



# *Regione Molise*

## **LINEE GUIDA PER L'IMPIEGO DEGLI ANTIBIOTICI**

Le linee-guida che seguono rappresentano un ausilio che la Regione Molise intende offrire ai suoi Operatori Sanitari al fine di porre le basi del trattamento antibiotico in ambito ospedaliero (ma con ricadute anche sul sistema territoriale) su solide evidenze di efficacia, ottimizzando i rapporti costo/beneficio e costo/efficacia. L'ambito di applicazione è esclusivamente relativo alle infezioni di interesse non-chirurgico (profilassi perioperatoria e trattamento postoperatorio sono state già affrontate in un precedente documento).

Esse sono state redatte in collaborazione con il Centro di FarmacoUtilizzazione dell'Università del Molise (CERFU) tenendo in considerazione le principali linee-guida rese disponibili dalle più accreditate Società Scientifiche nazionali ed internazionali, nonché traendo spunto dalle numerose pubblicazioni, monografie e documentazioni varie (talora anche redatte da Commissioni Terapeutiche di altre Regioni Italiane, o da Unità Operative di Malattie Infettive di specifici Presidi Ospedalieri) che affrontano analoghe problematiche.

Come a tutte le linee-guida, anche al presente documento deve essere conferito un valore di ausilio terapeutico, non già di obbligo prescritzionale, lasciando al clinico la decisione finale circa la migliore strategia terapeutica da adottare per lo specifico paziente nella specifica circostanza. In un ambito terapeutico particolarmente dinamico, nel quale sia le molecole disponibili che gli agenti eziologici delle principali malattie infettive trattate possono modificarsi in intervalli di tempo anche relativamente brevi, le presenti linee-guida, pur nella loro voluta semplicità, hanno dunque un valore di aggiornamento e di confronto.

In nessun ambito come quello delle malattie infettive, il consolidarsi di prassi terapeutiche inadeguate al trattamento delle patologie attuali risulta, oltre che inefficace per il singolo paziente, dannoso per l'intera comunità. Da un lato, l'inclusione di molecole inadeguate potrebbe aumentare la pressione all'emergenza o al consolidamento di resistenze; dall'altro, non sempre molecole ad alto costo sono da preferire rispetto a farmaci più datati ma ancora largamente efficaci.

La Regione auspica che l'esperienza di questa linea-guida possa rappresentare l'occasione per l'avvio di un confronto rigoroso e costruttivo tra tutti gli operatori sanitari coinvolti, finalizzato al miglioramento della qualità delle prestazioni erogate ed al risparmio di risorse terapeutiche, un'esigenza quest'ultima particolarmente

impellente in considerazione del progressivo aumento delle resistenze in ambito ospedaliero ed del ridotto numero di farmaci antibatterici introdotti sul mercato negli ultimi anni.

## **INTRODUZIONE**

Lo sviluppo dei farmaci antimicrobici rappresenta una delle principali conquiste della medicina moderna, ed è indubbio che esso abbia contribuito in misura sostanziale alla marcata riduzione della mortalità perinatale ed all'allungamento dell'età media di sopravvivenza della popolazione. In farmaci antibatterici rappresentano la categoria di farmaci più largamente prescritta e si calcola che il 30% o più di tutti i pazienti ospedalizzati venga sottoposto ad un ciclo di terapia antibatterica (Goodman and Gilman, 10th Ed. 2003). Tuttavia, probabilmente anche in virtù dell'indice terapeutico relativamente elevato rispetto ad altre classi di farmaci, i farmaci antimicrobici (ed in particolare gli antibatterici) sono tra i farmaci più frequentemente mal utilizzati, venendo prescritti spesso per il trattamento di patologie non batteriche (vedi ad esempio le infezioni delle alte e basse vie respiratorie causate primariamente da agenti virali), tale inappropriata d'uso contribuisce certamente all'emergenza sempre più frequente di patogeni resistenti ai più comuni farmaci antibatterici, e costringe la ricerca farmaceutica e tutto il sistema sanitario ad una continua rincorsa verso l'introduzione sul mercato di nuove molecole in grado di debellare le infezioni sostenute da ceppi patogeni emergenti resistenti ai comuni farmaci antibatterici. Da tale crescente preoccupazione nasce l'esigenza sempre più attuale di identificare dei protocolli adeguati di profilassi e terapia delle più comuni infezioni (particolarmente in ambito chirurgico); le Autorità Sanitarie e le Società Scientifiche hanno dunque l'onere di promuovere periodiche revisioni dei protocolli di profilassi e trattamento, contribuendo così all'individuazione ed alla correzione dei potenziali errori che potrebbero risultare determinanti per l'insuccesso delle pratiche cliniche comunemente impiegate.

## **CLASSIFICAZIONE SU BASE FARMACODINAMICA DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIBATTERICI**

Sebbene il termine di *antibiotico* andrebbe strettamente impiegato solo per sostanze prodotte da microrganismi (batteri, funghi, actinomiceti) che siano in grado d'inibire la crescita di specifiche classi di batteri, nella pratica comune esso include anche farmaci *chemioterapici* di derivazione sintetica (quali i sulfonamidici ed i fluorochinoloni).

Il più comune *criterio di classificazione* dei farmaci antibatterici è quello relativo al loro meccanismo d'azione, ovvero alle tappe biochimiche ed alle strutture biologiche batteriche con le quali essi sono in grado di interferire. Ulteriori criteri, spesso integrati con il precedente, sono relativi alla struttura chimica di tali farmaci, al loro spettro d'azione, ed alla loro via preferenziale di somministrazione. Riferendosi principalmente alla classificazione basata sulle proprietà farmacodinamiche, è possibile distinguere:

1. *farmaci che inibiscono la sintesi della parete batterica*. A tale classe appartengono le penicilline e cefalosporine, classificate chimicamente come  $\beta$ -lattamine in quanto presentano nella loro struttura un

- anello  $\beta$ -lattamico a 4 atomi; farmaci  $\beta$ -lattamici di più recente introduzione sono anche i carbapenemici (imipenem) e i monobattamici (aztreonam), nonché gli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi come l'acido clavulanico ed il sulbactam. Interferiscono con la sintesi della parete cellulare, pur non essendo delle  $\beta$ -lattamine, la cicloserina, la vancomicina, e la bacitracina, l'etambutolo, l'isoniazide, nonché gli antifungini della classe degli azolici;
2. *farmaci che agiscono alterando la funzione della membrana plasmatica batterica.* Questi includono sia composti ad azione detergente (quali le polimixine) che farmaci che si legano agli steroli della membrana (in particolare all'ergosterolo presente in quantità predominante nella membrana dei miceti rispetto alle cellule di mammifero) o che inibiscono la sintesi dell'ergosterolo, quali gli antimicotici del gruppo degli azolici, sia farmaci che causano una rapida depolarizzazione con perdita del potenziale di membrana come i lipopeptidi.
  3. *farmaci che inibiscono la sintesi proteica batterica.* Appartengono a questa classe sia farmaci che interferiscono con la funzione della subunità ribosomiale 30S (tetracicline, aminoglicosidici) o 50S (cloramfenicolo, macrolidi, clindamicina, e streptogramine quali quinupristin-dalfopristin, e linezolid, quest'ultimo appartenente alla classe chimica degli oxazolinidioni). Tutti questi farmaci, pur con diversi meccanismi e bersagli molecolari, inibiscono selettivamente la sintesi proteica batterica, esercitando sia attività batteriostatiche (ovvero di inibizione replicativa batterica), come nel caso delle tetracicline e del cloramfenicolo, che battericide (ovvero di inibizione della vitalità batterica), come per gli aminoglicosidi e, a concentrazioni elevate, per i macrolidi.
  4. *farmaci che agiscono da antimetaboliti e bloccano enzimi essenziali del metabolismo batterico.* In particolare, i sulfonamidici inibiscono la conversione operata dall'enzima diidropteroato sintetasi dell'acido para-amino-benzoico (PABA) in acido diidrofolico, un cofattore essenziale per la sintesi delle purine e degli acidi nucleici batterici; tali farmaci, raramente utilizzati da soli, vengono più frequentemente somministrati in associazione con farmaci del gruppo delle diaminopirimidine (come trimetoprim o pirimetamina), che bloccano la successiva tappa di riduzione dell'acido diidrofolico a tetraidrofolato mediata dalla diidrofolato reductasi, realizzando così uno dei più classici esempi di sinergismo da blocco sequenziale della medesima via biochimica.
  5. *farmaci che alterano il metabolismo degli acidi nucleici batterici.* Appartengono a questa classe i fluorochinoloni, derivati fluorinati dei vecchi disinfettanti urinari acido nalidissico e cinoxacina, che sono in grado di bloccare gli enzimi DNA girasi, coinvolta nel taglio e srotolamento dei superavvolgimenti del DNA durante la replicazione, e della topoisomerasi IV, che partecipa invece alla separazione e segregazione delle due eliche del DNA replicato nelle cellule figlie durante la divisione cellulare. Un ulteriore meccanismo di tossicità appartenente a tale classe è quello sfruttato dalla

rifampicina, farmaco in grado di inibire l'RNA polimerasi DNA-dipendente batterica, determinando così un'azione battericida da blocco trascrizionale, sfruttata principalmente nella terapia anti-tubercolare.

## **FATTORI FARMACODINAMICI CONDIZIONANTI LA SCELTA DELL'ANTIBIOTICO**

Com'è evidente da tale breve descrizione, non è possibile prevedere, sulla base del solo specifico meccanismo d'azione, altre caratteristiche farmacodinamiche clinicamente utili per ciascuna molecola antibiotica, quali lo spettro d'azione; infatti, numerosi altri fattori, sia relativi al farmaco, che all'ospite ed al microorganismo responsabile del processo infettivo, vanno tenuti in considerazione. Ad esempio, nell'ambito delle penicilline, diverse molecole differiscono in misura altamente significativa per quanto attiene allo spettro d'azione, in considerazione della struttura della molecola; modificazioni strutturali anche relativamente piccole possono conferire attività nei confronti di microrganismi scarsamente sensibili alle penicilline naturali G e V (*benzil-penicilline*), come nel caso delle *isossazolil-penicilline* (oxacillina, dicloxacillina, flucloxacillina), che sono più resistenti alle  $\beta$ -lattamasi e presentano dunque migliore attività antibatterica nei confronti di ceppi di *S. aureus* ed *S. epidermidis* produttori di tali enzimi, rispetto ai quali le penicilline G e V sono inefficaci. La sostituzione delle benzilpenicilline con un gruppo amminico in posizione  $\alpha$ , come nel caso delle *aminopenicilline* ampicillina ed amoxicillina, determina un ampliamento dello spettro d'azione specialmente nei confronti di germi gram-negativi quali *E. coli*, *Haemophilus influenzae*, e *Proteus mirabilis*; ulteriore ampliamento dello spettro si osserva con le *acil-amino-penicilline* (mezlocillina, azlocillina, e piperacillina), fino a comprendere anche ceppi di *Pseudomonas*, *Klebsiella*, e altri microrganismi gram-negativi, o delle *carbossi-penicilline* (ticarcillina) nei confronti di *Enterobacter* e *Proteus*.

Per definire la sensibilità ad un determinato antibiotico di un ceppo batterico isolato da un campione biologico, al fine di attuare una terapia mirata e non empirica dell'infezione, vengono utilizzati tests in vitro. Mediante tali metodiche, le più comuni delle quali sono il metodo di diffusione in agar (Kirby-Bauer ed E-test), la (micro)diluizione in brodo, ed i sistemi automatizzati di lettura densitometrica della coltura batterica, è possibile saggiare la sensibilità in vitro e, con alcune di esse, definire la concentrazione minima inibente la crescita (MIC) e la concentrazione minima battericida (MBC); nella gran parte dei casi, la MBC è circa 2-8 volte superiore alla MIC. I risultati di tali tests possono poi essere correlati alle concentrazioni raggiunte dall'antibiotico nei diversi compartimenti corporei sedi dell'infezione (fattori farmacocinetici, vedi poi), per definire la scelta più corretta dell'antibiotico da utilizzare.

