



Linee Guida Aziendali	LG 01
LINEE GUIDA AZIENDALI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA	Rev. 1 del 01/04/2024 Pagina 1 di 31

ITER EMISSIONE	E. O.	RUOLO	NOME COGNOME	FIRMA
REDAZIONE	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Elena Carrara	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Marcella Sibani	
	UOC Malattie Infettive	Medico in Formazione	Dott. Daniele Fasan	
	UOC Malattie Infettive	Medico in Formazione	Dott. Federico Lattanzi	
VERIFICA	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Anna Maria Azzini	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Mara Merighi	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Maria Diletta Pezzani	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico	Dott.ssa Alessia Savoldi	
	UOC Malattie Infettive	Dirigente Medico Referente Qualità	Dott.ssa Fulvia Mazzaferri	
	UOC Malattie Infettive	Direttore	Prof.ssa Evelina Tacconelli	
	UOC Farmacia	Direttore f.f.	Dott.ssa Chiara Alberti	
	UOC Microbiologia	Direttore	Prof Davide Gibellini	
	UOC Qualità, Accreditamento e Rischio Clinico	Direttore f.f.	Dott. Alessandro Maria Lomeo	
	USD Risk Management	Risk Manager	Prof. Stefano Tardivo	
	UOS Servizio per le Professioni Sanitarie	Responsabile ff	Dott.ssa Cristina Ferrari	
	UOC DMO per le Funzioni Igienico-Sanitarie e Prevenzione dei Rischi	Direttore	Dott. Luca Brizzi	
	UOC DMO per la Gestione e l'Organizzazione Ospedaliera	Direttore	Dott.ssa Giovanna Ghirlanda	
	DAI Cardio-Polmonare e Vascolare	Direttore	Prof. Flavio Luciano Ribichini	
	DAI Medico Generale	Direttore	Prof. Mauro Zamboni	
	DAI di Neuroscienze	Direttore	Dott. Giampietro Pinna	
	DAI Patologia e Diagnostica	Direttore	Dott.ssa Stefania Montemezzi	
	DAI Materno Infantile	Direttore	Prof. Massimo Piergiuseppe Franchi	
	DAI di Chirurgia e Odontoiatria	Direttore	Dott. Michele Genna	
	DAI di Chirurgia e Oncologia	Direttore	Prof. Alessandro Antonelli	
DAI Emergenza e Terapie Intensive	Direttore	Prof. Enrico Polati		
APPROVAZIONE	Direzione Sanitaria	Direttore	Dott.ssa Matilde Carlucci	
DATI GESTIONE DOCUMENTO				
NOME FILE	LG 01 Linee Guida Aziendali di Terapia Antibiotica Empirica			
DATA PRIMA APPLICAZIONE	12/10/2018			
DISTRIBUZIONE	Controllata <input checked="" type="checkbox"/> Non Controllata <input type="checkbox"/>			



0. INDICE	Pagina
0. INDICE	2
1. OGGETTO E SCOPO	3
2. CAMPO DI APPLICAZIONE	3
3. GRUPPO DI LAVORO	3
4. CONTENUTO	4
1. APPARATO GENITO-URINARIO	4
QUADRO 1.1: INFEZIONI DELLE VIE URINARIE	4
QUADRO 1.2: BATTERIURIA ASINTOMATICA.....	5
QUADRO 1.3: CANDIDURIA	5
QUADRO 1.4: PROSTATITE BATTERICA.....	7
QUADRO 1.5: ORCHIEPIDIDIMITE ACUTA	7
QUADRO 1.6: GANGRENA DI FOURNIER.....	7
2. APPARATO RESPIRATORIO	8
QUADRO 2.1: POLMONITI COMUNITARIE (CAP).....	8
QUADRO 2.2: POLMONITI NOSOCOMIALI (HAP).....	9
QUADRO 2.3: INFEZIONI RESPIRATORIE ASSOCIATE A VENTILATORE (VAT/VAP)	10
QUADRO 2.4: RIACUTIZZAZIONE DI BPCO.....	12
3. APPARATO ADDOMINALE	13
QUADRO 3.1: INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI	13
QUADRO 3.2: INFEZIONI DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE	14
4. SISTEMA NERVOSO CENTRALE	15
QUADRO 4.1: MENINGITE E MENINGO-ENCEFALITE.....	15
QUADRO 4.2: ASCCESSO CEREBRALE	15
5. OCCHIO E ORECCHIO	16
QUADRO 5.1: ENDOFTALMITE	16
QUADRO 5.2: INFEZIONI OTORINOLARINGOIATRICHE	16
6. CUTE E TESSUTI MOLLI, OSSA E ARTICOLAZIONI	17
QUADRO 6.1: INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI	17
QUADRO 6.2: ARTRITE SETTICA.....	17
7. PIEDE DIABETICO	18
QUADRO 7.1: CLASSIFICAZIONE PIEDE DIABETICO	18
QUADRO 7.2: RACCOMANDAZIONI PER LA RACCOLTA DEI CAMPIONI NELLE <i>DIABETIC FOOT INFECTIONS</i>	18
QUADRO 7.3: TERAPIA EMPIRICA DFI (<i>DIABETIC FOOT INFECTION</i>) LIEVE (PEDIS 2)	18
QUADRO 7.4: TERAPIA EMPIRICA DFI (<i>DIABETIC FOOT INFECTION</i>) MODERATO-GRAVE (PEDIS 3-4)	19
QUADRO 7.5: MODALITA' E DURATA TERAPIA ANTIBIOTICA DFO (<i>DIABETIC FOOT OSTEOMYELITIS</i>)	19
8. SEPSI E INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO	20
QUADRO 8.1: SEPSI AD ORIGINE SCONOSCIUTA ACQUISITA IN COMUNITA'	20
QUADRO 8.2: SEPSI AD ORIGINE SCONOSCIUTA ACQUISITA IN OSPEDALE	20
QUADRO 8.3: SEPSI AD ORIGINE SCONOSCIUTA ACQUISITA IN TERAPIA INTENSIVA	21
QUADRO 8.4: SOSPETTA INFEZIONE A PARTENZA DA CATETERE VENOSO CENTRALE.....	21
QUADRO 8.5: NEUTROPENIA FEBBRILE	24
QUADRO 8.6: FEBBRE NEL PAZIENTE ASPLENICO	25
9. VALUTAZIONE DELLA SOSPETTA ALLERGIA AI BETA-LATTAMICI	26
QUADRO 9.1: CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' AI BETA-LATTAMICI	26
QUADRO 9.2: INDICAZIONI GENERALI IN CASO DI IPERSENSIBILITA' AI BETA-LATTAMICI	27
5. INDICATORI	28
6. COMUNICAZIONE	28
7. REVISIONE PERIODICA	28
8. SIGLE E DEFINIZIONI	28
9. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO AZIENDALI	29
10. BIBLIOGRAFIA	29



1. OGGETTO E SCOPO

Il presente documento è stato redatto dalla U.O.C. Malattie Infettive nell'ambito del progetto aziendale SAVE (Stewardship Antibiotica Verona). Lo scopo principale del documento è quello di fornire indicazioni in merito alla terapia antibiotica empirica delle principali sindromi infettive che possono interessare i pazienti adulti ricoverati nei reparti medici e chirurgici di AOUI Verona. Nella stesura delle linee guida si è tenuto conto della necessità di ottimizzare l'utilizzo degli antibiotici, riducendo le prescrizioni inappropriate, universalmente riconosciute come una tra le cause principali della diffusione di batteri resistenti agli antibiotici in ambito ospedaliero e comunitario.

Questo documento è pensato per fornire ai clinici un ausilio alla scelta della terapia antibiotica empirica, privilegiando molecole a spettro più ristretto e con un minor impatto sulla creazione di resistenze antimicrobiche. A fianco delle raccomandazioni relative al principio attivo, sono riportate indicazioni in merito alla dose, alla via di somministrazione e alla durata prevista del trattamento.

Tali indicazioni sono in linea con le più recenti evidenze scientifiche e sono un elemento cardine nella riduzione del consumo di antibiotici. Per alcune delle molecole indicate rimane necessaria l'approvazione dello specialista in Malattie Infettive come riportato nella Istruzione Aziendale Tecnica della UOC Farmacia (IAT 25).

Il presente documento espande e sostituisce integralmente le Linee Guida di Area Medico Geriatrica redatte nel 2018 (LG 01).

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il documento fornisce una guida alla somministrazione della terapia antibiotica empirica del paziente adulto ricoverato in AOUI Verona. **La validità del documento è estesa a tutti i reparti, previa valutazione di peculiari aspetti clinici ed epidemiologici, che saranno diversamente specificati nell'ambito del progetto SAVE.**

Tutti i dosaggi dei farmaci riportati sono applicabili al paziente adulto con funzionalità escrettrice conservata. Eventuale adeguamento deve essere effettuato in base agli indici di funzionalità renale.

3. GRUPPO DI LAVORO

RUOLO	NOME e COGNOME	QUALIFICA	U.O. di APPARTENENZA
Referente SAVE	Dott.ssa Giorgia Fontana	Dirigente Medico	UOC Geriatria A
Referente SAVE	Dott.ssa Luisa Cauchioli Bissoli	Dirigente Medico	UOC Geriatria B
Referente SAVE	Dott. Andrea Dalbeni	Dirigente Medico	UOC Medicina Generale C
Referente SAVE	Dott.ssa Veronica Paon	Dirigente Medico	UOC Medicina Generale C
Collaboratore	Dott. Antonio Massimo Sammarco	Dirigente Medico	UOC Anestesia e Rianimazione BT
Collaboratore	Dott. Marco Priviero	Dirigente Medico	UOC Anestesia e Rianimazione BT
Membro gruppo SAVE	Dott.ssa Chiara Tonolli	Dirigente Farmacista	UOC Farmacia
Membro gruppo SAVE	Dott.ssa Giovanna Gandini	Dirigente Farmacista	UOC Farmacia
Membro gruppo SAVE	Dott. Maurizio Moreno Fattori	Coordinatore	Servizio Igiene Ospedaliera
Membro gruppo SAVE	Dott. Livio Montesarchio	Dirigente Medico	UOC DMO per le Funzioni Igienico-Sanitarie e Prevenzione dei Rischi
Membro gruppo SAVE	Dott.ssa Annarita Mazzariol	Dirigente Biologo	UOC Microbiologia e Virologia

4. CONTENUTO

Le linee guida sono presentate all'interno di tabelle, suddivise in base al sito di infezione sospetto o accertato. A fianco alle molecole di prima scelta sono indicate eventuali alternative, il cui utilizzo può essere valutato in base alle caratteristiche del paziente e del quadro clinico, da considerare in particolare in presenza di storia di allergia alle penicilline, classe principale di antibiotici usati nella pratica clinica. L'ultima colonna di destra riporta la durata *standard* suggerita per il trattamento.

All'interno del documento sono inoltre riportati alcuni algoritmi, con lo scopo di migliorare l'appropriatezza della diagnostica e la gestione di pazienti con sospette sindromi infettive di più difficile interpretazione (ad es. gestione delle infezioni delle vie urinarie nel paziente cateterizzato, valutazione sospetta allergia ai beta-lattamici, ...).



QUADRO 1.1: INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

TIPO DI INFEZIONE	QUADRO CLINICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
Cistite SENZA segni e sintomi di infezione sistemica	Non complicata*	nitrofurantoina po 100mg q6h per 5gg solo nel sesso femminile	fosfomicina trometamolo po 3g in dose unica	Specifica per molecola
	A rischio di complicazione*	Preferibile attendere l'antibiogramma <i>Se necessario iniziare una terapia empirica:</i> fosfomicina trometamolo 3g q48h (per 3 dosi totali se sensibile)	cotrimossazolo po 960mg q12h per 7gg <i>oppure</i> amoxicillina/clavulanato 1g q12h po/1.2g q12h ev per 7gg	Specifica per molecola
		<i>Se IVU da MDRO nei 12 mesi precedenti:</i> preferibile attendere l'antibiogramma	<i>Se necessario iniziare una terapia empirica:</i> fosfomicina trometamolo po 3g q48h (per 3 dosi totali se sensibile)	Specifica per molecola
Pielonefrite	Non complicata*	cefotaxime ev 2g q8h <i>oppure</i> ceftriaxone ev 2g q24h	gentamicina ev 5mg/kg q24h [durata massima 5 giorni] ciprofloxacina po/ev 500 mg q12h	7gg ev 10gg se switch PO
		SENEA fattori di rischio per MDRO*	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h <i>In alternativa a piperacillina/tazobactam:</i> ceftazidime ev 2g q8h <i>oppure</i> cefepime ev 2g q8h	7-14gg**
Pielonefrite a rischio di complicazione * o urosepsi	CON fattori di rischio per MDRO*	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h + gentamicina ev 5mg/kg q24h <i>Se IVU da ESBL nei 6 mesi precedenti o come alternativa a piperacillina-tazobactam + gentamicina in caso di allergia alle penicilline:</i> meropenem ev 1g q8h		

* **Fattori di rischio di complicazione (almeno uno dei seguenti):** sesso maschile, sesso femminile in gravidanza o post-menopausa; presenza di catetere urinario, *stent* ureterale o derivazioni urinarie; uropatia ostruttiva (ipertrofia prostatica benigna, vescica neurogena, calcolosi, neoplasie); reflusso vescico-ureterale o altre anomalie funzionali; pregressa radioterapia o procedura chirurgica delle vie urinarie; insufficienza renale cronica, trapianto renale, diabete mellito, immunodepressione.

