

ISSN 2499-5088

Anno 6 • 2018
Numero Speciale

Periodico
di Attualità
sulla Clinica
e Terapia
delle Infezioni
nel Paziente
Critico

Infezioni *nel* Paziente Critico

a cura di
Francesco G. De Rosa

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Anno 6 • 2018 • Numero Speciale

Editorial Board

Chiara Adembri
Francesco Cristini
Valerio del Bono
Maurizio Sanguinetti

Coordinamento di Redazione

Francesco Giuseppe De Rosa
*Professore Associato, Malattie Infettive
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino
Direttore, SCDU Malattie Infettive 2
AOU Città della Salute e Scienza
Presidio Molinette – Torino,
Ospedale Cardinal Massaia – Asti
E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it*

Direttore Responsabile
Paolo E. Zoncada

Autorizzazione Tribunale di Milano
n. 27 del 30/01/2014

Editore

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

SOMMARIO

- » **EDITORIALE** **3**
Francesco Giuseppe De Rosa

- » **Durata ottimale della terapia per le infezioni complicate di cute e tessuti molli** **4**
Maria Teresa Brusa

- » **Verso una stewardship antimicrobica clinica** **16**
Pierluigi Viale

- » **Attualità delle carbapenem-sparing strategies dopo il MERINO Trial** **34**
Marco Falcone

NORME REDAZIONALI

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style).

Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi.

Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori.

Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.



© Copyright 2018

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES

Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia

Tel. 0382526253 - Fax 0382423120

E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

Editoriale

Francesco Giuseppe De Rosa

Professore Associato, Malattie Infettive

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Direttore, SCU Malattie Infettive 2, AOU Città della Salute e Scienza,

Presidio Molinette – Torino, Ospedale Cardinal Massaia – Asti

Il Numero Speciale di IPC è dedicato alla rivisitazione del concetto di *stewardship*, presentando argomenti complessi e meritevoli di consistenti miglioramenti dal punto di vista culturale e pratico.

Nel primo contributo abbiamo scelto di parlare di infezioni di cute e tessuti molli per mettere in evidenza come la durata della terapia, spesso eccessiva e poliframmentata, non sia adeguatamente affrontata in maniera scientifica anche includendo un numero poco ragionevole di cambi di terapie. Ricordiamo come, in una prospettiva educativa, solo la lettura di dati oggettivi possa essere di aiuto, sotto la prospettiva dell'*antimicrobial stewardship*, a confrontare la propria pratica clinica con le linee guida delle diverse Società Scientifiche.

Nel secondo articolo la terapia a base di carbapenemi, argomento attualissimo, viene messa a confronto con il concetto di “carbapenem-sparing strategies” e con la problematica delle infezioni gravi causate da microrganismi che producono ESBL dopo la pubblicazione dei risultati del trial MERINO. Quale lettura critica ed interpretativa è possibile dare ai risultati del trial, laddove la piperacillina-tazobactam è risultata inferiore (tecnicamente: non è risultata non inferiore) al meropenem nella terapia definitiva delle infezioni da batteri Gram-negativi produttori di ESBL? Come è possibile bilanciare il consumo di carbapenemi con le crescenti evidenze di perturbazione del microbioma intestinale da essi causato? Le risposte illustrate sono discusse con appropriate basi fisiopatologiche e di letteratura, offrendo spunti di interesse terapeutico ampiamente individualizzabili.

Nel terzo articolo si tratta di anni di discussioni e di confronto sul concetto di *stewardship* e si presenta la visione più contemporanea come metodologia, attuazione, necessità di *leadership*, *target* degli interventi, implementazione, problematiche ed attualità. Ricordiamo come sia ormai tradizione dedicare l'ultimo numero all'*antimicrobial stewardship*. Il contributo del Prof. Viale riesce egregiamente a mettere a fuoco l'argomento, allargando l'orizzonte anche alla strutturazione diagnostico-terapeutica ed economica, con spunti di critica sulla letteratura basati sull'esperienza personale.

Buona lettura!

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it

Durata ottimale della terapia per le infezioni complicate di cute e tessuti molli

Maria Teresa Brusa

SCDU Malattie Infettive Ospedale C. Massaia, Asti

►► Introduzione

La presentazione clinica delle infezioni complicate di cute e tessuti molli (cSSTI) è molto variabile ed esse rappresentano una frequente causa di ricovero ospedaliero e di morbidità in comunità (1, 2).

La definizione di cSSTI identifica i pazienti che necessitano di una gestione complessa che include terapia antibiotica empirica, possibili procedure chirurgiche e presenza di comorbidità come il diabete, l'immunosoppressione o le malattie neurologiche (3, 4).

Inoltre, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha recentemente introdotto la nuova definizione di ABSSSI (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*) che include cellulite, erisipela ed ascessi cutanei maggiori, oltre che infezioni del sito chirurgico.

Sono esclusi da questa nuova definizione le ulcere del piede diabetico, le ustioni e le infezioni croniche delle ferite (5,6). Sulla base della guida FDA, una ABSSSI deve avere una dimensione minima della lesione di 75 cm² e presentare segni locali di infezione (5, 7).

Gli effetti antibatterici dei nuovi antibiotici sono stati valutati a 48-72 ore dall'inizio della terapia, allo scopo di valutare una risposta clinica, che potrebbe rivelarsi un punto di decisione terapeutico. L'obiettivo principale della FDA è stato quello di identificare in modo più appropriato le infezioni cutanee per le quali si possa stimare, con precisione, i vantaggi di un nuovo antibiotico, utilizzando parametri quantificabili, come il miglioramento del-

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: mbrusa@asl.at.it

la lesione (riduzione di almeno il 20% della lesione) e dei segni sistemici di infezione (8).

L'aumento dei ricoveri ospedalieri richiesti per trattare le ABSSSI con antibiotici per via endovenosa (IV) e la diffusione di batteri multiresistenti (MDR) hanno avuto un notevole impatto sulla durata della degenza ospedaliera e sulla morbilità del paziente, rafforzando la necessità di nuove opzioni di trattamento (9) e una valutazione più accurata della durata della terapia.

►► Eziologia delle ABSSSI

La maggior parte delle delle ABSSSI, che coinvolgono la cute sana, sono causate da batteri aerobi Gram-positivi, in particolare dallo *Staphylococcus aureus* e da streptococchi. Ceppi di *S. aureus* e streptococchi di gruppo A (GAS) possono produrre una varietà di tossine e potenziare la loro virulenza, favorendo l'invasione del derma. Per questi motivi la gestione delle SSTIs è diventata recentemente più complicata a causa della crescente prevalenza di patogeni MDR (*multi-drug resistant*) e lo *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) è il maggiormente isolato nelle forme complicate (7).

Nei pazienti con SSTIs si evidenzia una variazione considerevole del tasso di resistenza dello *S. aureus* alla meticillina o oxacillina, con tassi più alti nel Nord America (35,9%) seguiti dalla America Latina (29,4%) ed Europa (22,8%) (10).

Tuttavia si evidenziano variazioni di resistenza all'interno dei vari Paesi. Ad esempio, in Europa, i Paesi scandinavi registrano una prevalenza di MRSA molto bassa (<2-3%) mentre i Paesi dell'Europa meridionale una prevalenza molto più elevata (>50%) (11). Allo stesso modo, in Asia, la prevalenza di MRSA varia tra il 28% e oltre il 70% (12).

Sebbene l'MRSA sia di solito acquisito in ospedale o in altre strutture sanitarie, si è osservato un recente aumento delle infezioni da MRSA nella comunità (CA-MRSA) (13). I ceppi di CA-MRSA sono geneticamente e fenotipicamente distinti dai ceppi HA-MRSA (hospital-acquired MRSA). Le infezioni da CA-MRSA sono sempre più comuni, possono avere un decorso rapido e devastante e produrre la leucocidina Pantone-Valentine (PVL), fattore importante di virulenza (14).

Negli Stati Uniti, i ceppi di MRSA acquisiti in comunità (CA) sono endemici e frequentemente associati a infezioni della pelle e ascessi cutanei con focolai segnalati in ambito militare (13, 14)

Sebbene lo *S. aureus* sia il patogeno predominante nella ABSSSI, possono essere identificati lo *Streptococcus pyogenes* ed altri streptococchi, gli enterococchi e i Gram-negativi.

Gli streptococchi sono responsabili di infezioni diffuse, mentre la cellulite

stafilococcica è tipicamente più localizzata ed è la diagnosi più frequente (59,1%), come emerge da uno studio multicentrico europeo (15).

Gli enterococchi possono essere responsabili di ABSSSI in particolare nel decorso post-operatorio della chirurgia addominale (16) e i fattori di rischio per l'infezione sono correlati a numerose variabili (degenza prolungata, età avanzata, gravità della malattia di base, terapie antibiotiche precedenti).

I batteri Gram-negativi, come le Enterobatteriacee e *Pseudomonas aeruginosa*, sono isolati meno frequentemente rispetto ai Gram-positivi ad eccezione dei pazienti ustionati, nelle infezioni polimicrobiche che coinvolgono l'area genitale, nel decorso post operatorio del tratto urinario, o in pazienti ricoverati in strutture di lungodegenza che sono frequentemente colonizzate da patogeni MDR o potenzialmente MDR, sia Gram-positivi che Gram-negativi (17).

»» Gestione del paziente con ABSSSI

Le ABSSSI possono essere associate ad una elevata mortalità e pertanto è di fondamentale importanza iniziare una terapia antibiotica empirica appropriata ad ampio spettro e considerare la necessità di un intervento chirurgico per il drenaggio o il *debridement*.

È richiesta, inoltre, un'attenta valutazione clinica del paziente e delle lesioni cutanee, quali la componente necrotizzante o non necrotizzante, l'estensione anatomica e le caratteristiche dell'infezione (purulenta o non purulenta).

In uno studio prospettico multicentrico, che includeva adulti con un'età media di 38,7 anni, le indicazioni al ricovero erano dettate dalla necessità di terapia antibiotica IV nell'85,1% e dalla patologia di base nell'11,7%. Altri fattori aggiuntivi erano la febbre, l'estensione cutanea superiore a 10 cm, il fallimento del trattamento precedentemente somministrato, le comorbidità e l'età oltre i 65 anni (18).

Lo studio REACH ha inoltre dimostrato che la durata della degenza ospedaliera era più lunga nei pazienti con comorbilità rispetto a quelli senza comorbilità e nei pazienti con MRSA rispetto a quelli con infezioni da *S. aureus* meticillino-sensibili (MSSA) (15).

Il peggioramento delle ABSSSI può indicare la presenza di agenti patogeni resistenti e pertanto è necessario una rivalutazione della terapia (19). Dopo il fallimento del trattamento iniziale, l'MRSA deve essere considerato nei pazienti ospedalizzati, anche con fattori di rischio specifici, e la scelta di un nuovo farmaco essere fatta possibilmente sulla base dei test di suscettibilità antimicrobica (20). I pazienti con MRSA hanno un aumentato rischio di riammissione ospedaliera entro 90 giorni [*odds ratio* (OR) 35,0], aumento

Tabella 1 - Strategie possibili per definire la durata della terapia.

Durata della terapia	Caratteristiche cliniche	Rischio MRSA	Valutazione iniziale della risposta	Escalation verso de-escalation	Dimissione precoce/ switch
Inferiore a 7 giorni	Non rilevanti comorbidità; infezioni superficiali; ABSSSI trattate con tedizolid	No	48 ore	Possibile escalation nei pazienti non responder	Switch a terapia orale
Almeno 7 giorni	Infezioni necrotizzanti; impianto di protesi; immunocompromessi; anziani, diabete	Si	48-72 ore	De-escalation da considerare sempre se risposta clinica o risposta precoce	Terapia ambulatoriale IV con farmaci long-acting

Adattato da Corcione e al. (23). ABSSSIs, acute bacterial skin and soft tissue infections; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino resistente.

del rischio di mortalità entro 90 giorni (OR 7.27, $P < 0,001$) e degenza ospedaliera prolungata (OR 4,36) (21).

La necessità di controllo della sorgente d'infezione, come il drenaggio o il *debridement*, dovrebbe anche essere attentamente considerato per i pazienti che non rispondono al trattamento antibiotico.

Il fallimento del trattamento iniziale in pazienti ospedalizzati per ABSSSI è associato a esiti clinici significativamente peggiori, a ricoveri ospedalieri più lunghi e a costi più elevati rispetto a un trattamento iniziale efficace. È riportato un tasso di fallimento della terapia iniziale del 16,6% nelle infezioni acute, del 34,1% nelle infezioni croniche/ulcerative e del 26,7% nelle infezioni del sito chirurgico (22).

Dal punto di vista della *stewardship* antimicrobica, si possono proporre algoritmi terapeutici con *switch* da formulazioni endovenosa ad orale come nel caso del tedizolid, o la somministrazione di farmaci *long-acting*, come dalbavancina (e oritavancina in altri Paesi), non esclusivamente dopo l'isolamento di MRSA (Tabella 1) (23).

Pertanto ci sono schemi di trattamento di ABSSSI con terapie endovenose *long-acting* a dose singola per quanto riguarda oritavancina o limitata a due somministrazioni per dalbavancina oppure limitata a sei giorni come nel caso del tedizolid, quest'ultimo anche con *switch* da formulazione endovenosa ad orale.

Inoltre, l'utilizzo della definizione di ABSSSI permette di valutare un nuovo *endpoint* di risposta clinica precoce, definito come la riduzione della dimensione della lesione a 48-72 ore, utile per considerare ragionevolmente la terapia, includente ad esempio MRSA o meno nello spettro d'azione, prevederne la durata e limitando inutili cambi terapeutici, purtroppo ancora frequenti (24).

»»» Terapia dell'ABSSSI ed il ruolo dei nuovi farmaci

La durata ottimale della terapia delle ABSSSI non è nota ed è influenzata da diversi fattori come la scelta del farmaco (battericida/batteriostatica, concentrazione tissutale, emivita), gli isolamenti dei patogeni e le comorbidità.

