



Regione Puglia
O S P E D A L I R I U N I T I
Azienda Ospedaliero – Universitaria
F O G G I A

PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA



Gruppo di lavoro:

Dott.ssa Anna Carretta	Dirigente Medico	Malattie Infettive
Prof.ssa Gilda Cinnella	Direttore	Anestesia e Rianimazione
Dott.ssa Rosella De Nittis	Dirigente Medico	Microbiologia
Dott.ssa Anna Di Taranto	Dirigente Biologo	Microbiologia
Prof.ssa Teresa Santantonio	Direttore	Malattie Infettive
Dott.ssa Rosanna Stea	Direttore	Farmacia
Dott. Livio Tullo	Dirigente Medico	Anestesia e Rianimazione
Dott. Giovanni Villone	Dirigente Medico	Direzione Medica di Presidio
Dott.ssa Laura Liliana Moffa	Direttore Sanitario	

REV.	DATA	REDATTO	VERIFICATO	APPROVATO
		Dott.ssa Anna Carretta 	Prof.ssa Gilda Cinnella 	Dott.ssa Laura Liliana Moffa
		Dott.ssa Rosella De Nittis 	Prof.ssa Teresa Santantonio 	
0	13/7/2017	Dott.ssa Anna Di Taranto 	Dott.ssa Rosanna Stea 	
		Dott. Livio Tullo 		
		Dott. Giovanni Villone 		



Regione Puglia
O S P E D A L I R I U N I T I
Azienda Ospedaliera - Universitaria
F O G G I A

Comitato Infezioni Ospedaliere

**PROTOCOLLI PER IL
TRATTAMENTO EMPIRICO
DELLE INFEZIONI IN
TERAPIA INTENSIVA**

Revisione: 0
Pag. 2 di 23

PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA

Le indicazioni contenute in questo documento sono di carattere generale e le decisioni nel singolo paziente devono essere prese dal medico curante, tenendo conto delle condizioni cliniche e dei dati di sensibilità agli antibiotici derivanti dall'epidemiologia del Reparto.

Tuttavia il problema della resistenza agli antibiotici impone di perseguire, anche a livello locale, una strategia di politica degli antibiotici e implementare modelli operativi di *antimicrobial stewardship* che possono condurre a un'inversione di tendenza.

SCOPO

Standardizzare le scelte di antibiotico terapia in Terapia Intensiva

CAMPO DI APPLICAZIONE

Tutti i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva con sospetto di infezioni in atto, come terapia di prima scelta.

DESTINATARI

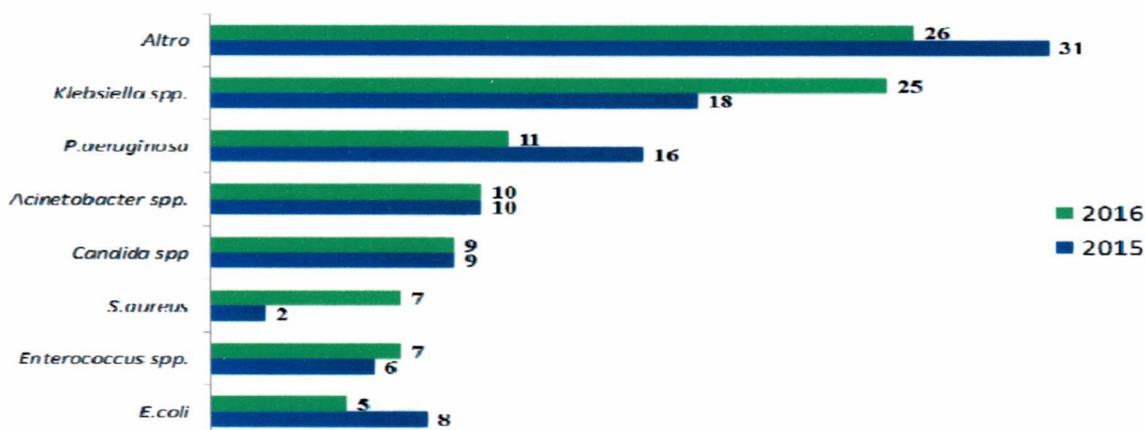
Tutti i medici di guardia e medici specializzandi della Terapia Intensiva



EPIDEMIOLOGIA LOCALE

La distribuzione percentuale degli isolamenti da tutti i materiali per l'anno 2016 nel Reparto di Rianimazione evidenzia, rispetto all'anno precedente, un aumento percentuale degli isolati di *Klebsiella spp.*, una diminuzione di *Pseudomonas spp.* e un aumento dello *S. aureus*. (Grafico n. 1).

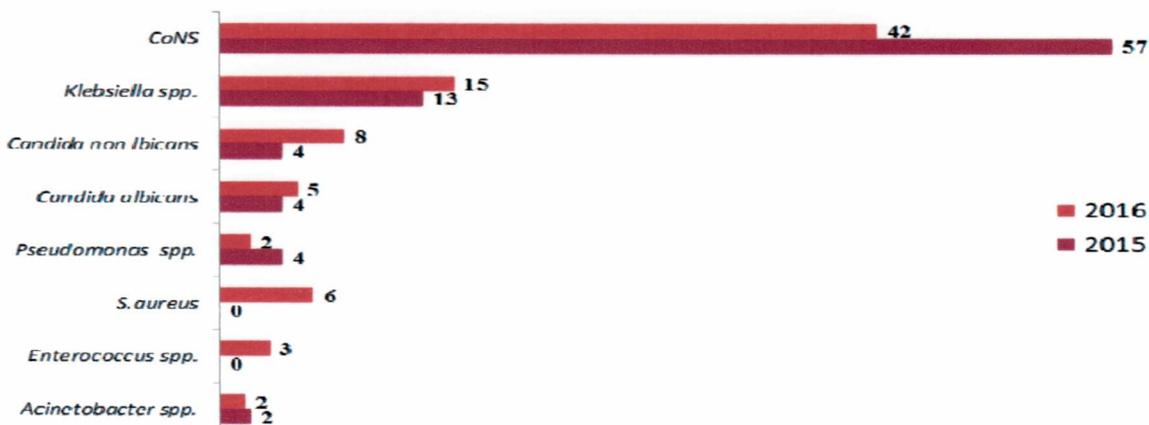
Grafico n.1
% microrganismi isolati in tutti i colturali
Centro Rianimazione anno 2016 vs. 2015



La distribuzione percentuale degli isolamenti da sangue per l'anno 2016 nel Reparto di Rianimazione evidenzia diminuzione della percentuale di Stafilococco coagulasi -negativo (42%), e un aumento di *Klebsiella pneumoniae* e *Candida spp* (Grafico n.2).

La percentuale di Stafilococchi coagulasi- negativi, anche se in diminuzione, è comunque alta per cui è indispensabile rivedere i protocolli per la disinfezione del sito di prelievo e della diagnosi di sepsi catetere-correlata.