** **Fattori di rischio per MDRO:** ricovero in ambiente ospedaliero per almeno 48 h negli ultimi 90 giorni, utilizzo di terapia antibiotica ad ampio spettro per almeno 5 giorni negli ultimi 90 giorni, precedente riscontro di germi resistenti ai carbapenemici negli ultimi 12 mesi, provenienza da strutture di lungodegenza o case di riposo.

** **Possibile durata di 7 giorni solo se (tutte le seguenti):** isolato microbiologico sensibile; buona risposta clinica con rivalutazione a 48-72h per *de-escalation* della terapia sulla base dell'isolato; assenza di raccolte renali.



QUADRO 1.2: BATTERIURIA ASINTOMATICA

Definizione: una o più urino colture positive ad una carica di almeno 10^5 UFC/mL in assenza di segni o sintomi di infezione (con o senza piuria) *

QUANDO TRATTARE	QUANDO NON TRATTARE
<ul style="list-style-type: none"> - Prima di procedure chirurgiche interessanti le vie urinarie: posizionamento o sostituzione di nefrostomia/<i>stent</i> - Procedure endoscopiche che prevedono un'interruzione della continuità della mucosa (per indicazioni dettagliate si vedano le linee guida di Urologia LG 04) 	<ul style="list-style-type: none"> - diabete mellito - neutropenia in assenza di febbre (si veda Quadro 1.3 in caso di candiduria) - trapianto di rene oltre il 1° mese (beneficio incerto entro il 1° mese) - presenza di catetere urinario, <i>stent</i> ureterale o derivazioni urinarie - uropatia ostruttiva o anomalia funzionale del tratto urinario
<p>Paziente in gravidanza che esegue urino coltura di screening durante il primo trimestre -> In base al profilo di sensibilità, in ordine di preferenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fosfomicina os 3gr 1bst singola dose - amoxicillina os 1000mg 1cp q12h per 7gg - cefuroxime os 250mg 1cp q12h per 7gg - cefalexina os 500mg 1cp q6h per 7gg - amoxicillina/clavulanato os 1g 1cp q12h per 7gg - nitrofurantoina os 100mg 1cp q6h per 5gg [controindicata nel I e III trimestre] - cotrimossazolo os 960mg 1cp q12h per 3gg [solo se non alternative nel II trimestre] 	

* La sola piuria riscontrata allo *stick* o al chimico-fisico urine non costituisce indicazione ad inviare urino coltura.

QUADRO 1.3: CANDIDURIA

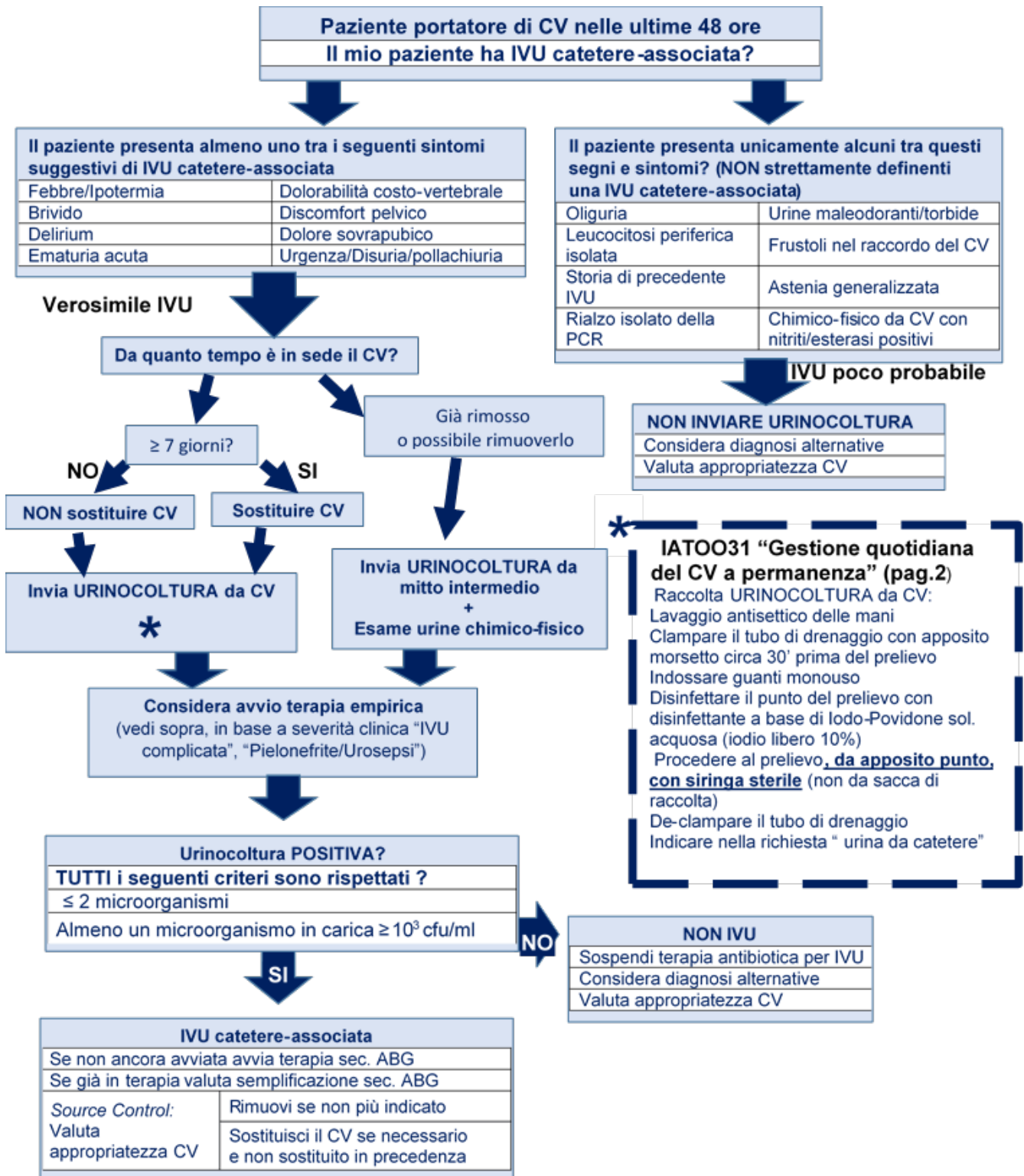
Definizione: urino coltura positiva per *Candida spp.*

QUADRO CLINICO	SPECIE	TERAPIA	DURATA PREVISTA
Paziente asintomatico (non candidato a procedura urologica)	Tutte le specie isolate	Sostituzione CV + Non indicata terapia antifungina Se paziente neutropenico, valutazione infettivologica per terapia	
Paziente asintomatico (candidato a procedura urologica)	<i>C. albicans</i> , <i>Candida spp.</i> fluconazolo-S	Sostituzione CV + fluconazolo po 400mg (6mg/kg) q24h	3gg pre-intervento + 2gg post-intervento
	<i>C. krusei</i> , <i>Candida spp.</i> fluconazolo-R	Sostituzione CV + amfotericina B desossicolato ev 0.3-0.6 mg/kg q24h*	3gg pre-intervento + 2gg post-intervento
Cistite (quadri sintomatici, non invasivi) *	<i>C. albicans</i> , <i>Candida spp.</i> fluconazolo-S	Sostituzione CV + fluconazolo po 200mg (3mg/kg) q24h	14gg
	<i>C. glabrata</i> fluconazolo-R**	Sostituzione CV + amfotericina B desossicolato ev 0.3-0.6 mg/kg q24h* <i>oppure flucitosina po</i> 25mg/kg q6h	Secondo andamento clinico
	<i>C. krusei</i>	Sostituzione CV + amfotericina B desossicolato ev 0.3-0.6 mg/kg q24h*	Secondo andamento clinico
Pielonefrite, fungus ball (quadri invasivi)	Tutte le specie isolate**	Debridement chirurgico + Risoluzione ostruzione urinaria se presente Rimozione <i>stent</i>/nefrostomia se possibile	Secondo andamento clinico

* Per modalità di prescrizione di **amfotericina B desossicolato** necessaria valutazione infettivologica. Per diluizione si veda FUNGIZONE ®) vedi:
https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001401_015050_RCP.pdf&ys=m0b1l3

** Nelle infezioni da *Candida spp.* fluconazolo-R può essere utile associare irrigazioni vescicali con amfotericina B desossicolato 50mg/L (diluito in acqua sterile) per 5 gg.

Indicazioni diagnostico-terapeutiche nel sospetto di IVU in portatori di catetere vescicale (CV).





QUADRO 1.4: PROSTATITE BATTERICA

TIPO DI INFEZIONE	QUADRO CLINICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE	DURATA PREVISTA
Prostatite batterica acuta*	Apiressia, stabilità emodinamica	cotrimossazolo po 960mg q12h	ciprofloxacina po 500mg 1cp q12h	2-4settimane§
	Febbre e/o sospetta sepsi	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q8h	In alternativa alle penicilline: ceftriaxone ev 2g q24h + gentamicina ev 5mg/kg q24h In alternativa alle penicilline e cefalosporine e/o isolamento di ESBL da urine nei 12 mesi precedenti: meropenem ev 1g q8h	
Prostatite batterica cronica**	Sintomi prostatici (± minzionali) > 3 mesi	cotrimossazolo po 960mg q12h	ciprofloxacina po 500mg 1cp q12h	4-6settimane§
			Se isolati microbiologici da urine nei 12 mesi precedenti: valutazione infettivologica	

* **Diagnostica microbiologica prostatite acuta:** urinocoltura, emocolture (3 set), ricerca patogeni genito-urinari su urine in biologia molecolare (se età ≤ 35 aa e/o fattori di rischio per MST).

** **Diagnostica microbiologica prostatite cronica:** urinocoltura, colturale su EPS o test di Stamey, ricerca patogeni genito-urinari su urine in biologia molecolare, se febbre emocolture (3 set), ricerca micobatteri su urine [se piospermia/emospemia e/o fattori di rischio per tubercolosi (provenienza da regione endemica, contatto, pregressa TB, immunodepressione)].

§ **Rivalutazione della terapia** a 48-72 ore sulla base dei risultati microbiologici; **ecografia trans-rettale** per escludere ascesso prostatico se mancata risposta; **possibile passaggio a terapia PO** dopo normalizzazione della curva termica.

QUADRO 1.5: ORCHIEPIDIDIMITE ACUTA

CARATTERISTICHE PAZIENTE	ANTIBIOTICO*	ALTERNATIVE	DURATA PREVISTA
Sessualmente attivo, età < 35 aa e non pregressi interventi urologici	doxiciclina po 200mg (1° dose), poi 100mg q12h + ceftriaxone ev 2g q24h	Se allergia: valutazione infettivologica	10-14gg**
Non fattori di rischio per MST, età > 35 aa e/o pregressi interventi urologici	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h	In alternativa ai beta-lattamici: levofloxacina os/ev 750mg q24h	

* **Diagnostica microbiologica:** urinocoltura, ricerca patogeni genito-urinari in biologia molecolare (se età ≤ 35 aa e/o fattori di rischio per MST), se febbre emocolture (3 coppie), ricerca micobatteri su urine (se fattori di rischio per tubercolosi: provenienza da regione endemica, contatto, pregressa TB, immunodepressione).

** **Rivalutazione della terapia** a 48-72 ore sulla base dei risultati microbiologici.

QUADRO 1.6: GANGRENA DI FOURNIER

QUADRO CLINICO	TERAPIA	ALTERNATIVE	DURATA PREVISTA
Tumefazione dolente scrotale/vulvare Eritema ed edema cutaneo ± Crepitazioni alla palpazione/aree necrotiche o essudato	Debridement chirurgico entro 24h dalla presentazione* + meropenem ev 2g di carico, seguiti da 1g q8h + linezolid os/ev 600mg q12h	In alternativa a linezolid: vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h + clindamicina ev 900mg q8h <i>oppure</i> daptomicina ev 8mg/kg q24h + clindamicina ev 900mg q8h	10-14gg**

* **Diagnostica:** TC +/- mdc per valutare estensione e coinvolgimento pararettale, emocolture, colturali intraoperatori.