Le linee guida della *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) suggeriscono 7-14 giorni di terapia che deve essere personalizzata in base alla risposta clinica (25). Nella pratica clinica, tuttavia, gli studi hanno dimostrato l'uso frequente di antibiotici, con più cambi di terapia, spesso ad ampio spettro ed ulteriori trattamenti somministrati alla dimissione (26). Il trattamento è spesso prolungato a causa delle complicanze, tra cui l'osteomielite (7,2%), la batteriemia (18,4%) o le infezioni necrotizzanti (1,1%) (27, 28). L'osteomielite si osserva più frequentemente nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (13,3% vs 5,2%), può presentarsi dopo pochi giorni dall'infezione e può richiedere molte settimane o anche mesi di terapia antibiotica (27).

La batteriemia richiede un trattamento antibiotico prolungato (14-21 giorni) e l'utilizzo di antibiotici battericidi per MRSA, come la vancomicina o daptomicina. L'IDSA infatti raccomanda una terapia empirica precoce anti-MRSA per tutti i pazienti ospedalizzati con SSTI (25).

Per i pazienti che necessitano di terapia endovenosa, la vancomicina rappresenta normalmente il trattamento di prima linea. Sebbene questo antibiotico sia stato usato con successo per molti decenni, è fondamentale il monitoraggio del farmaco nei pazienti con insufficienza renale ed obesità in modo da ottenere un'efficace concentrazione ematica e limitare le concentrazioni minime (28). Altri farmaci raccomandati includono teicoplanina, daptomicina, clindamicina, ceftarolina e tigeciclina, le ultime due dotate di ampio spettro ed attività contro MRSA (13, 25).

I farmaci recentemente approvati come la dalbavancina e il tedizolid presentano un'alta efficacia nei confronti degli MRSA e di altri batteri Gram-positivi.

Negli studi registrativi di fase III, sia la dalbavancina che l'oritavancina sono risultate non inferiori alla vancomicina (29, 30). I profili di sicurezza rispetto alla vancomicina sono stati favorevoli nel caso della dalbavancina e simili alla oritavancina (31). Entrambe offrono il beneficio di una lunga emivita e richiedono solo una singola infusione al giorno (33, 34).

Uno studio aperto, multicentrico, randomizzato di fase IIIb, condotto in pazienti anziani ospedalizzati (età \geq di 65 anni) con ABSSSI e trattati con daptomicina come trattamento di prima linea, ha confermato la sicurezza e l'efficacia del terapia: la durata del trattamento complessivo è stata di 5-14 giorni per ABSSSI senza batteriemia e di 10-28 giorni per ABSSSI con bat-

teriemia (35). Dopo l'inizio del trattamento e la valutazione della risposta clinica precoce, i pazienti potevano essere dimessi dall'ospedale se clinicamente stabili da almeno 48 ore (36).

Un oxazolidinone come il linezolid o tedizolid può offrire un vantaggio per lo *switch* alla terapia orale, dopo 1-2 giorni di terapia endovenosa (25, 32). In due studi di fase III, un ciclo di 6 giorni di tedizolid (200 mg una volta al giorno), è risultato essere non inferiore a un ciclo di 10 giorni di linezolid (600 mg due volte al giorno), principalmente nelle infezioni da *S. aureus* ed è associato ad un minor numero di eventi avversi gastrointestinali e a un minor rischio di eventi ematologici (37, 38).

Attualmente sono disponibili molti programmi di *stewardship* relativi alle SSTI e ABSSSI che prendono in considerazione terapie antibiotiche di breve durata, isolamenti di *S. aureus* e MRSA, istituti di cura, fattori di rischio per batteri MDR, modalità di risposta precoce, *de-escalation* e *escalation*, dimissioni dirette dai dipartimenti di emergenza e terapia antibiotica per via parenterale ambulatoriale (26, 32, 38, 39) (Tabella 2) (23). Una volta ottenuti gli esiti degli esami colturali, i clinici devono mettere in atto ogni sforzo per attuare una strategia di *de-escalation* della terapia antibiotica, anche nel caso di SSTI nei pazienti gravi. La *de-escalation* della terapia antibiotica dovrebbe avvenire il prima possibile e non è unicamente perseguibile solo se si ottengono campioni microbiologici appropriati.

Tabella 2 - Strategie possibili per definire la durata della terapia.

Indicazioni per terapia a largo spettro	Indicazioni per <i>de-escalation</i> (semplificazione)
Tipo di infezione: interessamento dei tessuti molli profondi, infezioni necrotizzanti	Tipo di infezione: superficiale
Drenaggio o controllo del sito infettivo tardivo; risposta inefficace	Controllo della sorgente di infezione eseguito; risposta iniziale
Comorbidità Età 75 anni Diabete Chemioterapia Immunosoppressione	Non rilevanti comorbidità
Rischio MRSA; infezione da Gram-negativi	No rischio o isolamento MRSA
ABSSSI recidivanti; sepsi concomitanti	
Febbre persistente o sintomi locali e/o sistemici	Risposta clinica; biomarkers negativi
Terapia iniziale inadeguata	Possibile <i>switch</i> a terapia orale dopo risposta iniziale

Adattato da Corcione et al. (23). ABSSSIs, acute bacterial skin and soft tissue infections; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino resistente.

I pazienti che presentano una possibile SSTI non complicata e sostenuta da CA-MRSA, potrebbero essere trattati empiricamente con clindamicina orale, trimetoprim/sulfametossazolo o tetracicline, sebbene non ci siano dati specifici a supporto dell'efficacia di questi trattamenti in studi clinici randomizzati prospettici multicentrici (40). La semplificazione e la terapia orale possono essere avviati per facilitare la dimissione precoce dei pazienti, dopo valutazione dei fattori farmacologici e non farmacologici della risposta precoce. In uno studio recente, la concordanza dei dati clinici e biochimici è stata più rilevante al secondo e terzo giorno della terapia. I fattori non farmacologici (sesso femminile, malattie cardiovascolari, indice di massa corporea più alto, durata dei sintomi e cellulite) hanno avuto un impatto maggiore sulla dinamica della risposta precoce e la mancata risposta al terzo giorno era predittiva di durata della terapia superiore ai 14 giorni ma non di un fallimento clinico (39).

La semplificazione è legata alla strategia di dimissione precoce e sono stati proposti dei criteri che aiutino il clinico ad uno *switch* da terapia endovenosa a quella orale: pressione arteriosa normale, stato mentale stabile, comorbidità e situazioni sociali stabili, assenza di febbre da almeno 24 ore, capacità di assumere farmaci orali, miglioramenti clinici (assenza di secrezione purulenta o miglioramento dell'edema, dell'infiltrato e dell'eritema) e normale conta dei globuli bianchi (41).

La strategia terapeutica di *switch* precoce si applica più comunemente alle infezioni da MRSA. In uno studio retrospettivo europeo, condotto in 12 paesi, sulle cSSTI da MRSA in pazienti ospedalizzati e dimessi a domicilio, gli antibiotici più frequentemente somministrati sono stati la vancomicina in metà dei casi, seguita da linezolid e clindamicina, indicati alla dimissione per ridurre la durata del ricovero (42). Anche le dimissioni precoci e la terapia antibiotica parenterale ambulatoriale (OPAT - *outpatient parenteral antibiotic therapy*) sono collegate e i trattamenti con ceftriaxone e teicoplanina sono i più comuni (43). Nel primo studio, i pazienti hanno ricevuto un trattamento per una media di 5,32 giorni con un miglioramento nel 98% e con la terapia antibiotica ambulatoriale l'ospedale ha potuto risparmiare 665 giorni di utilizzo del posto letto. Nel secondo studio, il "fallimento OPAT" è stato definito dalla necessità di un ricovero ospedaliero dopo l'avvio della terapia antibiotica parenterale ambulatoriale (successo dell'87%); una terapia endovenosa più prolungata è stata associata a infezioni da MRSA, età avanzata, malattia vascolare, diagnosi di borsite e trattamento con teicoplanina. In uno studio pediatrico condotto in Australia, la maggior parte dei pazienti (66%) con SSTI ha ricevuto una terapia antibiotica parenterale ambulatoriale direttamente dal dipartimento di emergenza (39).

Questi studi hanno mostrato l'elevata efficacia della terapia antibiotica pa-

renterale ambulatoriale, generalmente ben tollerata ed efficace per pazienti provenienti dal Dipartimento di Emergenza, ma ha evidenziato la necessità speciale di specifici approcci di *stewardship*, per identificare i pazienti con percorsi di gestione più complessi e risultati meno positivi.

»»» Conclusioni

Le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli richiedono un riconoscimento precoce e una gestione tempestiva poiché, a seconda della

Tabella 3 - Sintesi delle evidenze sulla durata del trattamento.

Tipo di infezione	Durata del trattamento (giorni; range)	Antibiotici	Referenze
Erisipela	8-13	Levofloxacina; penicillina	Bergkvist et al. Bernard et al.
Cellulite	10-14	Cefazolina; cefalexina; se rischio/isolamento di MRSA: clindamicina, TMP/SMZ; linezolid, tedizolid IV	Dall et al. Pallin et al. Aboltins et al.
Infezione di cute e tessuti molli (SSTIs)	4-28	Tigeciclina; vancomicina con aztreonam; Linezolid	Breedt et al. Dodds and Hawke
ABSSSIs/ cSSTIs	Dose singola-14	Tigeciclina verso vancomicina con aztreonam Linezolid verso vancomicina Linezolid verso oxacillina Tedizolid verso linezolid Clindamicina verso trimetoprim/sulfametoxazole Oritavancina verso vancomicina Dalbavancina verso vancomicina Ceftaroline verso vancomicina con aztreonam Dalbavancina verso linezolid Daptomicina verso penicillina anti-stafilococco/vancomicina Daptomicina verso vancomicina	Chuang et al. Weigelt et al. Dodds and Hawke Stevens Moran et al. Prokocimer et al. Miller et al. Corey et al. Boucher et al. Friedland et al. Jauregui et al. Arbeit et al. Quist et al.

Adattato da Wittenberger et al. (44). ABSSSIs, acute bacterial skin and soft structure infections; cSSTIs, complicated skin and soft tissue infections.

loro gravità, possono essere associate ad una considerevole morbilità e mortalità.

La durata del trattamento nei pazienti con ABSSSI è un problema complesso e, fino ad ora, in assenza di studi ben strutturati, può variare da 5 a 14 giorni, a seconda delle infezioni necrotizzanti o non-necrotizzanti, della probabilità di multiresistenza, del quadro clinico e dei dati di laboratorio, della risposta precoce e dei fattori non farmacologici. Sebbene la maggior parte delle linee guida suggerisca una durata breve del trattamento antibiotico, i dati reali riportano una durata prolungata della terapia (25).

Le linee guida sulla gestione terapeutica delle infezioni più frequenti raccomandano intervalli di durata del trattamento che prendono in considerazione le varie presentazioni cliniche di una singola infezione e gli agenti causali. La durata del trattamento in base a differenti linee guida può quindi variare (Tabella 3) (44).

I nuovi antibiotici a lunga durata d'azione rappresentano una potenziale opportunità di dimissione precoce o di trattamento ambulatoriale, senza compromettere l'efficacia. Questo approccio potrebbe modificare profondamente la gestione di queste infezioni riducendo o in alcuni casi eliminando i costi ed i rischi associati alla ospedalizzazione. Vi è pertanto la necessità di programmi di *stewardship* antimicrobica che limitino il numero delle variazioni terapeutiche, includano valutazioni specifiche sui rischi di MRSA e definiscano le strategie di *escalation* o *de-escalation* in funzione di una durata ottimale della terapia.

» Bibliografia

1. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: iii35–iii44.1.
2. Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, Bouza E, Chastre J, Baguneid M, et al. Managing skin and soft-tissue infection and nosocomial pneumonia caused by MRSA: a 2014 follow-up survey. Int J Antimicrob Agents. 2015; 45 (Suppl. 1): S1-14.
3. Esposito S, Leone S, Petta E, Noviello S, Iori I. Skin and soft tissue infections: classification and epidemiology. Infez Med. 2009; (Suppl. 4): 6-17.
4. Menichetti F. Skin and skin tissue infections: main clinical patterns/pictures. Infez Med. 2009; (Suppl. 4): 30-6.
5. Food and Drug Administration. Guidance for industry: acute bacterial skin and skin structure infections developing drugs for treatment, www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf (2013, accessed 24 August 2016).
6. Food and Drug Administration. Guidance for industry: uncomplicated and complicated skin and skin structure infections: developing antimicrobial drugs for treatment, <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2566dft.pdf> (1998, accessed 24 August 2016).
7. Moran GJ, Abrahamian FM, Lovecchio F, et al. Acute bacterial skin infections:

- developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *J Emerg Med.* 2013; 44: e397-e412.
8. Esposito S, Noviello S, Leone S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29:109-115.
 9. Edelsberg J, Berger A, Weber DJ, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29: 160-169.
 10. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57: 7-13.
 11. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf> (2014, accessed 24 August 2016).
 12. Chen CJ and Huang YC. New epidemiology of *Staphylococcus aureus* infection in Asia. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 605-623.
 13. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, Dryden M, Cookson BD, French G, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 976-994.
 14. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9: 978-984.
 15. Garau J, Ostermann H, Medina J, Ávila M, McBride K, Blasi F, et al. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E377-85.
 16. Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol.*
 17. Falcone M, Concia E, Giusti M, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections in internal medicine wards: old and new
 18. Talan DA, Salhi BA, Moran GJ, et al. Factors associated with decision to hospitalize emergency department patients with skin and soft tissue infection. *West J Emerg Med.* 2015; 16: 89-97.
 18. Talan DA, Salhi BA, Moran GJ, et al. Factors associated with decision to hospitalize emergency department patients with skin and soft tissue infection. *West J Emerg Med.* 2015; 16: 89-97.
 19. Russo A, Campanile F, Falcone M, Tascini C, Bassetti M, Goldoni P, et al. Linezolid-resistant staphylococcal bacteraemia: A multicentre case-control study in Italy. *Int J Anti A* multicentre case-control study in Italy. 2015; 45: 255-2561.
 20. Eckmann C, Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Med Res.* 2010; 15: 554-563.
 21. Anderson DJ, Kaye KS, Chen LF, et al. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study. *PLoS One.* 2009; 4: e8305.
 22. Berger A, Oster G, Edelsberg J, Huang X, Weber DJ. Initial treatment failure in

- patients with complicated skin and skin structure infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013; 14: 304-312.
23. Corcione S, Derosa FG. The optimal duration of treatment for skin and soft tissue infections and acute bacterial skin and skin structure infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31: 155-162.
 24. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15: 1516-1518.
 25. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, 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: e10-e52.
 26. Jääskeläinen IH, Hagberg L, From J, et al. Treatment of complicated skin and skin structure infections in areas with low incidence of antibiotic resistance—a retrospective population based study from Finland and Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 383.e1 - 383.e10. Sound presentation of data on antibiotic use and abuse in real-life clinical settings.
 27. Suaya J, Eisenberg DF, Fang C, et al. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0–64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS One* 2013; 8: e60057.
 28. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009; 66: 82-98.
 29. Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *New Engl J Med*. 2014; 370: 2180-2190.
 30. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *New Engl J Med*. 2014; 370: 2169-2179.
 31. Corey GR, Good S, Jiang H, et al. Single-dose oritavancin versus 7–10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 254-262.
 32. Nathwani D, Dryden M and Garau J. Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft-tissue infections: how can it help clinicians? Perspectives from Europe. *Int J Antimicrob Ag*. 2016; 48: 127-136.
 33. Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *New Engl J Med*. 2014; 370: 2180-2190.
 34. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, et al. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 545-551.
 35. Pathan R, Trostmann U, Chaves RL. Safety and efficacy of daptomycin as firstline treatment for complicated skin and soft tissue infections in elderly patients: an open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Drugs Aging*. 2013; 30: 829-836.
 36. Li R and Nailor MD. New Gram positive agents to treat acute bacterial skin and skin structure infections. *Conn Med*. 2016; 80: 175-180.
 37. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013; 309: 559-569.
 38. Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38: 243-248. Good example of OPAT regimens.
 39. Hodgson KA, Huynh J, Ibrahim LF, et al. The use, appropriateness and outcomes of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 886-893.