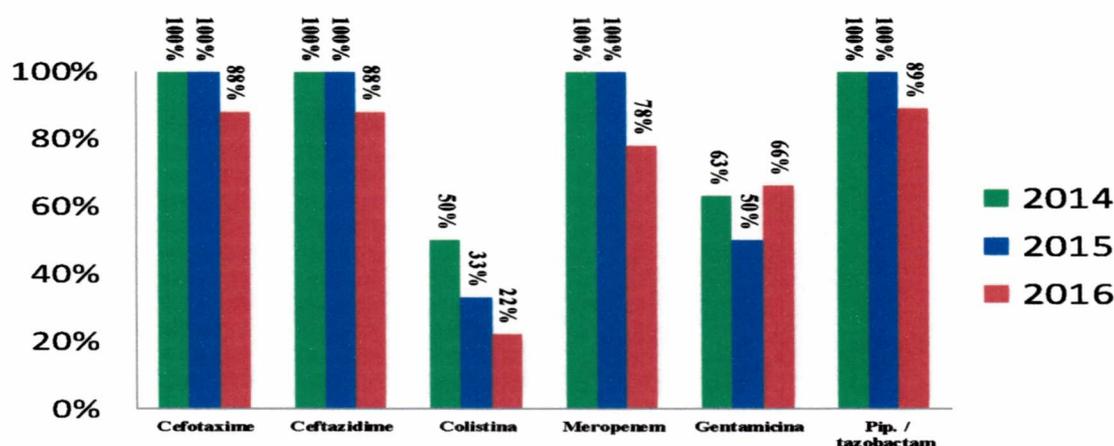
Grafico n.2
% microrganismi isolati da emocoltura
Centro Rianimazione anno 2016 vs. 2015





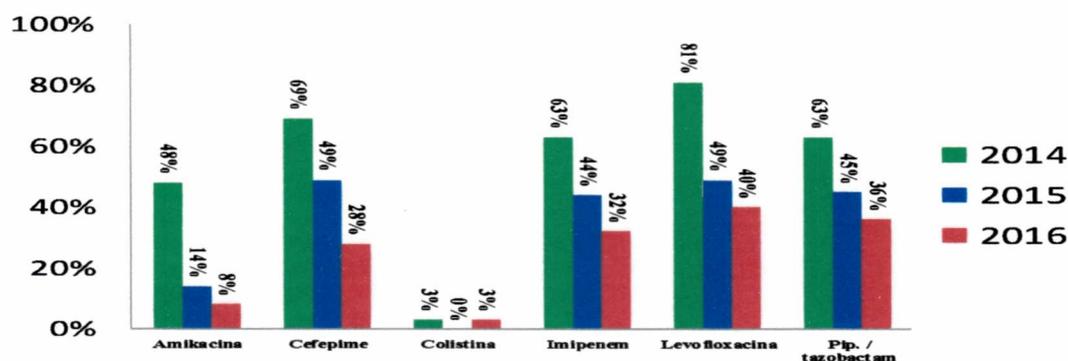
Esaminando il triennio 2014 – 2016, gli isolati di *Klebsiella pneumoniae* invasivi mostrano una diminuzione delle resistenze (tranne che per la gentamicina) e in particolare alla colistina e al meropenem (Grafico n.3)

Grafico n.3
% resistenza *K.pneumoniae* (sangue)
Centro Rianimazione



Anche per *Pseudomonas aeruginosa*, isolato in tutti i materiali (in particolare da broncolavaggi), si evidenzia nel periodo 2014 - 2016 una significativa e costante riduzione delle resistenze per tutti gli antibiotici testati (Grafico n. 4).

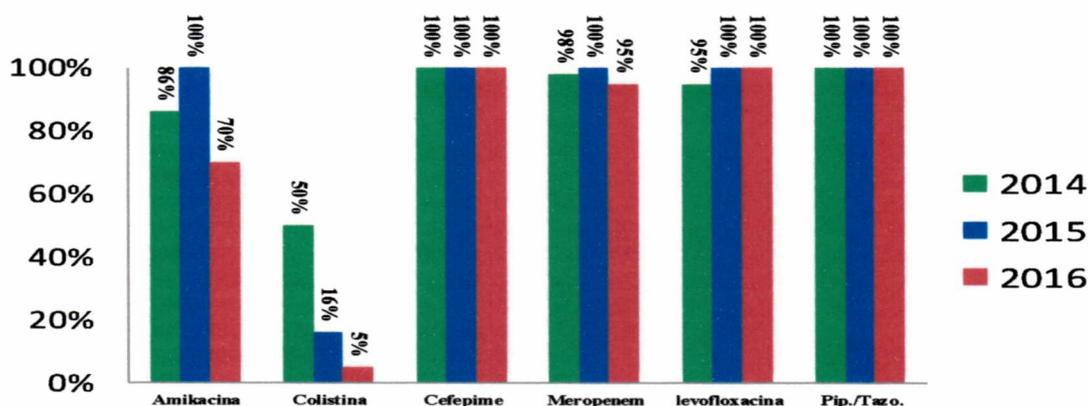
Grafico n. 4
% resistenza *Paeruginosa* (tutti i materiali)
Centro Rianimazione





Acinetobacter baumannii, isolato in tutti i materiali e, in particolare, da broncolavaggi, si evidenzia una riduzione, negli anni, della resistenza alla colistina che passa dal 50% del 2014 al 5% del 2016 (Grafico n.4).

Grafico n.4
% resistenza *A. baumannii* (tutti i materiali)
Centro Rianimazione



INDAGINI MICROBIOLOGICHE

Metodi di raccolta dei campioni

Prima di pensare all'impiego di qualsiasi farmaco antibatterico è necessario sospettare che il quadro clinico osservato sia dovuto ad una infezione batterica (anamnesi, epidemiologia, clinica, laboratorio). Si procederà pertanto nella raccolta dei campioni per l'esecuzione degli opportuni esami colturali (emocolture e campioni provenienti dalla sede di sospetto focolaio dell'infezione, ad esempio: urine, secrezioni respiratorie, ferite).