** **Rivalutazione della terapia** a 48-72 ore sulla base dei risultati microbiologici.

2. APPARATO RESPIRATORIO

QUADRO 2.1: POLMONITI COMUNITARIE (CAP)				
QUADRO CLINICO	QUADRO EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
Non severo (SMART-COP < 5) *	SENZA comorbidità**	amoxicillina po 1g q8h	<i>In alternativa alle penicilline o se forte sospetto di polmonite da atipici:</i> doxiciclina po 100mg q12h o azitromicina po 500mg il 1° gg , seguiti da 250mg q24h <i>NB azitromicina non indicata in prima linea per resistenza S. pneumoniae in Italia 25%</i>	5gg (7-10gg in caso di Legionella)
	CON comorbidità**	amoxicillina/clavulanato 1g q8h po/1.2g q8h ev + azitromicina po 500mg q24h oppure claritromicina po 500mg q12h	<i>In alternativa alle penicilline o se non risposta a terapia con amoxicillina/clavulanato:</i> ceftriaxone ev 2g q24h EV + claritromicina po 500mg q12h <i>In alternativa ai beta-lattamici:</i> levofloxacina po/ev 750mg q24h	
	Sospetta <i>ab ingestis</i>	amoxicillina/clavulanato ev 1.2g q8h	<i>In alternativa alle penicilline:</i> ceftriaxone ev 2g q24h [+ metronidazolo ev 500mg q8h se ascessi/empiema] oppure moxifloxacina os 400mg q24h	7gg
Severo § (SMART-COP ≥ 5) *	Tutti i casi di CAP severa	Terapia steroidea da associare alla terapia antibiotica: -> raccomandata nei pazienti in UTI (salvo controindicazioni): idrocortisone ev 200mg q24h in infusione continua per 4-8gg poi decalage -> valutazione rischi-benefici in tutti gli altri casi (maggiore evidenza nel fumatore e al ridursi dell'età, molecola e dosaggi non univoci in letteratura, maggior effetto collaterale è il rischio di iperglicemia) Ad es. metilprednisolone ev 0.5mg/kg q12h per 5-7gg poi decalage		
	SENZA fattori di rischio per MRSA o <i>P. aeruginosa</i> §§	ceftriaxone ev 2g q24h + claritromicina os 500mg q12h	<i>In alternativa a ceftriaxone + claritromicina:</i> levofloxacina os/ev 750mg q24h	7gg (14-21gg se Legionella, S. aureus o P. aeruginosa)
	CON fattori di rischio per <i>P. aeruginosa</i> §§	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h + claritromicina os 500mg q12h	<i>In alternativa a piperacillina/tazobactam:</i> cefepime ev 2g q8h	
	CON fattori di rischio per MRSA §§	ceftriaxone ev 2g q24h + claritromicina os/ev 500mg q12h + linezolid os/ev 600mg q12h	<i>In alternativa a ceftriaxone + claritromicina:</i> levofloxacina os/ev 750mg q24h <i>In alternativa a linezolid:</i> vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	
	Stagione influenzale	Se sospetta influenza associare alla terapia antibiotica oseltamivir 75mg q12h per 5-10gg [-> Possibile sospendere se tampone nasale o <i>Film-Array</i> su BA/BAL negativi per virus influenzali] -> Per indicazioni specifiche vedere il Protocollo specifico Influenza/RSV		
	Sospetta <i>ab ingestis</i>	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q8h	<i>In alternativa alle penicilline:</i> ertapenem ev 1g q24h	7gg

* Per il calcolo dello **score SMART-COP** si veda Appendice 1.
 ** **Comorbidità**: malattie croniche (renali, cardiache, polmonari, epatiche, diabete), neoplasie, alcolismo, asplenia.
 § **Paziente immunodepresso**: utile valutazione infettivologica per eventuale *Pneumonia-Panel Film-Array*.
 §§ **Fattori di rischio per P. aeruginosa**: ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi, bronchiectasie, fibrosi cistica, immunodepressione, precedenti isolamenti di *P. aeruginosa*.
 §§ **Fattori di rischio per MRSA**: stretto contatto con animali, sport di squadra agonistico, viaggi in USA o Sud-Est Asiatico, tossicodipendenza, stagione influenzale, lesione cavitata, nota colonizzazione da MRSA.



APPENDICE 1: Calcolo score di gravità SMART-COP per paziente affetto da CAP

Età < 50 anni

Età ≥ 50 anni

VARIABILE CLINICA	PUNTEGGIO	VARIABILE CLINICA	PUNTEGGIO
S. PA sistolica < 90mmHg	2 punti	S. PA sistolica < 90mmHg	2 punti
M. Infiltrati multilobari	1 punto	M. Infiltrati multilobari	1 punto
A. Albumina < 3.5g/dL	1 punto	A. Albumina < 3.5g/dL	1 punto
R. Frequenza respiratoria ≥ 25/min	1 punto	R. Frequenza respiratoria ≥ 30/min	1 punto
T. Tachicardia ≥ 125bpm	1 punto	T. Tachicardia ≥ 125bpm	1 punto
C. Confusione (nuovo esordio)	1 punto	C. Confusione (nuovo esordio)	1 punto
O. Ipossiemia PaO ₂ < 70mmHg oppure SatO ₂ ≤ 93% o P/F < 333	2 punti	O. Ipossiemia PaO ₂ < 60mmHg oppure SatO ₂ ≤ 90% o P/F < 250	2 punti
P. pH < 7.35	2 punti	P. pH < 7.35	2 punti

QUADRO 2.2: POLMONITI NOSOCOMIALI (HAP)

DEFINIZIONE: Polmonite con esordio > 48h dopo ospedalizzazione per qualsiasi ragione

QUADRO CLINICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
Non severo* [SENZA segni di sepsi]	cefepime ev 2g q8h	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h <i>In alternativa ai beta-lattamici:</i> levofloxacin os/ev 750mg q24h	7gg
Severo* [CON segni di sepsi o rapida progressione clinica]	meropenem ev 1g q8h + linezolid os/ev 600mg q12h [->Possibile sospendere copertura anti-MRSA se tampone nasale o colturale / <i>Film-Array</i> su <i>BA/BAL</i> negativi per <i>MRSA</i>] <i>Se instabilità emodinamica, esordio > 5gg dall'ingresso, fattori di rischio per P. aeruginosa **:</i> + amikacina ev 15mg/kg q24h	<i>In alternativa a linezolid:</i> vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h [-> Possibile sospendere copertura anti-MRSA se tampone nasale o colturale / <i>Film-Array</i> su <i>BA/BAL</i> negativi per <i>MRSA</i>] <i>In alternativa ad amikacina:</i> ciprofloxacina ev 400mg q8h	7gg Necessaria valutazione infettivologica per prosecuzione

* **Paziente immunodepresso o mancata risposta alla terapia:** utile valutazione infettivologica per eventuale *Pneumonia-Panel Film-Array*.

** **Fattori di rischio per P. aeruginosa:** ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi, bronchiectasie, fibrosi cistica, immunodepressione, precedenti isolamenti di *P. aeruginosa*.



QUADRO 2.3: INFEZIONI RESPIRATORIE ASSOCIATE A VENTILATORE (VAT/VAP)

Definizione tracheobronchite associata a ventilatore (VAT):

- febbre (Tc > 38°C) in assenza di altre cause
- aumento produzione di muco
- colturale positivo in carica di almeno 10⁵ UFC/mL da BA o 10⁴ UFC/mL da BAL
- SENZA segni radiologici di infiltrato polmonare.

Definizione polmonite associata a ventilatore (VAP):

- Ricovero/intubazione da > 48h
- Nuovo riscontro di consolidamenti all’Rx torace
- Almeno uno dei seguenti:

febbre con Tc > 38°C o ipotermia con Tc < 36°C

secrezioni purulente

leucocitosi/leucopenia

peggioramento del rapporto PaO₂/FiO₂.

QUADRO CLINICO	QUADRO EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE	DURATA PREVISTA
VAT	Tutti	Attendere esito colturale per terapia mirata	Se necessario iniziare una terapia empirica: piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h	7gg
VAP non severa (APACHE II ≤ 15) *	SENZA fattori di rischio per MDRO* e paziente non colonizzato/status ignoto	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h in infusione prolungata 4h	In alternativa alle penicilline: cefepime ev 2g q8h	Almeno 7gg**
	CON fattori di rischio per MDRO* o paziente colonizzato da MRSA, ESBL, CR-GNB	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h in infusione prolungata 4h + amikacina ev 15mg/kg q24h Se nota colonizzazione da MRSA: + linezolid 600mg q12h [-> Possibile sospendere linezolid se tampone nasale o colturale/Film-Array su BA/BAL negativi per MRSA]	In alternativa alle penicilline: cefepime ev 2g q8h In alternativa a linezolid: vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	
VAP severa (APACHE II > 15) * o neutropenia	SENZA fattori di rischio per MDRO* e paziente non colonizzato/status ignoto	ceftazidime ev 2g q8h + amikacina ev 15mg/kg q24h + linezolid os/ev 600mg q12h [->Possibile sospendere linezolid se tampone nasale o colturale/Film-Array su BA/BAL negativi per MRSA] In alternativa a linezolid: vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	Necessaria valutazione infettivologica per prosecuzione	
	CON fattori di rischio per MDRO** o paziente colonizzato da MRSA, ESBL	meropenem ev 2g di carico, seguiti da 1g q8h in infusione prolungata 4h + linezolid os/ev 600mg q12h [->Possibile sospendere linezolid se tampone nasale o colturale/Film-Array su BA/BAL negativi per MRSA] In alternativa a linezolid: vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h		
	CON colonizzazione da CR-GNB	Vedere le linee guida di terapia per infezioni da MDR-GNB (LG 07) ➔ Richiedere valutazione infettivologica		

* Per il calcolo dello **score APACHE II** si veda Appendice 2.

** **Fattori di rischio per MDRO**: provenienza da lungodegenza, ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi, provenienza dal Sud-Est Asiatico, provenienza dagli USA (MRSA), trattamento con cefalosporine o fluorochinoloni negli ultimi 3 mesi, colonizzazione o infezione da MDRO nell'ultimo anno, degenza in UTI da almeno 7 giorni.



APPENDICE 2: Calcolo score di gravità APACHE II per paziente ricoverato in Terapia Intensiva

VARIABILE CLINICA	PUNTEGGIO	VARIABILE CLINICA	PUNTEGGIO
Età: ≤ 44 aa 45-54 aa 55-64 aa 65-74 aa ≥ 75 aa	0 punti 2 punti 3 punti 5 punti 6 punti	Glasgow Coma Scale	(15-GCS) punti
Insufficienza d'organo severa nota * o immunodepressione **: No Sì, post-intervento elettivo Sì, non intervento o post-intervento urgente	0 punti 2 punti 5 punti		
Temperatura rettale: ≤ 29.9°C 30-31.9°C 32-33.9°C 34-35.9°C 36-38.4°C 38.5-38.9°C 39-40.9°C ≥ 41°C	4 punti 3 punti 2 punti 1 punto 0 punti 1 punto 3 punti 4 punti	pH: ≤ 7.14 7.15-7.24 7.25-7.32 7.33-7.49 7.50-7.59 7.60-7.69 ≥ 7.70	4 punti 3 punti 2 punti 0 punti 1 punto 3 punti 4 punti
Pressione arteriosa media: ≤ 49 mmHg 50-69 mmHg 70-109 mmHg 110-129 mmHg 130-159 mmHg ≥ 160 mmHg	4 punti 2 punti 0 punti 2 punti 3 punti 4 punti	Sodio: ≤ 110 mmol/L 111-119 mmol/L 120-129 mmol/L 130-149 mmol/L 150-154 mmol/L 155-159 mmol/L 160-179 mmol/L ≥ 180 mmol/L	4 punti 3 punti 2 punti 0 punti 1 punto 2 punti 3 punti 4 punti
Frequenza cardiaca: ≤ 39 bpm 40-54 bpm 55-69 bpm 70-109 bpm 110-139 bpm 140-179 bpm ≥ 180 bpm	4 punti 3 punti 2 punti 0 punti 2 punti 3 punti 4 punti	Potassio: ≤ 2.4 mmol/L 2.5-2.9 mmol/L 3.0-3.4 mmol/L 3.5-5.4 mmol/L 5.5-5.9 mmol/L 6.0-6.9 mmol/L ≥ 7.0 mmol/L	4 punti 2 punti 1 punto 0 punti 1 punto 3 punti 4 punti
Frequenza respiratoria: ≤ 5/min 6-9/min 10-11/min 12-24/min 25-34/min 35-49/min ≥ 50/min	4 punti 2 punti 1 punto 0 punti 1 punto 3 punti 4 punti	Creatinina: ≤ 0.5 mg/dL 0.6-1.4 mg/dL 1.5-1.9 mg/dL e IRC 2.0-3.4 mg/dL e IRC 1.5-1.9 mg/dL e IRA ≥ 3.5 mg/dL e IRC 2.0-3.4 mg/dL e IRA ≥ 3.5 mg/dL e IRA	2 punti 0 punti 2 punti 3 punti 4 punti 4 punti 6 punti 8 punti
Ossigenazione (PaO2 se FIO2 < 50%, negli altri casi Gradiente A-a): PaO2 ≤ 54 PaO2 55-60 PaO2 61-70 PaO2 ≥ 71 o Gradiente A-a ≤ 199 Gradiente A-a 200-349 Gradiente A-a 350-499 Gradiente A-a ≥ 500	4 punti 3 punti 1 punto 0 punti 2 punti 3 punti 4 punti	Ematocrito: ≤ 19% 20-29% 30-45% 46-49% 50-59% ≥ 60%	4 punti 2 punti 0 punti 1 punto 2 punti 4 punti
		Globuli bianchi totali: ≤ 999/uL 1000-2999/uL 3000-14999/uL 15000-19999/uL 20000-39999/uL ≥ 40000/uL	4 punti 2 punti 0 punti 1 punto 2 punti 4 punti

* **Insufficienza severa** cardiaca o respiratoria o renale o epatica.