40. Stryjewski ME, Chambers HE. Skin and soft tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: S368-S377.
41. Parodi S, Rhew DC, Goetz MB. Early switch and early discharge opportunities in intravenous vancomycin treatment of suspected methicillin-resistant staphylococcal species infections. *J Manag Care Pharm*. 2003; 9: 317-326.
42. Nathwani D, Eckmann C, Lawson W, et al. Pan-European early switch/early discharge opportunities exist for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 993-1000.
43. Nathwani D, Seaton RA, Sharp E, et al. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38: 243-248.
44. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, et al., Recommendation Group of the SPILF. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Med Mal Infect*. 2017; 47: 92-141. National French recommendation for shorter antibiotic treatment.

Verso una stewardship antimicrobica clinica

Pierluigi Viale

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum
Università di Bologna*

Oltre 670.000 infezioni da batteri resistenti in Europa nel 2015, con 33.100 decessi attribuibili e 874.541 anni di vita attiva persi per disabilità o morte prematura [disability-adjusted life-years (DALYs)]. Queste sono le allarmanti stime dell'impatto clinico ed epidemiologico delle resistenze batteriche, pubblicate ad inizio di novembre 2018 dallo *European Centre for Disease Prevention and Control*, che rendono ulteriormente prioritarie le necessarie misure di contrasto (1). È ben noto come tali misure non siano riconducibili ad una sola tipologia e/o ad una sola metodologia ma che debbano rappresentare un coacervo di attività integrate, definite e governate da un gruppo multidisciplinare di esperti, ma coinvolgenti tutti gli ambiti professionali del sistema salute, dalle direzioni sanitarie ai medici, dagli infermieri al personale ausiliario, fino agli stessi pazienti. In tale contesto i programmi vaccinali, gli interventi educativi a livello di popolazione, le misure di *infection control*, ed i progetti di *antimicrobial stewardship* devono essere condotti in totale integrazione, perché parimenti fondamentali ed ineludibili.

Questa premessa richiama la necessità di una riflessione sul significato e le finalità del termine *antimicrobial stewardship*, troppo spesso identificata erroneamente come un insieme di attività finalizzate primariamente a ridurre i consumi di antimicrobici. Una piccola ma interessante *survey* condotta alcuni anni orsono negli Stati Uniti, coinvolgente un centinaio di professionisti della sanità pubblica, ha rilevato una notevole variabilità di interpretazione del termine *Antimicrobial Stewardship (AS)*, percepita primariamente come uno strumento di contenimento dei costi dalle com-

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: pierluigi.viale@unibo.it

ponenti amministrative ed all'opposto come un'opportunità per migliorare l'*outcome* clinico da parte dei medici (2). Come spesso accade, la verità sta nel giusto mezzo, e di fatto la definizione di AS della Società Americana di Malattie Infettive e della Società Americana di Epidemiologia Clinica ne circoscrive perfettamente i contorni, definendola come “un insieme di interventi coordinati, finalizzati a migliorare e misurare l'appropriatezza di utilizzo degli antimicrobici, con l'obiettivo di migliorare l'*outcome* ed al contempo contenere i livelli di esposizione” (3).

Per soddisfare appieno questo duplice mandato, massimizzare l'efficacia clinica e minimizzare i rischi correlati all'eccesso di esposizione, è necessaria una visione dicotomica del concetto di AS, che deve partire dal principio della gradualità di intervento terapeutico mediata dalle condizioni del paziente. In sintesi, poiché nella realtà quotidiana occorrono moltissime patologie ad eziologia microbica di media-bassa gravità e solo alcune patologie ad elevata-massima gravità clinica, ne deriva la necessità di personalizzare i progetti di AS, primariamente rispetto al *setting* clinico-epidemiologico in cui gli stessi devono essere svolti ed implementati. Non si può quindi pensare ad una AS “universale”, mentre è invece necessario individuare per ogni specifico contesto le modalità di applicazione del concetto di utilizzo coerente degli antimicrobici e definire quali modalità di intervento possano essere maggiormente efficaci per perseguire tale obiettivo.

Partendo da tale presupposto, nella gestione di patologie ad alto impatto epidemiologico ed a bassa gravità è razionale perseguire *in primis* l'obiettivo di contenimento dei consumi e contrazione dei costi, evitando indagini microbiologiche inutili, risparmiando molecole a potenziale elevato impatto ecologico, e privilegiando invece farmaci di basso costo e tempi di trattamento contenuti.

Esauritivo è l'esempio delle infezioni delle vie urinarie non complicate acquisite in comunità, dove sono acclamate l'inutilità dell'urinocoltura di routine e di terapie prolungate, in quanto è possibile curare efficacemente i pazienti utilizzando per tempi brevi farmaci di basso costo ed a modesto impatto ecologico. In tal senso il recente *warning* lanciato dall'Agenzia Europea del Farmaco inerente la necessità di contenere le prescrizioni di chinoloni in rapporto al rischio di effetti collaterali, rappresenta un'opportunità di AS: farmaci di eccezionale valenza terapeutica, estremamente efficaci in molteplici infezioni, possono essere risparmiati in contesti clinici di bassa gravità e/o minima complessità, dove esistono opzioni alternative, ugualmente efficaci ma ecologicamente meno pericolose, indipendentemente dal rischio di effetti collaterali (4).

Al lato opposto del vasto spettro delle patologie ad eziologia microbica si collocano le condizioni di sepsi, le infezioni nel paziente critico ovve-

ro nel paziente gravemente immunodepresso, nelle quali la correttezza e la tempestività della terapia antimicrobica sono variabili incidenti sulla sopravvivenza. In tali condizioni l'obiettivo primario di ogni programma di AS è il miglioramento dell'*outcome*, per cui la coerenza di utilizzo delle risorse si estrinseca attraverso concetti di precocità ed aggressività terapeutica massimali, senza però dimenticare la permanente necessità di contenere esposizioni inutili, prodromiche alla selezione di resistenze.

Se quindi nel primo esempio un progetto di AS può essere basato su interventi restrittivi, mirati a ridurre l'accessibilità a determinate risorse diagnostiche e terapeutiche e ad implementare parametri clinici idonei a contenere terapie ridondanti e lunghi tempi di trattamento, nel secondo caso non sarebbe invece etico negare l'accesso ad alcun tipo di risorsa. Pertanto ogni progetto di AS relativo a contesti che si occupino di pazienti critici, fragili e/o complessi dovrebbe concentrarsi anzitutto sull'appropriatezza della terapia empirica e sulla correttezza del work out microbiologico e successivamente sulle modalità di prosecuzione e correzione della terapia stessa. Appare evidente in sostanza che quanto più il paziente sia complesso tanto più clinica debba essere la visione della AS (5).

Questo principio, ben esplicitato nelle già citate linee guida indicate dalla Società Americana di Malattie Infettive e della società americana di Epidemiologia Clinica, deve quindi essere declinato attraverso la messa in atto di un pacchetto di attività basilari di stampo prettamente clinico, privilegiando di volta in volta quelle più utili all'obiettivo che ci si propone ed allo specifico *setting* di applicazione (Tabella 1).

Ognuno dei punti indicati in Tabella 1 rappresenta anzitutto un principio di buona pratica clinica, la cui sistematizzazione ed applicazione su scala più ampia può generare programmi di AS al contempo fortemente

Tabella 1 - Attività di base dei programmi di AS in ambito ospedaliero.

Protocolli di profassi chirurgica standardizzati Tracciabilità delle prescrizioni <i>Place in therapy</i> dei nuovi farmaci condiviso tra i professionisti del team di AS Corretto approccio clinico alla colonizzazione Percorsi diagnostico-terapeutici condivisi Corretto utilizzo delle metodologie di diagnosi microbiologica Riduzione delle terapie ridondanti e gradualità terapeutica mediata dalla gravità clinica Impiego del <i>Therapeutic Drug Monitoring</i> per assicurare una corretta esposizione farmacologica <i>De-escalation</i> della terapia su base microbiologica e clinica Riduzione dei tempi di trattamento Dimissione precoce

cost-effective e strettamente connessi con le necessità assistenziali, ribadendone la valenza clinica. Di seguito saranno dettagliati alcuni dei punti salienti.

►► Percorsi diagnostico terapeutici condivisi

Uno degli esempi più significativi dell'impatto clinico favorevole correlato alla standardizzazione di specifici percorsi diagnostico-terapeutici riguarda le batteriemie da *S. aureus*, patologia con incidenza significativa (da 5 a 40 casi per 100.000 pazienti/anno), in progressivo aumento nelle organizzazioni sanitarie in rapporto al crescente utilizzo di *medical devices* ed associata a mortalità correlata elevata, tuttora non inferiore a 20% e non significativamente ridottasi nell'ultimo decennio (6, 7).

Un ampio studio osservazionale retrospettivo, riferito al periodo 2003-2014, comprendente oltre 36.800 pazienti con diagnosi di batteriemia da *S. aureus* afferiti agli ospedali della *Veterans Health Administration* statunitense, ha dimostrato che, indipendentemente dalle condizioni dei pazienti e dall'anno di esecuzione, tre tipologie strutturali di intervento - consulenza infettivologica, terapia antibiotica appropriata ed esecuzione di studio ecocardiografico - fossero associate significativa riduzione della mortalità a 30 giorni. In più, si è evidenziato come la mortalità decrescesse significativamente (oltre il 50%) in stretto rapporto al livello di applicazione dei predetti provvedimenti: l'*Odds Ratio* del rischio di mortalità scendeva infatti al valore di 0,33 (95% IC 0,30-0,60), quindi fortemente protettivo, per l'applicazione sistematica di tutti e tre i parametri (8).

Questo studio ha confermato quanto emerso in esperienze precedenti, sia pure di minori dimensioni: nel 2015 il gruppo dell'*Ann Arbor Medical Center* ha pubblicato un interessante studio quasi sperimentale pre-post, che si proponeva di verificare l'effetto sull'*outcome* di un approccio a *bundle* alla batteriemia da *S. aureus*. La *bundle* si componeva dei seguenti elementi: inizio della terapia entro 24 ore dalla positività del Gram stain sull'emocoltura, ottimizzazione delle concentrazioni plasmatiche di vancomicina quando si impiegasse tale farmaco, utilizzo di una meticillina nei casi di isolamento di *S. aureus* Meticillino-Sensibile, monitoraggio delle emocolture ogni 48 ore, appropriata durata del trattamento in rapporto al *timing* di negativizzazione delle emocolture, eliminazione dei foci primari o secondari di infezione (source control), ecocardiogramma di routine. Nonostante un livello di aderenza alla *bundle* sub ottimale (poco più del 50%) nella fase post si sono registrati sia una significativa riduzione della percentuale di riammissione in ospedale per insorgenza di complicanze (11% vs 1,1% - P=0,008), sia un decremento della mortalità

Tabella 2 - Sepsis team: impatto sugli indicatori di processo e di risultato (12).

Variabile	Fase pre	Fase post	p
Ricovero ICU	48%	64%	0,001
Emocolture pre-terapia	20,5%	84,5%	<0,0001
Terapia entro 3 ore	48%	58%	0,002
De-escalation su base microbiologica	13%	43,5%	0,004
Diagnosi eziologica	9%	42%	<0,001
Mortalità a 14 giorni	49%	39%	0,02

a 30 giorni (14% vs 19%). Il vantaggio sulla mortalità non ha raggiunto la significatività statistica in rapporto alle piccole dimensioni del campione (80 pazienti nella fase pre ed 80 nella fase post) ma è ugualmente indicativa della bontà e della valenza clinica dell'intervento di AS messo in atto (9).

Risultati analoghi provengono da un recente studio giapponese dove sono stati considerati 477 episodi di batteriemia da *S. aureus*, di cui 199 da stipti Meticillino-Resistenti, rispetto ai quali è stato valutato l'impatto clinico di un progetto di AS basato sulla aderenza a 5 indicatori di processo: follow-up microbiologico, *source control* precoce, ecocardiografia di routine, terapia appropriata, corretto tempo di trattamento. Raggiunti livelli di *compliance* vicini ad 80% si è evidenziata una marcata riduzione della mortalità a 30 giorni, scesa addirittura sotto il 10% (10).