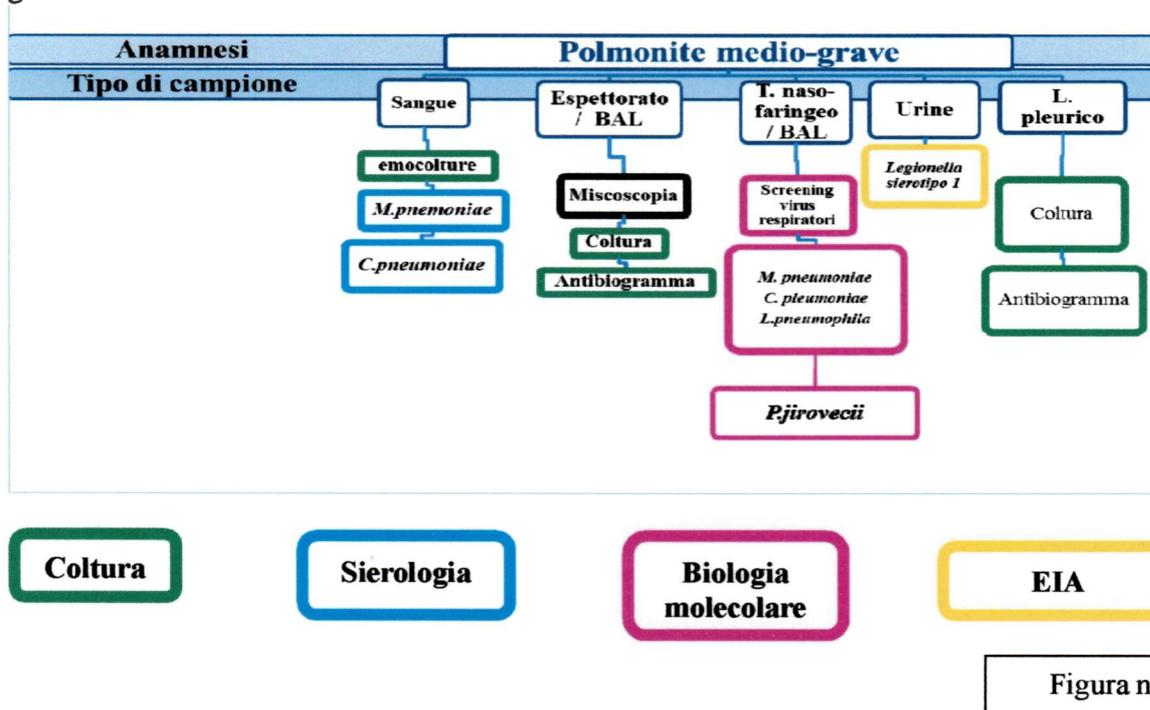
Identificare il focolaio di infezione, inoltre, consente di ipotizzare, il più attendibilmente possibile, quali microrganismi possano essere in causa, in quel determinato distretto anatomico.

La raccolta di campioni deve essere effettuata prima dell'inizio della terapia antimicrobica e per le modalità di prelievo, conservazione e invio riferirsi alle indicazioni del Laboratorio di Microbiologia, presenti nel link *linee guida* del sito aziendale.



POLMONITE

Di seguito, illustrato (figura n.1) il percorso diagnostico microbiologico della polmonite medio-grave



NOTE

- I campioni respiratori devono essere inviati **non oltre un'ora dalla raccolta**, se conservati a temperatura ambiente. Si può conservare il campione per un massimo di due ore a temperatura compresa tra 2-4° C (in frigo).
- L'indagine sierologica di *M. pneumoniae* e da *C.pneumoniae* è sempre più sostituita dalla ricerca con PCR su campioni respiratori, perchè la ricerca sierologica non consente un risultato definitivo fino alla fase di convalescenza della malattia.
- Nei pazienti immunocompromessi ricercare *Pneumocystis jirovecii* in PCR real-time, come causa di polmonite.
- La PCR per Legionella è in grado di rilevare *Legionella pneumophila* anche sierotipo non-1 e altre specie di Legionella.
- Indagini per le specie *Mycobacterium* devono essere eseguite in caso di sospetto clinico di tubercolosi.



SEPSI/SHOCK SETTICO

Come è noto, la mortalità nello shock settico dipende dall'inizio di un' appropriata terapia antibiotica, per cui in quest'ottica il tempo di risposta dell'emocoltura (TAT) svolge un ruolo fondamentale.

Come riportato nella figura n.2, il TAT dipende da:

- **Fattori preanalitici** (tempo di trasporto, di accettazione e caricamento) e ,pertanto, si ricorda che i flaconi di emocoltura possono essere inviati al Servizio di Microbiologia oppure al Servizio di Urgenze (**7 giorni su 7, 24 h su 24**)
- **Fattori analitici** .

Il Laboratorio di microbiologia esegue identificazione rapida con sistema MALDI TOF da emocoltura positiva, invio immediato on line dell'identificazione e successivamente dell'antibiogramma)

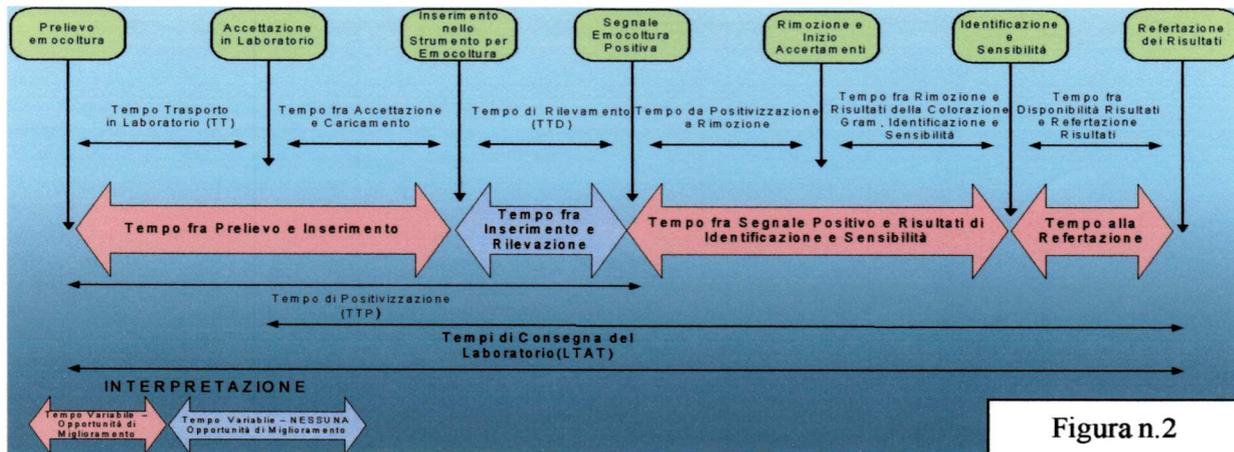
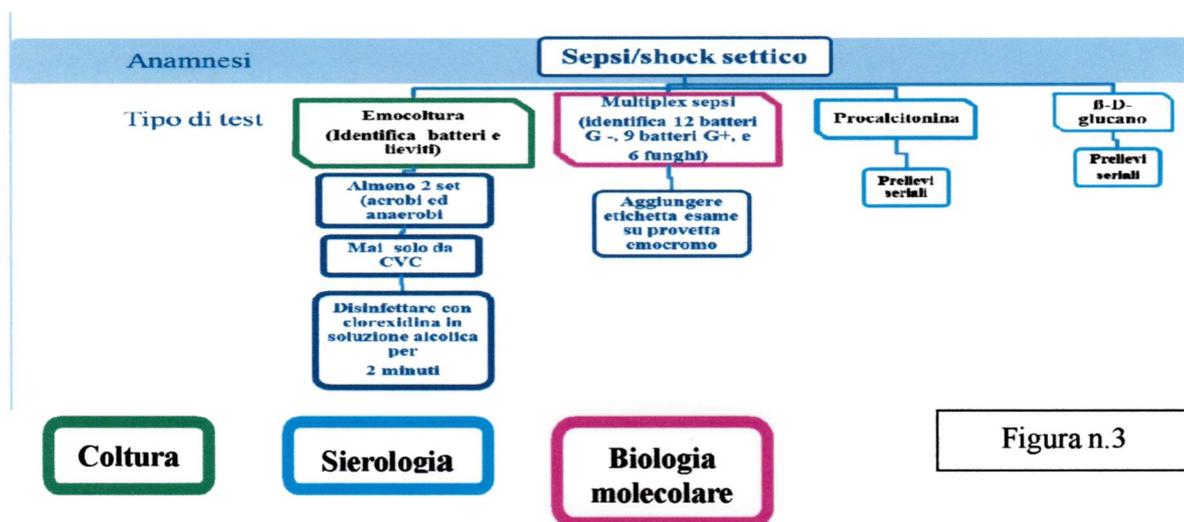