QUADRO 2.4: RIACUTIZZAZIONE DI BPCO

Definizione: quadro clinico caratterizzato da dispnea, tosse ed espettorato che peggiorano nell'arco di 14 giorni

Diagnostica microbiologica:

- Eseguire SEMPRE il tampone nasale per virus respiratori durante la stagione influenzale;
- La coltura dell'escreato NON è raccomandata di routine, ma solo nei seguenti casi:
FdR per *Pseudomonas aeruginosa* §;
Assenza di miglioramento clinico nonostante la terapia empirica;
Insufficienza respiratoria con necessità di ospedalizzazione

SINTOMI	QUADRO CLINICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
Un solo sintomo cardine	Lieve*	Non indicata terapia antibiotica		
Espettorato purulento + almeno un altro sintomo cardine (aumento della dispnea / aumento del volume dell'espettorato) o ventilazione meccanica	Lieve*	amoxicillina/clavulanato 1g q8h po o 1.2g q8h ev	claritromicina os 500mg q12h	5gg
			azitromicina os 500mg q24h levofloxacina os/ev 750mg q24h Se fattori di rischio per <i>P. aeruginosa</i> §: ciprofloxacina 750mg q12h os / 400mg q8h ev	3gg
	Moderato, severo**	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h	ceftazidime ev 2g q8h Alternativa ai beta-lattamici: ciprofloxacina ev 400mg q8h	5gg §§

* **Quadro clinico lieve:** VAS dispnea < 5, FR < 24atti/min, FC < 95bpm, SpO2 in AA (o O2-terapia cronica) > 92% o riduzione <= 3% sul basale, PCR < 10mg/L.

** **Quadro clinico moderato:** VAS dispnea >= 5, FR >= 24atti/min, FC >= 95bpm, SpO2 in AA (o O2-terapia cronica) < 92% o riduzione >3% sul basale, PCR > 10mg/L, PaO2 < 60 e/o PaCO2 > 45, pH > 7.35.

Quadro clinico severo: quadro moderato + PaCO2 > 45 e pH < 7.35.

§ **Fattori di rischio per *P. aeruginosa*:** colonizzazioni/infezioni precedenti, ospedalizzazione nei 90 gg precedenti, più di 4 cicli di terapia antibiotica nell'ultimo anno, BPCO severa, bronchiectasie

§§ Se **disponibili precedenti isolamenti** o **mancata risposta alla terapia:** utile valutazione infettivologica...

3. APPARATO ADDOMINALE

QUADRO 3.1: INFEZIONI INTRA-ADDOMINALI				
TIPO DI INFEZIONE	QUADRO CLINICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
Infezioni intra-addominali comunitarie (peritoniti, perforazioni, ascessi)	Paziente emodinamicamente stabile	amoxicillina/ clavulanato ev 2.2g q8h	ceftriaxone ev 2g q24h + metronidazolo ev 500mg q6h <i>In alternativa ai beta-lattamici:</i> ciprofloxacina ev 400mg q8h + metronidazolo ev 500 mg q6h	Se severità lieve-moderata con adeguato source control 4gg dall'intervento
	Paziente emodinamicamente instabile	piperacillina/ tazobactam ev 4.5g q6h	<i>In alternativa alle penicilline:</i> cefepime ev 2g q8h + metronidazolo ev 500mg q6h <i>In alternativa alle penicilline o se fattori di rischio per ESBL*:</i> meropenem ev 1g q8h	
Infezioni intra-addominali nosocomiali, post-chirurgiche (peritoniti, perforazioni, ascessi)	Paziente emodinamicamente stabile**	piperacillina/ tazobactam 4.5g q6h	<i>In alternativa a piperacillina/tazobactam:</i> cefepime ev 2g q8h + metronidazolo ev 500mg q6h <i>In alternativa ai beta-lattamici:</i> ciprofloxacina ev 400mg q8h + metronidazolo ev 500 mg q6h <i>Se fattori di rischio per ESBL*, come alternativa a piperacillina/tazobactam:</i> meropenem 1g q8h	Se severità alta con adeguato source control 7gg dall'intervento
		Se colonizzazione da MRSA o mancato miglioramento a 72h: + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h		
	Paziente emodinamicamente instabile	meropenem ev 2g di carico, seguiti da 1g q8h + linezolid os/ev 600mg q12h + caspofungina ev 70mg di carico seguiti da 50mg q24h		
Pancreatite acuta	Non necrotica	Non indicata terapia antibiotica (<i>rivalutare l'indicazione in base a: sviluppo di aree di necrosi; comparsa di gas nelle aree necrotiche; persistente febbre; rialzo della flogosi</i>)		
	Pancreatite acuta necrotica (presenza di gas, rialzo degli indici di flogosi, febbre persistente, presenza di pseudocisti o ascessi) **	piperacillina/ tazobactam ev 4.5g q8h Se segni di sepsi o beta-D-glucano positivo: + caspofungina 70mg di carico seguiti da 50mg q24h	meropenem ev 1g q8 <i>In alternativa ai beta-lattamici:</i> ciprofloxacina ev 400mg q8h + metronidazolo ev 500mg q6h	5gg
Peritonite batterica spontanea	Comunitaria	amoxicillina/ clavulanato ev 2.2g q8h	cefotaxime ev 2g q8h <i>In alternativa ai beta-lattamici:</i> ciprofloxacina ev 400mg q8h	5gg
	Nosocomiale	piperacillina/ tazobactam 4.5g q8h Se colonizzazione da MRSA o mancato miglioramento a 72h: + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h oppure + linezolid os/ev 600mg q12h	<i>Se allergia alle penicilline o instabilità emodinamica, come alternativa a piperacillina/tazobactam:</i> meropenem ev 1g q8h <i>Come alternativa a terapia anti-MRSA se instabilità emodinamica:</i> daptomicina ev 8mg/kg q24h	In base all'andamento clinico
<p>* Fattori di rischio per ESBL: provenienza da lungodegenza; ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi; provenienza dal Sud-Est Asiatico; trattamento con cefalosporine o fluorochinoloni nei tre mesi precedenti; colonizzazione o infezione da ESBL nell'ultimo anno.</p> <p>** Monitorare beta-D-glucano 2 volte a settimana Se fattori di rischio per candidemia (CVC, TPN, diabete mellito, trapianto, recente chirurgia maggiore in particolare addominale, prolungata terapia antibiotica ad ampio spettro, colonizzazione multi-sito da <i>Candida</i>). Aggiungere terapia empirica con echinocandina se instabilità emodinamica.</p>				



QUADRO 3.2: INFEZIONI DA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

DEFINIZIONE: sintomi clinici e positività delle indagini microbiologiche (antigene GDH + e tossina +).

NOTA 1: testare SOLO pazienti con diarrea di nuova insorgenza, definita come emissione di almeno 3 scariche di feci non formate.

NOTA 2: NON INDICAZIONE a ripetere il test in corso di trattamento per verificare la negativizzazione o decidere riguardo all'isolamento.

NOTA 3: proseguire l'isolamento da contatto PER ALMENO 48 ore dalla risoluzione della diarrea. Valutare la prosecuzione dell'isolamento fino alla dimissione nei reparti ad elevata incidenza di CDI.

TIPO DI INFEZIONE	QUADRO CLINICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
Primo episodio	Non severo (WBC < 15000 e creatinina < 1.5mg/dL, ZAR** < 2)	vancomicina os 125mg q6h + sospendere altri antibiotici non appena possibile	Se alto rischio di recidive*: fidaxomicina os 200mg q12h + sospendere altri antibiotici non appena possibile	10gg
	Severo (WBC ≥ 15000 e/o creatinina ≥ 1.5mg/dL, ZAR ** ≥ 2)	vancomicina os 125mg q6h + sospendere altri antibiotici non appena possibile	fidaxomicina os 200mg q12h + sospendere altri antibiotici non appena possibile	10gg
Fulminante (qualsiasi episodio)	Shock, ipotensione, ileo paralitico, megacolon tossico	vancomicina os (SNG) 500mg q6h + metronidazolo ev 500mg q8h + sospendere altri antibiotici non appena possibile + richiedere consulenza chirurgica se ileo o megacolon tossico:	<i>Se ileo paralitico:</i> + vancomicina rettale 500mg q6h in SF 100mL <i>In alternativa a metronidazolo:</i> tigeciclina ev 100mg di carico seguiti da 50mg q12h	14gg
Prima recidiva*	Qualsiasi	fidaxomicina os 200mg q12h per 10gg + sospendere altri antibiotici non appena possibile Considera bezlotoxumab ev 10mg/kg in singola dose se alto rischio di recidive*	vancomicina os in somministrazione prolungata: 125mg q6h per 10gg, poi q12h per 7gg, poi q24h per 7gg, poi q48-72h per 2-8settimane + sospendere altri antibiotici non appena possibile	Specifica per molecola
Seconda recidiva* o successive	Qualsiasi	fidaxomicina os 200mg q12h per 10gg + bezlotoxumab ev 10mg/kg in singola dose + sospendere altri antibiotici non appena possibile vancomicina os in somministrazione prolungata: 125mg q6h per 10gg, poi q12h per 7gg, poi q24h per 7gg, poi q48-72h per 2-8settimane + bezlotoxumab ev 10mg/kg in singola dose + sospendere altri antibiotici non appena possibile	vancomicina os 125 mg q6h per 10 gg, poi rifaximina 400 mg q8h per 20 gg + bezlotoxumab ev 10mg/kg in singola dose + sospendere altri antibiotici non appena possibile Valutare opzioni e indicazioni a trapianto di feci	Specifica per molecola

* **Definizione di recidiva:** nuovo episodio di infezione da C. difficile entro le 8 settimane dal precedente.

Fattori di rischio per recidiva: immunodepressione, impossibilità a sospendere la terapia antibiotica, età > 65 aa, terapia cronica con gastroprotettori.

** **Calcolo dello score ZAR:** età > 60aa (1 punto), temperatura > 38.3°C (1 punto), albuminemia < 2.5 g/dL (1 punto), WBC > 15000/uL (1 punto), colite pseudomembranosa endoscopicamente (2 punti), paziente in UTI (2 punti).