Si è già accennato prima alla classificazione dei farmaci antibatterici in batteriostatici e battericidi; gli antibiotici per i quali le concentrazioni plasmatiche superano la MBC di patogeni comuni sono considerati battericidi, mentre i farmaci le cui concentrazioni sieriche sono intermedie tra la MIC e la MBC sono batteriostatici.

Tuttavia, tale distinzione ha spesso un valore puramente descrittivo, dal momento che, in individui immunocompetenti, l'arresto replicativo causato da un farmaco batteriostatico è sufficiente ad eradicare l'infezione attraverso i meccanismi immunologici innati ed acquisiti. Inoltre, alcuni farmaci si comportano da batteriostatici nei confronti di alcuni ceppi batterici, e da battericidi nei confronti di altri; ad esempio, le penicilline sono battericide nei confronti degli streptococchi, ma sono batteriostatiche rispetto agli enterococchi. I farmaci battericidi possono essere distinti in due gruppi: quelli per i quali l'uccisione è fondamentalmente concentrazione-dipendente (es. aminoglicosidi e chinoloni) e farmaci che uccidono in maniera tempo-dipendente ( $\beta$ -lattamine, vancomicina, glicopeptidi). L'attività concentrazione dipendente implica una maggiore attività battericida con concentrazioni superiori di antibiotico; ciò sembra in larga misura dipendere dall'effetto post-antibiotico (PAE), ovvero dal fatto che, dopo esposizione a concentrazioni superiori alla MIC, si osserva che la crescita batterica rimane inibita per un tempo successivo alla rimozione dell'antibiotico dal mezzo. La durata di quest'inibizione dipende dalla concentrazione dell'antibiotico stesso, ed è particolarmente evidente per gli antibiotici che agiscono in maniera concentrazione-dipendente (aminoglicosidi e fluorochinoloni), laddove è significativamente meno evidente per i farmaci tempo-dipendenti come le  $\beta$ -lattamine.

Dal punto di vista terapeutico, il PAE ha una notevole rilevanza clinica per porre su basi razionali l'impiego di alcuni farmaci con modalità di somministrazione intermittenti; infatti, è frequente rilevare che, durante una terapia antibiotica efficace, negli intervalli tra le somministrazioni le concentrazioni plasmatiche del farmaco si riducono al di sotto della MIC. Sebbene sia sempre desiderabile, in linea di principio, mantenere le concentrazioni di farmaco sempre al di sopra della MIC, l'esistenza del PAE consente di evitare somministrazioni troppo frequenti, particolarmente nel caso di farmaci con indice terapeutico relativamente più ristretto quali gli aminoglicosidi (tossicità renale ed ototossicità) ed i fluorochinoloni (diarrea, disturbi del SNC, allungamenti del QT, alterazioni delle cartilagini delle epifisi e delle articolazioni).

## **ASSOCIAZIONI ANTIBIOTICHE**

Nonostante il fatto che, come descritto, il meccanismo d'azione di un antibiotico non risulti predittivo del suo spettro d'azione, la conoscenza dei principali meccanismi d'azione e delle conseguenze batteriostatiche o battericide dei farmaci antibatterici è di estrema importanza nel programmare l'eventuale associazione tra farmaci antibatterici, nelle particolari condizioni in cui questa si rendesse necessaria. La terapia empirica o ragionata di un'infezione a causa ignota rappresenta la più comune indicazione al trattamento con associazione di antibiotici, particolarmente in caso di malattie gravi in cui sia necessaria una copertura ad ampio spettro; in tali casi, è importante osservare come è ben nota l'azione antagonista di farmaci a prevalente attività batteriostatica (tetracicline, cloramfenicolo, macrolidi) nei confronti di farmaci battericidi ( $\beta$ -lattamine, aminoglicosidi, vancomicina), dovuta al fatto che l'arresto replicativo indotto dal farmaco

batteriostatico riduce quei processi biochimici che rappresentano il bersaglio dell'azione dei farmaci battericidi; la maggiore mortalità osservata nei pazienti affetti da meningite batterica in seguito all'associazione di penicillina e tetraciclina rispetto alla penicillina da sola sembra essere un esempio significativo di antagonismo clinicamente rilevante. E' utile invece associare farmaci battericidi tra loro, particolarmente se essi hanno attività su due meccanismi diversi (ad esempio sulla parete cellulare e sulla sintesi proteica); infatti, una delle associazioni più favorevole dal punto di vista degli esiti è quella di  $\beta$ -lattamine ed aminoglicosidi, anche perché il blocco della sintesi della parete cellulare sembra aumentare la penetrazione intracellulare degli aminoglicosidi. Tale associazione è di documentata attività, rispetto ai due farmaci somministrati da soli, nei confronti dell'endocardite streptococcica sostenuta da ceppi di *Streptococcus viridans* (secondo la recente tassonomia oggi *S. mitior* e *S. sanguinis*) o nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*. Un'ulteriore azione sinergica, già menzionata in precedenza, si realizza in seguito all'associazione di farmaci che inibiscono sequenzialmente tappe essenziali del metabolismo batterico (ad es. sulfonamici e trimetoprim). Infine, va ricordato il sinergismo prodotto dall'associazione di un farmaco sensibile all'inattivazione enzimatica con un farmaco sprovvisto di attività antibatterica ma in grado di inibire l'attività enzimatica stessa, come nel caso dell'uso degli inibitori delle  $\beta$ -lattamasi in associazione a  $\beta$ -lattamine inattivate da tali enzimi. Ulteriori condizioni cliniche nelle quali è ragionevole ipotizzare un trattamento antibiotico con più farmaci sono le infezioni polimicrobiche e la prevenzione dell'insorgenza di microrganismi resistenti, un problema di particolare rilevanza nella terapia antitubercolare. Va inoltre sottolineato come le associazioni antibiotiche possono determinare effetti additivi non solo sull'attività antimicrobica, ma anche sulla tossicità nell'ospite; per tale motivo, un'attenta valutazione dei potenziali effetti collaterali dei farmaci che si intende associare deve necessariamente essere fatta prima dell'inizio della terapia. Ad esempio, la vancomicina, frequentemente indicata nei protocolli di profilassi antibiotica in interventi di chirurgia artroplastica dell'anca e del ginocchio in pazienti allergici ai farmaci  $\beta$ -lattamici, presenta una tossicità renale minima se somministrata da sola, laddove essa sembra potenziare notevolmente la nefrotossicità degli aminoglicosidi.

#### **Principi generali della terapia antibiotica :**

- porre un'accurata diagnosi clinica ;
- eseguire, quando è possibile, un antibiogramma ;
- se non è stato eseguito un antibiogramma, usare l'antibiotico che teoricamente è più efficace in quel tipo di infezioni tenendo conto ove disponibili, dei tassi di resistenza locale dei vari microrganismi;
- usare l'antibiotico a dosaggio pieno per lo meno per cinque giorni prima di considerarlo inefficace;
- regolare la somministrazione in maniera da mantenere tassi ematici terapeutici costanti ;
- accertarsi di eventuali precedenti episodi allergici;
- ricorrere alla somministrazione solo quando c'è una specifica indicazione;
- prolungare la terapia oltre la scomparsa delle manifestazioni cliniche;

- evitare di associare un antibiotico batteriostatico ed uno battericida, poiché il primo potrebbe impedire l'azione del secondo;
- l'associazione dei vitaminici è indicata negli anziani, nei bambini e nei pazienti in cui vi sia concomitanza di uno stato di malnutrizione.

**Associazioni antibiotiche.** L'uso di due o talora più antibiotici in associazione consente in linea di massima:

- Ampliamento dello spettro antibatterico : antibiotico A + antibiotico B = spettro antibatterico maggiore di A e B usati singolarmente. Esempi : Cefalosporine + Aminoglicosidi ; Betalattamine + Macrolidi ;
- Sinergismo di potenziamento : antibiotico A + antibiotico B = attività antibatterica maggiore di A e B impiegati singolarmente. Esempi :  
 $1/6$  Trimetoprim +  $5/6$  Sulfametossazolo = Cotrimossazolo ;  
 Betalattamine + Aminoglicosidi ; Tetraciclina + Streptomicina ;
- Limitazione del rischio di insorgenza di ceppi batterici resistenti: la selezione di mutanti batterici resistenti è un evento estremamente frequente per alcuni antibiotici. La Rifampicina, ad esempio, non deve mai essere impiegata da sola perché si avrebbe la rapidissima emergenza di stipti ad essa resistenti sia che si tratti di stafilococco, che di altri patogeni come le legionelle . Lo stesso dicasi per la terapia antitubercolare che costituisce un esempio paradigmatico di necessità di una terapia multipla di associazione fra tre o più antimicobatterici.

### **TERAPIA MIRATA**

L'isolamento del germe responsabile dell'infezione e l'esecuzione dell'antibiogramma rappresentano evidentemente le condizioni ideali per l'impostazione di una terapia antibiotica mirata. Tuttavia, i risultati batteriologici e i dati relativi all'antibiogramma non vanno applicati acriticamente, ma valutati con attenzione alla luce di alcuni semplici parametri, non ultime le caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico.

a) Sensibilità in vitro non significa automaticamente sensibilità in vivo.

Un antibiotico che risulti attivo all'antibiogramma può non raggiungere concentrazioni sufficienti a livello del focolaio d'infezione con conseguente fallimento della terapia. Occorre, quindi, sapere se l'antibiotico possiede la qualità di concentrarsi nella sede dell'infezione, altrimenti esso va sostituito con altro farmaco, sebbene risulti meno attivo sulla base dei dati di laboratorio.

b) Insensibilità o scarsa sensibilità in vitro non significano sempre insensibilità o scarsa sensibilità in vivo.

Ad esempio, il germe responsabile di un'infezione urinaria può risultare insensibile a un antibiotico col metodo di Kirby-Bauer (dischi impregnati in genere con 10-30 microgrammi del farmaco da saggiare). Se, tuttavia il medesimo antibiotico viene eliminato in grande quantità con l'urina, può raggiungere in essa concentrazioni di 1.000-2.000 microgrammi e rivelarsi attivo nella pratica. Le stesse considerazioni valgono per le infezioni delle

vie biliari. E' inutile impiegare un farmaco che risulti più attivo di altri all'antibiogramma se, poi, non si concentra adeguatamente nella bile.

c) Il germe risulta sensibile in vitro a un determinato antibiotico, ma le concentrazioni ematiche sono insufficienti per quantità e/o durata nel tempo.

Pertanto, un antibiotico adattissimo per la terapia di un'infezione urinaria, essendo eliminato elettivamente con le urine, può dimostrarsi inefficace in una patologia infettiva respiratoria per l'emivita breve e, dunque, la scarsa penetrazione del farmaco nel tessuto polmonare.