Anche nella personale esperienza, condotta prospetticamente presso il Policlinico di S. Orsola di Bologna, l'applicazione di una *bundle* molto aggressiva in termini diagnostici, associata ad una massimale attenzione alla qualità del trattamento, ha permesso, su una casistica di poco meno di 500 pazienti, di identificare un numero di forme complicate più elevato rispetto a quelle individuabili con un *management* standard, migliorando di conseguenza l'approccio terapeutico, con riduzione delle recidive e della mortalità a 30 giorni.

Un altro esempio di AS finalizzata a ottimizzare la gestione di patologie ad elevata gravità, riguarda l'esperienza bolognese del *sepsis team* in pronto soccorso; tale progetto si basava sul principio che al medico di Pronto Soccorso fosse richiesto solo di riconoscere precocemente la condizione di sepsi sulla base dell'algoritmo codificato dalle società Americana ed Europea di Medicina Critica nel 2001 (11), attivando in tempo reale il *sepsis team*, costituito da un gruppo di medici infettivologi, specificamente formati che, disponibili in regime di reperibilità h 24, si faceva rapidamente carico della gestione globale del caso, dal *work-out* microbiologico alla diagnostica per immagini, dall'interazione con il medico

intensivista alla eventuale indicazione a *source control*, fino ovviamente all'impostazione della terapia antibiotica empirica. Nel contesto di uno studio quasi sperimentale pre-post della durata di 36 mesi si è potuto dimostrare che garantire di routine un approccio di eccellenza, condotto secondo parametri ben codificati e costantemente aggiornati, migliorava significativamente sia gli indicatori di processo (numero di emocolture eseguite, necessità di revisione del regime empirico, timing di inizio della terapia antimicrobica) sia quelli di risultato, con significativa riduzione della mortalità (*Tabella 2*) (12).

Corretto utilizzo della diagnostica microbiologica

La microbiologia clinica ha un ruolo tanto più centrale nei programmi di AS quanto più è capace di garantire risultati accurati in tempi rapidi.

Nelle ultime due decadi si è verificato un vero e proprio Rinascimento della diagnostica microbiologica, che ha via via affiancato alle tradizionali metodologie di identificazione fenotipica l'approccio genotipico, garanzia di rapidità ed elevata sensibilità. Oggi la *fast track microbiology*, basata su tecnologie di proteomica, metabolomica e di amplificazione genica è ormai entrata nella routine della gestione del rischio infettivo nei pazienti critici, immunocompromessi e/o con patologie di peculiare complessità.

La diagnostica molecolare è in grado di ridurre in modo sostanziale il tempo di identificazione dei microrganismi e fornisce con altrettanta rapidità dati inerenti la presenza o meno di marcatori genotipici di resistenza; pertanto se inserita in progetti di AS in grado di identificare e selezionare pazienti, *setting* e tempistiche di utilizzo idonee, può condizionare riduzioni della durata della terapia empirica, precoci de-escalation o escalation, con significative ricadute sull'*outcome*, la durata dei ricoveri ed i costi assistenziali, ammortizzando facilmente gli elevati costi di acquisizione e gestione (13-15).

Vi sono in letteratura già numerosi esempi del potenziale o comprovato ruolo di differenti tecnologie di *fast-track microbiology* nel ridurre tempi di esposizione ad antimicrobici e/o raggiungere più rapidamente il corretto *target* terapeutico.

Un trial clinico randomizzato ha testato le potenzialità di un pannello di diagnosi molecolare mediante multiplex PCR su emocolture positive, stratificando 617 pazienti in tre bracci: diagnostica standard, multiplex PCR, multiplex PCR più immediato *feedback* al team di AS. Ovviamente il tempo intercorrente tra evidenza di *Gram staining* positivo ed identificazione era assolutamente minore, 1,3 vs 22,3 ore, ma di grande interesse è stato il riscontro di una significativa più rapida implementazione del timing di rimaneggiamento terapeutico passando dal gruppo controllo al

gruppo PCR ed al gruppo PCR + AS: confrontando gli ultimi due bracci, il tempo di *de-escalation* medio è stato di 38 ore quando si utilizzava la PCR senza *feed-back* e di 21 ore quando ad essa era associata l'immediata comunicazione al team di AS ($P < 0.0001$). Anche rispetto alla *escalation* vi era un vantaggio in termini di timing, sebbene meno marcato: 6 vs 5 ore ($P = 0.04$).

Nella valutazione pre-commercializzazione di un analogo pannello di multiplex PCR in grado di identificare direttamente su campione da broncolavaggio o escreato 18 batteri (tra cui i più frequenti patogeni nosocomiali) 9 virus e 7 marcatori genotipici di resistenza, con un *turnaround time* di circa due ore, sono stati valutati i potenziali esiti clinici relativi all'analisi di 113 broncolavaggi da pazienti con polmonite nosocomiale su cui è stato eseguito il test in comparazione con la coltura tradizionale. È risultato che nel 47% dei casi l'utilizzo del pannello di multiplex PCR avrebbe portato ad una *de-escalation* entro la prima giornata di terapia e, sempre in prima giornata, ad una *escalation* nel 10% dei casi (17).

Una piccola casistica personale inerente ancora la comparazione tra multiplex PCR e coltura standard su campioni di broncolavaggio in soggetti con polmonite associata a ventilazione invasiva (VAP) ha dimostrato che in pazienti colonizzati a livello intestinale da *Enterobacteriaceae* produttrici di carbapenemasi, nei quali è nostra abitudine iniziare empiricamente in caso di polmonite una terapia massimale con ceftazidime-avibactam più meropenem, l'utilizzo di questa metodica di *fast-track microbiology* avrebbe consentito di sospendere o semplificare tale terapia entro le prime 24 ore in circa il 35% dei casi. In più, se si considera che nella VAP è buona norma associare sempre una terapia antistafilococcica, specificamente diretta contro *S. aureus* Meticillino-Resistente (MRSA), il mancato rilevamento del campione di broncolavaggio del gene *mecA* avrebbe comportato la sospensione della terapia anti-MRSA in oltre l'80% dei casi.

Appare evidente, sulla base di questi dati, come nel malato critico il vero valore aggiunto della microbiologia molecolare sia rappresentato principalmente dalla possibilità di *de-escalation* precoce. In effetti vi è consenso che nel malato critico, l'inizio immediato della terapia antimicrobica corretta sia una misura salvavita; per tale motivo lo *standard of care* prevede che si imposti un trattamento *multifaceted* con combinazione di più farmaci a dosaggio massimale, finalizzato a garantire *ab initio* la massima *performance* in termini di spettro antimicrobico ed esposizione. È evidente come nessun programma di AS restrittivo sia applicabile a tali pazienti, per cui è corretto che per essi vi sia massima autonomia di prescrizione. Tale libertà prescrittiva è sostenibile nel tempo solo se l'organizzazione sanitaria dispone di un team specialistico in grado di valutare il paziente ed i dati microbiologici, sì da perseguire politiche di precoce intervento

finalizzato a ottimizzare la terapia e ridurre l'impatto ecologico. In tal senso la disponibilità ed il corretto utilizzo della microbiologia molecolare e le consequenziali correzioni terapeutiche possono rappresentare la chiave di volta per garantire al paziente la migliore terapia ed il minore impatto selettivo. Questo principio è fondamentale in ottica di AS per il contrasto alle resistenze microbiche, e i recenti sviluppi della ricerca sul microbiota intestinale ne confermano ampiamente il valore clinico ed epidemiologico. È infatti a questo livello, nei miliardi di stipiti batterici che lo compongono, che si realizza la pressione selettiva della terapia antimicrobica che, quanto più è aggressiva e duratura tanto più genera disbiosi e seleziona ceppi multi-resistenti.

Un recente ed elegante studio di sequenziamento genico sul microbiota di pazienti pluriesposti ad antibiotici, e di conseguenza con elevata prevalenza di colonizzazione intestinale da Enterobacteriaceae produttrici di carbapenemasi (CPE), ha dimostrato che l'entità della colonizzazione stessa, espressa come percentuale relativa di CPE rispetto all'intero microbiota, definisce il rischio di malattia: ci sono pertanto differenze inter-pazienti di entità della colonizzazione, differenze che a loro volta condizionano un diverso rischio di malattia invasiva, che diviene crescente quanto più la colonizzazione è quantitativamente rilevante. Ed andando a verificare quali siano le variabili associate ad una elevata colonizzazione, una sola si è dimostrata statisticamente significativa: l'esposizione prolungata a carbapenemi (18). Tornando dunque alla terapia empirica delle VAP in essere presso il nostro centro, risulta evidente come uno strumento in grado di guidare una precoce sospensione di un trattamento ecologicamente molto pericoloso come la combinazione ceftazidime-avibactam più meropenem più un farmaco anti-MRSA, abbia un valore epidemiologico oltre che clinico, assoluto. Quindi il razionale dell'utilizzo delle nuove metodiche di diagnosi microbiologica è evidente, perché ridurre il numero di dosi di un antimicrobico significa ridurre l'impatto selettivo; ma poiché nel malato critico non possiamo ridurre l'aggressività dell'iniziale empirismo, dobbiamo metterci in condizione di semplificare rapidamente. Meglio cinque pazienti esposti a due dosi di antimicrobico che un singolo paziente esposto a 10 dosi: la quantità totale non cambia ma il danno ecologico sì, in quanto il paziente lungamente trattato andrà incontro sicuramente ad una maggiore e più duratura disbiosi e di conseguenza sarà più pronò alla colonizzazione ad alta carica e quindi al rischio di malattia invasiva nonché alla dispersione ambientale di ceppi multiresistenti.

Questo concetto non è solo riferibile alle popolazioni batteriche ma è traslabile anche all'ambito della terapia antifungina. Tutte le linee guida delle più prestigiose società scientifiche, basandosi sui riscontri di studi osservazionali, più spesso retrospettivi, consigliano di utilizzare una

terapia empirica diretta contro *Candida spp* con echinocandine o amphotericina B liposomiale nei pazienti con shock settico e/o nel *setting* delle infezioni intra-addominali *hospital-acquired* (19, 20). Gli studi di intervento però non confermano tale rischio, per cui la prescrizione della terapia antifungina empirica viene effettuata con grande variabilità inter-centri, sebbene la maggioranza non si sottragga a tale indicazione (21). Il risultato netto è un significativo eccesso di utilizzo di farmaci antifungini, echinocandine *in primis*, fattore che certamente ha avuto un ruolo nella recente emergenza della specie *Candida auris*, costitutivamente multiresistente (22).

Anche in questo caso per soddisfare sia il principio di massima garanzia verso il paziente sia quello di non esporre *Candida spp.* ad eccesso di pressione selettiva, diventa fondamentale perseguire politiche di sospensione precoce della terapia, ove la presenza di *Candida spp.* non fosse dimostrata. A tal fine lo straordinario potere predittivo negativo della determinazione delle concentrazioni plasmatiche di beta-D-glucano, antigene panfungino, può essere sfruttato per programmi di AS finalizzati all'*early withdrawal* della terapia antifungina (23, 24). L'esempio più qualificato dell'applicazione di tale principio viene dall'esperienza dell'ospedale Gregorio Manaron di Madrid, dove è stato testato il valore di una combinazione di *biomarkers* come strumento per la sospensione precoce della terapia empirica anti candida. Per ogni paziente posto in terapia empirica sulla base del sospetto clinico e dell'analisi dei fattori di rischio, sono state eseguite la determinazione degli anticorpi anti germ-tube (CAGTA) e di beta-D-glucano plasmatico. Centoundici pazienti (73 ricoverati in terapia intensiva e 37 in altre unità) sono stati arruolati prospetticamente: di questi il 58% non ha avuto successivamente alcuna diagnosi definitiva di candidiasi invasiva, il 12% ha avuto una diagnosi di infezione probabile, il 30% di infezione provata. Il valore predittivo negativo della combinazione di test è stato pari a 97%, ed ha raggiunto 100% in terapia intensiva. Sulla casistica studiata, questo tipo di intervento, se fosse stato associato ad immediata sospensione della terapia empirica nei casi con negatività dei *biomarkers*, avrebbe consentito di interrompere precocemente il 31% delle terapie intraprese, senza alcun rischio di negare terapie salvavita ma risparmiando una notevole quantità di prescrizioni ed esposizioni (25). Ancora più rapida potrebbe essere la decisione di sospendere la terapia antifungina utilizzando una metodica di recente implementazione, che sfrutta la tecnologia della risonanza magnetica per identificare la variazione dei campi magnetici indotti nel campione (in questo caso sangue intero) dal legame tra target biologico (DNA di *Candida spp.*) e particelle superparamagnetiche ricoperte dello specifico probe (T2 *Candida*). Tale metodica ha un tempo medio di *turnaround* di 4 ore ed un livello di sensibilità

elevatissimo, che permette di tracciare anche concentrazioni plasmatiche minime, pari a 1 CFU/ml. (26). Il nostro gruppo ha recentemente testato tale metodica con uno studio osservazionale prospettico comprendente 48 pazienti con shock settico nei quali era stata iniziata terapia con echinocandine; in essi il test è stato valutato comparativamente con le tradizionali emocolture. Il test T2 Candida è risultato positivo in 4 pazienti, tre dei quali successivamente riscontrati positivi anche alle emocolture. Nell'unico caso discordante il paziente ha peraltro risposto a terapia antifungina. Quindi se su 44 pazienti trattati empiricamente, per un tempo medio di 7 giorni, fosse stata perpetrata una sospensione della terapia entro 24 ore, a fronte di T2 candida negativo, si sarebbero risparmiate circa 200 giornate di trattamento con echinocandine, senza peraltro negare a nessuno una terapia empirica antifungina, realizzando così un perfetto intervento di AS (27).