4. SISTEMA NERVOSO CENTRALE

QUADRO 4.1: MENINGITE E MENINGO-ENCEFALITE

Per l'iter diagnostico si vedano le LG di Terapia Antibiotica Empirica in Pronto Soccorso (LG10 Quadro 18)

QUADRO CLINICO	TERAPIA ANTIBIOTICA	ALTERNATIVE	DURATA
Comunitaria	<p><i>Se sospetta eziologia batterica:</i> ceftriaxone ev 2g q12h [entro un'ora dalla diagnosi] + desametasone ev 0.15mg/kg q6h [NB da avviare prima / durante la 1° dose di antibiotico per 4 giorni *]</p> <p><i>Se > 55aa, diabete, gravidanza, immunodepressione:</i> + ampicillina ev 2g q4h</p> <p><i>Se liquor limpido e/o sospetta eziologia virale:</i> + aciclovir ev 10mg/kg q8h</p>	<p>meropenem ev 2g q8h</p> <p><i>Se provenienza da Paese con tassi elevati di resistenza di S. pneumoniae alle cefalosporine (es. USA 4%; 0.8% in Italia):</i> + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h</p>	7-21gg secondo agente eziologico
Post-chirurgica o derivazione/shunt liquorale	<p>ceftazidime ev 2g q8h + linezolid os/ev 600mg q12h</p>	<p>meropenem ev 2g q8h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h</p>	A seconda dell'agente eziologico e dell'andamento clinico

* Possibile **sospendere la terapia steroidea** appena è esclusa infezione da *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

QUADRO 4.2: ASCESSO CEREBRALE

NB: sempre necessaria valutazione neurochirurgica per drenaggio ed invio di materiale in coltura

QUADRO EPIDEMIOLOGICO	TERAPIA ANTIBIOTICA	ALTERNATIVA	DURATA PREVISTA
Comunitario, immunocompetente	<p>ceftriaxone ev 2g q12h + metronidazolo ev 500mg q6h</p>	meropenem ev 2g q8h	6-8settimane secondo andamento clinico
Nosocomiale, post-chirurgico, post-traumatico	<p>cefepime ev 2g q8h + metronidazolo ev 500 mg q6h + linezolid os/ev 600 mg q12h</p>	<p><i>In alternativa a cefepime + metronidazolo:</i> meropenem ev 2g q8h</p> <p><i>In alternativa a linezolid:</i> vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h</p>	
Paziente Immunocompromesso	<p>ceftriaxone ev 2g q12h + metronidazolo ev 500 mg q6h + cotrimossazolo ev 5mg/kg (di trimetoprim) q12h + voriconazolo ev 6mg/kg q12h per due dosi poi 4mg/kg q12h oppure isavuconazolo os/ev 200mg q8h per sei dosi poi 200mg q24h</p>	<p>meropenem ev 2g q8h + linezolid os/ev 600mg q12h + cotrimossazolo ev 5 mg/kg (di trimetoprim) q12h + amfotericina B liposomiale ev 3-5mg/kg q24h</p>	

5. OCCHIO E ORECCHIO

QUADRO 5.1: ENDOFTALMITE			
QUADRO CLINICO	TERAPIA ANTIBIOTICA	ALTERNATIVA	DURATA PREVISTA
Ematogena, post-traumatica, post-chirurgica	<p>Prelievo intra-vitreale per coltura</p> <p>Terapia antibiotica intravitreale in accordo con oftalmologo</p> <p>ceftazidime ev 2g q8h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h</p> <p><i>Se localizzazione oculare in corso di candidemia:</i> + fluconazolo ev 800mg di carico poi 400mg q24h</p>	<p><i>In alternativa a ceftazidime:</i> levofloxacin os/ev 750mg q24h</p>	<p>2-6 settimane secondo agente eziologico e andamento clinico</p>

QUADRO 5.2: INFEZIONI OTORINOLARINGOIATRICHE			
TIPO DI INFEZIONE	TERAPIA ANTIBIOTICA	ALTERNATIVA	DURATA PREVISTA
Otite esterna	<p>Terapia antibiotica + steroidea topica (es: <i>ciprofloxacina + idrocortisone gtt</i>)</p> <p>Non indicata terapia sistemica</p>		7gg
Otite media acuta	<p>amoxicillina/clavulanato os 1g q8h</p>	<p>levofloxacin os 750mg q24h <i>oppure</i> cefuroxima os 500mg q12h</p>	5-7gg
Otite esterna maligna*	<p>ciprofloxacina ev 400mg q8h <i>oppure</i> ceftazidime ev 2g q8h</p> <p>Valutare debridement chirurgico</p>	<p>meropenem ev 1g q8h</p> <p>Valutare debridement chirurgico</p>	2-6 settimane se interessamento osseo
Otomastoidite	<p>ceftazidime ev 2g q8h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h</p>	<p>linezolid os/ev 600mg q12h + piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h</p>	2-6 settimane secondo andamento clinico
Ascesso peri-tonsillare **	<p>piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h</p> <p>Valutare debridement chirurgico</p>	<p>ceftriaxone ev 2g q24h + metronidazolo ev 500mg q6h</p> <p><i>In alternativa a metronidazolo:</i> clindamicina ev 900mg q8h</p>	2-6 settimane secondo andamento clinico
<p>* Gestione otite esterna maligna: in pazienti anziani, affetti da neoplasia o immunodepressione il 95% dei casi è dovuto a <i>P. aeruginosa</i>; essendo frequente coinvolgimento osseo richiedere TC/RMN.</p> <p>** Sospettare sindrome di Lemierre in presenza di trombosi della vena giugulare.</p>			

6. CUTE E TESSUTI MOLLI, OSSA E ARTICOLAZIONI

QUADRO 6.1: INFEZIONI DI CUTE E TESSUTI MOLLI				
TIPO DI INFEZIONE	QUADRO CLINICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
Cellulite/erisipela	Lieve o moderato	amoxicillina/clavulanato 1.2g q8h ev o 1g q8h os	cefazolina ev 1g q8h cotrimossazolo os 960mg q12h In alternativa ai beta-lattamici: vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	5gg
	Severo	amoxicillina/clavulanato ev 2.2g q8h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	In alternativa alle penicilline: ceftriaxone ev 2g q24h Se diabete mellito, al posto di amoxicillina-clavulanato: piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h	
	Erisipela del volto	vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h Se interessamento dell'orbita: + ceftriaxone ev 2g q24h + metronidazolo ev 500mg q6h	In alternativa a ceftriaxone + metronidazolo: piperacillina-tazobactam ev 4.5g q6h	7gg
Fascite necrotizzante	Qualsiasi	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h + daptomicina ev 10mg/kg q24h + clindamicina ev 900mg q8h + debridement chirurgico e invio campioni per coltura	In alternativa a piperacillina/tazobactam: meropenem ev 2g di carico, seguiti da 1g q8h In alternativa a daptomicina + clindamicina: linezolid os/ev 600mg q12h	10gg
Ulcere da decubito, ulcere vascolari croniche	Lieve e superficiale	Non indicata terapia antibiotica*		
	Moderato o Severo (flogosi estesa o segni e sintomi di coinvolgimento sistemico)	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q8h Debridement chirurgico e invio campioni per coltura	Se fattori di rischio per MRSA**, mancata risposta dopo 48-72h di terapia o sospetta sepsi: + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	5gg

* **Gestione ulcere croniche:** rimuovere tessuto infetto o necrotico; rimuovere la *noxa* patogena (cambiare decubito del paziente, arto in scarico, rivascolarizzazione); dato il mancato beneficio dell'utilizzo di antibiotici topici rispetto a nuovi antisettici e medicazioni avanzate, effettuare cicli di medicazioni appropriate (es. sulfadiazina crema).

** **Fattori di rischio per MRSA:** stretto contatto con animali, sport di squadra agonistico, viaggi in USA o Sud-Est Asiatico, tossicodipendenza, nota colonizzazione da MRSA.

QUADRO 6.2: ARTRITE SETTICA			
QUADRO CLINICO	TRATTAMENTO	TERAPIA ANTIBIOTICA	DURATA PREVISTA
Immunocompetente, non tossicodipendente	Drenaggio chirurgico (aspirazione o artroscopia o artrotomia)	+ ceftriaxone ev 2g q24h Se fattori di rischio per MRSA**, + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	7-21gg a seconda dell'agente eziologico
Immunocompromesso, tossicodipendente o post-trauma (con lesione della capsula articolare) o post-procedura	Inviare liquido sinoviale per esame microscopico e colturale ed esame citologico*	vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h + ceftazidime ev 2g q8h Alternativa a vancomicina: daptomicina ev 8mg/kg q24h Alternativa ai beta-lattamici: ciprofloxacina ev 400mg q8h	

* **Esame citologico liquido sinoviale:** WBC > 20000/uL associati ad artrite settica (batterica), tuttavia anche una conta inferiore è possibile.

** **Fattori di rischio per MRSA:** stretto contatto con animali, sport di squadra agonistico, viaggi in USA o Sud-Est Asiatico, nota colonizzazione da MRSA.



7. PIEDE DIABETICO

QUADRO 7.1: CLASSIFICAZIONE PIEDE DIABETICO

PEDIS <i>grade</i>	DEFINIZIONE
1 / NON INFETTO	Assenza di segni e/o sintomi locali e/o sistemici di infezione
2-4 / INFETTO	CON almeno due dei seguenti: - gonfiore locale o indurimento - tensione locale o dolore - eritema > 0.5 cm ² intorno all'ulcera - calore locale aumentato - secrezioni purulente SENZA altre cause infiammatorie (trauma, frattura, gotta, neuroosteoartropatia acuta di Charcot, trombosi, stasi venosa)
2 / Infezione lieve	SENZA manifestazioni sistemiche, CON le seguenti caratteristiche (entrambe): - coinvolgimento di cute o tessuti sottocutanei (no tessuti più profondi) - eritema esteso < 2 cm dai margini dell'ulcera
3 / Infezione moderata	SENZA manifestazioni sistemiche, CON le seguenti caratteristiche (almeno una): - coinvolgimento di tessuti profondi (tendini, muscoli, articolazioni, osso) - eritema esteso ≥ 2 cm dai margini dell'ulcera
4 / Infezione grave *	Qualsiasi infezione del piede CON segni sistemici e ≥ 2 dei seguenti: - Tc > 38°C o Tc < 36°C - FC > 90bpm - FR > 20/min o PaCO ₂ < 32mmHg - WBC > 12000/uL o WBC < 4000/uL
Osteomielite **	Qualsiasi infezione del piede CON interessamento osseo

* Valutazione clinica + PCR e PCT elevate hanno elevato valore predittivo positivo.
** Rx ha elevato valore predittivo positivo per osteomielite; reperti caratteristici: perdita di corteccia con erosione ossea o demineralizzazione, perdita focale pattern trabecolare, reazione periostale, sclerosi ossea, densità anomala sottocute fino all'osso suggestiva di ulcera profonda/fistola, sequestro/involucro/cloaca ossei.

QUADRO 7.2: RACCOMANDAZIONI PER LA RACCOLTA DEI CAMPIONI NELLE *DIABETIC FOOT INFECTIONS*

TO DO LIST	NOT TO DO LIST
<ul style="list-style-type: none"> - Effettuare la <i>debridement</i> della lesione prima di ottenere i campioni per coltura - Raccolta campioni per coltura: raschiare con bisturi sterile o effettuare <i>couettage</i> cutaneo o biopsia della base dell'ulcera sbrigliata - Aspirare le secrezioni purulente con ago sterile e siringa - Quando possibile, aspettare ≥ settimane di <i>wash-out</i> antibiotico per aumentare la sensibilità della coltura - Se il campione non è sufficiente, preferire la coltura all'istologia 	<ul style="list-style-type: none"> - Coltura di lesioni clinicamente non infette - Non pulire o sbrigliare i tessuti prima di raccogliere campioni - Accontentarsi di tampone dell'ulcera o essudato se <i>debridement</i> inadeguato (tamponi non sostitutivi di biopsia, secondo alcuni studi solo complementari)

QUADRO 7.3: TERAPIA EMPIRICA DFI (*DIABETIC FOOT INFECTION*) LIEVE (PEDIS 2)

QUADRO EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE	DURATA PREVISTA
Non fattori di rischio	amoxicillina/clavulanato os 1000mg q8h	levofloxacina 750mg q24h <i>oppure</i> cotrimossazolo os 960mg q8-12h	10gg
Fattori di rischio per MRSA *	cotrimossazolo os 960mg q8-12h	doxiciclina os 100mg q12h <i>oppure</i> linezolid os 600mg q12h	14-21gg se: infezione estesa, lento miglioramento e insufficienza arteriosa severa **

* **Fattori di rischio per MRSA:** stretto contatto con animali, sport di squadra agonistico, viaggi in USA o Sud-Est Asiatico, tossicodipendenza, nota colonizzazione da MRSA.

** Se mancato miglioramento clinico dopo durata adeguata consigliata rivalutazione diagnostica.

**QUADRO 7.4: TERAPIA EMPIRICA DFI (DIABETIC FOOT INFECTION) MODERATO-GRAVE (PEDIS 3-4)****Possibili indicazioni all'amputazione:**

- sepsi persistente senza altra spiegazione
- controindicazioni/intolleranza a terapia antibiotica EV
- progressivo deterioramento osseo nonostante terapia appropriata (alterazione articolarietà)
- preferenza del paziente sulla guarigione dell'ulcera.

QUADRO EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE	DURATA PREVISTA
Paziente stabile, non fattori di rischio	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h	<i>In alternativa alle penicilline:</i> cefepime ev 2g q8h + metronidazolo 500 mg q8h	10-14gg §
Fattori di rischio per MRSA *	+ vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	<i>In alternativa a vancomicina:</i> + linezolid os/ev 600mg q12h <i>oppure</i> daptomicina ev 8-10mg/kg q24h	3-4 settimane se: infezione estesa, lento miglioramento, insufficienza arteriosa severa §§
SE instabilità emodinamica	meropenem ev 1g q8h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h		

* **Fattori di rischio per MRSA:** viaggi/provenienza da USA o Sud-Est Asiatico, nota colonizzazione/progressi isolamenti di MRSA.

§ Possibile switch a terapia orale se miglioramento dopo 7 gg.

§§ Se mancato miglioramento clinico dopo 4settimane consigliata rivalutazione diagnostica.

QUADRO 7.5: MODALITA' E DURATA TERAPIA ANTIBIOTICA DFO (DIABETIC FOOT OSTEOMYELITIS)**APPROCCIO CONSERVATIVO:** non intervento chirurgico, sola terapia medica antibiotica

QUADRO CLINICO	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DURATA PREVISTA
Osteomielite non complicata dell'avampiede	Iniziare terapia EV <i>Switch</i> a terapia PO dopo 7gg, se possibile	4-6 settimane
Osteomielite complicata oltre l'avampiede	Iniziare terapia EV <i>Switch</i> a terapia PO dopo 7gg, se possibile	Fino a 3 mesi secondo andamento clinico

APPROCCIO CHIRURGICO: amputazione *

QUADRO CHIRURGICO	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DURATA PREVISTA
SENZA tessuto residuo infetto	Terapia EV / PO	2-5 gg post-intervento
CON tessuti molli residui infetti (no osso)	Terapia EV / PO	1-3 settimane
CON osso residuo infetto	Iniziare terapia EV <i>Switch</i> a terapia PO dopo 7gg, se possibile	4-6 settimane

* Inviare sempre dalla sala operatoria campione osseo dal moncone resecato per esame coltura e istologico.



8. SEPSI E INFEZIONI DEL TORRENTE CIRCOLATORIO

QUADRO 8.1: SEPSI AD ORIGINE SCONOSCIUTA ACQUISITA IN COMUNITA'

QUADRO EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
SENZA fattori di rischio per ESBL*	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h in infusione protratta 4h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	<i>In alternativa a vancomicina:</i> daptomicina ev 8-10mg/kg q24h	10gg secondo agente eziologico e andamento clinico
CON fattori di rischio per ESBL*	meropenem ev 2g di carico, poi 1g q8h in infusione protratta 4h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	<i>In alternativa a vancomicina:</i> daptomicina ev 8-10mg/kg q24h	
CON fattori di rischio per CR-GNB §	Vedere le linee guida di terapia per infezioni da MDR-GNB (LG 07) Richiedere valutazione infettivologica		
SENZA risposta clinica a 72h o CON fattori di rischio per Candida §§	+ caspofungina ev 70mg di carico seguiti da 50mg q24h	<i>In alternativa a caspofungina:</i> micalfungina ev 100mg q24h o anidulafungina ev 200mg di carico seguiti da 100mg q24h	
<p>NOTE: Si veda la PAG 62 Gestione Tempestiva e Diagnosi Sepsis per indicazioni specifiche sulla gestione del paziente con sepsi. Nel paziente con diagnosi di sepsi somministrare gli antibiotici il più precocemente possibile. * Fattori di rischio per ESBL: provenienza da lungodegenza; ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi; provenienza dal Sud-Est Asiatico; trattamento con cefalosporine o fluorochinoloni nei tre mesi precedenti; colonizzazione o infezione da <i>ESBL</i> nell'ultimo anno. § Fattori di rischio per CR-GNB: colonizzazione o infezione da <i>CR-GNB</i> nell'ultimo anno (es. <i>KPC</i>, <i>P. aeruginosa</i> <i>MDR</i>, <i>A. baumannii</i> <i>MDR</i>); trattamento prolungato con carbapenemi, in particolare nei tre mesi precedenti. §§ Fattori di rischio per Candida: <i>TPN</i>, <i>CVC</i>, diabete mellito, immunodepressione, chirurgia maggiore in particolare addominale nei 6 mesi, antibiotico terapia ad ampio spettro nei 30 giorni precedenti, colonizzazione multi-sito da <i>Candida</i>.</p>			

QUADRO 8.2: SEPSI AD ORIGINE SCONOSCIUTA ACQUISITA IN OSPEDALE

QUADRO EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
SENZA fattori di rischio per ESBL*	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h in infusione protratta 4h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	<i>In alternativa a vancomicina:</i> daptomicina ev 8-10mg/kg q24h	10gg secondo agente eziologico e andamento clinico
CON fattori di rischio per ESBL*	meropenem ev 2g di carico, poi 1g q8h in infusione protratta 4h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	<i>In alternativa a vancomicina:</i> daptomicina ev 8-10mg/kg q24h	
CON fattori di rischio per CR-GNB §	Vedere le linee guida di terapia per infezioni da MDR-GNB (LG 07) Richiedere valutazione infettivologica		
SENZA risposta clinica a 72h o CON fattori di rischio per Candida §§	+ caspofungina ev 70mg di carico seguiti da 50mg q24h	<i>In alternativa a caspofungina:</i> micalfungina ev 100mg q24h o anidulafungina ev 200mg di carico seguiti da 100mg q24h	
<p>NOTE: Si veda la PAG 62 Gestione Tempestiva e Diagnosi Sepsis per indicazioni specifiche sulla gestione del paziente con sepsi. Nel paziente con diagnosi di sepsi somministrare gli antibiotici il più precocemente possibile. * Fattori di rischio per ESBL: provenienza da lungodegenza; ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi; provenienza dal Sud-Est Asiatico; trattamento con cefalosporine o fluorochinoloni nei tre mesi precedenti; colonizzazione o infezione da <i>ESBL</i> nell'ultimo anno. § Fattori di rischio per CR-GNB: colonizzazione o infezione da <i>CR-GNB</i> nell'ultimo anno (es. <i>KPC</i>, <i>P. aeruginosa</i> <i>MDR</i>, <i>A. baumannii</i> <i>MDR</i>); trattamento prolungato con carbapenemi, in particolare nei tre mesi precedenti. §§ Fattori di rischio per Candida: <i>TPN</i>, <i>CVC</i>, diabete mellito, trapianto, chirurgia maggiore in particolare addominale nei 6 mesi, antibiotico terapia ad ampio spettro nei 30 giorni precedenti, colonizzazione multi-sito da <i>Candida</i>.</p>			



QUADRO 8.3: SEPSI AD ORIGINE SCONOSCIUTA ACQUISITA IN TERAPIA INTENSIVA

QUADRO CLINICO	QUADRO EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE	DURATA PREVISTA
SENZA shock settico	SENZA fattori di rischio per <i>ESBL</i> *	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h in infusione prolungata 4h + amikacina ev 15mg/kg q24h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 30-40mg/kg in infusione continua <i>Se fattori di rischio per Candida o assenza di risposta clinica a 72h: §</i> + caspofungina ev 70mg di carico seguiti da 50mg q24h	In alternativa alle penicilline: ceftazidime ev 2g q8h	10gg secondo agente eziologico e andamento clinico
	CON fattori di rischio per <i>ESBL</i> *	meropenem ev 1g q8h in infusione prolungata 4h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 30-40mg/kg in infusione continua <i>Se fattori di rischio per Candida o assenza risposta clinica a 72h: §</i> + caspofungina ev 70mg di carico seguiti da 50mg q24h		
CON shock settico o neutropenia	SENZA fattori di rischio per <i>ESBL</i> *	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h in infusione prolungata 4h + amikacina ev 15mg/kg q24h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 30-40mg/kg in infusione continua + caspofungina ev 70mg di carico seguiti da 50mg q24h		
	CON fattori di rischio per <i>ESBL</i> *	meropenem ev 1g q8h in infusione prolungata 4h + amikacina ev 15mg/kg q24h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 30-40mg/kg in infusione continua + caspofungina ev 70mg di carico seguiti da 50mg q24h		
	CON colonizzazione da <i>CR-GNB</i>	Vedere le linee guida di terapia per infezioni da MDR-GNB (LG 07) -> Richiedere valutazione infettivologica		

NOTE: Si veda la PAG 62 Gestione Tempestiva e Diagnosi Sepsis per indicazioni specifiche sulla gestione del paziente con sepsi. Nel paziente con diagnosi di sepsi somministrare gli antibiotici il più precocemente possibile.

* **Fattori di rischio per *ESBL*:** provenienza da lungodegenza o dal Sud-Est Asiatico; ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi; terapia con cefalosporine o fluorochinoloni nei 3 mesi scorsi; colonizzazione/infezione da *ESBL* nell'ultimo anno.

§ **Fattori di rischio per *Candida*:** TPN, CVC, diabete mellito, trapianto, chirurgia maggiore in particolare addominale nei 6 mesi, antibioticoteraia ad ampio spettro nei 30 giorni precedenti, colonizzazione multi-sito da *Candida*.

QUADRO 8.4: SOSPETTA INFEZIONE A PARTENZA DA CATETERE VENOSO CENTRALE

QUADRO CLINICO	ANTIBIOTICO	DURATA PREVISTA
Emodinamica stabile	Valutare rimozione/sostituzione CVC * vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h Se catetere femorale: + piperacillina/tazobactam ev 4.5g q8h	7gg nelle infezioni da CoNS (se rimosso il catetere e in assenza di complicanze)
Emodinamica instabile	Indispensabile rimozione CVC * meropenem ev 2g di carico seguiti da 1g q8h + daptomicina ev 8-10mg/kg q24h + caspofungina ev 70mg di carico seguiti da 50mg q24h Eseguire beta-D-glucano **	Nei restanti casi richiedere valutazione infettivologica per stabilire la durata

* Per indicazioni a rimozione/sostituzione CVC vedere **Appendice 3**.

** La terapia antifungina empirica viene consigliata nel paziente con emodinamica instabile, eventualmente sospesa se beta-D-glucano negativo. Nel paziente stabile non è indicata in empirico terapia antifungina, a meno di beta-D-glucano positivo per il quale richiedere **valutazione infettivologica** dato lo scarso valore predittivo positivo.



APPENDICE 3: Indicazioni alla rimozione del CVC in caso di sospetta batteriemia correlata al catetere

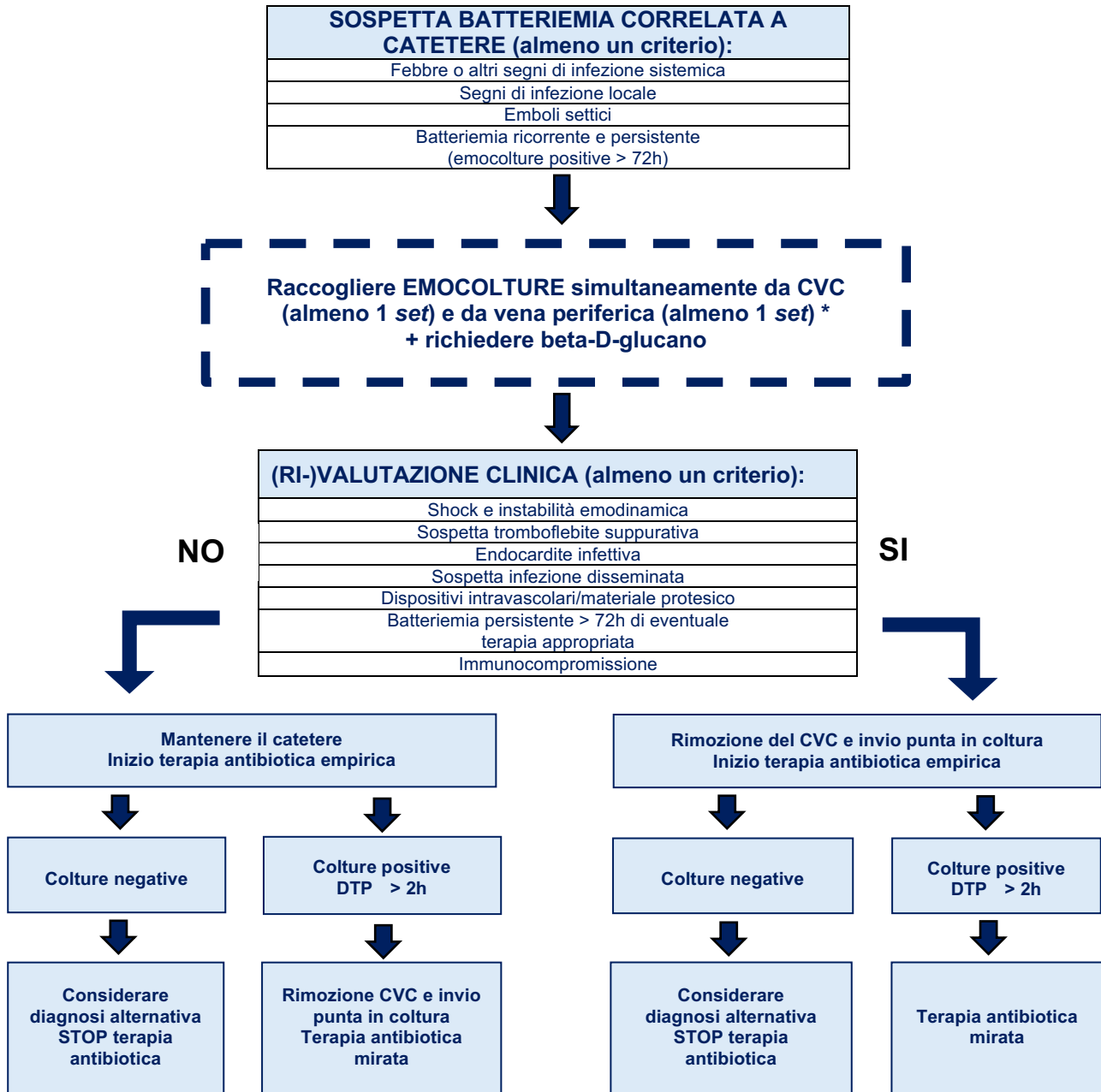
QUADRO CLINICO	INDICAZIONE
Tutti i CVC non più necessari all'assistenza del paziente (sempre anche senza sospetta infezione!)	Rimozione raccomandata
Sospetta infezione correlata a catetere anche prima dell'esito emocolture se: - shock settico con instabilità emodinamica - infezione complicata [endocardite; infezione disseminata; infezione locale complicata da tromboflebite suppurativa, eritema o essudato in sede di inserzione/tasca; batteriemia persistente dopo 72h di terapia efficace per il patogeno isolato (qualunque)]	Rimozione raccomandata
Infezione correlata a catetere probabile/confermata in CVC a lunga permanenza se isolamento di: <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , funghi (in particolare <i>Candida spp.</i>), <i>Micobatteri</i> o patogeni poco virulenti difficili da eradicare (es. <i>Bacillus spp.</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Propionibacteria</i>).	Rimozione raccomandata
Infezione correlata a catetere probabile/confermata in CVC a breve permanenza se isolamento di: <i>S. aureus</i> , <i>Enterococchi</i> , <i>P. aeruginosa</i> , batteri gram-negativi, funghi (in particolare <i>Candida spp.</i>), <i>Micobatteri</i> o patogeni poco virulenti difficili da eradicare (es. <i>Bacillus spp.</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Propionibacteria</i>).	Rimozione raccomandata
Infezione correlata a catetere probabile/confermata sostenuta da altri patogeni, in assenza di shock settico con instabilità emodinamica e/o di fattori di complicazione	Rimozione non raccomandata
Febbre e/o rialzo di indici di flogosi di ndd, non contattato MET/infettivologo	Rimozione non raccomandata



Gestione diagnostica delle infezioni a partenza da CVC/PICC/PORT

Diagnosi di batteriemia correlata al catetere probabile: segni e sintomi di infezione + emocolture da CVC e da periferico positive + positizzazione più rapida dell'emocoltura prelevata da CVC rispetto al periferico: differenza nel tempo di positizzazione (DTP) di almeno 2 ore.

Diagnosi di batteriemia correlata al catetere confermata: criteri di infezione probabile + coltura della punta del CVC/PICC + se pertinente coltura della tasca del PORT positive per lo stesso germe in carica significativa.



*** IU30156550 "Istruzioni esecuzione emocolture"**

1 set di emocoltura = 1 flacone per aerobi + 1 flacone per anaerobi

Disinfezione sito di venipuntura o catetere vascolare con Clorexidina 2% in soluzione alcolica
Lasciar asciugare per 30 secondi. Eseguire il prelievo (8-10 mL per flacone)

Disinfettare il tappo del flacone da emocoltura allo stesso modo prima di introdurre l'ago per trasferirvi il sangue; inoculare per primo il flacone aerobio e poi quello anaerobio
Mescolare bene il sangue nei flaconi

SEGNALARE ORA DI RACCOLTA E SEDE DEL PRELIEVO SULLA RICHIESTA



QUADRO 8.5: NEUTROPENIA FEBBRILE

Definizione neutropenia febbrile: una singola misurazione della temperatura orale $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o temperatura orale $> 38^{\circ}\text{C}$ della durata superiore ad un'ora + conta assoluta dei neutrofili $< 500/\text{mmc}$.

Alto rischio: Neutrofili $< 100/\text{mmc}$, durata prevista $> 7\text{gg}$, funzionalità epatica o renale alterate, mucosite, neoplasia in progressione.

Basso rischio: durata prevista $< 7\text{gg}$, no anomalie della funzionalità epatica o renale.

DURATA TERAPIA: Se colture negative, trattare fino a 72 ore di apiressia indipendentemente dalla conta dei neutrofili.

TIPO DI INFEZIONE	QUADRO EPIDEMIOLOGICO	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)
Paziente stabile FN basso rischio	Possibile gestione domiciliare (buona compliance, possibile accesso in PS 24/7)	amoxicillina/clavulanato os 1g q8h + ciprofloxacina os 750mg q12h	In alternativa alle penicilline: clindamicina os 300mg q6h + ciprofloxacina os 750mg q12h
Paziente stabile FN alto rischio	Tampone rettale negativo/non disponibile in paziente senza fattori di rischio per MDRO*	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h	In alternativa alle penicilline: cefepime ev 2g q8h
	Colonizzazione nota o pregressa infezione da ESBL	meropenem ev 1g q8h	In alternativa ai carbapenemi: cefepime ev 2g q8h + amikacina ev 15mg/kg q24h
	Fattori di rischio per MDRO*	piperacillina/tazobactam ev 4.5g q6h + amikacina ev 15mg/kg q24h	In alternativa alle penicilline: cefepime ev 2g q8h + amikacina ev 15mg/kg q24h
	Assenza di risposta clinica a 48h / fattori di rischio per MRSA*	+ vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	In alternativa a vancomicina: daptomicina ev 8-10mg/kg q24h
	Assenza di risposta clinica a 96h / fattori di rischio per Candida*	Considerare escalation della terapia antibiotica in caso di peggioramento clinico e/o aggiunta di un antifungino in base all'andamento clinico e all'esito della diagnostica microbiologica (B-D glucano, galatto-mannano, HRCT...).	
Paziente in condizioni severe, instabile	Non note colonizzazioni da CR-GNB	meropenem ev 2g di carico seguiti da 1g q8h in infusione protratta 4h + amikacina ev 15mg/kg q24h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h	In alternativa a vancomicina: daptomicina ev 8-10mg/kg q24h
	Nota colonizzazione da CR-GNB	<p>➔ Aggiungere sempre copertura empirica per MRSA, Candida e possibile Pseudomonas MDR</p> <p>+ amikacina ev 15mg/kg q24h + vancomicina ev 25mg/kg di carico seguiti da 15-20mg/kg q12h + caspofungina ev 70mg di carico, poi 50mg q24h</p> <p>➔ SELEZIONARE IL BETA-LATTAMICO IN BASE AL MECCANISMO DI RESISTENZA</p>	
	KPC, OXA-48	ceftazidime-avibactam ev 2.5 g q8h Se sospetta partenza addominale, aggiungere metronidazolo ev 500 mg q8h Alternativa a ceftazidime-avibactam meropenem/vaborbactam ev 4g q8h (non attivo su OXA-48)	
	MBL (VIM, NDM...)	ceftazidime-avibactam ev 2.5 g q8h + aztreonam ev 2 g q8h, infuso in 3 ore, possibilmente contemporaneamente a ceftazidime-avibactam oppure cefiderocol ev 2 g q8h	
	DTR-Pseudomonas	ceftolozano-tazobactam ev 3g q8h Se sospetta partenza addominale, aggiungere metronidazolo ev 500 mg q8h	
	CR-Ab	cefiderocol ev 2 g q8h + amikacina ev 15 mg/kg q24h Oppure meropenem ev 2 g q8h in infusione prolungata di 4h + colistina ev 9 mln IU di carico seguito da 5,5 mln IU q12h	

*** FATTORI DI RISCHIO**

MDRO: provenienza da lungodegenza, ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi, trattamento con cefalosporine o fluorochinoloni/carbapenemi negli ultimi 3 mesi, colonizzazione o infezione da Gram Negativi resistenti ai carbapenemici nell'ultimo anno, ricovero prolungato ($> 7\text{gg}$).

MRSA: nota colonizzazione o pregressa infezione da MRSA, sospetto elevato di infezione del CVC (ad es. febbre con brivido dopo l'utilizzo o segni locali di infezione), infezione di cute e tessuti molli.

Candida: TPN, CVC, diabete mellito, trapianto, chirurgia maggiore in particolare addominale nei 6 mesi, antibioticoterapia ad ampio spettro nei 30 giorni precedenti, colonizzazione multi-sito da Candida.



QUADRO 8.6: FEBBRE NEL PAZIENTE ASPLENICO

TIPO DI INFEZIONE	CARATTERISTICHE PAZIENTE	ANTIBIOTICO	ALTERNATIVE (in ordine di preferenza)	DURATA PREVISTA
Asplenia funzionale o post-chirurgica	Emodinamica stabile	ceftriaxone 2g q24h Avviare entro 2h dall'esordio dei sintomi	piperacillina/tazobactam 4.5g q6h In alternativa a beta-lattamici: levofloxacin os/ev 500mg q12h	7gg
	Emodinamica instabile	cefepime 2g q8h + vancomicina 25mg/kg di carico EV seguiti da 15-20mg/kg q12h	meropenem 2g di carico seguiti da 1g q8h + vancomicina 25mg/kg di carico EV seguiti da 15-20mg/kg q12h	10gg

APPENDICE 4: Indicazioni all'esecuzione di emocolture.

INDICAZIONI COMUNI (prima di introdurre una terapia antibiotica)	Note
Sospetto quadro infettivo sistemico/localizzato (meningite, IVU complicata, polmonite, colangite/colecistite/peritonite, artrite settica, osteomielite, fascite)	Possibilmente al picco febbrile, prima dell'avvio di terapia antibiotica
Quadro clinico suggestivo di stato settico (qSOFA \geq 2)	Anche in apiressia
Sospetta endocardite	Anche in apiressia/febbricola
Sospetta infezione in paziente portatore di CVC, PICC	Almeno 1 set (flacone aerobi + flacone anaerobi) da ciascun <i>device</i> , segnalare precisamente orario e sede di prelievo per ogni set, richiedere tempistica differenziale di crescita
Neutropenia febbrile	Prima dell'avvio di terapia antibiotica
Cellulite in paziente settico/immunodepresso/dopo morso di animale/ localizzazione al volto	Possibilmente al picco febbrile, prima dell'avvio di terapia antibiotica
FUO	Come parte dell'iter diagnostico
CONDIZIONI PARTICOLARI (anche in corso di terapia)	Note
Prima di modificare una terapia antibiotica	Se assenza di risposta clinica a 48-72 ore da avvio di terapia empirica/mirata, prima di modificare la terapia
Terapia iniziata in urgenza e colture non effettuate	Eseguire 3 set di emocolture subito prima della successiva somministrazione di antibiotico
Emocolture di follow-up (in paziente con precedente set positivo)	Indicata la ripetizione ogni 48h fino alla negativizzazione nei seguenti casi: -Candidemia/Fungemia -Endocardite infettiva -MSSA/MRSA Consigliata la ripetizione ogni 48h fino alla negativizzazione: - <i>K.pneumoniae</i> resistente ai carbapenemi, <i>P.aeruginosa</i> MDR, <i>A.baumannii</i> MDR
Per le modalità di esecuzione si raccomanda l'aderenza all'istruzione operativa aziendale IU30156550	



9. VALUTAZIONE DELLA SOSPETTA ALLERGIA AI BETA-LATTAMICI

Gli antibiotici appartenenti alla classe dei beta-lattamici sono tra le molecole più sicure, efficaci ed economiche ad oggi disponibili. Per tale ragione i beta-lattamici sono indicati come farmaci di prima linea per quasi tutte le sindromi infettive. Essendo dunque ampiamente utilizzati, è possibile che essi siano coinvolti in reazioni di ipersensibilità. Tra tutti i pazienti con un'anamnesi di sospetta reazione allergica ai beta-lattamici (5-10% dei pazienti), quelli con una reale ipersensibilità sono una minima parte (10-15% circa). Spesso vengono "etichettati" come allergici sulla base di informazioni inaccurate o poco recenti. Nonostante la frequenza di reazioni avverse anche documentate, gran parte dei pazienti etichettati come allergici potrebbe tollerare questa classe di farmaci senza effetti avversi, soprattutto se le reazioni sono datate nel tempo. Ai fini di una valutazione appropriata, si raccomanda di raccogliere un'anamnesi allergica dettagliata (epoca; esordio, gravità e durata dei sintomi; eventuale trattamento).

Seguono alcune indicazioni di carattere generale per la gestione del paziente con sospetta allergia ai beta-lattamici. Si rimanda a valutazione infettivologica e/o allergologica in particolare in caso di limitate opzioni terapeutiche per poli-allergie, di reazioni severe o nel caso in cui non si riesca a chiarire la natura della reazione.

QUADRO 9.1: CLASSIFICAZIONE DELLE REAZIONI DI IPERSENSIBILITA' AI BETA-LATTAMICI

GRAVITA'	REAZIONE Ig-E MEDIATA	REAZIONE NON Ig-E MEDIATA *
Non severa	- rash lieve - orticaria isolata	- dermatite da contatto - eruzione pruriginosa maculo-papulare - eventuale desquamazione lieve
Severa	- broncospasmo e ostruzione delle vie aeree - orticaria estesa - angioedema, edema della glottide - ipotensione, aritmie cardiache - anafilassi, shock anafilattico	- sindrome di Stevens-Johnson - necrolisi epidermica tossica (Lyell) - reazione a farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) - pustolosi esantematosa generalizzata acuta - anemia emolitica, nefrite, epatite, malattia da siero
Tempistiche presentazione	Reazioni immediate, esordio minuti-ore (< 72h) dopo l'esposizione Ogni lesione cutanea dura < 24h	Reazioni ritardate, esordio ore-settimane dopo l'esposizione Durata lesioni anche > 7gg
Verosimile non ipersensibilità	- Prurito isolato - sintomi gastro-intestinali isolati - cefalea - flushing durante infusione	- sintomi poco chiari non compatibili con reazioni IgE/non-IgE mediate, datati > 5 anni fa - storia familiare di allergia senza storia di reazioni

* Il 90% dei rash da penicilline è costituito da reazioni lievi-moderate non-IgE mediate.

QUADRO 9.2: INDICAZIONI GENERALI IN CASO DI IPERSENSIBILITA' AI BETA-LATTAMICI

GRAVITA'	TIPO DI REAZIONE	INDICAZIONE
Non severa	IgE mediata	Utilizzare beta-lattamico con catena laterale diversa *
	o Non-IgE mediata	Se rischio molto basso considerare test di provocazione orale o <i>drug challenge</i> con beta-lattamico con catena laterale simile, nei restanti casi controindicati beta-lattamici con catena laterale simile § Utile valutazione allergologica
Severa	IgE mediata	Controindicato beta-lattamico con catena laterale simile* Valutare attentamente l'utilizzo di beta-lattamico con catena laterale diversa, considerare test allergici prima di eventuale provocazione orale o <i>drug challenge</i> § Raccomandata valutazione allergologica
	Non-IgE mediata	Controindicato l'uso di qualsiasi beta-lattamico Controindicati provocazione orale o <i>drug challenge</i> Controindicata desensibilizzazione Raccomandata valutazione allergologica
Verosimile non ipersensibilità	Possibile utilizzare qualsiasi beta-lattamico	

§ Se **episodio > 5 anni fa + no reazioni severe** (anafilassi/angioedema o reazioni cutanee severe) + **non richiesto trattamento**, il **rischio** di positività ai test allergici è **molto basso** -> considerare test di provocazione orale o *drug challenge* con beta-lattamico della stessa sottoclasse senza eseguire test allergici.

Test di provocazione orale: somministrare singola dose di amoxicillina 250mg, monitorare per 60-120min.

Drug challenge: somministrare 10% della dose totale, monitorare per 60min; se non reazione somministrare il restante 90%, monitorare per 60min; se non reazione è sicuro continuare la somministrazione del farmaco. Monitorare eventuali reazioni lievi ritardate o reazioni immediate alle dosi successive.

* Consultare la tabella sottostante che riporta le **potenziali cross-reattività tra catene laterali dei beta-lattamici**. NB: se reazione a penicilline, è sicuro utilizzare cefalosporine con catena laterale diversa (o carbapenemi).

NB: cefazolina NON cross-reagisce con nessun beta-lattamico per cui può essere utilizzata SEMPRE in profilassi chirurgica a meno di REAZIONI ALLERGICHE alla cefazolina stessa o REAZIONI GRAVI NON-IgE MEDIATE per cui sono da evitare tutti i beta-lattamici

	Penicillin	Amoxicillin	Ampicillin	Cloxacillin	Piperacillin	Cephalexin	Cefadroxil	Cefazolin	Cefoxitin	Cefaclor	Cefprozil	Cefuroxime	Cefotaxime	Ceftriaxone	Cefixime	Ceftazidime	Meropenem	Ertapenem
Penicillin		X	X	X	X	X	X		X									
Amoxicillin	X		X	X	X	X	X			X	X							
Ampicillin	X	X		X	X	X	X			X	X							
Cloxacillin	X	X	X		X													
Piperacillin	X	X	X	X		X	X			X	X							
Cephalexin	X	X	X		X		X			X	X							
Cefadroxil	X	X	X		X	X				X	X							
Cefazolin																		
Cefoxitin	X											X						
Cefaclor		X	X		X	X	X				X							
Cefprozil		X	X		X	X	X			X								
Cefuroxime									X				X	X	X	X		
Cefotaxime												X		X	X	X		
Ceftriaxone												X	X		X	X		
Cefixime												X	X	X		X		
Ceftazidime												X	X	X	X			
Meropenem																	X	X
Ertapenem																	X	



5. INDICATORI

L'applicazione delle presenti linee guida sarà valutata nell'ambito del progetto di *stewardship* antimicrobica SAVE, sia mediante *audit* e *feedback* di specifici casi clinici, che tramite misurazione di *outcome* secondari di efficacia (ad es. il consumo totale di antibiotici).

INDICATORE	RESPONSABILITÀ	MONITORAGGIO	STANDARD DI RIFERIMENTO
CONSUMO DI ANTIBIOTICI	SC FARMACIA	Semestrale	Confronto con i dati precedenti di ciascun reparto
INCIDENZA BATTERIEMIE DA MDRO	Microbiologia, Controllo di Gestione, Osservatorio Epidemiologico	Semestrale	Confronto con i dati precedenti di ciascun reparto
INCIDENZA DI INFEZIONI DA C. DIFFICILE	Microbiologia, Controllo di Gestione, Osservatorio Epidemiologico	Semestrale	Confronto con i dati precedenti di ciascun reparto

6. COMUNICAZIONE

Questo documento, inviato alle UUOCC di riferimento in funzione del piano di prevenzione delle infezioni, è accessibile nel portale aziendale.

7. REVISIONE PERIODICA

La revisione periodica del presente documento avverrà a cadenza triennale, salvo l'emergere di nuove evidenze scientifiche, criticità o la necessità di adeguamento a normative di riferimento.

8. SIGLE E DEFINIZIONI

AOUI	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
BA/BAL	Broncho-Aspirate / Broncho-Alveolar Lavage
BPCO	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
CoNS	Coagulase-Negative Staphylococci
CRBSI	Catheter-Related BloodStream Infection
CRE	Carbapenem-Resistant Enterobacterales
CR / MDR-GNB	Carbapenem-Resistant / Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacilli
CVC	Catetere venoso centrale
CV	Catetere vescicale
DFI/O	Diabetic Foot Infection/Osteomyelitis
DTP	Differential time-to-positivity
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase
EV / IM / PO	endovena / intramuscolo / per os
FUO	Fever of Unknown Origin
IVU	Infezione delle Vie Urinarie
KPC	Klebsiella Produttrice di Carbapenemasi
LG	Linee Guida
MDC	Mezzo di contrasto
MDRO	Multi-Drug-Resistant Organisms (in particolare CRE, ESBL, MRSA e VRE)
MRSA	Meticillin-Resistant Staphylococcus Aureus
MST	Malattie Sessualmente Trasmesse
UOC	Unità Operativa Complessa
PICC	Peripherally-inserted central catheter
q6h/q8h/q12h/q24h	Ogni 6/8/12/24 ore
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
SNG	Sondino Naso-Gastrico
TC	Tomografia Computerizzata
TPN	Total Parenteral Nutrition
UFC	Unità Formanti Colonia
UTI	Unità di Terapia Intensiva
VRE	Vancomycin-Resistant Enterococcus



9. DOCUMENTI DI RIFERIMENTO AZIENDALI

- Farmaci Antimicrobici sottoposti a prescrizione ristretta (IAT25)
- Linee guida Urologia (LG 04)
- Linee guida di terapia per infezioni da *MDR-GNB* (LG 07)
- Protocollo Influenza/RSV (IAT 50)
- Protocollo Sepsi (PAG 62)

10. BIBLIOGRAFIA

1. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, et al. EAU Guidelines on Urological Infections 2022. European Association of Urology Guidelines 2022 Edition.
2. Caron F, Galperine T, Flateau C, Azria R, Bonacorsi S, Bruyere F, et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2018;48(5):327-58.
3. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated Gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2019; 69(7):1091-1098
4. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A, Ostrosky-Zeichner L., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin.Infect.Dis.* 2016; 62(4):e1-e50.
5. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, 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(7):e45-e67.
6. Charles PG, Wolfe R, Whitby M, Fine MJ, Fuller AJ, Stirling R, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):375-84.
7. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guideline for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50:1700582
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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(5): e61-111
9. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
10. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1116-31.
11. Egger ME, Myers JA, Arnold FW, Pass LA, Ramirez JA, Brock GN. Cost effectiveness of adherence to IDSA/ATS guidelines in elderly patients hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16:34.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(4):e56-e93.
13. Havey TC, Fowler RA, Daneman NJCC. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. 2011;15(6):R267.
14. Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_3):iii2-iii78.
15. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, 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(5):625-63.
16. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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(5):e61-e111.
17. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009;64 Suppl 3:iii1-55.
18. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, 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:S27-72.
19. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):987-94.



20. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45.
21. Mull N FA, Dutcher L, Patel N, Major-Joynes B, Dy S, Alby K, O'Donnell JA, Pegues DA, Mitchell MD, Cavella A, Umscheid CA. Development and Implementation of an Evidence-Based Pathway for the Evaluation of Catheter Associated UTI (Cauti) in an Academic Health System. *Journal of Hospital Medicine.* 2016;11.
22. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
23. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2017;12:29.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
25. Smelov V, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *European Urology Supplements.* 2016;15(4):71-80.
26. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2019.
27. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147-59.
28. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017;50(3).
29. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2017;49(3).
30. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--summary. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl 6:1-24.
31. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013;98(12):1826-35.
32. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
33. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:53-67.
34. Carrara E, Bragantini D, Tacconelli E. Combination versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis.* 2018.
35. Gladstone BP, Cona A, Shamsrizi P, Vilken T, Kern WV, Malek N, Tacconelli E. Antimicrobial resistance rates in gram-positive bacteria do not drive glycopeptides use. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181358.
36. Bouchiat C, Curtis S, Spiliopoulou I, Bes M, Cocuzza C, Codita I, Dupieux C, Giormezis N, Kearns A, Laurent F, Molinos S, Musumeci R, Prat C, Saadatian-Elahi M, Tacconelli E, et al. MRSA infections among patients in the emergency department: a European multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):372-5.
37. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST. PMID: 31573350; PMCID: PMC6812437.
38. van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May;22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062097.
39. Arlotti M, Grossi P, Pea F, Tomei G, Vullo V, De Rosa FG, Di Perri G, Nicastrì E, Lauria FN, Carosi G, Moroni M, Ippolito G; GISIG (Gruppo Italiano di Studio sulle Infezioni Gravi) Working Group on Brain Abscesses. Consensus document on controversial issues for the treatment of infections of the central nervous system: bacterial brain abscesses. *Int J Infect Dis.* 2010 Oct;14 Suppl 4:S79-92. doi: 10.1016/j.ijid.2010.05.010. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20846891.
40. Heim N, Faron A, Wiedemeyer V, et al. Microbiology and antibiotic sensitivity of head and neck space infections of odontogenic origin. Differences in inpatient and outpatient management. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45:1731.



41. Brook I. Microbiology and principles of antimicrobial therapy for head and neck infections. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:355.
42. Hoff WS1, Bonadies JA, Cachecho R, Dorlac WC. East Practice Management Guidelines Work Group: update to practice management guidelines for prophylactic antibiotic use in open fractures. *J Trauma*. 2011 Mar;70(3):751-4. doi: 10.1097/TA.0b013e31820930e5.
43. Hauser CJ1, Adams CA Jr, Eachempati SR; Council of the Surgical Infection Society Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006 Aug;7(4):379-405.
44. Prevaldi et al. Management of traumatic wounds in the Emergency Department: position paper from the Academy of Emergency Medicine and Care (AcEMC) and the World Society of Emergency Surgery (WSES) *World Journal of Emergency Surgery* (2016) 11:30
45. Giacobbe DR et al. Current and emerging pharmacotherapy for the treatment of infections following open-heart surgery, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019.
46. Treatment to be used in COVID-19 patients in hospital setting (AIFA), available at: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/SOC_ospedaliera_EN_09.12.2020.pdf/7353d894-84bb-8ee5-977a-c01f62988ca6
47. Leis Jerome A, Born Karen B, Theriault Guylene, Ostrow Olivia, Grill Allan, Johnston K Brian et al. Using antibiotics wisely for respiratory tract infection in the era of covid-19 *BMJ* 2020; 371 :m4125