### **TERAPIA EMPIRICA O RAGIONATA**

L'isolamento del germe e l'esecuzione di un antibiogramma possono essere impediti per difficoltà operative di vario genere, come accade frequentemente, ad esempio, nelle infezioni respiratorie, biliari, ecc., quando non si riesce a ottenere un campione attendibile da esaminare per il laboratorio. Nella fattispecie la terapia sarà empirica o ragionata, perché fondata sulla conoscenza di dati epidemiologici. Un esempio emblematico è costituito dalla terapia della tonsillite, che, come è noto, riconosce quale eziologia nel 60% dei casi un virus e nel restante 40% lo Streptococco beta-emolitico di gruppo A, sensibilissimo alla Penicillina e, in grado minore, ai Macrolidi. Pertanto, se si decide di curare la tonsillite, non vi è di norma necessità di indagini batteriologiche e di antibiogramma, poiché il dato epidemiologico impone una terapia penicillinica o con un Macrolide. L'epidemiologia è di aiuto anche per le infezioni di altri distretti, sebbene in misura meno precisa. Per esempio, le infezioni delle basse vie aeree sono assai spesso sostenute dallo Streptococco pneumoniae ; nei soggetti anziani, però, sono in causa più frequentemente germi gram negativi. Mentre, per quanto attiene, le alte vie aeree (otiti, sinusiti), oltre a batteri gram positivi (pneumococco), possono intervenire microrganismi gram negativi (emofilo), nonché anaerobi. In tutte queste situazioni, è ragionevole l'uso di un antibiotico ad ampio spettro, che copra il maggior numero di possibilità eziologiche. La scelta dell'antibiotico ovviamente, oltre che da nozioni di epidemiologia, può essere dettata da tanti fattori: età del paziente, caratteristiche farmacocinetiche e tossicità della molecola, insufficienza renale, insufficienza epatica, ipersensibilità individuale, gravidanza, allattamento, costo complessivo della terapia.

## INFEZIONI AD EZIOLOGIA SPECIFICA (in parentesi le dosi consigliate per uso pediatrico)

### INFEZIONI DELL'APPARATO RESPIRATORIO

#### **Faringo-tonsillite streptococcica (NEJM 344:205, 2001. CID 49:1467, 2009)**

Le faringo-tonsilliti riconoscono una eziologia virale nel 60% dei casi e nel restante 40% legata allo Streptococco beta-emolitico di gruppo A. (*S.pyogenes*) La terapia costituisce anche la profilassi nei confronti della malattia reumatica. Essa, pertanto, deve essere protratta per almeno 7 giorni.

#### **ANTIBIOTICO**

#### **DOSI**

Amoxicillina

1 g ogni 8 ore per os  
(25-30 mg/Kg ogni 8-12 ore per os)

oppure

Amoxicillina - Acido Clavulanico

1 g ogni 8-12 ore per os  
(25 mg/Kg ogni 12 ore per os)

oppure

Cefixima

400 mg die in unica somministrazione per os 200 mg o b.i.d.  
(8 mg/Kg die in unica somministrazione per os o 4mg/kg b.i.d.)

oppure in caso di allergia alle Betalattamine

Claritromicina

500 mg ogni 12 ore per os  
(7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os)

Nelle forme gravi, complicate da ascesso peri-tonsillare

Penicillina G

24 milioni die ev in 4 -6 dosi  
(50000 UI/kg/die)

+

Metronidazolo

500 mg x 4/die  
(7,5 mg/Kg ogni 6 ore)

oppure

Ceftriaxone

2 g die in unica dose i.m. o ev  
(50 mg/Kg die )

oppure

Piperaxillina/tazobactam

3,375- 4,5 g i.m. o ev ogni 8 ore,  
(100 mg/Kg die ogni 6-8 ore)

#### **Otite esterna (PIDJ 22: 299,2003)**

L'eziologia è frequentemente sostenuta da da *Stafilococcus aureus* o *Stafilococcus epidermidis* ma sono altresì frequentemente isolati batteri gram negativi quali *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* o, più raramente, miceti.

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSE</b>
<b>Terapia topica</b>	<b>polimixina B + neomicina + idrocortisone più volte/die</b>
oppure Ceftriaxone	1 g die i.m.
oppure Amoxicillina - Acido Clavulanico	1 g ogni 8-12ore per os (25 mg/Kg ogni 8-12 ore per os)
oppure in caso di allergia alle Betalattamine Claritromicina (o altri macrolidi quali Eritromicina, Azitromicina)	250-500 mg ogni 12 ore per os (7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os)
oppure Cotrimossazolo	160/800 mg ogni 12 ore per os 6/30 mg/Kg ogni 12 ore per os.
In caso di infezione micotica Terapia topica	Bifonazolo o Miconazolo o altri gocce auricolari
oppure Fluconazolo	100 mg /die per 7gg

**Otite media e mastoidite (NEJM 347: 1169, 2002)**

Eziologia : *Streptococcus pneumoniae* 30-35%, emofilo 20-25%, *Moraxella catarrhalis* 10-15% ; in percentuali nettamente inferiori Stafilococco e Streptococco di gruppo A ; esistono in misura variabile forme sostenute anche da virus.

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSE</b>
Amoxicillina	1 g ogni 8 ore per os (25-30 mg/Kg ogni 8-12 ore per os)
oppure	
Amoxicillina - Acido Clavulanico	1 g ogni 8-12 ore per os (25 mg/Kg ogni 12-8 ore per os)
oppure Cefuroxima acetile	250-500 mg ogni 12 ore per os (15 mg/Kg ogni 12 ore per os)
oppure Claritromicina (o altri macrolidi quali Eritromicina, Azitromicina)	500 mg ogni 12 ore per os (7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os)

**Sinusiti (JAMA 301: 1798, 2009. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 16:226, 2008).**

Eziologia forme acute : streptococco, emofilo ; in misura minore stafilococco, moraxella. Eziologia forme croniche : Anaerobi nel 90% dei casi. La terapia va protratta per 4-6 settimane.

**ANTIBIOTICO**

**DOSE**

**Non precedente uso di antibiotici nei 3 mesi precedenti**

Amoxicillina	1g ogni 8 ore per os (25-30 mg/Kg ogni 8-12ore per os)
oppure	
Cefpodoxima proxetile	200 mg ogni 12 ore per os (4-5 mg/kg ogni 12 ore)
oppure	
Claritromicina (o altro macrolide)	500 mg ogni 12 ore per os (oppure 1 g a RM/ die) (7,5 mg/kg ogni 12 ore)

**Recente uso di antibiotici**

Amoxicillina - Acido Clavulanico	1 g ogni 8 ore per os (25 mg/Kg ogni 8-12 ore per os)
oppure	
Moxifloxacina	400 mg/die per os
oppure	
Levofloxacina	500 mg/die per os
oppure	
Clindamicina	600 mg ogni 6 ore per os; 600-900 mg ogni 6-8 ore i.m. o e.v. (7,5 mg/Kg ogni 6 ore per os o e.v.)
oppure nelle forme più gravi	
Piperaxillina/tazobactam	3,375- 4,5 g i.m. o e.v.ogni 8 ore, (100 mg/Kg die ogni 6-8 ore)

**Laringiti, Tracheiti e bronchiti acute**

Eziologia : virale nel 90% dei casi ; una modesta percentuale di casi è sostenuta da micoplasmi, bordetelle e clamidie ; nei bambini al di sotto dei 2 anni può essere implicato l'emofilo ; nei soggetti anziani (> 65 aa.), nei diabetici, nei pazienti dimessi da poco dagli ospedali o provenienti da soggiorni in piccole comunità chiuse e negli immunodepressi è assai probabile quella batterica.

**ANTIBIOTICO**

**DOSE**

Claritromicina (o altri macrolidi)	500 mg ogni 12 ore per os (7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os)
oppure (Nel bambino)	
Amoxicillina - Acido Clavulanico	1 g ogni 8-12 ore per os

Oppure (Nel bambino) (25 mg/Kg ogni 8-12 ore per os)

Cefixima 400 mg die in unica somministrazione per os 200 mg o b.i.d.  
(8 mg/Kg die in unica somministrazione per os o 4mg/kg  
b.i.d.)

oppure

Ciprofloxacina (molto efficace anche la Levofloxacina) 500-750 mg ogni 12 ore per os

oppure nelle forme più gravi

Cefotaxima 1 g ogni 12 ore i.m. o e.v.  
(25 mg/Kg ogni 12 ore i.m. o e.v.)

### **Bronchite cronica riacutizzata (NEJM 359: 2355, 2008)**

Eziologia : emofilo, Branhamella, Klebsiella ; più raramente pneumococco, stafilococchi, Virus, C.pneumoniae

#### **ANTIBIOTICO**

#### **DOSE**

Levofloxacina 500 mg die per os o i.m. o e.v.

oppure

Moxifloxacina 400 mg/die per os

oppure

Amoxicillina/Acido Clavulanico 1 g ogni 8 ore per os  
(25 mg/Kg ogni 12-8 ore per os)

### **Broncopolmoniti e polmoniti (IDSA/ATS guidelines CID 44 S27-72, 2007)**

La polmonite acquisita in comunità o di origine extraospedaliera (CAP) viene definita come una polmonite che si manifesta in un paziente non ospedalizzato oppure ricoverato da meno di 48-72 ore o residente in una casa di riposo o simili (HCAP) da meno di 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Sia per i pazienti trattati a domicilio sia per i pazienti ricoverati l'agente eziologico più frequente è lo *Streptococcus pneumoniae* (o pneumococco) che è anche il patogeno più rilevante da un punto di vista clinico. Altri agenti eziologici responsabili della CAP sono: l'*Haemophilus influenzae*, lo *Staphylococcus aureus*, la *Moraxella catarralis* ed altri Gram negativi quali la *Klebsiella sp*, l'*Enterobacter sp*, l'*Escherichia coli*, la *Pseudomonas aeruginosa*. Fra gli agenti eziologici atipici i microrganismi a localizzazione intracellulare, clinicamente rilevanti, sono il *Mycoplasma pneumoniae*, la *Legionella pneumophila* e la *Chlamydia sp*. Tali dati derivano dalle casistiche disponibili sull'eziologia della CAP (che tuttavia presenta una percentuale complessiva di positività alle indagini microbiologiche non superiore al 50% dei pazienti studiati).

La gran parte delle linee-guida disponibili mettono in evidenza differenze nella prognosi e, conseguentemente, nelle strategie di gestione domiciliare o ospedaliera della CAP, in base alle caratteristiche clinico-anamnestiche ed alla gravità della patologia (valutata mediante punteggi assegnati; PORT1 I-V).