►► Riduzione dei tempi di trattamento

Recentemente, nell'ambito della campagna dal titolo “*All together, let's try and save antibiotics*”, la Società Francese di Malattie Infettive ha lanciato la proposta di verificare quanto ed in quali patologie ad eziologia microbica sia realmente possibile ridurre i tempi di trattamento antimicrobico (28). Il gruppo di lavoro dedicato, pur ammettendo che sia necessario condurre ulteriori studi prospettici su adeguati campioni di popolazione, ha identificato un ampio numero di condizioni cliniche nelle quali appare del tutto razionale o è già dimostrata o postulata, la possibilità di contenere i tempi di trattamento. Non vi sono dubbi, in rapporto ai concetti prima riportati, che ridurre la durata del trattamento antimicrobico sia probabilmente l'intervento di AS più efficace, perseguibile a tutti i livelli, sia nella medicina di comunità sia in ambito ospedaliero, anche in categorie di pazienti particolarmente fragili.

Un ambito in cui la ricerca specifica è particolarmente attiva e ricca di evidenze è quello delle polmoniti di comunità (CAP).

Già 20 anni orsono, lo storico gruppo di studio PORT ha dimostrato che al raggiungimento della stabilità clinica, indipendentemente dalla classe di gravità iniziale, il rischio di successivo peggioramento sia minimo, aprendo di fatto la strada all'utilizzo di tale parametro clinico come criterio per verificare le possibilità sia di *switch* a terapia orale, sia di più rapida dimissione dell'ospedale, sia di sospensione precoce della terapia (29). Nell'ultimo quinquennio l'evidenza relativa alla possibilità di ridurre significativamente i tempi di trattamento della CAP, già sancita da più linee guida (30, 31), si è ulteriormente consolidata grazie ad uno studio spagnolo che ha randomizzato 312 pazienti in due bracci di trattamento, uno in

cui i pazienti venivano curati per il tempo ritenuto necessario secondo giudizio clinico, uno, il braccio di intervento, in cui la terapia veniva sospesa in 5^a giornata se il paziente aveva una temperatura inferiore a 37,8°C e non presentava più di un segno clinico compatibile con condizione di instabilità clinica, a sua volta definita come pressione arteriosa sistolica inferiore a 90 mmHg ovvero frequenza cardiaca superiore a 100/minuto, ovvero frequenza respiratoria superiore a 24 atti/minuto, ovvero saturazione di O₂ inferiore a 90%. All'analisi *intent-to-treat*, le percentuali di successo clinico a 10 giorni sono risultate pari a 48% (71/150) nel gruppo controllo e 56,3% (90/162) in quello di intervento ($P=,18$) salendo rispettivamente a 88,6% (132/150) e 91,9% (147/162) a 30 giorni ($P=,33$). La stessa sovrapponibilità di risultati era confermata all'analisi *per protocol*; tutto ciò con un tempo medio di trattamento nel gruppo controllo doppio rispetto al braccio di intervento (10 vs 5) (32). Questo risultato è di particolare valore ed impatto educativo, se si considera che uno studio osservazionale americano condotto nello stesso periodo e coinvolgente 3.881 casi di polmonite (sia acquisita in comunità sia correlata alle organizzazioni sanitarie) aveva evidenziato come poco meno del 14% dei casi fosse trattato con tempistiche in linea con le indicazioni delle linee guida della American Thoracic Society (33).

Anche con riferimento alle polmoniti nosocomiali vi sono evidenze favorevoli all'accorciamento dei trattamenti. Già nel 2003 uno studio multicentrico francese comparò prospetticamente, nel contesto di un trial randomizzato, 400 pazienti con polmonite associata a ventilazione assistita (VAP) gestiti con due differenti durate di trattamento (8 vs 15 giorni). Nei due gruppi non si registrarono differenze significative di mortalità (18,8% vs 17,2%; IC 90% -3,7% 6,9%) né di ricorrenza (28,9% vs 26,0%; 90% IC -3,2% 9,1%), ma il numero di giornate di ICU libere da antibiotici risultò significativamente minore nel gruppo trattato per 8 giorni (8,7 vs 13,1 - $P<,001$). Facevano eccezione le VAP sostenute da bacilli *Gram-negativi* non fermentanti dove, a parità di mortalità, si registrò una significativa maggiore incidenza di recidive nel braccio trattato per 8 giorni (40,6% vs 25,4%; 90% IC 3,9%-26,6%) (34).

Sebbene questo dato non sia stato confermato in esperienze successive (35) è verosimile che in un contesto di massima complessità clinica ed epidemiologica, caratterizzato da importanti problemi di farmaco resistenza, quale quello del paziente critico ricoverato in terapia intensiva, non sia possibile definire *a priori* tempi di trattamento standardizzati, ma sia invece molto più corretto e prudente fare riferimento a parametri clinici e/o biumorali puntuali e riproducibili. In tale ottica continua a mantenere grande valore la valutazione del trend della procalcitonina, *biomarker* che nel recente passato si è imposto come importante riferimento per la

decisionalità inerente la sospensione o la semplificazione del trattamento. Almeno quattro studi condotti tra il 2009 ed il 2010 hanno dimostrato la fattibilità di programmi di *Procalcitonin-guided therapy*, in cui alla normalizzazione o sostanziale riduzione di tale *biomarker* era possibile procedere a sospensione terapeutica, senza rischio di peggioramento clinico. Tutti i predetti studi hanno infatti dimostrato un impatto pressoché nullo sul rischio di mortalità ed invece hanno evidenziato consistenti risparmi in termini di giornate di trattamento (36).

Questi dati sono stati confermati due anni orsono da un ampio studio multicentrico prospettico, randomizzato in aperto, condotto in 15 terapie intensive olandesi. Oltre 1.500 pazienti in terapia antibiotica per un'infezione provata o presunta sono stati randomizzati ad essere gestiti secondo giudizio clinico ovvero con un regime guidato dall'andamento delle concentrazioni plasmatiche di procalcitonina. Questo braccio di studio prevedeva la sospensione terapeutica ove la concentrazione del *biomarker* si normalizzasse o scendesse di oltre 80% rispetto al valore di *baseline*. I consumi medi di antibiotici sono risultati pari a 7,5 Daily Defined Doses (DDD) x 100 gg paziente nel gruppo procalcitonina e 9.3 nel gruppo di riferimento ($p < .0001$). La durata media del trattamento è stata invece di 5 (*range* 3-9) vs 7 giorni (*range* 4-11) ($p < .0001$). La mortalità a 30 giorni è stata rispettivamente del 20% nel gruppo procalcitonina e 25% nei controlli nell'analisi *intent-to-treat* ($P = 0,015$) e 20 vs 27% in quella *per protocol* ($P = 0,018$) (37).

Le ricadute dello studio sono evidenti: il concetto di “*less is more*”, vero *leitmotiv* della AS clinica, viene completamente avvalorato, nel contesto di uno studio metodologicamente coerente e con un campione di popolazione del tutto rilevante, grazie al corretto utilizzo di un biomarcatore, di semplice esecuzione e costo contenuto, il quale può rappresentare un utile e riproducibile supporto al giudizio clinico, garantendo ancora una volta massima performance terapeutica e minimo impatto ecologico.

Un altro setting di grande potenzialità progettuale in tema di AS è rappresentato dalle infezioni intra-addominali e chirurgiche in genere, dove la qualità del *source control* rende possibile ipotizzare significative riduzioni dei tempi di trattamento, procedura vieppiù virtuosa se si considera l'atavica propensione del mondo chirurgico ad utilizzare antibiotici in grandi quantità e per tempi prolungati. Da tempo è stato dimostrato, nel contesto di due studi osservazionali successivi, riferiti globalmente a circa 3000 casi di appendicite acuta (un quarto dei quali complicati) come nei pazienti sottoposti ad appendicectomia sia del tutto sovrapponibile per efficacia e sicurezza, un regime di tre giorni rispetto ad uno di cinque, dato poi ripreso anche nel contesto delle linee guida della Società Mondiale di chirurgia d'urgenza (38-40).

Ma certamente l'esperienza più qualificata e per certi versi storica per il mondo chirurgico è rappresentata dal trial denominato STOP-IT, nel contesto del quale 518 pazienti con infezione intraddominale complicata sono stati randomizzati a ricevere una terapia della durata prefissata di 4 ± 1 giorni ovvero ad essere trattati fino a due giorni dopo la risoluzione di ileo, febbre e leucocitosi, per un tempo massimo di 10 giorni. Anche in questo studio si è registrato un dimezzamento delle giornate di antibiotico (da 8 a 4) senza alcun impatto sfavorevole su mortalità, tempo di ospedalizzazione e recidive di infezione. La nota negativa è rappresentata dal numero di forzature del protocollo, tutte perpetrate allo scopo di continuare il trattamento; esse hanno toccato il 18% nel braccio di controllo e raggiunto il 27% in quello di intervento, a dimostrazione di come il mondo chirurgico non sia ancora completamente pronto a recepire i concetti di *shortening therapy* (41).

Un secondo trial multicentrico francese ha recentemente portato a conclusioni simili, ribadendo la fattibilità di questa tipologia di AS. Una popolazione di 410 pazienti con infezione addominale post-chirurgica ricoverati in terapia intensiva sono stati assegnati, dopo l'esecuzione di corretto *source control*, a ricevere la terapia antibiotica per 8 ovvero per 15 giorni, senza che venissero riportate differenze significative per mortalità, durata della degenza, recidive ed emergenza di ceppi multiresistenti (42).

Vi sono infine importanti evidenze rispetto alle prospettive di riduzione dei tempi di trattamento delle batteriemie non complicate, specie quelle sostenute da batteri Gram-negativi o stafilococchi coagulasi negativi. Recentemente il nostro gruppo ha condotto uno studio retrospettivo monocentrico riferito a 1.248 batteriemie mono-microbiche da *Escherichia coli*, identificate in un periodo di 4 anni; 856 casi includibili nell'analisi risultavano equamente ripartiti tra terapia prolungata (>10 giorni) e terapia breve (≤ 10 giorni). È stato calcolato un *propensity score* per ricezione di una terapia breve usando un modello di regressione logistica multi-fattoriale, che ha permesso di dimostrare l'assoluta assenza di correlazione tra tempo di trattamento e mortalità e/o rischio di recidiva, con solo un lieve *trend* sfavorevole rispetto alla recidiva nella popolazione immunodepressa (43). Questo studio è giunto alle stesse conclusioni di un'esperienza policentrica statunitense, dove sono state analizzate retrospettivamente 1.769 batteriemie da *Enterobacteriaceae*, di cui circa il 30% occorse in terapia intensiva, 385 trattate con regime "*short*" (6-10 giorni) e 1.384 con regime "*prolonged*" (11-16 giorni). Anche in questo caso, utilizzando la metodologia del *propensity score* su due popolazioni perfettamente bilanciate per età, agente eziologico, anno di occorrenza dell'evento, Pitt score, ricovero in terapia intensiva, sorgente primaria di batteriemia e misure di *source control*, i tassi di mortalità, ricorrenza, incidenza di diarrea da *C. difficile*

e selezione di stipti resistenti sono risultati sostanzialmente uguali. In più l'essere sottoposti a terapia short non era una variabile statisticamente significativa rispetto all'*outcome* (44).

I due studi citati sono le espressioni più recenti di una storia iniziata nel 2011 con la pubblicazione, da parte di un qualificato gruppo intensivistico canadese, di una metanalisi degli studi sulle batteriemie includenti la durata della terapia. L'analisi identificò un numero limitato di casi, 155 pazienti, per i quali vi fosse la possibilità di comparare tempo di trattamento ed *outcome*, ma nonostante ciò preconizzò la possibilità di accorciare i tempi di terapia in popolazioni selezionate (45). A tale metanalisi sono seguiti più studi osservazionali, fino ai due citati in dettaglio, tutti tranne uno, in grado di preconizzare tempi di trattamento più brevi. Lo stesso gruppo canadese autore della metanalisi iniziale ha recentemente testato la fattibilità di uno studio finalizzato a verificare l'idoneità di regimi di 7 giorni verso 14 nelle batteriemie occorrenti in terapia intensiva, sí da generare un'evidenza maggiormente convincente rispetto a quella derivante dagli studi osservazionali (46). Ed in risposta a tale ipotesi, nel corso del 28° convegno della Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive, nell'aprile 2018 sono stati presentati i primi risultati di un trial prospettico multicentrico internazionale, randomizzato open-label, in cui si comparavano un regime di 7 ed uno di 14 giorni per il trattamento delle batteriemie da Gram-negativi in ambito ospedaliero, in assenza di sepsi e con *source control* effettuato. La sorgente primaria d'infezione era rappresentata dalle vie urinarie nel 68% dei 604 casi arruolati ed il 90% dei patogeni erano *Enterobacteriaceae*. Rispetto all'*outcome* primario, rappresentato da un criterio composito comprendente mortalità, fallimento clinico, riammissione in ospedale entro 90 giorni, questo risultava raggiunto nel 46,1% dei trattati per 7 giorni e nel 50% dei soggetti nel braccio 14 giorni (95% CI -11,9% 4,0%). Anche in termini di mortalità i due gruppi erano sovrapponibili: 11,8% nel braccio *short*, 10,7% in quello *prolonged* (95% CI -4,0 to 6,1) (47).

Dunque anche le batteriemie, pur con la dovuta selezione di pazienti ed agenti eziologici, si uniscono ai molteplici ambiti clinici in cui appare possibile intervenire con politiche di sospensione precoce, soddisfacendo appieno i principi contenuti nella definizione di AS.

Preparandosi pertanto ad un futuro denso di progetti in linea con tale proposizione, è ragionevole chiedersi quanto la popolazione medica sia pronta e potenzialmente aderente a tali ipotesi di lavoro. I risultati di una recente *survey* condotta da ESCMID su un campione di infettivologi e microbiologi clinici europei sono in realtà preoccupanti, in quanto solo un terzo degli 868 partecipanti, chiamati a dichiarare il proprio comportamento di fronte a 15 scenari clinici di media complessità, ha affermato

di perseguire già politiche di contenimento temporale della terapia antibiotica e meno del 50% si è dichiarato disponibile a partecipare a studi e progetti con tali finalità (48).

