assenza di shock), senza recente esposizione agli azoli, il fluconazolo può essere considerato nello schema terapeutico iniziale.

**Tabella 1. Principali molecole antifungine utilizzate nella pratica clinica, dosaggi e durata del trattamento.**

Specie fungina	Terapia empirica	
<i>Candida</i> spp	Pazienti neutropenici o critici	Echinocandine <ul style="list-style-type: none"> <li>• Micafungina 100 mg/die</li> <li>• Caspofungina 70 mg dose carico seguiti da 50 mg/die</li> <li>• Anidulafungina 200 mg dose carico seguiti da 100 mg/die</li> </ul>
	Pazienti non critici e non neutropenici senza recente esposizione agli azoli	Fluconazolo (in base a dati di resistenza locali) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 mg/Kg dose carico seguiti da 8 mg/Kg/die</li> </ul>
	In caso di specie resistenti, fallimenti terapeutici con azoli e echinocandine o localizzazioni profonde (SNC, endocarditi)	Amfotericina liposomiale <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-5 mg/Kg/die</li> <li>• In combinazione con flucitosina (SNC, endocarditi)</li> <li>• 25mg/Kg/qid (da modificare in base GFR)</li> </ul>
<i>Aspergillus</i>	Isavuconazolo: 200 mg tid per 48 ore dose carico, seguiti da 200 mg/die) dopo 12-24 ore da ultima dose) Voriconazolo: 6 mg/Kg bid dose carico seguiti da 4mg/Kg bid) monitorizzare i livelli ematici del farmaco)	
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TMP-SMX: 15-20 mg/Kg/die di trimetoprim più</li> <li>• prednisone 1 mg/Kg per i primi 5 giorni, 0.5 mg/Kg per altri 5 giorni e 20 mg/die per 11 giorni)</li> </ul> In caso di intolleranza o allergia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pentamidina (4 mg/Kg)</li> <li>o</li> <li>• primaquina (30 mg/Kg) in associazione con la clindamicina (900 mg qtid o 600 mg qid per via endovenosa o 600 mg tid o 450 mg qid per via orale)</li> </ul> Le echinocandine possono essere utilizzate come adiuvanti in combinazione con TMP-SMX specie nei pazienti trapiantati	

SNC, sistema nervoso centrale; GFR, Velocità di Filtrazione Glomerulare (*Glomerular Filtration Rate*).

Dopo la conoscenza della specie e dell'antimicogramma può essere eseguito eventuale decalage ad azoli, solitamente dopo almeno 5-7 giorni di terapia con echinocandine; in condizioni di stabilità, dopo la negativizzazione delle emocolture e in base all'antimicogramma si può anche continuare con fluconazolo in terapia orale data l'elevata biodisponibilità del farmaco per via enterale. Come già detto il trattamento deve essere prolungato a 14 giorni dalla negativizzazione delle emocolture; è stato riportato che un'interruzione precoce, basata sui dosaggi del B-D-glucano, potrebbe essere sicura ed efficace anche nei pazienti in terapia intensiva,<sup>24</sup> ma le esperienze cliniche sono limitate e questo approccio non è raccomandato. In caso di persistenza di febbre o emocolture positive una ricerca di foci profondi con TC o PET deve essere considerata.<sup>25</sup>

Una volta nota la positività per emocolture da *Candida* è necessario:

- 1) Impostare un trattamento fungino empirico, preferibilmente con echinocandina specie nel paziente grave e neutropenico;
- 2) Escludere la presenza di foci profondi, in particolare tramite fondoscopia ed ecocardiografia ed altre tecniche di imaging addominale;
- 3) Valutare necessità di escludere trombi settici o focolai addominali se persistenza di febbre o positività delle emocolture dopo inizio del trattamento antifungino;
- 4) Rimozione/sostituzione di eventuali cateteri venosi centrali e *devices* vascolari a lunga permanenza se elevato sospetto di infezione del dispositivo.

## Infezioni da aspergillo

### Cenni microbiologici ed epidemiologici

Esistono numerose specie di *Aspergillus*, di queste circa una cinquantina possono essere patogeniche o allergeniche per l'uomo; solamente quelle in grado di sopravvivere alla temperatura corporea sono in grado di causare infezioni invasive, le altre possono causare manifestazioni allergiche. Le specie di più comune interesse medico sono *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* e *A. terreus*.

*Aspergillus* è ubiquitario nell'ambiente, e rappresenta l'infezione da muffa più comune nell'uomo. In natura si ritrova soprattutto nelle piante in decomposizione, nei fienili, in ambienti polverosi e nell'acqua. I filtri HEPA (*High Efficiency Particulate Air filter*) sono efficienti nel contrastare la penetrazione delle spore, perciò sono utilizzati in ambienti protetti come le sale operatorie, reparti di degenza ospitanti pazienti immuno-compromessi o durante l'utilizzo di ventilatori.

L'ingresso nell'organismo avviene soprattutto tramite inalazione delle sue spore, o *conidia*, la cui

esposizione giornaliera è stimata dai pochi ai molti milioni; le forme infettive si manifestano dunque solitamente in individui con alterazioni del sistema immunitario o anatomiche (bronchiectasie), tuttavia sono riportate anche infezioni acute acquisite in comunità a carico di individui immunocompetenti dopo esposizione ripetuta e prolungata. Con il termine Aspergillosi vengono indicate tutte le manifestazioni cliniche a base allergica o infettiva che possono derivare dal contatto con questo fungo.

I fattori di rischio immunosoppressivi classici per Argillosi sono qui riportati:

- 1) neutropenia severa e prolungata;
- 2) alto dosaggio di corticosteroidi e altri farmaci o condizioni che portano a un deterioramento dell'immunità cellulo-mediata (AIDS, terapie immunosoppressive);
- 3) tra i vari farmaci sono stati segnalati anche gli inibitori delle tirosin-kinasi come l'imatinib, l'infliximab o altri agenti come il venetoclax.

L'epidemia da SARS CoV-2 ha poi confermato (in maniera simile all'infezione da virus dell'influenza) come durante infezioni virali, determinanti un danneggiamento dell'epitelio delle vie aeree, associate a regimi corticosteroidi elevati, il rischio incrementa anche in individui immunocompetenti, in particolar modo per i pazienti ricoverati in reparti ad alta intensità di cura, tanto da ricevere la denominazione identitaria di CAPA (*COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis*).<sup>26</sup> Anche i pazienti affetti da BPCO, che ricevono terapia steroidea cronica risultano a rischio più elevato di contrarre l'infezione.

## Diagnosi e clinica

L'aspergillosi è una delle più frequenti diagnosi mancate, riscontrate solamente all'autopsia. Un elevato sospetto clinico è quindi necessario per poter individuare i pazienti a rischio e impostare un trattamento tempestivo. La diagnosi può essere raggiunta attraverso metodi colturali, di ricerca di antigeni o istologici. Solo il 10-30% dei pazienti con aspergillosi presenta colture positive e quando è presente il sospetto clinico occorre richiedere una valutazione mirata al laboratorio di microbiologia per la difficoltà di crescita in colture standard.

Per questo, al pari di *Candida* spp esistono metodi diagnostici indiretti e veloci, quali la ricerca dell'antigene Galattomannano o metodi di PCR; entrambi con un elevato valore predittivo negativo.<sup>27</sup> La ricerca del Galattomannano su sangue andrebbe accompagnata a quella su BAL per incrementare la sensibilità dell'esame, soprattutto in caso di elevato sospetto clinico e negatività su sangue.<sup>28</sup> A livello sierologico è possibile dosare gli anticorpi specifici, della classe IgG nelle forme croniche polmonari e le IgE nelle forme aller-

giche, la cui utilità è da contestualizzare al quadro clinico. Data la difficoltà diagnostica sono stati proposti criteri di diagnosi comprovata o probabile, basati su criteri radiologici, colturali e biochimici e sui fattori di rischio dell'ospite.<sup>29</sup>

## Criteri diagnostici per Aspergillosi

### Diagnosi comprovata

Prove definitive di crescita filamentosa più danno tissutale associato, ottenute tramite almeno uno dei seguenti metodi:

- 1) Esame istopatologico, citopatologico o microscopico diretto di un campione ottenuto mediante aspirazione con ago o biopsia (necessaria conferma tramite PCR)
- 2) recupero di *Aspergillus* spp. mediante coltura di un campione ottenuto mediante procedura sterile da un sito normalmente sterile e da un sito clinicamente o radiologicamente anomalo compatibile con un processo di malattia infettiva

### Diagnosi probabile

Almeno 1 dei seguenti:

- 1) citologia, microscopia diretta e/o coltura che indicano la presenza di *Aspergillus* spp. in un campione del tratto respiratorio inferiore;
- 2) indice dell'antigene del galattomannano >0,5 nel plasma/siero e/o antigene del galattomannano >0,8 nel BAL.