Figura n.2

L'emocoltura è considerata "standard di riferimento" per la diagnosi di sepsi, tuttavia, nel percorso diagnostico (figura n.3), è possibile:

- la ricerca in biologia molecolare dei microbi più frequentemente causa di sepsi ma non permette l'esecuzione dell'antibiogramma e non identifica tutti i batteri e funghi, causa di sepsi.
- il dosaggio seriale della procalcitonina, marker di infezione batterica e di successo della terapia antibiotica
- il dosaggio seriale del β -D-Glucano, come indice prognostico di sepsi o infezione profonda da funghi.



NOTE

- In caso di pazienti portatori di catetere venoso il prelievo si esegue contemporaneamente sia da catetere che da vena periferica
- Procedere a più prelevi (2-3 set) a distanza di 10 minuti, per aumentare la sensibilità dell'esame e facilitare l'interpretazione dei risultati.

COLTURE DI SORVEGLIANZA

Le colture di sorveglianza eseguite di routine e le successive misure di isolamento da contatto e/o droplets permettono l'individuazione e l'eventuale isolamento di pazienti colonizzati da microbi MDR.

Ricerca MRSA in REAL TIME-PCR

Lo *Staphylococcus aureus*, che nel tempo ha acquisito meccanismi di resistenza, come la resistenza alla meticillina, è causa di infezioni nosocomiali. I programmi di controllo delle stesse infezioni vanno a valutare la colonizzazione nasale dei pazienti di area critica a rischio di infezione ed, in particolare, al momento dell'ingresso in ospedale.

Il test si esegue su tampone naso-faringeo e valuta la presenza di *Staphylococcus aureus* e del gene *mec A* responsabile della resistenza alla meticillina in 70 minuti.

Ricerca di *Klebsiella pneumoniae* resistente ai carbapenemi

Tale batterio, colonizzando l'intestino senza nessuna sintomatologia, può causare infezioni gravi ad alta mortalità e colonizzare/infettare altri pazienti del reparto.

Secondo autorevoli linee guida (Center for Disease Control Health Protection Agency, European Centre for Disease Prevention and control), poiché per ogni caso clinico di infezione clinicamente manifesta, ci sono da 3 a 5 pazienti colonizzati, diventa fondamentale applicare le misure da contatto in caso di INFEZIONE / COLONIZZAZIONE in modo efficace e tempestivo.

Sui pazienti della terapia intensiva si dovrà eseguire un **tampone rettale all'atto del ricovero e ogni settimana.**

In caso di positività per *K.pneumoniae* resistente ai carbapenemi, vanno adottate in modo rigoroso le misure di isolamento da contatto, come si evince dal seguente flusso di lavoro (figura n. 4).

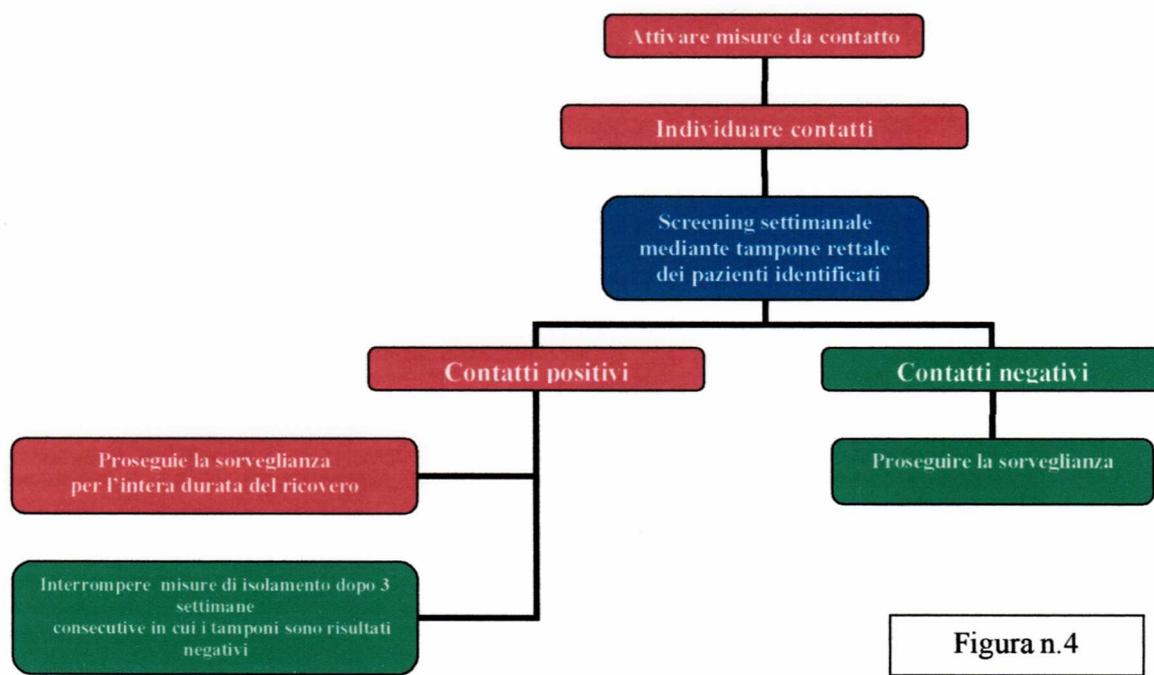


Figura n.4

L'ANTIBIOTICOTERAPIA IN TERAPIA INTENSIVA

Sono prioritarie nei contesti assistenziali sia l'appropriatezza di uso degli antibiotici che le misure di controllo della trasmissione delle infezioni ed è indispensabile evitare il ricorso frequente alla terapia antibiotica nelle colonizzazioni microbiche di secreti ed escreti, in assenza di segni clinici e strumentali che identifichino il caso, di per sé non suscettibili di alcun trattamento: tale pratica conduce a un incremento delle resistenze.

Gli antibiotici rendono conto di circa il 30% della spesa farmaceutica ospedaliera e in più della metà dei casi questi farmaci vengono utilizzati in modo inappropriato per indicazione, dosaggio, modalità, durata di somministrazione.

La scelta dell'antibiotico costituisce uno dei compiti più difficili ed impegnativi che si presentano quotidianamente al medico.

La terapia antibiotica può essere:

1. **mirata**: quando si dispone di accertamenti microbiologici che identificano l'agente responsabile dell'infezione e ne evidenziano la sensibilità (antibiogramma);
2. **empirica**: fondata sull'esperienza personale o su quella di altri, spesso basata sull'utilizzo di antibiotici a largo spettro per timore di insuccesso terapeutico;
3. **ragionata**: viene effettuata una diagnosi eziologica di probabilità, basandosi sui dati epidemiologici, sulla localizzazione, sulle caratteristiche dell'infezione in modo da poterne guidare la scelta dell'antibiotico



Comitato Infezioni Ospedaliere

Regione Puglia
OSPEDALI RIUNITI
Azienda Ospedaliero - Universitaria
FOGGIA

**PROTOCOLLI PER IL
TRATTAMENTO EMPIRICO
DELLE INFEZIONI IN
TERAPIA INTENSIVA**

Revisione: 0
Pag. 10 di 23

I criteri dell'appropriatezza nella somministrazione empirica degli antibiotici

- 1) spettro di attività coerente con il probabile patogeno (tenere conto nella scelta dell'antibiotico di: sede e severità dell'infezione, provenienza del paziente, epidemiologia locale)
- 2) esposizione ottimale (assicurare idonee concentrazioni di antibiotico nella sede di infezione tenendo conto della diffusibilità del farmaco, stabilire il dosaggio adeguato, e la frequenza delle somministrazioni)
- 3) de-escalation
- 4) timing
- 5) durata

Rischio di infezione da patogeni MDR (Multi drug resistant)

- Antibiotico-terapia nei precedenti 90 giorni
- Ricovero in ospedale ≥ 5 giorni
- Ricovero in ospedale per qualsiasi ragione per ≥ 2 giorni nei precedenti 90 giorni
- Alta frequenza di antibiotico resistenza nella comunità o nella unità ospedaliera
- Paziente immunodepresso
- Terapia immunosoppressiva
- Residenza in strutture sanitarie
- Dialisi cronica nei precedenti 30 giorni
- Membro familiare affetto da patogeno MDR

Rischio di infezione da *Pseudomonas aeruginosa*

- Alcolismo
- BPCO
- Bronchiectasie
- Ostruzione bronchiale
- Esposizione prolungata ad antibiotici ad ampio spettro o corticosteroidi
- Neutropenia febbrile in pz oncologico
- Rapida progressione radiologica degli infiltrati polmonari

Rischio di infezione da MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente)

- Multiple comorbidità
- Tossicodipendenza
- Prodromi influenzali
- Bronchiectasie, ostruzione bronchiale
- Critici con CAP grave
- Ascessualizzazione e cavitazione



Profilo farmacocinetico delle principali classi di antibiotici

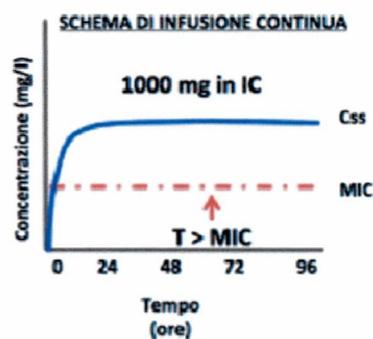
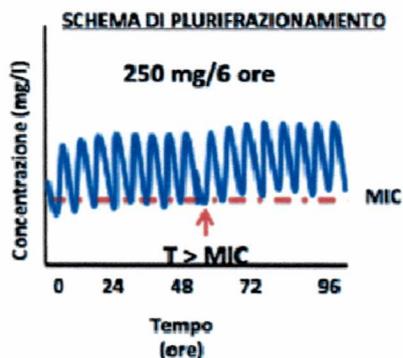
	ANTIBIOTICI IDROFILI	ANTIBIOTICI LIPOFILI
	<i>Beta-lattamine</i> <i>Aminoglicosidi</i> <i>Glicopeptidi</i>	<i>Fluorochinoloni</i> <i>Linezolid</i> <i>Macrolidi</i> <i>Rifampicina</i> <i>Tetraciclina</i>
<i>Volume di distribuzione</i>	Basso	Ampio
<i>Eliminazione</i>	Prevalentemente renale	Prevalentemente epatico

Le condizioni fisiopatologiche del paziente critico possono condizionare la farmacocinetica degli antibiotici per cui sarà necessario adeguare la posologia in relazione al volume di distribuzione del farmaco e al tipo di eliminazione, nel singolo paziente e al variare delle condizioni cliniche (ad esempio: aumento dei fluidi extracellulari per importanti terapie infusionali in atto, peggioramento della funzionalità renale o epatica).

Antibiotici tempo-dipendenti

In questo gruppo rientrano gli antibiotici la cui efficacia farmacodinamica è determinata principalmente dal fattore temporale durante il quale le concentrazioni plasmatiche dell'antibiotico si mantengono al di sopra della minima concentrazione inibente (MIC) del patogeno ($T > MIC$) e pertanto dovrebbero essere somministrati secondo schema di plurifrazione delle dosi o mediante pompa di infusione continua.

Comprendono: macrolidi, penicilline, carbapenemi, vancomicina, cefalosporine.



Schemi di somministrazione degli antibiotici tempo dipendenti



Comitato Infezioni Ospedaliere

Regione Puglia
OSPEDALI RIUNITI
Azienda Ospedaliero - Universitaria
FOGGIA

PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA

Revisione: 0
Pag. 12 di 23

Antibiotici concentrazione dipendenti

In questo gruppo rientrano gli antibiotici la cui efficacia farmacodinamica è determinata principalmente dalla concentrazione cioè il rapporto tra la concentrazione plasmatica massima e la MIC (C_{max}/MIC o AUC/MIC).

In tali antibiotici l'attività antibatterica aumenta progressivamente all'aumentare della concentrazione e pertanto dovrebbero essere somministrati in mono-somministrazione o al massimo bi-somministrazione giornaliera.

Comprendono: fluorchinoloni, aminoglicosidi, teicoplanina, daptomicina



Schemi di somministrazione degli antibiotici concentrazione-dipendenti.

Timing

Sarebbe opportuno iniziare il più precocemente possibile, al momento del sospetto diagnostico. In caso di sepsi grave è indicato iniziare la terapia antibiotica entro 1 ora dall'avvenuta diagnosi, previo campionamento per esecuzione degli esami colturali.

Dopo 48-72 ore è necessario effettuare una rivalutazione della terapia antibiotica iniziale in base ai referti di laboratorio e alla risposta clinica.

In questo caso non è da escludere la possibilità di:

- passare da un antibiotico ad ampio spettro ad uno a spettro più ristretto;
- passare da un antibiotico di terza scelta ad uno di prima scelta, al fine di:
 - ✓ ridurre terapie ridondanti;
 - ✓ prevenire lo sviluppo di resistenze;
 - ✓ ridurre la tossicità;
 - ✓ ridurre i costi.



Comitato Infezioni Ospedaliere

Regione Puglia
OSPEDALI RIUNITI
Azienda Ospedaliera - Universitaria
FOGGIA

PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA

Revisione: 0
Pag. 13 di 23

De-Escalation

La De-Escalation therapy è un processo di gestione del trattamento antibiotico che prevede due fasi successive:

- **FASE 1:** Somministrazione iniziale di antibiotici a largo spettro (Gram+, Gram – e, quando è il caso, anche anaerobi e miceti) scelti in base a dati epidemiologici locali e razionale clinico.
- **FASE 2:** Riduzione del dosaggio o variazione della terapia, sulla base dei referti di laboratorio e la clinica, al fine di ridurre le resistenze batteriche e i costi.

I pazienti che potranno giovare di una terapia antibiotica iniziale a largo spettro sono pazienti critici con infezioni gravi e comprendono casi di:

- Polmonite acquisita in ambiente ospedaliero (HAP)
- Polmonite associata a ventilatore (VAP)
- Polmonite acquisita in comunità (CAP), di grado severo
- Batteriemia
- Sepsi severa
- Meningite

Durata del trattamento

Non sempre è facile definire il momento della sospensione della terapia antibiotica. In generale una durata prolungata è di solito non giustificata e contribuisce ad aumentare la pressione selettiva.

Source control

In ogni paziente con infezione grave si deve valutare se è presente un focus infettivo suscettibile alle misure di controllo, specificatamente:

- drenaggio di un ascesso o di un focus locale di infezione;
- asportazione di tessuto necrotico infetto;
- rimozione di un presidio potenzialmente infetto per il controllo definitivo di un focus che si sta infettando per contaminazione microbica (CVC e altri tipi di catetere e/o drenaggio)

TERAPIA DELLE POLMONITI

Nei pazienti con HAP o VAP, senza fattori di rischio per MDR insorte precocemente, i batteri più frequentemente coinvolti sono i seguenti:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Stafilococcus aureus* meticillino sensibile (MSSA)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus*
- *Serratia*

 <p>Regione Puglia OSPEDALI RIUNITI Azienda Ospedaliero – Universitaria F O G G I A</p> <p>Comitato Infezioni Ospedaliere</p>	<p>PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA</p>	<p>Revisione: 0 Pag. 14 di 23</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------

Nel caso in cui non vi siano fattori di rischio per microrganismi MDR si può utilizzare un beta lattamico in somministrazione EV. I dosaggi di seguito indicati sono considerati a funzionalità renale normale, altrimenti vanno adeguati in base alla clearance della Creatinina.

Senza fattori di rischio per MDR	
Prima scelta	Se allergia ai beta-lattamici
<p>Ceftriaxone 2g die</p> <p>Oppure</p> <p>Cefotaxime 2g x 3 die</p> <p>Oppure</p> <p>Amoxicillina/Clavunalato 2,2 g x 3 die</p> <p>Oppure</p> <p>Ampicillina/Sulbactam 3 g x 3 die</p> <p>Oppure</p> <p>Ertapenem 1 g die</p>	<p>Levofloxacina 500 mg x 2 die <i>in associazione con</i></p> <p>Gentamicina 7mg/kg die</p> <p>Oppure</p> <p>Amikacina 20 mg/kg die</p>

Nei pazienti con HAP o VAP, insorte dopo 4-5 giorni dal ricovero, o con fattori di rischio per MDR, i batteri più frequentemente coinvolti sono i seguenti:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus meticillino sensibile (MSSA)*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus*
- *Serratia*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae (ESBL)*
- *Acinetobacter*
- *Staphylococcus aureus meticillino resistente (MRSA)*
- *Legionella pneumophila*



Nel caso in cui vi sia il rischio per MDR si utilizza l'associazione di due antibiotici attivi contro lo Pseudomonas. Nel rischio di MRSA si aggiunge in terapia Linezolid o Vancomicina.

Con fattori di rischio per MDR

**Ceftazidime 2 g x 3 o Cefepime 2 g x 3 oppure
Meropenem 1 g x 3 o Imipenem 500mg x 4 oppure
Piperacilina/Tazobactam 4,5 g x 3**

Più

**Ciprofloxacina 400 mg x 2 o Levofloxacina 500 mg x 2 oppure
Amikacina 20 mg/Kg die o Gentamicina 7mg/Kg o
Tobramicina 7 mg/Kg die**

Più

**Linezolid 600 mg x 2 oppure
Teicoplanina 6-8 mg / Kg die dopo dose di carico o
Vancomicina 15-20 mg/Kg ogni 12 h**

I dosaggi sopra indicati sono considerati a funzionalità renale normale, altrimenti vanno adeguati in base alla clearance della Creatinina ad eccezione del Linezolid.

TERAPIA DELLE POLMONITI DA ASPIRAZIONE

Anaerobi	Amoxicillina / Clavulanato 2,2 g x 3
Cocchi Gram positivi	Ampicillina / Sulbactam 3 g x 3
<i>Streptococcus milleri</i>	Levofloxacina 500 mg x 2 + Clindamicina 600 mg x 3 o Metronidazolo 500 mg x 4



TERAPIA DELLE SEPSI

NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO			
PATOGENI	1 SCELTA	2 SCELTA	3 SCELTA
Bacilli Gram negativi -Enterobatteri - <i>P.aeruginosa</i>	Cefepime 2 g x 3 Oppure Ceftazidime 2 g x 3	Pip/Tazobac. 4,5 g x 3-4 in associazione con Amikacina 15 mg/Kg die Oppure Levofloxacina 500 mg x 2 Oppure Ciprofloxacina 400 mg x 3	Meropenem 1 g x 3 Oppure Imipenem 500 mg x 4
Gram positivi - <i>S. aureus MRSA</i> - <i>S. coagulasi negativi</i>	In associazione o meno con Vancomicina 15 -20 mg /Kg ogni 12 h Oppure Teicoplanina 12 mg /Kg die dopo dose di carico		

Il razionale: nel paziente ospedalizzato la terapia antibiotica empirica deve considerare la possibilità del coinvolgimento di patogeni multi resistenti, quali Enterobatteri, Pseudomonas, MRSA, perciò la scelta dell'antibiotico ricade su farmaci quali cefalosporine di III e IV generazione con spettro esteso a Pseudomonas (Ceftazidime e Cefepime), carbapenemici (Meropenem ed Imipenem) e l'associazione di penicilline ad ampio spettro (Piperacillina/Tazobactam) con chinolonici (Levofloxacina e Ciprofloxacina) o aminoglicosidi (Amikacina) particolarmente attivi verso Pseudomonas. L'aggiunta di glicopeptidi, Vancomicina e Teicoplanina, è suggerita per integrare lo spettro d'azione sugli MRSA.

 <p>Regione Puglia OSPEDALI RIUNITI Azienda Ospedaliero - Universitaria FOGGIA</p> <p>Comitato Infezioni Ospedaliere</p>	<p>PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA</p>	<p>Revisione: 0 Pag. 17 di 23</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------

NEL PAZIENTE NEUTROPENICO		
PATOGENI	I SCELTA	II SCELTA
<p>Bacilli Gram negativi -<i>E. coli</i> -<i>Pseudomonas</i> -<i>Klebsiella</i></p>	<p>Pip./Tazob. 4,5 g x 3 die Oppure Cefepime 2 g x 3 Oppure Ceftazidime 2 g x 3</p>	<p>Meropenem 1 g x 3 Oppure Imipenem 500 mg x 4</p>
<p>Cocchi Gram positivi -<i>S.aureus MRSA</i> -<i>S. coagulasi negativi</i></p>	<p>In associazione con Vancomicina 15-20 mg Kg / 12 ore Oppure Teicoplanina 12 mg Kg / die dopo dose di carico</p>	
<p>Miceti -<i>Candida</i> -<i>Aspergillus</i> (febbre > 5 gg e/o neutrofili < 500 mmc)</p>	<p>In associazione a trattamento antibiotico aggiungere Echinocandine</p>	

Il razionale: anche nel paziente neutropenico (neutrofili < 1500/L) la scelta dell'antibiotico deve ricadere su molecole attive contro i patogeni multi resistenti, e quindi Piperacillina/Tazobactam, Ceftazidime, Cefepime, Meropenem ed Imipenem, per i Gram negativi, in associazione ai glicopeptidi, Vancomicina e Teicoplanina, per i Gram positivi. L'aggiunta degli antimicotici Echinocandine è suggerita nella neutropenia grave (neutrofili <500/mmc con febbre).

CORRELATE A CATETERE VASCOLARE		
PATOGENI	I SCELTA	II SCELTA
<p>Gram positivi - <i>S. epidermidis</i> - <i>S. aureus MRSA</i></p>	<p>Vancomicina 15-20 mg Kg / 12 h Oppure Teicoplanina 12 mg Kg /die dopo dose di carico Daptomicina 6 mg /Kg die Se <i>MRSA</i> con MIC>1 per Vancomicina</p>	<p>Daptomicina 6 mg /Kg die</p>
<p>Bacilli Gram negativi</p>	<p>Aggiungere Beta lattamine ad ampio spettro</p>	
<p>Candida</p>	<p>Aggiungere Echinocandine</p>	

 <p>Regione Puglia OSPEDALI RIUNITI Azienda Ospedaliero - Universitaria FOGGIA</p> <p>Comitato Infezioni Ospedaliere</p>	<p>PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA</p>	<p>Revisione: 0 Pag. 18 di 23</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------

Il razionale: nelle sepsi catetere correlate i patogeni maggiormente implicati sono i Gram positivi, quindi di prima scelta sono glicopeptidi e lipopeptidi quali Vancomicina, Teicoplanina e Daptomicina. Si associano farmaci con spettro attivo su Gram negativi (penicilline come Ampicillina e Amoxicillina), e una echinocandina nel sospetto di Candida (nei pazienti in NPT, in trattamento chemioterapico, o con interventi addominali recenti)

DA INFEZIONE INTRA ADDOMINALE			
PATOGENI	I SCELTA	II SCELTA	III SCELTA
Bacilli Gram negativi	Pip. /Tazob.4,5 g x 3 Oppure Amp./Sulb. 3 g x 3	Imipenem 500 mg x 4 Oppure Meropenem 1 g x 3	Tigeciclina 100 mg dose di carico poi 50 mg x 2 die Più Aminoglicoside
Anaerobi	In associazione con Metronidazolo 500 mg x 4		
Rischio Enterococco	In associazione con Vancomicina 15-20 mg Kg / 12 ore Oppure Teicoplanina 12 mg Kg die dopo dose di carico		

Il razionale: nelle sepsi da sospetta origine addominale la scelta dell'antibiotico deve prevedere l'efficacia su Gram negativi, anaerobi ed enterococchi: sono possibili quindi le associazioni penicillina / Metronidazolo / glicopeptide, carbapenemico / glicopeptide oppure Tigeciclina / aminoglicoside.

DOSAGGI DEI FARMACI NELLE SEPSI

Amikacina

Per EV: 1 gr/die in monosomministrazione

Potenzialmente nefrotossica: modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Amoxicillina/Acido Clavulanico

per EV: 2,2 gr x3vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Monitorare la funzionalità epatica

Ampicillina/Sulbactam

per EV: 3 gr x3vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Anidulafungina

per EV: 100 mg/die in unica somministrazione (con carico in prima giornata di 200 mg/die)

Monitorare la funzionalità epatica



Comitato Infezioni Ospedaliere

Regione Puglia
OSPEDALI RIUNITI
Azienda Ospedaliero - Universitaria
FOGGIA

**PROTOCOLLI PER IL
TRATTAMENTO EMPIRICO
DELLE INFEZIONI IN
TERAPIA INTENSIVA**

Revisione: 0
Pag. 19 di 23

Caspofungina

per EV: 50 mg/die in unica somministrazione (con carico in prima giornata di 70 mg/die)

Modulare il dosaggio sulla funzionalità epatica

Ceftriaxone

per EV: 2 gr/die in unica somministrazione

Ridurre il dosaggio per insufficienza renale grave

Cefepime

per EV: 2 gr x 2vv/die oppure nelle sepsi gravi 2gr x 3 vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Cefotaxime

per EV: 2 gr x 3vv/die

Ridurre il dosaggio per insufficienza renale grave

Ceftazidime

Per EV: 2 gr x 3vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Ciprofloxacina

per EV: 400 mg x 2vv/die oppure nelle sepsi gravi 400 mg x 3 vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Daptomicina

Per EV: 4-6mg/Kg/die in unica somministrazione

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Cautela (perché non studiata) nell'insufficienza epatica grave

Gentamicina

per EV: 3-6 mg/Kg/die in 3 somministrazioni (circa 80 mg x3vv/die)

Potenzialmente nefrotossica: modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Imipenem/ Cilastina

per EV: 500 mg x4vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Levofloxacina

per EV: 500mg x 2vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Metronidazolo

per EV: 500 mg x 4vv/die

Meropenem

per EV: 1gr x 3vv/die oppure nelle sepsi gravi 1 gr x 4 vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Micafungina

per EV: 100mg/die in unica somministrazione

Cautela (perché non studiata) nell'insufficienza epatica grave



Regione Puglia
O S P E D A L I R I U N I T I
Azienda Ospedaliero - Universitaria
F O G G I A

Comitato Infezioni Ospedaliere

**PROTOCOLLI PER IL
TRATTAMENTO EMPIRICO
DELLE INFEZIONI IN
TERAPIA INTENSIVA**

Revisione: 0
Pag. 20 di 23

Piperacillina/Tazobactam

per EV: 4.5 gr x 3vv/die

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Teicoplanina

per EV: 4-6 mg/Kg/die (con carico di 4-6 mg/Kg 2vv/die per 48 ore)

Modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Monitorare la funzionalità epatica

Tigeciclina

per EV: 50 mg x2vv/die (la prima somministrazione del primo giorno deve essere di 100 mg, dalla seconda somministrazione in poi 50 mg)

Vancomicina

Spettro: esclusivamente Gram positivi (compresi MDR)

per EV: 500mg x4vv/die

Potenzialmente nefrotossica: modulare il dosaggio sulla clearance della creatinina

Può causare neutropenia



Comitato Infezioni Ospedaliere

Regione Puglia
OSPEDALI RIUNITI
Azienda Ospedaliero - Universitaria
FOGGIA

PROTOCOLLI PER IL TRATTAMENTO EMPIRICO DELLE INFEZIONI IN TERAPIA INTENSIVA

Revisione: 0
Pag. 21 di 23

TERAPIA DELLE INFEZIONI DA BATTERI GRAM NEGATIVI MULTIRESISTENTI

Pazienti con sospetto di sepsi da batteri multiresistenti

- 1) Non trattare mai i pazienti colonizzati
- 2) Non usare mai la Colimicina o la Fosfomicina da sole
- 3) Nelle infezioni da germi multiresistenti la scelta dell'antibiotico e anche le dosi devono essere basate sul valore delle MIC e in rapporto al break-point.
- 4) In caso di panresistenze occorre chiedere al laboratorio studi di sinergia in vitro
- 5) I tentativi di decolonizzare con antibiotici per via orale (Gentamicina 80 mg X 3 die) non hanno a tutt'oggi sufficiente e adeguata documentazione di efficacia.

TERAPIA DELLE KPC

(Klebsiella pneumoniae produttrice di Carbapenemasi)

Colistina dose da carico 9.000.000 UI poi

Colistina 4.500.0000 UI x 2 die

Più

Meropenem 2 g x 3 oppure Imipenem 1 g x 4

Più

Tigeciclina 100 o 150 mg x 2 (scelta della dose sulla base della MIC)

TERAPIA DEGLI ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI ESBL

IN CASO DI VAP O HAP

Colistina deve essere somministrata anche per via aerosolica al dosaggio di 1.000.000 x 3 die con appositi nebulizzatori



Comitato Infezioni Ospedaliere

Regione Puglia
OSPEDALI RIUNITI
Azienda Ospedaliero - Universitaria
FOGGIA

**PROTOCOLLI PER IL
TRATTAMENTO EMPIRICO
DELLE INFEZIONI IN
TERAPIA INTENSIVA**

Revisione: 0
Pag. 22 di 23

TERAPIA DELLE INFEZIONI DA *ACINETOBACTER* MULTIRESISTENTE

Ampicillina / Sulbactam 3 g x 4 die (*)

Colimicina 9.000.000 UI dose da carico

Colistina 4.500.0000 UI x 2 die

Rifampicina 600-900 mg die

Imipenem 1 g x 4 oppure Meropenem 2 g x 3 ()**

Colistina 9.000.000 dose da carico poi

Colistina 4.500.0000 UI x 2 die

Tigeciclina 100 mg dose da carico poi

Tigeciclina 50 mg x 2 die (*)**

(La dose può essere aumentata fino a 100-150 mg x 2 die)

Colistina 9.000.000 dose da carico poi

Colistina 4.500.0000 UI x 2 die

Ampicillina / Sulbactam 3 g x 4 die (*)

**TERAPIA DELLE INFEZIONI DA
*Stenotrophomonas maltophilia***

1) Cotrimoxazolo 3 fiale x 4 die

2) Tigeciclina 100 mg dose da carico poi 50 mg x 2 die

(*) Alcuni autori consigliano 18 g di Ampicillina /Sulbactam (3 g x 6)

(**) La triplice terapia (Colistina + Rifampicina + Carbapenemico) è consigliabile nel caso di un grave stato settico

(***) Attenzione! L'associazione Colistina + Tigeciclina non è consigliata nelle HAP o VAP



**TERAPIA DELLE INFEZIONI DA
Pseudomonas aeruginosa MDR**

	Colistina 9.000.000 UI dose da carico
poi	
	Colistina 4.500.0000 UI x 2 die
più	
	Rifampicina 600-900 mg die
	Ceftazidime 2 g x 3 die
oppure	
	Cefepime 2 g x 3 die
oppure	
	Piperacillina / Tazobactam 4 g x 4 die
oppure	
	Meropenem 1 g x 3 die o 1 g x 4 die
più	
	Ciprofloxacina 400 mg x 3 die
oppure	
	Levofloxacina 500 mg x 2 die
oppure	
	Amikacina 1 g die (nelle polmonite 1,5 g die)

NOTA BENE

I farmaci di seguito riportati sono fuori indicazione e richiedono specifica autorizzazione del Direttore Sanitario.

- 1) Meropenem a 2 g x 3 per dosaggio nelle sepsi
- 2) Tigeciclina per dosaggio a 100 mg x 2 e per indicazione nelle sepsi

TERAPIA DELLE INFEZIONI DA MRSA

Se Vancomicina MIC < 1	
Vancomicina 500 mg x 4 oppure Teicoplanina 6-12 mg Kg /die dopo dose di carico	
Se Vancomicina MIC > 1	
BATTERIEMIE, SEPSI, ENDOCARDITI	Daptomicina 4-6 Kg/die
POLMONITI, INFEZIONI SNC	Linezolid* 600 mg x 2 * Fuori indicazione per le infezioni del SNC
INFEZIONI DEI TESSUTI MOLLI	Tigeciclina 100 mg dose di carico poi 50 mg x 2 Daptomicina 4-6 Kg/die Linezolid 600 mg x 2