Simili riscontri meritano un'attenta riflessione, perché, lungi dal rappresentare una sconfitta, devono fungere da stimolo per proseguire con sempre maggiore decisione ed impegno sulla strada della *Antimicrobial Stewardship*, che non è una attività restrittiva ma al contrario un'irrinunciabile sfida culturale.

» Bibliografia

1. Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 5 Nov 2018.
2. Bumpass JB, Mc Daneld PM, De Pestel DD, et al. Outcomes and Metrics for Antimicrobial Stewardship: Survey of Physicians and Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: S108-111.
3. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America, the Infectious Diseases Society of America, and the Pediatric Infectious Diseases Society. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33: 322-327.
4. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotic 16 November 2018 EMA/795349/2018.
5. Cunha CB, Opal SM Antibiotic Stewardship. Strategies to Minimize Antibiotic Resistance While Maximizing Antibiotic Effectiveness. *Med Clin N Am*. 2018; 102: 831-843.
6. Laupland KB, Lyytikäinen O, Søggaard M, et al. International Bacteremia Surveillance Collaborative. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: 465-471.
7. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *S. aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28: 603-661.
8. Goto M, Schweizer ML, Vaughan-Sarrazin MS, et al. Association of Evidence-Based Care Processes With Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia at Veterans Health Administration Hospitals, 2003-2014 *JAMA Intern Med*. 2017; 177: 1489-1497.
9. Nguyen CT, Gandhi T, Chenoweth C, et al. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *S. aureus* BSI: a quasi-experimental study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3390-3396.
10. Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, et al. Complete adherence to evidence-based quality-of-care indicators for *Staphylococcus aureus* bacteremia resulted in better prognosis. *Infection*. 2017; 45: 83-91.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31: 1250-1256.

12. Viale P, Tedeschi S, Scudeller L, et al. Infectious Diseases Team for the Early Management of Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Clin Infect Dis.* 2017; 65: 1253-1259.
13. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137: 1247-1254.
14. Avdic E, Carroll KC. The role of the microbiology laboratory in antimicrobial stewardship programs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28: 215-235.
15. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2013; 57: 1237-1245.
16. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA et al. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 1071-1080.
17. Huang AM, et al. Potential Clinical Impact of a Semi-Quantitative Multiplex Molecular Assay for the Identification of Bacteria, Viruses, and Fungi in Lower Respiratory Specimens. *Clinical Virology Symposium Savannah, Georgia May 07-10, 2017.*
18. Shimasaki T, Seekatz A, Bassis C, et al. Increased relative abundance of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* within the gut microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients. *Clin Infect Dis.* 2018 Sep 18.
19. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012; (Suppl. 7): 19-37.
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 409-417.
21. Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF, et al. Antifungal therapy for patients with proven or suspected *Candida* peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 117. e1-117.e8.
22. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect.* 2016; 94: 209-212.
23. Giacobbe DR, Del Bono V, Viscogli C, Mikulska M Use of 1,3- β -D-glucan in invasive fungal diseases in hematology patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15: 1101-1112.
24. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, et al. b-Glucan Antigenemia Anticipates Diagnosis of Blood Culture-Negative Intra-abdominal Candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 1100-1109.
25. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, et al. Combination of *Candida* biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 3107-3115.
26. Pfaller MA, Wolk DM, Lowery TJ. T2MR and T2Candida: novel technology for the rapid diagnosis of candidemia and invasive candidiasis. *Future Microbiol.* 2016; 11: 103-117.
27. Giannella M, Paolucci M, Roncarati G, et al. Potential role of T2Candida in the management of empirical antifungal treatment in patients at high risk of candidaemia: a pilot single-centre study. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73: 2856-2859.

28. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Med Mal Infect.* 2017; 47: 92-141.
29. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA.* 1998; 279: 1452-1457.
30. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. 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-S72.
31. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections: summary. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 1-24.
32. Uranga A, España PP, Bilbao A, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016; 176: 1257-1265.
33. Madaras-Kelly KJ, Burk M, Caplinger CM, et al. Total duration of antimicrobial therapy in veterans hospitalized with uncomplicated pneumonia: Results of a national medication utilization evaluation. *J Hosp Med.* 2016; 11: 832-839.
34. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 290: 2588-2598.
35. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL, et al. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect (Larchmt).* 2007; 8: 589-597.
36. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med.* 2011; 39: 1792-1799.
37. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 819-827.
38. van Rossem CC, Schreinemacher MH, Treskes K, et al. Duration of antibiotic treatment after appendectomy for acute complicated appendicitis. *Br J Surg.* 2014; 101: 715-719.
39. van Rossem CC, Schreinemacher MH, van Geloven AA, et al. Antibiotic duration after laparoscopic appendectomy for acute complicated appendicitis. *JAMA Surg.* 2016; 151: 323-329.
40. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2016; 11: 34.
41. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1996-2005.
42. Montravers P, Tubach F, Lescot T, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 300-310.
43. Giannella M, Pascale R, Toschi A, et al. Treatment duration for Escherichia coli bloodstream infection and outcomes: retrospective single-centre study. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 1077-1083.
44. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, et al. Comparing the outcomes of adults with Enterobacteriaceae bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort. *Clin Infect Dis.* 2018; 66: 172-177.

45. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011; 15: R267.
46. Daneman N, Rishu AH, Pinto R. Seven versus 14 days of antibiotic treatment for critically ill patients with bloodstream infection: a pilot randomized clinical trial. *Trials*. 2018; 19: 111.
47. Yahav D, Turjeman A, Babitch T, et al. Seven versus 14 antibiotic days for the treatment of gram negative bacteremia: non inferiority randomized trial 28th ECCMID Madrid Spain 21-24 April 2018 - O1120.
48. Macheda G, Dyar OJ, Luc A, et al. Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 1084-1090.

Attualità delle carbapenem-sparing strategies dopo il MERINO Trial

Marco Falcone

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa
Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa*

►► Introduzione

A partire dalla metà degli anni ottanta le beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) hanno fatto la loro comparsa sul panorama clinico delle infezioni da germi Gram-negativi multi-antibiotico resistenti (MDR), stravolgendo quelli che erano gli schemi consolidati di terapia anti-infettiva empirica, e innescando un fenomeno complesso di “*escalation*” della terapia antibiotica che ha poi spianato la strada alla diffusione in ambito ospedale di Enterobatteri produttori di carbapenemasi (CPE).

La diffusione dapprima in ambito ospedaliero e successivamente in comunità di ceppi produttori di ESBL ha causato la “crisi” delle cefalosporine di III generazione e il ricorso sistematico all’utilizzo della unica classe di beta-lattamici con la maggiore capacità di resistere all’idrolisi di questi enzimi, ovvero i carbapenemici. Come verrà più approfonditamente discusso, vi è ancora oggi dibattito aperto su quale sia il miglior schema di trattamento antibiotico per le infezioni sostenute da germi produttori di ESBL, anche se, alla luce dell’unico autorevole trial randomizzato pubblicato sull’argomento (il trial MERINO) (1), sembra emergere una superiorità del carbapenemico (meropenem) rispetto alla “classica” associazione di beta-lattamico/inibitore delle beta lattamasi rappresentata da piperacillina/tazobactam.

Indirizzo per la corrispondenza:
E-mail: marco.falcone@unipi.it

Scopo di questa rassegna è una revisione delle evidenze disponibili sul trattamento delle infezioni da Enterobatteri produttori di ESBL. Oltre alla pura analisi dei dati della letteratura, il clinico ha anche il dovere di considerare alcuni aspetti pratici legati alla terapia anti-infettiva: il rispetto dell'ecologia microbica dell'ospedale e della comunità, l'impatto che la scelta di una terapia antibiotica può avere sulla diffusione rapida di ceppi MDR, e l'ottimizzazione dell'utilizzo delle nuove molecole antibiotiche recentemente incluse nel nostro armamentario terapeutico.

►► Resistenza nelle Enterobacteriaceae in Italia e in Europa

La diffusione di *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBL è drasticamente aumentata in tutto il mondo, generando un problema di sanità pubblica di notevole impatto sociale. Tale crescita è stata innanzitutto favorita dalla capacità intrinseca di queste specie di "scambiarsi" geni di resistenza tramite plasmidi; inoltre, il conseguente massiccio utilizzo di antibiotici ad ampio spettro associato a un'inadeguata applicazione delle misure di controllo dell'infezione, il cosiddetto "*infection control*", hanno facilitato ancor più la diffusione di microrganismi, creando un circolo vizioso di non semplice interruzione.

Negli Stati Uniti nel 2012 la prevalenza di *K. pneumoniae* ESBL-produttori ha raggiunto il 16% mentre quella di *E. coli* ESBL-positivi il 12% (2). La situazione tuttavia è peggiore quando si guarda al panorama europeo e italiano in particolare. Infatti, sebbene si sia assistito a un aumento mondiale del tasso d'infezione da germi produttori di ESBL, un *trend* significativo è stato registrato solo in Europa ($R^2=0,429$, $p=0,004$) (2). Il recente report di sorveglianza del 2017 effettuato dallo *European Center Disease and Control* (ECDC) ha mostrato che per *E. coli* e *K. pneumoniae* la resistenza combinata a multiple classi di antibiotici è molto frequente e specie ESBL produttrici sono molto diffuse in diversi Paesi Europei (3). L'Italia, in questo scenario, è uno dei Paesi a più alta prevalenza di germi ESBL-produttori. In uno studio di sorveglianza italiana, il 15,3% di tutti i microrganismi Gram-negativi isolati consecutivamente (sia da pazienti provenienti dalla comunità che dall'Ospedale) in ospedali dislocati sul territorio italiano era resistente alle cefalosporine di III generazione. Tra gli isolati ESBL-positivi, la maggioranza delle specie esprimevano geni *bla*_{CTX-M} (92,2% in *E. coli* e 84,7% in *K. pneumoniae*) (4). Tali dati sono confermati dall'ECDC (3). L'Italia rappresenta uno dei Paesi a più alta incidenza di *E. coli* con resistenza alle cefalosporine di terza generazione (30%). Più drammatica è la situazione per *K. pneumoniae*, visto che per questo microrganismo la frequenza di ceppi resistenti alle cefalosporine di

Tabella 1 - Tassi di resistenza in bacilli Gram-negativi registrati in Europa e in Italia [dati ECDC (3)].

Microrganismo	Tasso di resistenza in Italia	Tasso di resistenza in Europa
<i>Escherichia coli</i> ESBL-produttore	30%	12%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL-produttore	56%	26%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente ai carbapenemici	40%	6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente ai carbapenemici	23%	15%
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente ai carbapenemici	78%	35%

terza generazione supera il 50%. La *Tabella 1* descrive i dati di resistenza registrati in Europa e in Italia per i principali Gram-negativi di interesse clinico (5).

»»» La famiglia delle ESBL

Le ESBL, beta-lattamasi codificate da famiglie di geni differenti che vengono a scopo esemplificativo descritti in *Tabella 2*, sono caratterizzate da una comune attività: la capacità di idrolizzare le cefalosporine di terza generazione e l'aztreonam e di essere inibiti dall'acido clavulanico.

Essendo la classe delle ESBL molto variegata e composta da diversi tipi di enzimi, esse possono conferire diversi fenotipi di resistenza ai microrganismi che ne sono produttori. In particolare, la combinazione di più geni codificanti per ESBL differenti (es. SHV-1 + CTX-M + TEM), può conferire al microrganismo un profilo di antibiotico-resistenza più marcato, in alcuni casi con una riduzione della sensibilità ai carbapenemici. Di

Tabella 2 - Beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL): principali enzimi coinvolti e relativi substrati

Beta-lattamasi	Substrati	Inibizione da parte del clavulanato*	Classe di Ambler/ Classe di Bush
TEM family, SHV family	Penicilline e beta-lattamici tradizionali, cefalosporine di III generazione, aztreonam	++++	A / 2be
CTX-M family	Penicilline e beta-lattamici tradizionali, cefalosporine di III generazione, aztreonam +, per alcuni enzimi, cefepime.	++++	A
OXA family	Uguale alla CTX-M family	+	D / 2d
Altre (PER-1, PER-2, BES-1, GES/IBC family, SFO-1, TLA-1, VEB-1, VEB2)	Uguale alla TEM family e SHV family	++++	A

interesse clinico è anche la produzione di β -lattamasi di tipo AmpC, che mediano la resistenza nei confronti di penicilline, cefalosporine a spettro ristretto, cefalosporine a spettro esteso di terza generazione (es. cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime), e non sono inibite dall'acido clavulanico e dai solfoni dell'acido penicillinico (sulbactam e tazobactam). Si tratta di cefalosporinasi cromosomiche la cui espressione è bassa in diverse specie di *Enterobacteriaceae*, ma inducibile a seguito di terapia con β -lattamici (6). Ne consegue che una specie può acquisire una resistenza ai β -lattamici in corso di terapia. Geni che codificano per enzimi AmpC possono essere trasmessi mediante plasmidi, e diverse specie di *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, che classicamente non possedevano la capacità di produrre AmpC, hanno acquisito il gene cromosomico *bla*_{AMP}C.

Infine alla classe Ambler D appartengono le β -lattamasi di tipo OXA, capaci di idrolizzare debolmente i carbapenemi e generalmente prodotte da specie di *Acinetobacter spp.*. Tale classe assume particolare importanza in quanto alcuni nuovi farmaci, tra cui il ceftazidime-avibactam, hanno mostrato parziale efficacia nei confronti di β -lattamasi di tipo OXA-48.