Per tale motivo, anche l'approccio al trattamento anti-infettivo viene distinto tra:

#### **1. PRIMO TRATTAMENTO EMPIRICO DI CAP NON GRAVE IN PAZIENTI SENZA PATOLOGIE CONCOMITANTI O FATTORI DI RISCHIO (PORT I-II)**

DIREZIONE GENERALE V

Servizio Programmazione e Assistenza Farmaceutica

**ANTIBIOTICO**

Azitromicina

**DOSE**500 mg ogni 24 ore  
(10 mg/Kg/die)

oppure

Claritromicina

500 mg ogni 12 ore oppure 1 g RM/die  
(7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os)

oppure

Doxiciclina

100 mg ogni 12 ore

oppure se recente uso di antibiotici

Amoxicillina - Acido Clavulanico,

+

Azitromicina

1 gr ogni 8 ore

500 mg ogni 24 ore  
(10 mg/Kg/die)

oppure

Claritromicina

500 mg ogni 12 ore  
(7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os)

(l'associazione può avvenire immediatamente o dopo 48/72 ore, in funzione del decorso clinico)

Oppure, in caso di allergia alle beta-lattamine o di bassa compliance

Fluorochinolone attivo su streptococco per os

Levofloxacina

500 mg per os ogni 24 ore

Moxifloxacina

400 mg per os ogni 24 ore

**2. PRIMO TRATTAMENTO EMPIRICO DI CAP NON GRAVE IN PAZIENTI CON PATOLOGIE CONCOMITANTI O FATTORI DI RISCHIO (PORT III)****ANTIBIOTICO**

Cefalosporine di II generazione im/ev

Cefamandolo

1 gr IM/EV ogni 8 ore

Cefonicid

1 gr IM/EV ogni 8 ore

Cefuroxim

1 g IM/EV ogni 8 ore  
(50 mg/Kg ogni 8 ore)

+

Azitromicina

500 mg ogni 24 ore  
(10 mg/Kg/die)

oppure

Claritromicina

500 mg ogni 12 ore  
(7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os)

Oppure

Cefalosporine di III generazione im/ev (In pazienti con sospetta infezione da Gram neg)

Cefotaxime

1g IM ogni 8 ore; 1-2 g EV ogni 8 ore  
(50 mg/Kg ogni 8 ore)

Ceftriaxone

1-2 g IM/EV ogni 24 ore  
(50 mg/Kg ogni 24 ore)**DIREZIONE GENERALE V****Servizio Programmazione e Assistenza Farmaceutica**

Ceftazidime	1g IM/EV ogni 8 ore (50 mg/Kg ogni 8 ore)
+	
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore (10 mg/Kg/die)
oppure	
Claritromicina	500 mg ogni 12 ore (7,5 mg/Kg ogni 12 ore per os)

Oppure (in pazienti con declino cognitivo o sospetto polmonite ab ingestis)

Amoxicillina - Acido Clavulanico per ev	1,2 g ogni 8 ore ev (somministrazione lenta)
Piperaxillina/tazobactam per ev	3,375- 4,5 g EV ogni 8 ore, (100 mg/Kg die ogni 6-8 ore)

Oppure

Fluorochinolone	
Levofloxacin	500 mg per os ogni 24 ore
Moxifloxacin	400 mg per os ogni 24 ore

### 3. ALGORITMO DECISIONALE PER IL PRIMO TRATTAMENTO EMPIRICO DI CAP GRAVE IN PAZIENTI NON SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO CONTINUO (PORT IV-V)

ANTIBIOTICO	DOSE
Cefalosporine di III generazione EV	
Ceftriaxone	1-2 g EV ogni 24 ore (50 mg/Kg ogni 24 ore)
Cefotaxime	1-2 g EV ogni 8 ore (50 mg/Kg ogni 8 ore)
+	
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore (10 mg/Kg/die)
Oppure	
Ertapenem	1 g EV ogni 24 h
+	
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore
o (in alternativa all'azitromicina)	
Levofloxacin	750 mg EV ogni 24 ore

### 4. ALGORITMO DECISIONALE PER IL PRIMO TRATTAMENTO EMPIRICO DI CAP GRAVE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A MONITORAGGIO CONTINUO (PORT V)

ANTIBIOTICO	DOSE
Cefalosporine di III-IV generazione EV es.	
Ceftriaxone	1-2 g EV ogni 24 ore (50 mg/Kg ogni 24 ore)

Cefepime	1 g ogni 8 ore (50 mg/Kg ogni 8 ore)
+	
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore (10 mg/Kg/die)
Oppure	
Ertapenem	1 g EV ogni 24 h
+	
Azitromicina	500 mg ogni 24 ore

Possibile sostituire il Macrolide con un fluorochinolone respiratorio

In caso di rischio da infezione da *P. aeruginosa*:  
Betalattamico attivo su *P. aeruginosa* per ev

Ceftazidime	1-2 g EV ogni 8 ore (50 mg/Kg ogni 8 ore)
Imipenem/cilastatina	500/500 mg EV ogni 6 ore (15-25 mg/kg ogni 6 ore)
Meropenem	1 g EV ogni 8 ore (20-35 mg/kg ogni 8 ore)
Piperaxillina/tazobactam	4,5 g EV ogni 8 ore (100 mg/Kg die ogni 6-8 ore)
+	
Aminoglicosidi per ev	
Amikacina	15 mg/kg/die EV in 1-2 somministrazioni giornaliere
Gentamicina	4-7,5 mg/kg/die EV in 1 o 3 somministrazioni giornaliere.
Tobramicina	4-7,5 mg/kg/die EV in 1 o 3 somministrazioni giornaliere.
+/-	
Fluorochinolone per ev	
Levofloxacin	750 mg per EV ogni 24 ore
Ciprofloxacina	400 mg per EV ogni 12 ore
Moxifloxacina	400 mg ogni 24 ore

In caso di sospetta infezione da MRSA:

Fluorochinolone per ev	
Levofloxacin	750 mg per EV ogni 24 ore
Ciprofloxacina	400 mg per EV ogni 12 ore
Moxifloxacina	400 mg ogni 24 ore
+	
Vancomicina	500 mg ev ogni 6 ore
Oppure	
Linezolid	600 mg ogni 12 ore

**Tubercolosi (MMWR 52 (RR-11):1, 2003. MMWR 56: 250, 2007. Med Lett 7: 75, 2009.)**

**ANTIBIOTICO**

**DOSE**

**Nei casi di primo accertamento**

Isoniazide (INH)*	300 mg die in unica dose per os (5 mg/Kg die in unica dose per os) (PER SEI MESI)
+	
Rifampicina (RIF)	600 mg die in unica dose per os o e.v. (10 mg/Kg die in unica dose per os o e.v.) (PER SEI MESI)
+	
Pirazinamide (PZA)°	<50Kg 500 mg ogni 8 ore per os; >50Kg 500 mg ogni 6 ore per os (15-30 mg/Kg die in 3-4 somministrazioni per os) (PER DUE MESI)
+	
<b>Etambutolo (ETB)</b>	<b>400-500 mg ogni 8 ore per os</b> <b>(20-25 mg/Kg die 2-3 dosi) (PER DUE MESI)</b>

Nella meningite tubercolare o nella tubercolosi disseminata la terapia con INH e RMP durerà almeno 8 mesi, anziché 6 mesi.

Quando possibile, soprattutto in caso di recidiva o di mancata risposta, effettuare un antibiogramma per saggiare eventuali resistenze ai farmaci di prima linea.

**Farmaci di seconda linea o in caso di infezioni da micobatteri non tubercolari**

Streptomicina (SM)	15 mg/Kg die (max 1 g) in unica somministrazione i.m.
Kanamicina	15 mg/Kg die in unica somministrazione i.m.
Ciprofloxacina	500-750 mg ogni 12 ore
Levofloxacina	500-750 mg ogni 24 ore
Moxifloxacina	400 mg ogni 24 ore
Claritromicina	500 mg ogni 12 ore
Azitromicina	500-600 mg ogni 24 ore
Rifabutina	300 mg ogni 24 ore
Linezolid	600 mg ogni 12 ore
Acido Paraminosalicidico	200 mg/kg/die suddiviso in due dosi

**OSSERVAZIONI**

\* Associare Piridossina 300 mg/die per prevenzione disturbi del SNC e SNP.

° Associare Allopurinolo 300 mg/die per prevenzione iperuricemia.

**Pertosse****ANTIBIOTICO****DOSE**

Eritromicina (o altri Macrolidi) 40-50 mg/Kg/die in 4 dosi per os per 14 gg.

oppure (ll scelta)

Cotrimossazolo 30 mg/Kg ogni 12 ore per os per 14 gg.

## INFEZIONI NEUROLOGICHE

### ***Meningiti batteriche***

*Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* sono i microrganismi più frequentemente responsabili delle meningiti batteriche. Nei neonati la meningite è più spesso causata dallo streptococco di gruppo B o da altri streptococchi. Anche la *Listeria monocytogenes* può essere causa di meningite nei neonati, negli anziani e negli immunodepressi.

### **TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA E MIRATA (IDSA Guidelines CID 39:1267, 2004. NEJM 354: 44, 2006. IDSA Guidelines CID 47:303, 2008.)**

La terapia antibiotica della meningite batterica deve essere condotta con farmaci battericidi, che raggiungono elevate concentrazioni nel liquor e deve essere somministrata al più presto possibile.

La terapia empirica deve coprire i patogeni più frequentemente in causa, quali lo *Streptococcus pneumoniae*, la *Neisseria meningitidis* e l'*Haemophilus influenzae* e, nei soggetti di età superiore ai 50 anni o con deficit immunitari, la *Listeria monocytogenes*. La colorazione di Gram su liquor va effettuata in tutti i pazienti con sospetta meningite batterica.

(Dunbar SA, et al. *Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. J Clin Microbiol* 1998;36:1617-1620)

Gli elementi di orientamento eziologico per lo pneumococco sono costituiti da precedente trauma cranico, interventi neurochirurgici alla base cranica, esordio violento e presenza di segni neurologici focali, di otite, di sinusite e di pneumopatie associate, di asplenia o di infezione da HIV;

per *Neisseria meningitidis* da dati epidemiologici e dalla presenza di porpora;

per *Haemophilus influenzae* da una età inferiore a 5 anni in assenza di vaccinazione.

I principali segni di gravità sono costituiti da porpora fulminante, coma profondo (GCS <8) ed insufficienza respiratoria.

Per quanto concerne lo pneumococco, un rilevante problema è costituito dall'emergenza in tutto il mondo, con ampie variazioni fra le varie aree e tra ospedali all'interno di una stessa area, di ceppi con resistenza a penicillina e a cefalosporine, che non possono così raggiungere nel liquor concentrazioni battericide adeguate. I farmaci di scelta nel trattamento iniziale delle meningiti da pneumococco sono costituiti da ceftriaxone e cefotaxime. Il ceftriaxone raggiunge nel liquor concentrazioni variabili da 0.5 a 30 mcg/ml. Nelle aree con alta incidenza di ceppi di *S. pneumoniae* con MIC > 0.5-1 mcg/ml a ceftriaxone o cefotaxime va associata vancomicina alla posologia minima di 40 mg/Kg, per il rischio che le cefalosporine non raggiungano concentrazioni battericide adeguate.

La terapia empirica va proseguita sino alla disponibilità dell'isolamento liquorale e dei test di sensibilità e quindi eventualmente sostituita con una terapia mirata, possibilmente a spettro ristretto. La durata del trattamento dipende dal patogeno in causa.

### **TERAPIA DI SOSTEGNO**

Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che la somministrazione di corticosteroidi riduce la reazione infiammatoria meningea, la produzione di liquor e l'edema cerebrale, inibendo la sintesi di TNFalfa, IL1a e prostaglandine. La somministrazione di desametasone immediatamente prima o al momento della somministrazione della prima dose di antibiotico si è dimostrata in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza sia di complicanze che della mortalità. Il protocollo prevede il trattamento con desametasone in tutti i pazienti con meningite sospetta o accertata da pneumococco, alla posologia di 10 mg ogni 6 ore per 4 giorni iniziando il trattamento 15-20 minuti prima o al momento dell'inizio della terapia antibiotica. Riposo assoluto in ambiente tranquillo. Terapia antiedemigena da protrarre fino a scomparsa dei segni di ipertensione endocranica e di interessamento meningeo (cefalea, rigidità nucale, vomito, sonnolenza, stato confusionale, perdita di coscienza):

**DIREZIONE GENERALE V**

**Servizio Programmazione e Assistenza Farmaceutica**

Desametasone 0,15 mg/Kg x 4/die per 2-4 giorni

Mannitolo 100 cc ogni 6-8 ore e.v.

Terapia anticonvulsivante da effettuarsi per alcuni giorni nei casi in cui si siano manifestate crisi epilettiche:

Diazepam 10 mg 1 fiala ogni 8-12 ore e.v. o i.m.

Fenobarbital 100 mg 1 fiala ogni 12-24 ore e.v. o i.m.

Terapia da praticare nel sospetto di una eziologia virale del processo meningoencefalitico:

Aciclovir 10 mg/kg ogni 8 ore e.v.