Questi a condizione che i criteri clinici e del fattore ospite fossero soddisfatti. In particolare, dovrebbe esserci almeno 1 anomalia clinica/radiologica coerente con un processo di malattia infettiva polmonare altrimenti inspiegabile: lesioni dense e ben circoscritte con o senza segno di alone; segno di mezzaluna d'aria; cavità; consolidamento cuneiforme e segmentale o lobare; ulcerazione tracheobronchiale, pseudomembrana, nodulo, placca o esca rilevate mediante broncoscopia (per tracheobronchite da *Aspergillus*). Più almeno 1 dei seguenti fattori *host*: trattamento con glucocorticoidi con prednisone equivalente a 20 mg o più al giorno; anomalia qualitativa o quantitativa dei neutrofilii (deficit ereditario dei neutrofilii, conta assoluta dei neutrofilii  $\leq 500$  cellule/ $\text{mm}^3$ ); anomalia cronica delle vie aeree (malattia polmonare ostruttiva cronica, bronchiectasie); cirrosi scompensata; trattamento con immunosoppressori riconosciuti negli ultimi 90 giorni; tumori ematologici/HSCT; infezione da virus dell'immunodeficienza umana; influenza grave (o altra polmonite virale grave, come COVID-19).

L'aspergillosi invasiva si manifesta soprattutto a carico dei polmoni e dei seni nasali. Meno comune è la penetrazione diretta attraverso la pelle o la diffusione a partire dal tratto gastrointestinale.

A livello polmonare i pazienti possono presentarsi con diversi sintomi (tosse, emottisi, discomfort toracico, febbre, dispnea) o essere asintomatici. Dal punto di vista radiologico, a livello polmonare, la tomografia computerizzata è l'esame di scelta. Attraverso questo esame possono essere individuati i tipici noduli, singoli o multipli, consolidazioni o infiltrati peribronchiali. Un segno tipico, ma infrequente, studiato soprattutto nei pazienti neutropenici e l'*halo sign*, dove aree a vetro smerigliato sono circondate da noduli; il che riflette un'area emorragica attorno al parenchima colpito dal fungo. I pazienti con malattie polmonari croniche, come la BPCO, la TBC o la fibrosi cistica sono a rischio per forme indolenti, caratterizzate dalla presenza di cavità o infiltrati che possono o meno dimostrare la presenza di ife all'esame istopatologico. Queste forme, solitamente croniche, sono accompagnate da sintomi sistemici come la fatica e il calo ponderale che culminano con la formazione del cosiddetto aspergilloma o *fungus ball* dove all'interno di una cavità polmonare preesistente si sviluppa la crescita fungina. L'interessamento polmonare può essere anche limitato a livello delle vie aeree, come nella tracheobronchite o nella bronchite isolata, osservabili soprattutto nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare. A livello tracheo-bronchiale possiamo avere forme ostruttive, ulcerative o pseudomembranose, distinguibili all'esame endoscopico. I seni paranasali sono coinvolti nel 5-10% dei casi e sono caratterizzati dall'aspetto necrotico all'esame endoscopico. Queste forme sono generalmente rare e confinate a pazienti con elevati fattori di rischio quali terapie immunosoppressive per trapianti. La loro evenienza è ridotta con l'uso di farmaci in profilassi (es. posaconazolo, isavuconazolo).

Se *Aspergillus* raggiunge il torrente ematico può invadere virtualmente qualsiasi organo, ma la sede più comune è rappresentata dall'encefalo, con formazione di ascessi o infarti emorragici. Sono segnalate anche endocarditi (soprattutto in valvole protesiche o in valvole native in pazienti con storia di utilizzo di sostanze stupefacenti per via endovenosa) e disseminazione cutanea.

Le forme allergiche rappresentano una reazione di ipersensibilità a livello polmonare, solitamente ad *A. fumigatus*, accompagnate da eosinofilia e dal rilievo di IgE Aspergillo specifiche.

L'aspergillosi invasiva è una patologia molto grave e caratterizzata da mortalità molto elevata, anche se trattata adeguatamente, che raggiunge tassi del 100% se non sottoposta a trattamento.

## Terapia

La terapia dev'essere tempestiva e, quando possibile, essere accompagnata alla riduzione di eventuale immunosoppressione, ed intervento di bonifica chirur-

gica. Molecole antifungine attive sono gli azoli voriconazolo, isavuconazolo, itraconazolo, posaconazole, le echinocandine caspofungin, micafungin, e l'amfotericina B. Gli azoli sono le molecole di prima scelta insieme ad amfotericina B liposomiale, mentre le echinocandine hanno un'azione fungistatica per *Aspegillus*. Il voriconazolo, considerato a lungo la prima scelta, è limitato da numerosi effetti collaterali e richiede un monitoraggio dei livelli ematici del farmaco, ed attualmente isavuconazolo è di prima scelta poiché gravato da minori effetti collaterali e molto più maneggevole. Entrambi gli azoli presentano numerose interferenze farmacologiche a causa del loro metabolismo a carico del CYP3A4 e deve essere posta molta attenzione alle molecole concomitanti in uso. Il trattamento deve essere molto prolungato e può andare dai 3 ai 12 mesi. I dosaggi e la durata del trattamento sono indicati in Tabella 1.

### Infezioni da *Pneumocystis jirovecii*

*Pneumocystis jirovecii* (in passato chiamato *P. carinii*) è stato a lungo considerato un protozoo; non è possibile coltivarlo *in vitro* ma i moderni metodi di laboratorio hanno permesso di stabilire che si tratta di un fungo. Colpisce individui immunocompromessi, in particolar modo pazienti affetti da HIV con conta dei CD4+ bassa, ma è anche una causa importante di polmonite in pazienti con altri deficit immunologici (oncematologici, trapiantati di midollo o organi solidi, in terapia con corticosteroidi o farmaci antitumorali).

La principale via di acquisizione è quella inalatoria e si pensa che le persone immunocompetenti possano fungere da *reservoir* infettante per i soggetti a rischio attraverso la colonizzazione asintomatica; l'acquisizione dell'infezione avviene verosimilmente attraverso il contagio uomo-uomo.

Le manifestazioni cliniche sono aspecifiche e indistinguibili da una polmonite ad altra eziologia, anche se è comune osservazione clinica che vi sia una sproporzione fra la gravità dell'insufficienza respiratoria, il quadro radiologico e le condizioni cliniche del paziente che nelle prime fasi possono non presentare una grave compromissione. La diagnosi va quindi sospettata in base al rischio del paziente ed è supportata da reperti di laboratorio e radiografici, oltre che dall'isolamento del fungo con metodi non colturali.

Dal punto di vista radiografico reperti tipici sono infiltrati interstiziali bilaterali, il coinvolgimento lobare è raro. Essendo un fungo elevati livelli di  $\beta$ -D-Glucano su sangue o, meglio, su BAL, se elevato può orientare la diagnosi. Tuttavia, questo test è dotto di elevata sensibilità ma non elevata specificità ed è più utile nell'escludere la diagnosi, piuttosto che confermarla, dato l'elevato valore predittivo negativo. Non essendo possibile coltivare il microorganismo *in vitro*

la diagnosi può essere raggiunta mediante la visualizzazione diretta al microscopio in campioni respiratori sottoposti a colorazione (es. argentea metilamina, modificata di Giemsa) o a fluoroscopia con anticorpi specifici. Questi test non vengono diffusamente effettuati nei laboratori microbiologici e generalmente si a tecniche di amplificazione genica con PCR dotate di elevata sensibilità ma non specifiche e quindi da inquadrare sempre nel contesto clinico.

Il trattamento di prima scelta è rappresentato dal trimetropin/sulfametossazolo, affiancato da un regime corticosteroidico per i pazienti con HIV o situazione clinica moderata-severa. Il trattamento cortisonico associato ha dimostrato nelle forme gravi una riduzione significativa della mortalità rispetto al solo trattamento antimicrobico. Il trattamento deve essere proseguito per un totale di 21 giorni. Dosaggi e schemi di trattamento alternativi per i pazienti che non tollerino TMP/SMX sono indicati in Tabella 1. L'infezione da PJP prevede, dopo la risoluzione della fase acuta, un trattamento profilattico con TMP/SMX nel lungo periodo.

### Bibliografia

1. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015;373:1445-56.
2. Brescini L, Mazzanti S, Morroni G, et al. Candidemia in Internal Medicine: Facing the New Challenge. *Mycopathologia* 2022;187:181-88.
3. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:1695.
4. Mesini A, Mikulska M, Giacobbe DR, et al. Changing epidemiology of candidaemia: increase in fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*. *Mycoses* 2020;63:361-8.
5. Ministero della salute. Circolare 5 giugno 2020 - Aggiornamento delle raccomandazioni per il controllo dell'infezione da HYPERLINK. Disponibile su: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/render-NormsanPdf?anno=2020&codLeg=77163&parte=1%20&serie=nullCandidaauris> e <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/render-NormsanPdf?anno=2020&codLeg=77163&parte=1%20&serie=nullinItalia>
6. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol* 2018;56:e01909-17.
7. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care* 2006;34:730-7.
8. He S, Hang JP, Zhang L, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:351-61.
9. Hammarström H, Kondori N, Friman V, et al. How to interpret serum levels of beta-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in adult high-risk hematologic patients: optimal cut-off levels and confounding fac-



- tors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:917-25.
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-50.
  11. Hillenbrand M, Mendy A, Patel K, et al. The Incidence of Ocular Complications in Candidemic Patients and Implications for the Practice of Routine Eye Exams. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac045.
  12. Muakkassa FK, Ghannoum M. Updates on therapeutic strategies against *Candida* (and *Aspergillus*) biofilm-related infections. *Dv Exp Med Biol* 2016;931:95-103.
  13. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: clinical guidelines of the Spanish society of infectious diseases and clinical microbiology and (SEIMC) and the Spanish society of Spanish society of intensive and critical care medicine A. *Med Intens* 2018;42:5-36.
  14. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019;45:789-805.
  15. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, et al. Effect of Obesity on the Population Pharmacokinetics of Fluconazole in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:6550-7.
  16. McCarty TP, Luethy PM, Baddley JW, et al. Clinical utility of antifungal susceptibility testing. *JAC-Antimicrobial Resistance* 2022;4:dlac067.
  17. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:19-37.
  18. Martini C, Torelli R, de Groot T, et al. Prevalence and Clonal Distribution of Azole-Resistant *Candida parapsilosis* Isolates Causing Bloodstream Infections in a Large Italian Hospital. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:232.
  19. Mesini A, Mikulska M, Giacobbe DR, et al. Changing epidemiology of candidaemia: Increase in fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*. *Mycoses* 2020;63:361-8.
  20. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
  21. Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, et al. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care* 2011;R253.
  22. Aberegg SK, O'Brien JM Jr. Anidulafungin and fluconazole for candidiasis. *N Engl J Med* 2007;357:1347-8.
  23. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Echinocandins—first line in invasive candidiasis: how strong is this “strong” evidence? *Crit Care* 2011;15:461.
  24. Rouzé A, Loridant S, Poissy J, et al. Biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017;43:1668-77.
  25. Leroy-Freschini B, Treglia G, Argemi X, et al. 18F-FDG PET/CT for invasive fungal infection in immunocompromised patients. *QJM: Int J Med* 2018;111:613-22.
  26. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)-From Immunology to Treatment. *J Fungi (Basel)* 2020;6:91.
  27. Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD009551.
  28. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:535-50.
  29. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, et al. EORTC/MS-GERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis* 2021;72:S121-27.



## LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

### STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.  
*Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
  - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
  - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
  - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

**NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.**

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

### BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
  - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
  - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
  - c. Medline List of Journal Titles ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt));
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

#### Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

#### Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

#### Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

#### Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

### MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

#### Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: [mmeschi@ausl.pr.it](mailto:mmeschi@ausl.pr.it)) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

#### Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: [paola.granata@pagepress.org](mailto:paola.granata@pagepress.org)

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

#### NOTA PER GLI AUTORI

*I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.*

*Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM ([www.italjmed.org](http://www.italjmed.org)) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.*

#### STAFF EDITORIALE

Alice Fiorani, Journal Manager  
[alice.fiorani@pagepress.org](mailto:alice.fiorani@pagepress.org)

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

#### PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications  
via A. Cavagna Sangiuliani 5  
27100 Pavia, Italy  
T. +39.0382.1549020



[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)  
[info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

#### QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: giugno 2023.