►► Mortalità attribuibile ad infezioni sostenute da germi ESBL-produttori

Uno degli aspetti salienti circa le infezioni sostenute da germi ESBL-produttori riguarda la loro associazione con un *outcome* clinico infausto. Risulta infatti difficile attribuire direttamente all'infezione da germi produttori di ESBL un più alto rischio di mortalità in condizioni di elevata complessità clinica. Una meta-analisi che ha incluso 16 studi clinici pubblicati tra il 2000 e il 2006 ha mostrato una mortalità complessiva pari al 34% nei pazienti affetti da batteriemia da bacilli Gram-negativi produttori di ESBL e al 20% in coloro che presentavano batteriemia da germi non produttori di ESBL (7). Tale aspetto può essere conseguenza, almeno in parte, di un ritardo nella somministrazione di terapia antibiotica adeguata, che in effetti nei pazienti con infezioni da ESBL è stato documentato nel 44% dei casi (7). Il recente studio INCREMENT, un progetto internazionale multicentrico che ha incluso consecutivamente casi di batteriemia da *Enterobacteriaceae* produttrici di ESBL, ha individuato alcune variabili associate a mortalità in questi pazienti (8): la presenza di shock settico o sepsi grave all'esordio clinico della batteriemia e la presenza di comorbidità fatale sono risultati i fattori più strettamente associati a mortalità; seguono un Pitt score superiore a 3, l'età maggiore di 50 anni e una sorgente infettiva diversa da quella urinaria. Infine, rientrano tra i fattori predittori di mortalità una terapia precoce inappropriata e l'eziologia da *K. pneumoniae*. Applicando uno score che considera tali variabili, il rischio di mortalità risulta essere del 5-6% in pre-

senza di score negativo (<11) ma sale al 35-46% se lo score è positivo (≥ 11). Nel sottogruppo di pazienti inclusi nello studio INCREMENT che presentavano sepsi grave o shock settico (367 pazienti), il 38,7% dei pazienti era ricoverato in reparti di Medicina Interna, dato rilevante considerando che tale percentuale risultava superiore alla proporzione di pazienti con sepsi o shock settico ricoverati in unità di terapia intensiva (24,8%) (9). I principali determinanti di prognosi risultavano l'età, le comorbidità e gli indicatori di gravità clinica (Charlson Comorbidity Index, score di McCabe e Pitt score), la sorgente infettiva addominale e l'*escalation* della terapia antimicrobica dopo i risultati microbiologici. Quest'ultimo dato sottolinea come la terapia iniziale inadeguata e, quindi, la necessità di una *escalation* sia un fattore determinante nell'influenzare la prognosi del paziente (9).

In conclusione, dal punto di vista pratico non è possibile attribuire alla singola infezione da specie ESBL-produttrici un rischio definito di mortalità, dipendendo quest'ultimo da numerosi fattori clinici e demografici ed essendo variabile da paziente a paziente. È quindi più utile guardare al singolo paziente, corredato della propria serie di fattori di rischio e comorbidità. Pazienti più anziani e con più comorbidità, con sorgente infettiva diversa da quella urinaria e che hanno una presentazione clinica più grave, sono i soggetti a più elevato rischio di mortalità quando sopraggiunge un'infezione da germi ESBL-produttori. Lo slancio nell'individuare questa categoria di pazienti è fondamentale affinché il clinico possa indirizzare le risorse più dispendiose in termini di gestione complessiva e terapia antimicrobica nei confronti di questi soggetti e riservare ad altri pazienti un approccio più conservativo, per il quale spesso la sola rimozione della sorgente infettiva (si pensi alla rimozione del catetere vescicale) ha già un effetto molto impattante sul successo clinico.

►► La terapia antibiotica delle infezioni da germi produttori di ESBL

Se la terapia precoce inappropriata è uno dei fattori predittivi di mortalità nei pazienti con batteriemia da ESBL, vari Autori hanno studiato il regime terapeutico più appropriato e in grado di ridurre la mortalità di tali infezioni. Nonostante siano stati pubblicati vari lavori scientifici sull'argomento, l'evidenza scientifica ha prodotto risultati discordanti e spesso di difficile generalizzazione ed applicazione in diversi contesti clinici.

Svariati fattori possono influenzare la scelta terapeutica e devono essere presi in considerazione dal clinico nel processo decisionale. Tra questi, quelli che ricoprono maggiore importanza sono le caratteristiche di sensibilità *in vitro* dell'isolato, la localizzazione dell'infezione, la possibilità di controllo precoce della sorgente infettiva e le condizioni cliniche del singolo paziente. È evidente che la

personalizzazione della terapia, basata sul tipo di sindrome clinica ma soprattutto sul tipo di paziente, sia la strada più adeguata in tale ambito.

I carbapenemici sono da sempre stati considerati gli antibiotici più efficaci nei confronti di germi produttori di ESBL, in quanto non suscettibili all'idrolisi da parte di tali enzimi (10). Questa affermazione non deriva solo da dati microbiologici ma anche dall'esperienza di diversi studi clinici, che hanno enfatizzato l'appropriatezza terapeutica dei carbapenemici rispetto agli altri antibiotici e il minor rischio di mortalità in pazienti trattati con carbapenemici rispetto ai soggetti trattati con cefalosporine o fluorochinoloni (11, 12). Negli isolati da pazienti con malattia ematologica italiana la percentuale di sensibilità al meropenem di *E. coli* è addirittura del 98,4% (13), mentre un po' inferiore è quella di *K. pneumoniae* (13). Come conseguenza delle evidenze clinico-microbiologiche, nell'ultima decade i carbapenemici sono stati considerati il "gold standard" nel trattamento empirico e definitivo di infezioni comunitarie o nosocomiali ogni volta che un germe produttore di ESBL fosse dimostrato o anche solo sospettato, con la prevedibile conseguenza di un incremento della resistenza nei confronti di tali antibiotici.

In seguito al crescente impiego dei carbapenemici per le infezioni da germi ESBL-produttori, nel corso degli ultimi anni si è cercato di valutare se terapie ad essi alternative, quali l'utilizzo di β -lattamici con inibitore delle β -lattamasi (BLBLI), potessero essere ugualmente efficaci. Esiste infatti evidenza che la maggioranza dei ceppi ESBL-produttori presentano MIC permissive nei confronti di piperacillina-tazobactam (nello studio prima citato la sensibilità in *E. coli* era pari all'83,4% (13)), in particolare *E. coli* (14). In un'analisi condotta su sei diverse coorti di pazienti con infezione da ESBL, la mortalità non differiva nel gruppo di pazienti trattati con BLBLI e in quelli trattati con carbapenemi, sia considerando la terapia empirica che quella definitiva (14). Tuttavia, si tratta di analisi *post-hoc*, che hanno integrato pazienti appartenenti a coorti di studio diverse e pertanto poco omogenee. Inoltre la natura eterogenea dei microrganismi coinvolti, le diverse definizioni di mortalità e la varietà di dosaggi di BLBLI utilizzati, rendono le conclusioni di tali studi difficilmente generalizzabili. Anche l'esperienza di Harris e collaboratori è simile: in uno studio osservazionale che includeva 92 batteriemie da *E. coli* o *K. pneumoniae* resistenti a cefotaxime, la mortalità era pari al 17,4% nei pazienti trattati con carbapenemico e del 8,3% in quelli trattati con BLBLI ($p=0,92$) (15). Anche in questo caso una più elevata mortalità del gruppo carbapenemico poteva essere imputata ad una maggiore gravità dei pazienti che il clinico sceglieva di trattare con tale antibiotico. Inoltre la numerosità esigua ancora una volta ne limitava l'estrapolazione di conclusioni affidabili.

Una delle critiche più importanti all'utilizzo di BLBLI per il trattamento delle infezioni da germi produttori di ESBL è rappresentata dal fatto che l'attività di piperacillina-tazobactam nei confronti di microrganismi ESBL produttori risente dell'*effetto inoculo*, ovvero è fortemente ridotta *in vitro* quando viene utilizzato un elevato inoculo di batteri (16). Ciò potrebbe tradursi in una diversa efficacia clinica a seconda del tipo di infezione e della sorgente infettiva. Inoltre, dati animali hanno mostrato che imipenem risulta più efficace di piperacillina-tazobactam nei confronti di *K. pneumoniae* produttore di TEM-26, mentre la risposta a piperacillina-tazobactam in questo caso è dose dipendente (17).

Pertanto, l'efficacia dei BLBLI nel trattare le infezioni gravi da germi ESBL-produttori resta ancora controversa. I dati dello studio osservazionale INCREMENT hanno cercato di dirimere tale controversia. Il tasso di guarigione clinica dei pazienti trattati con BLBLI e carbapenemi è risultato rispettivamente dell'80% e del 78,9% per quanto riguarda la terapia empirica e del 90,2% e 85,5% per quanto riguarda la terapia *target* (18). La mortalità a 30 giorni invece è stata del 17,6% e 20% se considerata la terapia empirica e del 9,8% e 13,9% se considerata quella *target* (18). La sorgente d'infezione genito-urinaria era quella predominante. I relativi *odds ratio* non hanno mostrato un rischio di fallimento clinico e/o di mortalità per i pazienti trattati con BLBLI rispetto a quelli trattati con carbapenemi. Ne è conseguito il messaggio che BLBLI possono ancora essere efficaci nel trattare infezioni sostenute da germi ESBL-produttori, in particolare se si tratta di infezioni del tratto genito-urinario, per le quali un controllo della sorgente infettiva può essere attuato in maniera rapida e determinare una riduzione dell'inoculo batterico in circolo.

Tuttavia i limiti legati alla natura osservazionale dello studio e alla mancanza di randomizzazione hanno reso la comunità scientifica ancora scettica nei confronti di questi risultati. C'è inoltre da tener presente che alcune concomitanti segnalazioni cliniche hanno mostrato risultati discordanti. Uno studio osservazionale condotto in USA su 331 pazienti con batteriemia da germi ESBL-produttori, ha mostrato che il rischio di mortalità nei pazienti che avevano ricevuto terapia empirica con piperacillina-tazobactam era 1,92 volte superiore rispetto a coloro che avevano ricevuto terapia con carbapenemi (19). In quest'ultimo studio la maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento presentava una batteriemia a partenza da dispositivo intravascolare, mentre le batteriemie da sorgente urinaria rappresentavano solo il 20% circa (19).

I limiti degli studi osservazionali pubblicati su tale argomento sono svariati: *bias* di indicazione terapeutica (i pazienti più gravi sono verosimilmente trattati con la terapia più aggressiva), differenze nella definizione dell'*outcome* clinico, ritardo nell'iniziare la terapia antibiotica, esperienze

di singoli centri, numerosità esigua per poter effettuare un'analisi per sottogruppi, diverse proporzioni di pazienti con infezioni a verosimile alto inoculo e a basso inoculo, differenze nell'epidemiologia locale. Tutte queste limitazioni rendono difficile giungere a conclusioni evidence-based e soprattutto generalizzabili in diversi contesti clinici (20).

»» Lo studio MERINO e le evidenze a favore della terapia con meropenem

Per ovviare a questi limiti, è stato condotto uno studio randomizzato controllato che ha confrontato piperacillina-tazobactam (188 pazienti) versus meropenem (191 pazienti) nel trattamento della batteriemia da *E. coli* e *K. pneumoniae* (studio MERINO) (1). La Figura 1 riassume i risultati derivanti da tale studio. Lo studio MERINO rappresenta al momento l'unico trial randomizzato controllato sull'argomento e pertanto l'unica evidenza di più alto livello scientifico. Trattasi di uno studio multicentrico che ha coinvolto centri ospedalieri di diversi paesi e continenti, disegnato per dimostrare la non-inferiorità di piperacillina-tazobactam rispetto a meropenem nelle batteriemie documentate da *E. coli* o *K. pneumoniae* resistenti alle cefalosporine di III generazione. In tale studio, la sorgente infettiva più comune era genito-urinaria, seguita dalla fonte addominale. I due gruppi di trattamento non differivano per sorgente infettiva né per criteri di gravità clinica (APACHE

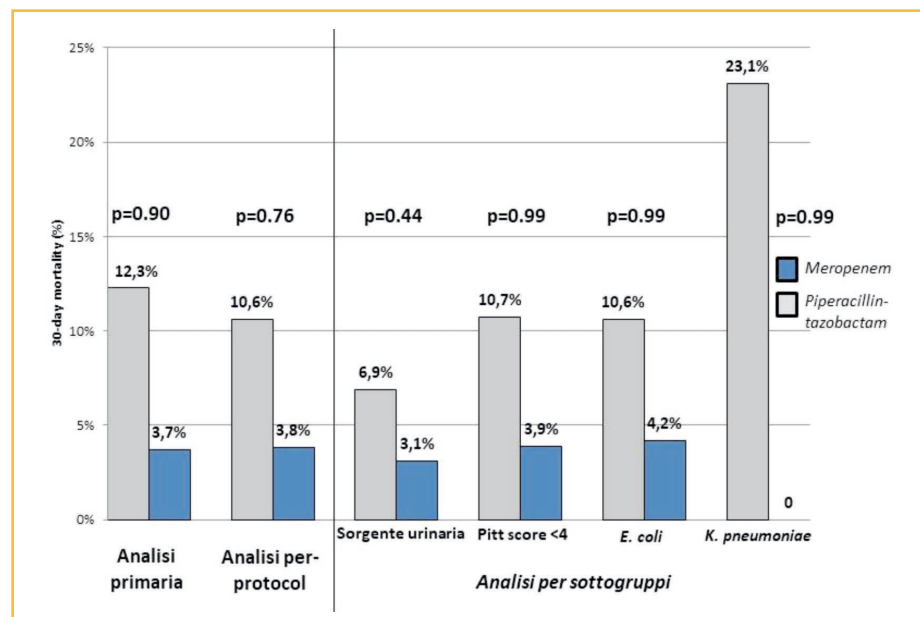


Figura 1 - Risultati dell'outcome primario dello studio MERINO.

Il score). Una percentuale maggiore di pazienti del gruppo meropenem avevano ricevuto un BLBLI come terapia empirica. Il tempo alla terapia appropriata era inferiore nel gruppo BLBLI rispetto a quello meropenem (5,5 versus 9,6 ore). In relazione all'obiettivo primario, il 12,3% dei pazienti trattati con piperacillina-tazobactam e il 3,7% di quelli trattati con meropenem andavano incontro a morte a 30 giorni. Tale differenza si manteneva anche dopo aggiustamento per sorgente infettiva e Charlson Comorbidity Index. Il *trial* veniva interrotto precocemente per un eccesso di mortalità in uno dei bracci dello studio.