In presenza di turbe respiratorie e di ipossiemia è necessaria una assistenza di tipo intensivo.

### **TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA, IN ATTESA DEGLI ESAMI CULTURALI ED IN ASSENZA DI GERMI ALL'ESAME MICROSCOPICO DIRETTO**

- In soggetti di età compresa tra 18-50 anni effettuare terapia con ceftriaxone 2 gr e.v. ogni 12 ore o cefotaxime 2 gr e.v. ogni 6 ore.
- Se il paziente proviene da aree ad alta incidenza di pneumococco resistente va aggiunto a ceftriaxone o cefotaxime, Vancomicina 500-750 mg e.v. ogni 6 ore (+ eventualmente rifampicina 600 mg e.v. ogni 12 ore)
- In pazienti di età superiore a 50 anni senza tipico rash da infezione meningococcica va associato a ceftriaxone o a cefotaxime, Ampicillina 2g e.v. ogni 4 ore per rischio di infezione da *Listeria monocytogenes* oppure si può utilizzare il meropenem 2 g ev ogni 8 ore .
- Se presente allergia ai betalattamici somministrare cloramfenicolo 12,5 mg/Kg e.v. ogni 6 ore (max 4 g/die) e Vancomicina 500-750 mg e.v. ogni 6 ore per coprire eventuali ceppi PRP o resistenti a cloramfenicolo.
- Per le meningiti nei primi 2 mesi di vita, in attesa degli esiti degli esami colturali e dell'antibiogramma, si utilizzano Ampicillina (50-60 mg/Kg ogni 6 ore e.v.) più Cefotaxima (75 mg/Kg ogni 6 ore e.v.), oppure Ampicillina (50-60 mg/Kg ogni 6 ore e.v.) più Gentamicina (1,7-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.).

Nei soggetti di età superiore ai 50 anni e negli immunocompromessi va aggiunto inoltre cotrimossazolo 15/75 mg/Kg/die ev suddivisi in 4 dosi, per il rischio di infezione da *Listeria monocytogenes*.

La durata della terapia iniziale dipende dall'identificazione o meno del patogeno. Nei pazienti con rash , ma senza identificazione del patogeno, sembrano ragionevoli 7-10 giorni di trattamento negli altri casi, in assenza di studi di comparazione, 10-14 giorni .

### **TERAPIA ANTIBIOTICA DOPO L'IDENTIFICAZIONE DI MICRORGANISMI ALLA COLORAZIONE DI GRAM**

- Se vengono evidenziati diplococchi Gram negativi, continuare con ceftriaxone o sostituire con Penicillina G 4 MU e.v. ogni 4 ore o ampicillina 2g e.v. ogni 4 ore .
- Se vengono evidenziati diplococchi Gram positivi, proseguire con ceftriaxone 2 gr e.v. ogni 12 ore o cefotaxime 2 gr e.v. ogni 6 ore., con l'aggiunta di Vancomicina 500-750 mg e.v. ogni 6 ore (+ eventualmente rifampicina 600 mg e.v. ogni 12 ore ) se il paziente proviene da aree ad alta incidenza di PRP.
- Se vengono evidenziati cocco-bacilli suggestivi per *Listeria monocytogenes*, somministrare ampicillina 2g e.v. ogni 4 ore associata a Gentamicina 2-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.

### **TERAPIA ANTIBIOTICA MIRATA**

- In caso di isolamento di *Neisseria meningitidis* da LCR o dal sangue: Penicillina G 4 MU e.v. ogni 4 ore o Ampicillina 2g e.v. ogni 4 ore o ceftriaxone 2 g ogni 12 ore . In caso di allergia ai betalattamici somministrare cloramfenicolo 12,5 mg/Kg e.v. ogni 6 ore . In caso di isolati resistenti a cloramfenicolo Meropenem 2 g ogni 8 ore. Il trattamento va proseguito per 7 giorni
- In caso di isolamento di *Streptococcus pneumoniae* da LCR o dal sangue: Penicillina G 4 MU e.v. ogni 4 ore o ampicillina 2g e.v. ogni 4 ore ceftriaxone 2 gr ev ogni 12 ore o cefotaxime 2 gr ev ogni 6 ore.

Se il paziente proviene da aree ad alta incidenza di *Streptococcus pneumoniae* resistente alle  $\beta$ -lattamine aggiungere vancomicina 500-750 mg ev ogni 6 ore o rifampicina 600 mg ev ogni 12 ore

- Se gli pneumococchi si dimostrano sensibili a cefalosporine sospendere vancomicina e/o rifampicina e sostituire eventualmente le cefalosporine con Penicillina G 4 MU e.v. ogni 4 ore o ampicillina 2g e.v. ogni 4 ore .per 10-14 giorni.

*La vancomicina non deve essere utilizzata da sola se vi è il dubbio sulla sua penetrazione nel liquor, soprattutto se somministrato desametasone.*

### **TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA E TERAPIA ANTIBIOTICA MIRATA PER PATOGENI DELLA MENINGITE BATTERICA**

- Se gli pneumococchi si dimostrano resistenti sia a penicillina che a cefalosporine continuare con ceftriaxone 2 gr ev ogni 12 ore o cefotaxime 2 gr ev ogni 6 ore, più vancomicina 500-750 mg ev ogni 6 ore e rifampicina 600 mg ev ogni 12 ore. In alternativa aumentare la posologia di cefotaxime a 300 mg/Kg al di (massimo 24 gr/die)

*Ripetere la puntura lombare per valutare la risposta dopo 24-48 ore e continuare la terapia per 10-14 giorni.*

- In caso di isolamento di *Haemophilus influenzae* , somministrare ceftriaxone 2 gr e.v. ogni 12 ore o Cefotaxime 2 gr ev ogni 6 h per almeno 10 gg. In caso di allergia ai betalattamici somministrare cloramfenicolo 12,5 mg/Kg e.v. ogni 6 ore .
- In caso di isolamento di *Listeria monocytogenes*, somministrare ampicillina 2g ev ogni 4 ore associata a gentamicina 2 mg/Kg/24 ore e.v. frazionata in tre somministrazioni per 14-21 giorni In caso di ipersensibilità alla penicillina somministrare cotrimossazolo 15/75 mg/Kg/die ev suddivisi in 4 dosi.
- Per il trattamento della meningite da pseudomonas è consigliato l'impiego contemporaneo di Ceftazidima (2 g ogni 8 ore e.v. ; 10-30 mg/Kg ogni 8 ore e.v.) e Gentamicina (1,7-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.).
- Per gli enterobacilli gram-negativi potrebbe essere utilizzato Aztreonam (2 g ogni 8 ore e.v. ; 30-40 mg/Kg ogni 8 ore e.v.).

Gli schemi vanno adattati all'età della persona esposta ed alla presenza di specifiche condizioni cliniche.

### **PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CASO DI MENINGITE MENINGOCOCCICA (NEJM 355: 1466, 2006)**

- Rifampicina

Adulti (RIFADIN capsule da 300 mg o confetti da 600 mg.): 600 mg ogni 12 ore per un totale di 4 somministrazioni.

Bambini età < 1 mese (RIFADIN sciroppo): 5m/kg/die ogni 12 ore per un totale di 4 dosi

da 1mese a 14 anni ( RIFADIN sciroppo): 10 mg/kg ogni 12 ore ( max 600 mg ) per un totale di 4 dosi.

*L'assunzione deve essere fatta lontano dai pasti principali, almeno 1 ora prima o 2 o 3 ore dopo. Rifampicina non deve essere assunta nei primi 3 mesi di gravidanza. Alle donne in trattamento con anticoncezionali orali deve essere suggerito l'uso di mezzi contraccettivi di tipo non ormonale durante il trattamento in quanto l'efficacia dei farmaci anticontraccettivi può essere compromessa. La somministrazione del farmaco può causare colorazione rossastra di urine, espettorato e lacrime.*

- Ciprofloxacina 500 mg 1 cp (in dose unica)

L'assunzione va effettuata indipendentemente dai pasti, ma lontano da quella di antiacidi.

Il farmaco non va somministrato nei soggetti di età < 18 anni; va utilizzato con cautela nelle gravide o nelle donne che allattano e nei soggetti con storia di epilessia.

*Di seconda scelta per la scarsità delle evidenze disponibili in letteratura.*

- Ceftriaxone 250 mg i.m. (in dose unica) :

Nei soggetti con controindicazioni o intolleranti a chinolonici ed a rifampicina.

### **PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CASO DI MENINGITE DA *H. influenzae***

- Rifampicina

- Adulti e bambini età > 1 mese: 20 mg/kg/die (fino ad un massimo di 600 mg/die) in unica somministrazione per 4 giorni;
- Bambini età < 1 mese: 10 mg/kg/die in unica somministrazione per 4 giorni

## INFEZIONI CARDIACHE

### **Endocarditi infettive**

L'Endocardite Infettiva (EI) è un'infezione microbica endovascolare delle strutture miocardiche native (per es. valvole, endocardio atriale o ventricolare) o impiantate chirurgicamente (ad esempio valvole protesiche, pacemaker o elettrodi di un ICD), e coinvolgente anche i grossi vasi intratoracici (includendo anche il dotto arterioso pervio, uno shunt artero-venoso, la coartazione dell'aorta). Quando possibile la terapia va adattata in base ai risultati microbiologici.

I microrganismi più frequentemente responsabili di endocardite infettiva sono:

GERME	VALVOLA NATIVA	PROTESI < 2 MESI	PROTESI > 2 MESI
streptococco viridans o altri	60	10	30
stafilococco aureo	25	20	15
enterococco	10	5	10
stafilococco coagulasi negativo	< 1	30	20
Gram-negativi	5	15	10
<i>Candida sp</i>	< 1	10	5
Altri	< 1	10	10

### **ANTIBIOTICI (ESC guidelines Eur Heart J 30: 2369, 2009)**

#### **Aminoglicosidi**

La gentamicina è l'aminoglicoside di riferimento. Il farmaco deve essere possibilmente somministrato in dosi frazionate nelle 24 ore (1 mg/Kg ogni 8 ore) e.v. non essendo ancora disponibili evidenze chiare sulla efficacia della dose unica giornaliera nel trattamento della endocardite. I livelli sierici di gentamicina vanno monitorati con regolarità durante il trattamento, per evitare la tossicità renale e quella sull'apparato uditivo. Il dosaggio va effettuato pre-dose ed i livelli devono essere mantenuti < 1 mg/L. Nei pazienti con funzionalità renale normale sono sufficienti due controlli la settimana; in quelli con insufficienza renale il dosaggio dovrebbe essere effettuato quotidianamente.

#### **Glicopeptidi**

##### **Vancomicina.**

Per i pazienti con normale funzionalità renale viene raccomandata la posologia di 30 mg/Kg/die frazionata in 2-4 dosi nelle 24 ore od in infusione continua. Il monitoraggio dei livelli è importante per evitare la nefrotossicità e deve essere fatto pre-dose, iniziando dopo 4-5 giorni dall'inizio del trattamento. Sono a rischio di tossicità concentrazioni di farmaco superiori a 15 mg/L. I controlli vanno effettuati una volta la settimana nei pazienti con funzionalità renale normale e 2-3 volte nella settimana se alla vancomicina viene associato un altro farmaco potenzialmente nefrotossico (ad es. un aminoglicoside).

##### **Teicoplanina.**

È di seconda scelta rispetto a vancomicina per le difficoltà nella effettuazione dei dosaggi dei livelli terapeutici (TDM) e per l'alto costo. Va somministrato con dose carico e ad alta posologia (10mg/Kg ogni 12 ore e.v. per 4-6 dosi, quindi 10 mg/Kg al di), così da raggiungere in tempi rapidi e mantenere livelli di TDM => 20 mg/L. Il TDM del farmaco va effettuato, almeno una volta la settimana, durante tutto il trattamento.

#### **β-lattamici**

In sostituzione di penicillina G, può essere utilizzata ampicillina alla posologia di 2-3 g ev ogni 4-6 ore. Penicillina G deve essere somministrata in 6 dosi frazionate nelle 24 ore, in quanto presenta breve emivita e attività battericida tempo-dipendente. Oppure Ceftriaxone 2 g e.v. in singola somministrazione.

### Antibiotici alternativi nei pazienti con allergia a penicillina

E' importante stabilire il tipo di allergia a penicillina, in quanto vi sono poche esperienze di trattamento con farmaci alternativi. Se presente allergia di tipo immediato (anafilassi, angio-edema, broncospasmo, orticaria) vanno utilizzati i glicopeptidi; altrimenti è possibile l'uso di ceftriaxone 100 mg/kg die.

Trattamento empirico

ENDOCARDITE	GERME	TRATTAMENTO
Acuta in valvola nativa	entero-, stafilo- e streptococco	Ampicillina/sulbactam 12g/die in 4 dosi + gentamicina 3mg/Kg/die
Allergici $\beta$ -lattamici	entero- stafilo e streptococco	Vancomicina 30 mg/kg/die + gentamicina 3mg/Kg/die + Ciprofloxacina 400 mg x2/die
Valvola protesica (Intervento < 12 mesi)	enterobacteriaceae e stafilococco	Vancomicina 30 mg/kg/die + gentamicina 3 mg/Kg/die + Rifampicina 600 mg x 2 /die
Tossicomani	enterobacteriaceae e stafilococco	Aminoglicoside + Cefalosporina di 3a gener.

Trattamento etiologico

ENDOCARDITE	GERME	TRATTAMENTO
Valvola Nativa	MSSA	Oxacillina 2 g ogni 4 ore per 4-6 settimane + Gentamicina 3 mg/Kg /die per 5 giorni
	MRSA	Vancomicina 30 mg/kg/die per 4-6 settimane + gentamicina 3 mg/Kg/die per 5 giorni
Valvola protesica	MSSA	Oxacillina 2 g ogni 4 ore per >6 settimane + Rifampicina 600 mg ogni 12 ore per >6 settimane + Gentamicina 3 mg/Kg /die per 2 settimane
	MRSA	Vancomicina 30 mg/kg/die per >6 settimane + Rifampicina 600 mg ogni 12 ore per >6 settimane + Gentamicina 3 mg/Kg /die per 2 settimane
Enterococcus spp		Ampicillina 200 mg/Kg/die in 4-6 dosi per 4-6 settimane + Gentamicina 3 mg/Kg /die per 4- 6 settimane
Oppure		Vancomicina 30 mg/kg/die per 4-6 settimane + gentamicina 3 mg/Kg/die per 4-6 settimane

### Terapia per infezioni da batteri inusuali

*P. aeruginosa* : ceftazidime, cefepime o imipenem + amikacina per 6 settimane.

Bacilli enterici gram-neg (*E coli*, *Proteus mirabilis*): ampicillina, piperacillina, piperacillina-tazobactam, ceftriaxone o cefepime + gentamicina o amikacina per 4-6 settimane.

*Streptococcus pneumoniae* : ceftriaxone 2 gr/d e.v o vancomicina (se allergia o elevati livelli di resistenza a penicillina [MIC  $\geq$  2 mcg/mL ]) per 4 settimane

difteroidi: penicillina G 18-24 MU/d in 6 dosi o vancomicina + gentamicina per 4 settimane.

*Coxiella burnetii*:: doxiciclina +ciprofloxacina oppure doxiciclina + rifampicina per 2-3anni. Considerare per intervento chirurgico.

*Bartonella spp*: ampicillina + gentamicina oppure tetraciclina o macrolide + gentamicina.

Indicato intervento chirurgico e quindi chinolonico per mesi

*Legionella spp*: rifampicina + fluorchinolonico oppure rifampicina + macrolide + intervento chirurgico

### Terapia per infezioni da miceti

I Funghi maggiormente implicati sono costituiti da *Candida albicans*, *Candida non albicans* ed *Aspergillus spp*. E' necessario richiedere consulto infettivologico e valutare per intervento cardiocirurgico precoce.. Dopo intervento chirurgico è richiesta terapia sopressiva della durata di 2-4 anni con fluconazolo nelle forme da *Candida* sensibile; con itraconazolo o voriconazolo nelle forme da *Candida* resistente a fluconazolo o da *Aspergillus spp*.

Trattamento in fase acuta:

**Amfotericina B  
desossicolato (AMF-D) +  
Flucitosina**

0.8-1.0 mg/Kg/die e.v.

25 mg/Kg x 4 /die e.v

**Caspofungina**

70mg /Kg/ die e.v.

1° giorno, quindi

50mg /Kg /die e.v

(Max 150 mg/Kg/die)

In alternativa utilizzare **amfotericine  
lipidiche** in caso di tossicità da AMF-D

**o fluconazolo** in caso di isolamento di  
*Candida spp* sensibile.

Di seconda scelta in caso di  
intolleranza o fallimento di AMF-D.

### OSSERVAZIONI

Oltre al trattamento antibiotico, è utile una **terapia antiflogistica** con salicilati. Lisina acetilsalicilato 1 g ogni 12 ore e.v. /die. Almeno 30 gg. In seguito terapia per os con analogo farmaco per mesi 3. Terapia corticosteroidica con prednisone 1 g/Kg/die per os in caso di ipotensione, tossiemia, iniziale stato di shock.

**In caso di scompenso** : dieta iposodica, digitale, diuretici, vasodilatatori.

## INFEZIONI OSTEO-ARTICOLARI

### **Artriti settiche ed osteomieliti**

#### **Eziologia :**

in età neonatale - infantile > stafilococco aureo, emofilo, streptococco

nell'adulto > stafilococco aureo, *Neisseria gonorrhoeae*

nosocomiale o postchirurgica > stafilococco aureo, *Escherichia coli*, *Proteus sp*, *Pseudomonas spp*

**La terapia va impostata su base razionale, in funzione dei risultati degli antibiogrammi.**

#### **ANTIBIOTICO**

#### **DOSI**

Vancomicina :

500 mg ogni 6 ore e.v. ( 10 mg/Kg ogni 6 ore e.v.)

Teicoplanina :

6 mg/Kg (generalmente 400 mg) ogni 12 ore e.v. per un totale di 4-6 dosi ; in seguito 6 mg/Kg die in somministrazione unica e.v. (10 mg/Kg ogni 12 ore e.v. per un totale di 4-6 dosi; in seguito 6-12 mg/Kg ogni 24 ore e.v.)

Gentamicina :

2-2,5 mg/Kg ogni 8 ore e.v.

Metronidazolo :

500 mg ogni 6 ore per os o e.v.

Clindamicina :

600 mg ogni 6 ore e.v.

Amoxicillina/clavulanato

2,2 g ogni 8 ore ev

Ceftriaxone :

2 g ogni 24 ore e.v. ; (50 mg/Kg die.)

Ciprofloxacina :

500-750 mg ogni 12 ore per os ; 400 mg ogni 12 ore e.v.

Levofloxacina :

500-750 mg ogni 24 ore per os o e.v.

Moxifloxacina

400 mg ogni 24 ore

Rifampicina :

600-900 mg /die, 10 mg/Kg ogni 24 ore os o e.v.

Linezolid

600 mg ogni 12 ore per os o ev

Daptomicina

6 mg/Kg/die per ev

Cotrimoxazolo

180/800 mg ogni 12 ore per os

Doxiciclina

100 mg ogni 12 ore per os

Minociclina

100 mg ogni 12 ore per os

#### **Durata terapia :**

artriti settiche > 1-3 settimane

osteomieliti > almeno 4-6 settimane ;

in caso di interessamento vertebrale > 6 mesi

In caso di protesi articolari infette valutare sempre la rimozione della protesi .

#### **Piede diabetico**

Le infezioni del piede rappresentano una delle più frequenti complicazioni del diabete mellito. L'infezione può essere localizzata ai soli tessuti molli oppure interessare, in percentuali che variano da un terzo a due terzi dei casi, a seconda delle diverse statistiche, anche le strutture ossee. Si tratta quasi sempre di infezioni polimicrobiche che vedono in causa *S. aureus* o *S.epidermidis* come agente eziologico più comune, seguito da *Pseudomonas aeruginosa* e da enterobacteriaceae diverse. Il ruolo dei microrganismi anaerobi è abbastanza discusso nella osteomielite diabetica, ma è certo e fondamentale nell'infezione delle parti molli nel piede diabetico.

La diagnostica microbiologica è impedita dalla difficoltà di ottenere un campione attendibile, considerando che i prelievi superficiali dalle lesioni non rivestono alcun valore e che la biopsia dei tessuti profondi non sempre permette di identificare i microrganismi anaerobi eventualmente responsabili. L'evenienza di un'infezione polimicrobica e le difficoltà diagnostiche comportano la necessità di una terapia empirica che comprenda il maggior numero di patogeni possibile. Gli antibiotici più adatti sono i Carbapenemici (Imipenem e

Meropenem), eventualmente associati a Metronidazolo o Clindamicina o, in alternativa, Piperacillina-Tazobactam, i Fluorochinoloni, i Glicopeptidi (Teicoplanina).

E' oltremodo importante, poi, una periodica e accurata toelette non solo chirurgica, ma anche con soluzioni a base di amuchina o clorossidante elettrolitico al 5-10% dell'area interessata.

**TERAPIA EMPIRICA (NEJM 351: 48, 2004)**

Ulcera senza infiammazione

**Ulcera superficiale con <2 cm infiammazione**

**Ulcera con >2 cm di infiammazione con  
Interessamento alla fascia**

Terapia topica

**Cotrimoxazolo 180/800 ogni 12 ore per os  
oppure Minociclina 100 mg ogni 12 ore OS  
+ Cefalosporina di II o III generazione oppure  
Flurochinolone per os**

**Amoxicillina/clavulanato 1 g ogni 8 ore per os  
+ Cotrimoxazolo 180/800 ogni 12 ore per os  
oppure Moxifloxacina 400 mg/die o altro fluorochinolone  
+ Linezolid 600 mg ogni 12 ore per os  
oppure Ertapenem 1 g/die  
+/- Vancomicina 2 g in 2-4 dosi  
oppure Piperacillina/tazobactam 2,25-4,5 g ogni 6-8 ore  
+/- Vancomicina 2 g in 2-4 dosi**

## INFEZIONI DEL TRATTO GASTROENTERICO

### **Enterocolite e diarrea dei viaggiatori (NEJM 350: 38. 2004. CID 44: 338, 2007)**

#### **ANTIBIOTICO**

#### **DOSI**

Ciprofloxacina

500 mg ogni 12 ore per os per 3 giorni

oppure

Cotrimossazolo

180/800 mg ogni 12 ore per os (30 mg/Kg ogni 12 ore per os)

Oppure

Rifamixina

200 mg ogni 8 ore per 3 giorni

#### **OSSERVAZIONI**

Eziologia : *Escherichia coli*, shigelle, salmonelle, *Campilobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, ecc.

La profilassi può essere attuata con Ciprofloxacina (500 mg in unica dose per os) o Cotrimossazolo 180/800 mg die in unica somministrazione per os (30 mg/Kg die in unica somministrazione per os).

#### **Terapia della diarrea**

Dieta idrica con thè, limonate, acqua oligominerale (50-100 ml/kg). Se la diarrea provoca grave disidratazione, dopo ogni scarica somministrare per os Loperamide cloridrato al dosaggio di 2-4 mg. ( 1 o 2 compresse). Se concomita il vomito con segni di disidratazione vanno infuse endovena soluzioni polissaline o Ringer lattato (10 ml/kg fino ad un massimo di 6 litri die). Se il vomito è incoercibile si somministra endovena 1 fiala di Metoclopramide cloridrato ogni 8 ore.

### **Colecistiti e colangiti (NEJM 358: 2804, 2008)**

#### **ANTIBIOTICO**

#### **DOSI**

Piperacillina - Tazobactam\*

4,5 g ogni 8 ore e.v.

oppure

Ampicillina/Sulbactam

3 g ogni 6 ore ev

oppure

Meropenem

1 g ogni 8 ore ev

oppure

Cefalosporina III generazione

Ceftriaxone 2 g/die ev oppure Cefotaxima 1 g ogni 8 ore ev  
+ Metronidazolo 500 mg ogni 6 ore

oppure

Ciprofoxacina

400 mg ogni 12 ore ev  
+ Metronidazolo 500 mg ogni 6 ore  
+/- Vancomicina 500 mg ogni 6 ore

#### **OSSERVAZIONI**

Eziologia : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Pseudomonas aeruginosa*, ecc.

\* Farmaco attivo verso *Enterococcus* e i più comuni anaerobi.

Possono anche essere impiegati i Carbapenemi (Imipenem e Meropenem) e l'Ampicillina in associazione a Gentamicina ; quest'ultima efficace verso *Enterococcus*.

Durata della terapia : 7-14 giorni.

## INFEZIONI DEL TRATTO GENITO-URINARIO E A TRASMISSIONE SESSUALE

### **Cistiti e cistopieliti**

#### **ANTIBIOTICO**

#### **DOSI**

Forme non complicate

Fosfomicina trometamolo

3 g una volta ( la sera prima di coricarsi)

oppure

Nitrofurantoina

100 mg ogni 12 ore per 5 giorni

oppure

Cotrimoxazolo

160/800 mg ogni 12 ore per 3-5 giorni

oppure

Levofloxacin

250-500 mg ogni 24 ore per os per 3 giorni

oppure

Ciprofloxacina

250-500 mg ogni 12 ore per 3 giorni

500-1000 mg RM ogni 24 ore per os per 3 giorni

o Amoxicillina/Clavulanato

1 g ogni 8 ore per os

(25 mg/Kg ogni 12 ore per os)

Cefotaxima

1 g ogni 8 ore i.m. o e.v.

(25 mg/Kg ogni 8 ore i.m. o e.v.)

o Piperacillina/Tazobactam

4,5 g ogni 8 ore i.e.v.

#### **OSSERVAZIONI**

Eziologia : *Escherichia coli* 70\_90% dei casi non complicati i , *Proteus sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiellasp*, *Citrobacter sp* , *Serratia sp*, ecc.

Amoxicillina + Acido Clavulanico = adatto in gravidanza e in caso di eziologia enterococcica.

Cefotaxima = spettro amplissimo ; beta-lattamasi resistente ; adatto in gravidanza.

Piperacillina/Tazobactam = spettro amplissimo ; beta-lattamasi resistente ; adatto in gravidanza e in caso di eziologia enterococcica.

Cotrimossazolo = attivo su numerosi ceppi resistenti gram-negativi ; adatto in caso di eziologia enterococcica.

### **Pielonefriti acute**

#### **ANTIBIOTICO**

#### **DOSI**

Forme non complicate

Ciprofloxacina

500 mg ogni 12 ore per os per 7 giorni

(400 mg ogni 12 ore e.v.)

oppure

Levofloxacin

500-750 mg ogni 24 ore per os o e.v. per 7 giorni

oppure

Aztreonam

1-2 g ogni 8-6 ore i.m. o e.v. per 7 giorni

(30 mg/Kg ogni 6 ore i.m. o e.v.)

oppure

Amoxicillina/Clavulanato

1 g ogni 8 ore per os per 10-14 giorni

(25 mg/Kg ogni 12 ore per os)

**Forme complicate**

Ciprofloxacina	400 mg ogni 12 ore e.v.per 10-14 giorni
oppure	
Levofloxacina	500-750 mg ogni 24 ore per e.v. per 10-14 giorni
oppure	
Piperacillina/Tazobactam	4,5 g ogni 8 ore i e.v. per 10-14 giorni
oppure	
Ampicillina	2 g ogni 6 ore e.v per 10-14 giorni + Gentamicina 7,5 mg/kg/die
oppure	
Meropenem (o altro carbapeneme)	1 g ogni 8 ore ev per 14 giorni

**OSSERVAZIONI**

Vanno impiegati antibiotici che raggiungano elevate concentrazioni ematiche tissutali ed urinarie.  
Cefotaxima = spettro amplissimo ; adatto in gravidanza ; beta-lattamasi resistente ; non attivo su enterococco.

Piperacillina - Tazobactam = di scelta se è in causa Enterococco.

Aztreonam = solo in caso di eziologia da gram-negativi

**Prostatite acuta e cronica (AJM 106: 327; 1999)****ANTIBIOTICO**

ANTIBIOTICO	DOSI
Ciprofloxacina	500 mg ogni 12 ore per os o 400 mg ogni 12 ore e.v.
o Levofloxacina	500-750 mg ogni 24 ore per os o e.v.
o Cotrimossazolo	160/800 mg ogni 12 ore per os
Altre alternative	
Doxiciclina	100 mg ogni 12 ore per os
o Aztreonam	1-2 g ogni 6-8 ore i.m. o e.v.
o Minociclina	all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os
Metronidazolo*	2 g per os in unica somministrazione

**OSSERVAZIONI****Prostatite acuta.**

Eziologia : *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Stafilococco aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, ecc.

Durata terapia : 2-6 settimane

**Prostatite cronica.**

Eziologia : *Escherichia coli*, *klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, enterococchi, ecc.

Altri agenti (meno comuni): \* *Trichomonas vaginalis* e *G vaginalis*

Durata terapia : 1-3 mesi

Ciprofloxacina = possibilità di terapia sequenziale.

Levofloxacina = possibilità di terapia sequenziale.

Minociclina = di scelta se è in causa *Chlamydia trachomatis*.

**Malattia infiammatoria pelvica (CID 44: 956; 2007)**

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSI</b>
Levofloxacina	500 mg ogni 24 ore per os o e.v.
<b>+</b>	
Metronidazolo	500 mg ogni 6 ore per os o e.v.
o Clindamicina	600 mg ogni 6 ore e.v.
oppure	
Ceftriaxone	1 g die i.m. o e.v.
<b>+</b>	
Minociclina	all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os
oppure	
Doxiciclina	100 mg ogni 12 ore per os
<b>+</b>	
Metronidazolo	500 mg ogni 6 ore per os

**OSSERVAZIONI**

Eziologia : *Neisseria gonorrhoeae*, streptococchi, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*.

Durata terapia : 2 settimane.

**Uretriti non gonococciche (JID 193: 336; 2006)**

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSI</b>
Claritromicina	250-500 mg ogni 12 ore per os
o Minociclina	all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os
o doxiciclina	100 mg ogni 12 ore per os
o levofloxacina	500 mg ogni 24 ore per os
o azitromicina	1 g una volta

**OSSERVAZIONI**

Eziologia : Circa il 50% delle uretriti riconosce un'eziologia non gonococcica, essendo in causa *Chlamydia trachomatis* o, in percentuale nettamente inferiore, *Ureaplasma urealyticum*.

Durata terapia : 1-2 settimane

**Gonorrea (MMWR 55 (RR 1 1) 2006)**

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSI</b>
Cefotaxima	1 g una volta i.m.
Cefixima	400 mg una volta per os

**Sifilide (JAMA 290: 1510; 2003)****Sifilide recente (primaria, secondaria o latente nel primo anno dal contagio)**

<b>ANTIBIOTICO</b>	<b>DOSI</b>
Penicillina G Benzatina	2,4 milioni i.m.
o Ceftriaxone	1 g ogni 24 ore i.m. per 10 giorni
o Doxiciclina	100 mg ogni 12 ore per os per 15 giorni
o Azitromicina	2 g una volta per os

**Sifilide tardiva (da più di un anno o con interessamento cardiaco)**

**ANTIBIOTICO**

Penicillina G Benzatina  
o Doxiciclina

**DOSI**

2,4 milioni i.m. ogni 7 gg per 3 settimane.  
100 mg ogni 12 ore per os per 30 giorni

**Neurosifilide****ANTIBIOTICO**

Penicillina G  
o Ceftriaxone

**DOSI**

3-4 MU ev ogni 6 ore per 10-14 giorni  
2 g ogni 24 ore e.v. per 15 giorni

**Sifilide congenita con liquor normale****ANTIBIOTICO**

Penicillina G Benzatina  
o Eritromicina

**DOSI**

50.000 U/Kg i.m. una tantum  
7,5-12,5 mg/Kg ogni 6 ore x os x 2 settimane

**Sifilide congenita con liquor alterato****ANTIBIOTICO**

Penicillina G

**DOSI**

50.000 U/Kg ogni 12 ore ev. per 10 giorni

## INFEZIONI CUTANEE

***Foruncolo, ascesso, idrosadenite, impetigine, erisipela, fascite necrotizzante, morsi di animali***

La terapia varia in base alla gravità delle lesioni ed al germe implicato, nelle forme più gravi:

### ANTIBIOTICO

Amoxicillina/clavulanato

o Ciprofloxacina

o Levofloxacina

o Doxiciclina

o Linezolid

o Daptomicina

### DOSI

1 g ogni 8 ore per os

(25 mg/Kg ogni 8 ore per os)

500 mg ogni 12 ore per os

500 mg ogni 24 ore per os

100 mg ogni 12 ore per os

600 mg ogni 12 ore per os o ev

4-6 mg/Kg ogni 24 ore e.v.

### OSSERVAZIONI

Eziologia : nella foruncolosi e nell'idrosadenite è in causa lo Stafilococco aureo ; nell'impetigine, nell'erisipela e nella fascite necrotizzante è in causa lo Streptococco piogene di gruppo A ; le ferite da morsi di animali sono sempre contaminate da una grande varietà di microrganismi aerobi ed anaerobi, gram-positivi e gramnegativi, potenzialmente responsabili di infezioni molto gravi, evitabili con una adeguata profilassi antibiotica per 3-7 giorni. Le racconte ascessualizzate vanno quanto possibile drenate.

## SEPSI

### **Sepsi severa e shock settico.**

La sepsi rappresenta una condizione clinica relativamente frequente, caratterizzata da infezione (presunta o confermata da emocoltura positiva) e da SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Di difficile gestione essa è associata a una mortalità molto elevata quando si accompagna a insufficienza d'organo o ad alterazioni secondarie all'ipoperfusione indotte da un'infezione (sepsi grave) o ad uno stato di shock settico con ipotensione non correggibile con la semplice fluido terapia. (ed associata a disfunzione d'organo o ad alterazioni secondarie all'ipoperfusione).

La diagnosi precoce, la rapidità e l'adeguatezza della terapia somministrata nelle prime ore successive all'esordio della sindrome, condizionano pesantemente la prognosi della malattia. La diagnosi deve essere fatta rapidamente e di conseguenza gli interventi strategici attuati (terapie di supporto d'organo, terapia antibiotica) devono essere iniziati immediatamente senza attendere il ricovero in terapia intensiva dopo l'invio degli esami colturali.

La terapia antibiotica empirica dovrebbe essere iniziata entro 1 ora dall'ingresso del pz (entro ½ ora nel sospetto di meningite). Il regime antibiotico sarà poi rivalutato dopo 72 ore sulla base dei dati microbiologici e clinici con l'obiettivo di mirare la terapia antibiotica, prevenire lo sviluppo di resistenze, ridurre la tossicità e ridurre i costi.

Nella scelta dell'antibiotico occorrerebbe conoscere i patterns di suscettibilità antibiotica dell'ospedale, la storia del paziente e co-morbidità presenti, ed il sito di infezione, considerandone anche la rimozione quando possibile (drenaggio di un ascesso, rimozione di presidio infetto etc...).

### **SEPSI DA FONTE SCONOSCIUTA.**

Agenti eziologici: *E. coli*, altre enterobacteriaceae: (*Klebsiella*, *Enterobacter*, spp etc.) *Pseudomonas*, *Serratia*.

Shock tossico mediato da tossine: MSSA, MRSA, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *C. difficile*, *C. sordellii*.

*S. pneumoniae*, *N. meningitis*, *Candida* spp.

Altri agenti (meno comuni): *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Plasmodium falciparum*, *Listeria monocytogenes*.

Trattamento empirico:

#### **ANTIBIOTICO**

Piperacillina/Tazobactam

+ Vancomicina

+/- Tobramicina

o Amikacina

#### **DOSE**

3,375-4.5 g ogni 6 ore e.v.

7,5 mg/Kg ogni 6 ore e.v.

5-7mg/Kg die e.v.

15mg/Kg die e.v. (monosomministrazione)

oppure

Cefotaxime

o Cefepime

o Imipenem

o Meropenem

+ Vancomicina

o Daptomicina

o Linezolid

2g ogni 6 ore e.v.

2g ogni 12 ore e.v.

0,5-1 g ogni 6 ore e.v.

1 g ogni 8 ore e.v.

7,5 mg/Kg ogni 6 ore e.v.

6 mg/Kg die

600 mg ogni 12 ore ev.

## OSSERVAZIONI.

- La Vancomicina dovrebbe essere usata se sospetto MRSA, in paziente con normale funzionalità renale con l'obiettivo di una concentrazione ematica di 10-15 mcg/ml.
- In caso di neutropenia: Ceftazidime, o Cefepime o Imipenem + aminoglicoside (+ caspofungina 70mg 1°giorno poi 50 mg/die se sospetta candida o aspergillus spp.)
- Sepsi con origine intra-addominale, vie biliari, vie urinarie: Piperacillina-Tazobactam, o Imipenem o Meropenem + aminoglicoside. Oppure imipenem + vancomicina. Oppure Ciprofloxacina 400mg ogni 8 ore + Metronidazolo 500 mg ogni 6 ore, + Fluconazolo 4-600 mg/die in caso di MRSA e sospetta Candida spp.
- In caso di shock settico da Stafilococco (MSSA o MRSA): Clindamicina 900 mg ogni 8 ore e.v.+ Oxacillina (2 g ogni 4 ore e.v. (per MSSA) oppure Clindamicina + Vancomicina 1g ogni 12 ore e.v per MRSA.
- In caso di shock settico da Streptococco: Clindamicina 900 mg ogni 8 ore e.v + Penicillina G 4milioni U ogni 4 ore e.v.

## SEPSI ASSOCIATA A CATETERE VENOSO CENTRALE

Agenti eziologici: MSSA, MRSA, MSSE, MRSE, S. maltophilia, Enterococcus spp. Candida spp.

### ANTIBIOTICO

Ampicillina/Sulbactam  
o Amoxicillina/Clavulanato  
o Cefepime  
+ Vancomicina  
o Teicoplanina  
o Linezolid  
o Levofloxacina (per S. maltophilia)

### DOSE

2 g ogni 6 ore e.v.  
2,2 g ogni 8 ore e.v.  
2g ogni 8 ore e.v.  
7,5 mg/Kg ogni 6 ore e.v.  
12mg/Kg ogni 12 ore e.v. per 4 dosi, quindi 6-10 mg/Kg al di  
600 mg ogni 12 ore  
500 mg ogni 12 ore 1° giorno, poi 500 mg/die+/-  
Cotrimossazolo

## OSSERVAZIONI

- Se si sospetta infezione da Candida spp., occorre aggiungere allo schema anche Voriconazolo 6 mg/Kg ogni 12 ore e.v. o p.o. per 2 giorni poi 3 mg/Kg ogni 12 ore, oppure Caspofungin 70mg al 1° giorno poi 50 mg/die oppure Amphotericina B liposomiale 1 mg/Kg.
- In popolazioni particolarmente a rischio (ustioni, neutropenia, immunodepressione): Imipenem, o Meropenem + Vancomicina + Voriconazolo o Caspofungina.
- Considerare la lock therapy nei cateteri tunnellizzati lasciando in situ l'antibiotico singolo per 12 ore, e per 6 ore ciascuno se sono usati 2 antibiotici: Vancomicina 10 mg/ml, Teicoplanina 20mg/ml, Amikacina 20 mg/ml, Amfotericina B 2,5 mg/ml, Ciprofloxacina 2 mg/ml.
- Per riferimenti consultare: Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008; 34: 17-60.

## ALTRE INFEZIONI

### **Neutropenia Febrile e Rischio di Infezione**

La carenza di granulociti neutrofili si accompagna spesso alla comparsa di infezioni, la cui incidenza e gravità sono inversamente correlate al numero assoluto di neutrofili circolanti. Il rischio d'infezione comincia ad aumentare quando la conta dei granulociti neutrofili scende sotto il valore di 1.000 / mmc.

### **Neutropenia**

**LIEVE** neutrofili 1.000 - 2.000 / mmc

**MODERATA** neutrofili 500 - 1.000 / mmc

**GRAVE** neutrofili <500 / mmc

### **Terapia empirica della febbre nel paziente neutropenico**

#### **Pazienti a basso rischio**

<b>Ciprofloxacina</b>	<b>500-750 mg ogni 12 ore per os</b>
<b>Amoxicillina/clavulanato</b>	<b>1 g ogni 8 ore per os</b>

#### **Pazienti ad alto rischio**

##### **MONOTERAPIA**

Ceftazidime	1 g ogni 8 ore per ev
Oppure	
Piperacillina-tazobactam	4,5 g ogni 8 ore per ev
Oppure	
Imipenem	500/500 ogni 6 ore ev
o Meropenem	1 g ogni 8 ore ev

##### **ASSOCIAZIONE DI DUE FARMACI**

Ceftazidime	1 g ogni 8 ore per ev
Oppure	
Piperacillina-tazobactam	4,5 g ogni 8 ore per ev
Oppure	
Ceftriaxone	1-2 g ogni 24 ore
+ Amikacina	15 mg/Kg/die

##### **ASSOCIAZIONE DI TRE FARMACI**

Ceftazidime	1 g ogni 8 ore per ev
Oppure	
Piperacillina-tazobactam	4,5 g ogni 8 ore per ev
+ Amikacina	15 mg/Kg/die
+ Teicoplanina	12mg/Kg ogni 12 ore e.v. per 4 dosi, quindi 6-10 mg/Kg al di
o Vancomicina	7,5 mg/Kg ogni 6 ore ev

#### **OSSERVAZIONI**

E' opportuno usare con parsimonia i Glicopeptidi. L'impiego empirico di essi andrebbe sospeso, dopo 48 ore dall'inizio della terapia, se le colture sono negative per germi Gram+. Non è necessario, in generale, includere nello schema iniziale di terapia empirica il Glicopeptide, che trova invece giustificazione in caso di :

- colture positive per un germe Gram+ (in attesa di identificazione e sensibilità) ;

- ipotensione grave ;
- mucosite severa ;
- profilassi con fluorochinoloni ;
- colonizzazione con *S. aureus*.

In caso di insufficienza renale è opportuno evitare gli Aminoglicosidi e la Vancomicina.

Se anamnesticamente risulta storia di scompenso cardiaco è meglio evitare farmaci ad alto tenore di Na.

### **Tifo**

#### **ANTIBIOTICO**

Ciprofloxacina  
o Cloramfenicolo  
  
o Cotrimossazolo  
  
o Ceftriaxone

#### **DOSI**

400 mg ogni 12 ore per ev  
500 mg ogni 6 ore per ev  
50 mg/Kg/die in 4 somministrazioni ev  
160/800 mg ogni 12 ore  
(< 8 aa.) 30 mg/Kg ogni 12 ore  
2 g ogni 24 ore ev

#### **OSSERVAZIONI**

Ciprofloxacina: I scelta, da non usare in età infantile.

Cloramfenicolo : va somministrato per via endovenosa e non per via intramuscolare; per le prime 24-36 ore, somministrare metà dose di CAF per evitare reazioni tipo Herxheimer (eruzione cutanea); sorvegliare la crisi ematica.

Cotrimossazolo: di scelta in età infantile, nei pazienti epatopatici gravi, nei casi di *Salmonella* cloramfenicolo-resistente ; è da preferire se è in causa *Salmonella paratyphi*.

Durata della terapia : 14 gg. per Ciprofloxacina e Ceftriaxone; 20-25 gg. Per Cloramfenicolo e Cotrimossazolo.

### ***Sterilizzazione dei portatori di Salmonella typhi***

#### **ANTIBIOTICO**

#### **DOSI**

Ciprofloxacina 200 mg ogni 12 ore e.v., 500 mg ogni 12 ore per os

#### **OSSERVAZIONI**

Durata del trattamento: 7 gg.

La condizione di portatore di *Salmonella typhi* è molto rara nell'infanzia, nel corso della quale non possono essere, comunque, impiegati i Fluorochinoloni, che dovranno essere sostituiti dal Cotrimossazolo o dall'Amoxicillina per via e.v.

### ***Brucellosi (NEJM 352: 2325; 2005)***

#### **ANTIBIOTICO**

Doxiciclina (o Minociclina)

#### **DOSI**

100 mg ogni 12 ore per os per 6 settimane  
(solo adulti e bambini di età > a 8 aa.)  
1 g i.m. die per 2 settimane

+Streptomicina

Oppure Minociclina

all'inizio 200 mg, poi 100 mg ogni 12 ore per os per 6 settimane

+ Rifampicina

600-900 mg per os per 2-6 settimane

Oppure Cotrimossazolo

960 mg ogni 6 ore per os per 6 settimane  
(< a 8 aa.) 5/25 mg/Kg ogni 12 ore per os per 6 settimane

+ Streptomicina  
o Gentamicina

1 g i.m. die per 2 settimane  
80 mg ogni 8 ore i.m. o e.v. per 2 settimane  
( < a 8 aa.) 2 mg/Kg ogni 8 ore i.m. o e.v. per 2 settimane

#### OSSERVAZIONI

Doxiciclina/Minociclina + Streptomicina = terapia di I scelta, specie in caso di spondilite o di altre complicazioni; percentuale di recidiva 6%.

Minociclina + Rifampicina = percentuale di recidiva 14%.

Streptomicina è sostituibile con Gentamicina 80 mg x 3 i.m. o e.v.

La terapia è generalmente raccomandata per 6 settimane.

\*\*\*\*\*

*La regione Molise, nel recepire le linee guida che precedono, stabilisce – coerentemente alle previsioni di cui al decreto commissariale n. 5/10, azione n. 6 – di confermare gli indirizzi forniti all'ASReM, riguardanti, nello specifico, il monitoraggio delle prescrizioni dei farmaci in argomento, mediante la “Scheda di monitoraggio prescrittivo”, al fine di verificarne l'appropriatezza d'uso, fornendo le risultanze dell'azione di monitoraggio - con cadenza bimestrale – alla competente Direzione Generale V.*