In conclusione, il trial MERINO non ha dimostrato la non-inferiorità di piperacillina-tazobactam rispetto a meropenem nei confronti di batteriemia da *E. coli* o *K. pneumoniae* resistente a ceftriaxone. Secondo tali risultati quindi la terapia associata a miglior *outcome* clinico in pazienti con batteriemia da ESBL-produttori è quella con meropenem. Anche lo studio MERINO tuttavia, pur essendo un trial randomizzato, ha delle potenziali limitazioni che possono essere messe in evidenza: la numerosità della popolazione, una diversa proporzione di pazienti con infezione del tratto urinario nei due gruppi di trattamento, la mancanza di dati circa la presenza di comorbidità fatali, la metodologia statistica non propriamente disegnata per dimostrare una superiorità e, non da ultimo, la preoccupazione per le conseguenze derivanti da tale studio che potrebbero favorire un utilizzo indiscriminato dei carbapenemi in infezioni sostenute da germi ESBL-produttori con notevole impatto sull'ecologia microbica.

In tal senso è stato recentemente pubblicato un lavoro che va ad analizzare i fattori di rischio per lo sviluppo di un'alta carica di *Klebsiella pneumoniae* KPC-produttrice a livello fecale con conseguente batteriemia da traslocazione intestinale (21); l'unico fattore indipendentemente associato a batteriemia è risultata la precedente terapia con carbapenemici (2,19 95% CI 1,06-4,55, $p=0,036$) (21), un dato che richiama tutti a uno sforzo di attenzione nella prescrizione dei carbapenemici visto che un loro massivo utilizzo si associa inevitabilmente alla selezione di microrganismi carbapenem-resistenti.

La domanda quindi è: quale è il migliore approccio alla terapia della batteriemia documentata da ESBL alla luce dello studio MERINO? Sicuramente questo studio ci suggerisce che nel paziente ospedalizzato critico con infezione batteriemia documentata da un microrganismo produttore di ESBL il meropenem (o altro carbapenemico sebbene non esistano studi di efficacia comparativa tra molecole della stessa classe) va considerato il farmaco di scelta. Ciò è particolarmente vero nel contesto della Terapia Intensiva, delle sepsi a origine non urinaria, con segni di instabilità emodinamica o sostenute da *Klebsiella pneumoniae* o altre *Enterobacteriaceae* non-*E. coli*. Se può essere indicata una terapia sequenziale appena le condizioni cliniche lo

permettano che favorisca un limitato consumo nel tempo di meropenem al momento non è noto perché mancano evidenze cliniche.

Al contrario, un indiscriminato utilizzo di meropenem in terapia empirica appena vi sia il sospetto di un'infezione potenzialmente causata da un germe produttore di ESBL non appare giustificato: giova ricordare che il trial MERINO arruolava i pazienti a 48-72 ore dall'insorgenza della sepsi quando erano disponibili i referti di antibiotico-sensibilità. Un ruolo per piperacillina-tazobactam può essere intravisto in determinati casi: ceppi in cui la MIC sia stata determinata con micro diluizione e non con E-test perché con quest'ultima tecnica vi è una sovrastima della sensibilità del farmaco, pazienti con sepsi urinaria, MIC molto permissiva, sottoposti a rapida rimozione della fonte sepsigena, in condizioni di stabilità emodinamica e con eziologia da *E. coli*. Appare comunque evidente che il clinico deve effettuare una stratificazione caso per caso e che è difficile elaborare algoritmi rigidi di trattamento.

►► Carbapenem-sparing strategies alternative

Nel mezzo della diatriba tra carbapenemici da una parte e BLBLI dall'altra, occorre ricordare che esistono anche strategie terapeutiche alternative, nell'ottica di un risparmio della terapia con carbapenemici. Specialmente nel caso delle infezioni delle vie urinarie gli aminoglicosidi potrebbero avere un ruolo nel trattamento di queste infezioni. In uno studio retrospettivo su soli 36 pazienti (non ospedalizzati), con infezione del tratto urinario da *E. coli* o *K. pneumoniae* ESBL produttore trattati con amikacina per via intramuscolare il 97,1% otteneva il successo clinico alla fine del trattamento (22). Tuttavia una reinfezione veniva documentata nel 12% dei casi.

Una metanalisi condotta su 21 studi per un totale di 1.584 pazienti con batteriemia da GNB produttori di ESBL ha mostrato che, dopo i carbapenemici e i BLBLI, le cefalosporine, i fluorochinoloni e gli aminoglicosidi sono i farmaci più utilizzati per il trattamento di questi pazienti (23). Tuttavia, la mortalità associata alle terapie alternative ai carbapenemici era superiore sia quando si considerava sia la terapia empirica che quella definitiva (23). Una meta-analisi successiva non ha mostrato differenze di esito clinico tra pazienti che ricevevano terapia definitiva con carbapenemi e coloro che ricevevano BLBLI o fluorochinoloni o aminoglicosidi nell'analisi per sottogruppi (24). Tuttavia i limiti legati alla metodologia meta-analitica e l'eterogeneità degli studi inclusi non rendono possibile trarre delle indicazioni certe da queste analisi.

Alcuni ceppi di germi ESBL-produttori conservano sensibilità nei confronti della fosfomicina. Pertanto anche questo ormai datato antibiotico potrebbe

rappresentare un'alternativa ai carbapenemi. Nel setting specifico delle infezioni del tratto urinario la fosfomicina conserva una buona efficacia, almeno *in vitro*, nei confronti dei germi ESBL-produttori (25). Tuttavia, l'utilizzo di questo farmaco in monoterapia suscita molte perplessità. Un recente studio farmacocinetico sulla fosfomicina contro batteri produttori di ESBL ha documentato che, nonostante la risposta battericida alla fosfomicina sia relativamente veloce, in particolare ad alte concentrazioni, c'è una significativa variabilità, fatto che potrebbe indicare che l'efficacia della fosfomicina potrebbe essere maggiore per alcuni ceppi che per altri (26). Inoltre l'emergenza di resistenza alla fosfomicina compariva entro otto ore per tutti i ceppi, per cui l'utilizzo della fosfomicina dovrebbe essere evitato come singolo farmaco nelle infezioni da ESBL-produttori (26). A ciò si aggiunga che, almeno nel contesto delle infezioni gravi in ospedale, le metodiche microbiologiche diagnostiche standard automatiche o semi-automatiche (es. Vitek-2) non sono affidabili nel determinare la MIC alla fosfomicina per la quale servirebbe una metodica più complessa ma non utilizzata nella routine che è l'agar-diluizione.

Una vera alternativa ai carbapenemici nei pazienti con infezioni da germi ESBL-produttori possono essere i nuovi BLBLI, *in primis* ceftolozano-tazobactam. Ceftolozano-tazobactam si è rivelato efficace *in vitro* nei confronti di diverse specie di *Enterobacteriaceae*, in particolare *E. coli*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* e, con percentuali di sensibilità inferiori, nei confronti di *Klebsiella pneumoniae*. Trial clinici di fase III hanno dimostrato una non-inferiorità di ceftolozano-tazobactam sia nel trattamento di infezioni urinarie complicate (ASPECT-cUTI) (27) che in infezioni intra-addominali (ASPECT-cIAI) (28), ovvero le due principali condizioni che si associano ad una batteriemia da un microrganismo ESBL-produttore. In un'analisi combinata il successo clinico era raggiunto nel 97,4% (98,1% per i pazienti con infezione addominale e 95,8% per quelli con infezione urinaria) mentre veniva ottenuto nell'82,6% per i pazienti in terapia con levofloxacina e nell'88,5% per quelli con meropenem (29). In particolare, in tale analisi è emerso come ad una concentrazione di ceftolozano-tazobactam inferiore o pari a 2 mg/L, il 95% degli *E. coli* ESBL-produttori e il 56,7% delle *K. pneumoniae* ESBL-produttori veniva inibito. Un ulteriore studio recentemente pubblicato ha dimostrato che ceftolozano-tazobactam è attivo complessivamente nel 94% dei ceppi di *E. coli* e, cosa di non poco conto, nel 62% dei ceppi di *E. coli* resistenti a piperacillina-tazobactam (30).

Sebbene manchino al momento evidenze cliniche circa l'utilizzo di ceftolozano-tazobactam nelle batteriemie da Enterobatteri ESBL-produttori*, tuttavia è evidente che il profilo della molecola, lo spettro di attività e i dati clinici preliminari suggeriscono un potenziale utilizzo del farmaco in questa

*Zerbaxa è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- Infezioni intra-addominali complicate;
- Pielonefrite acuta;
- Infezioni complicate del tratto urinario.

Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

indicazione. Studi futuri confermeranno o smentiranno tale affermazione. Altra potenziale alternativa disponibile per uso clinico da citare è ceftazidime/avibactam, BLBLI di nuova generazione caratterizzato da attività microbiologica nei confronti delle beta-lattamasi a serina compresa KPC, e quindi nei confronti della quasi totalità delle ESBL (31). È evidente che il potenziale terapeutico di questo farmaco va principalmente impiegato nella terapia delle infezioni da germi produttori di carbapenemasi; tuttavia, in determinate situazioni cliniche e nell'ottica di una strategia di contenimento dell'utilizzo dei carbapenemici, anche questo farmaco rientra nell'armamentario terapeutico anti-ESBL oggi disponibile.

»» Conclusioni

Lo studio MERINO ha documentato l'inferiorità di piperacillina-tazobactam rispetto a meropenem nel trattamento delle batteriemie da microrganismi ESBL-produttori. I risultati di questo trial, sebbene criticabili, vanno incorporati nella pratica clinica quotidiana seguendo le regole della evidence-based medicine.


Il maggior rischio che oggi rischiamo di correre, soprattutto in paesi ad alta endemia di germi carbapenem-resistenti quali l'Italia, è che un abuso di carbapenemici in terapia empirico-mirata per infezioni da ESBL possa favorire una pressione selettiva a favore di ceppi CRE. Per scongiurare tale rischio esistono solo poche strade percorribili: potenziamento delle tecniche diagnostiche molecolari per favorire una terapia mirata precoce e ridurre il consumo empirico degli antibiotici, pianificazione di studi clinici che abbiano al centro politiche prescrittive "carbapenem-sparing", utilizzo giudizioso di vecchie e nuove molecole ad attività anti-ESBL.

»» Bibliografia

1. Morrissey I, Hackel M, Badal R, et al. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013; 6: 1335-1346.
2. Bevan ER, Jones AM, Hawkey PM. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72: 2145-2155.
3. ECDC report 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
4. Giani T, Antonelli A, Caltagirone M, et al. Evolving beta-lactamase epidemiology in Enterobacteriaceae from Italian nationwide surveillance, October 2013: KPC-carbapenemase spreading among outpatients. *Euro Surveill*. 2017; 22. pii: 30583.
5. Menichetti F, Falcone M, Lopalco P, et al. The GISA call to action for the appropriate use of antimicrobials and the control of antimicrobial resistance in Italy. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52: 127-134.

6. Thomson KS. Extended-spectrum-beta-lactamase, AmpC, and Carbapenemase issues. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 1019-1025.
7. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 913-920.
8. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, De Cueto M, et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72: 906-913.
9. Russo A, Falcone M, Gutiérrez-Gutiérrez B, et al. Predictors of outcome in patients with severe sepsis or septic shock due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 52: 577-585.
10. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 657-686.
11. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 4574-4581.
12. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 2206-2212.
13. Treccarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 337-343.
14. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, et al. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 167-174.
15. Harris PN, Yin M, Jureen R, et al. Comparable outcomes for β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations and carbapenems in definitive treatment of bloodstream infections caused by cefotaxime-resistant *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015; 4: 14.
16. López-Cerero L, Picoñ E, Morillo C, et al. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin/clavulanate and piperacillin/tazobactam with ESBL-producing and non-producing *Escherichia coli* isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: 132-136.
17. Rice LB, Carias LL, Shlaes DM. *In vivo* efficacies of beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations against a TEM-26-producing strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 2663-2664.
18. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, et al. A Multinational, pre-registered cohort Study of β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60: 4159-4169.
19. Tamma PD, Han JH, Rock C, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1319-1325.
20. Tamma PD, Rodríguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the

- Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 972-980.
21. Shimasaki T, Seekatz A, Bassis C, et al. Increased relative abundance of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* within the gut microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients. *Clin Infect Dis* 2018 Sep 18, Epub ahead of print.
 22. Ipekci T, Seyman D, Berk H, Celik O. Clinical and bacteriological efficacy of amikacin in the treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Chemother*. 2014; 20: 762-767.
 23. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 2793-2803.
 24. Son SK, Lee NR, Ko JH, et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73: 2631-2642.
 25. Tulara NK. Nitrofurantoin and Fosfomycin for Extended Spectrum Beta-lactamases Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Infect Dis*. 2018; 10: 19-21.
 26. Fransen F, Hermans K, Melchers MJB, Lagarde CCM, Meletiadis J, Mouton JW. Pharmacodynamics of fosfomycin against ESBL - and/or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72: 3374-3381.
 27. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, et al. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, doubleblind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385: 1949-1956.
 28. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 1462-1471.
 29. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72: 268-272.
 30. Johnston BD, Thuras P, Johnson JR. Activity of ceftolozane-tazobactam against *Escherichia coli* isolates from U.S. veterans (2011) in relation to co-resistance and sequence type 131 (ST131) H30 and H30Rx status. *PLoS One*. 2018; 13: e0200442.
 31. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71: 2713-2722.



ZERBAXA[®]

ceftolozano/tazobactam

E.V. (1,5 g)

Medicinale soggetto a prescrizione limitativa.

Farmaco ad esclusivo uso ospedaliero OSP

Classe H

Prezzo al pubblico (IVA compresa): Zerbaxa 1 g/0,5 g polvere per concentrato per soluzione per infusione: € 1.365,41

Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.



MONODOSE GIORNALIERA EV/ORALE

SIVEXTRO[®]

(tedizolid fosfato) 200 mg

Sivextro 200 mg - compresse rivestite con film

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: infettivologo (RNRL) Classe A-PHT

Prezzo al pubblico: € 1828,47 (Iva compresa)

Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

Sivextro 200 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

Classe H

Prezzo al pubblico: € 1828,47 (Iva compresa)

Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

Prima della prescrizione, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici



