



ORDINE DEI MEDICI CHIRURGI  
E DEGLI ODONTOIATRI

CORSO DI FORMAZIONE

**Il fenomeno  
dell'antibioticoresistenza  
al di fuori dell'ambito dell'acuto**



9 ottobre 2019

Aula Gresele – Ospedale San Bortolo - Vicenza

**Trattamento delle principali affezioni  
ambulatoriali: la terapia delle  
infezioni delle vie urinarie, delle vie  
aeree superiori, delle riacutizza-zioni  
delle BPCO, Delle infezioni di cute e  
sottocute**

**Vinicio Manfrin**



## **OBIETTIVI DELLA PRESENTAZIONE:**

**Fornire il razionale per una scelta oculata della terapia antibiotica applicandola al trattamento di alcune frequenti condizioni cliniche**

- PRENDERE COSCIENZA DEL PROBLEMA DELLA ANTIBIOTICORESISTENZA E DELLA SUA ORIGINE NEL COMPORTAMENTO PRESCRITTIVO DEI MEDICI**

**The best strategies for the prevention and containment of antimicrobial resistance are not definitively established, because there is a paucity of randomized, controlled trials in this field  
(Antimicrobial Stewardship Guideline IDSA 2007)**

# **ANTIBIOTICO RESISTENZA: MODELLI PREDITTIVI**

## Minimizing Potential Resistance: A Population Dynamics View

Bruce R. Levin

Department of Biology, Emory University, Atlanta

Clinical Infectious Diseases 2001;33(Suppl 3):S161-9

### **Scopo:**

- **valutazione delle conseguenze dell'uso di antibiotici (trattamento e profilassi)**
- **valutare il contributo di diversi fattori sullo sviluppo di resistenze**
- **disegnare e valutare protocolli per l'utilizzo di antibiotici che massimalizzino il beneficio epidemiologico e minimalizzino il rischio di resistenze**

## **a) Assunto comune ai due modelli**

**Gli esseri umani acquisiscono germi (sensibili S o resistenti R) da serbatoi (ambiente, animali, piante)**

**In assenza di antibiotici i ceppi R sono svantaggiati (fitness minore)**

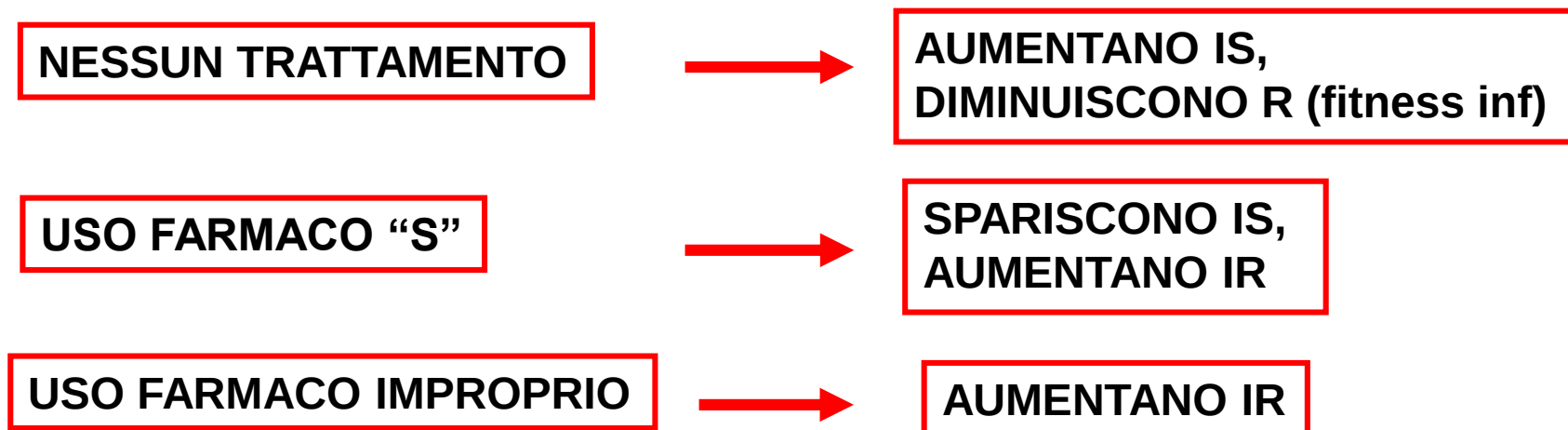
**In assenza dell'azione selettiva di antibiotici i ceppi resistenti diminuiscono sia negli ospiti che nell'ambiente**

**La pressione selettiva degli antibiotici favorisce i ceppi R, anche nelle persone non esposte all'antibiotico**

# IMPATTO ANTIBIOTICO IN COMUNITA'



## EFFETTI ANTIBIOTICO:



# IMPATTO SULL'ECOSISTEMA

**L'ATTIVITA' DEGLI ANTIBIOTICI** somministrati si esercita indiscriminatamente verso gli agenti patogeni ma anche verso i normali commensali (che sono indispensabili per l'ecosistema dell'organismo)

**L'ESPOSIZIONE** ad agenti antiinfettivi delle popolazioni (umane, animali, vegetali) comporta sempre **CONSEGUENZE ECOLOGICHE MAGGIORI ANCHE NEL CASO LA TERAPIA SIA CORRETTA**

La **RESISTENZA** deve essere sempre vista da una prospettiva di **RISCHIO** e analizzata in termine di probabilità **ALL'INTERNO DI UNA POPOLAZIONE**

**OGNI PRESCRIZIONE DI ANTIBIOTICI (ANCHE SE CORRETTA) HA CONSEGUENZE SULLO SVILUPPO DI RESISTENZE**

## **PUNTI BASE TERAPIA ANTIBITOTICA**

### **1. TRATTARE SOLO SE NECESSARIO**

- **NON TRATTARE COLONIZZAZIONI**

### **2. SPESSO NECESSARIA TERAPIA EMPIRICA (Ragionata)**

### **3. PUNTARE SE POSSIBILE AD UN TRATTAMENTO MIRATO**

**Specie se episodi recidivanti**

**(Isolamento germe e antibiogramma)**

### **3. TRATTARE PER IL MINIMO TEMPO NECESSARIO**

## **PUNTI BASE TERAPIA ANTIBITOTICA**

### **1. TRATTARE SOLO SE NECESSARIO**

- **NON TRATTARE COLONIZZAZIONI**

### **2. SPESSO NECESSARIA TERAPIA EMPIRICA (Ragionata)**

### **3. PUNTARE SE POSSIBILE AD UN TRATTAMENTO MIRATO**

Specie se episodi recidivanti

(Isolamento germe e antibiogramma)

### **3. TRATTARE PER IL MINIMO TEMPO NECESSARIO**

## **DOMANDA FONDAMENTALE**

**IN QUESTO PAZIENTE, LA TERAPIA ANTIBIOTICA  
E' VERAMENTE NECESSARIA ?**

## **DOMANDA SECONDARIA**

**QUALI POSSONO ESSERE LE CONSEGUENZE**

- DELL'USO INDISCRIMINATO**
- DELL'USO RITARDATO O SBAGLIATO**

**DEGLI ANTIBIOTICI?**

# TRATTARE SOLO CHI NE HA BISOGNO

## COLONIZZAZIONE

La COLONIZZAZIONE è la presenza di un microrganismo (anche potenzialmente patogeno), nel o su di un ospite, CON crescita e moltiplicazione ma SENZA segni evidenti di infiammazione o segni di reazione immunologica dell'ospite nel momento in cui il microrganismo viene isolato (Brachman PS, 1977)

## CONTAMINAZIONE

Presenza occasionale, senza moltiplicazione (o a bassa carica) di un microrganismo in un tessuto, o liquido biologico, in assenza di segni o danni documentabili (si riferisce al campione da sottoporre ad esame colturale)

## **PUNTI BASE TERAPIA ANTIBITOTICA**

### **1. TRATTARE SOLO SE NECESSARIO**

- **NON TRATTARE COLONIZZAZIONI**

### **2. SPESSO NECESSARIA **TERAPIA EMPIRICA** (Ragionata)**

### **3. PUNTARE SE POSSIBILE AD UN TRATTAMENTO MIRATO**

Specie se episodi recidivanti

(Isolamento germe e antibiogramma)

### **3. TRATTARE PER IL MINIMO TEMPO NECESSARIO**

**TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA=**  
**terapia anti-infettiva basata sulla probabilità che vi**  
**sia una infezione, in attesa dei risultati colturali**

**Si basa sul dato epidemiologico:**

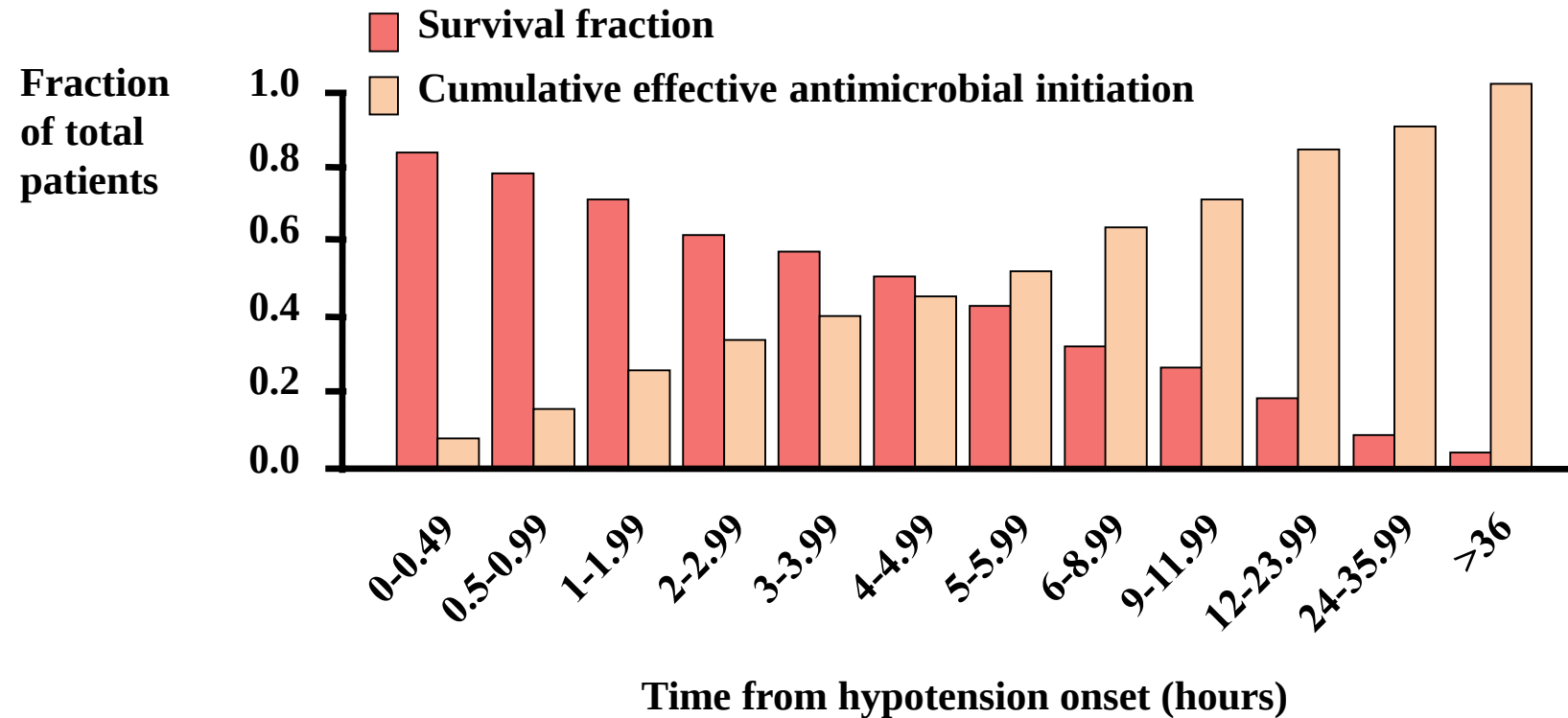
- **sito di infezione (polmonite, meningite, sepsi, addome),**
- **caratteristiche del paziente (pretrattamenti, stato di immunodepressione) e**
- **ecosistema (infezione comunitaria o nosocomiale; chemosensibilità degli agenti isolati nel contesto locale**



**si cerca di dare una terapia efficace per il germe**  
**che probabilmente è causa dell'infezione**

**PERCHE' E' ESSENZIALE UNA TERAPIA EMPIRICA?**

# Delaying antimicrobial therapy leads to an increase in patient mortality



Kumar et al. Crit Care Med 2006;34:1589-1596

**PERCHÉ' IL RITARDO DI INIZIO CONDIZIONA LA SOPRAVVIVENZA DEL PAZIENTE**

## **PUNTI BASE TERAPIA ANTIBITOTICA**

### **1. TRATTARE SOLO SE NECESSARIO**

- **NON TRATTARE COLONIZZAZIONI**

### **2. SPESSO NECESSARIA TERAPIA EMPIRICA (Ragionata)**

### **3. PUNTARE SE POSSIBILE AD UN TRATTAMENTO MIRATO**

**Specie se episodi recidivanti**

**(Isolamento germe e antibiogramma)**

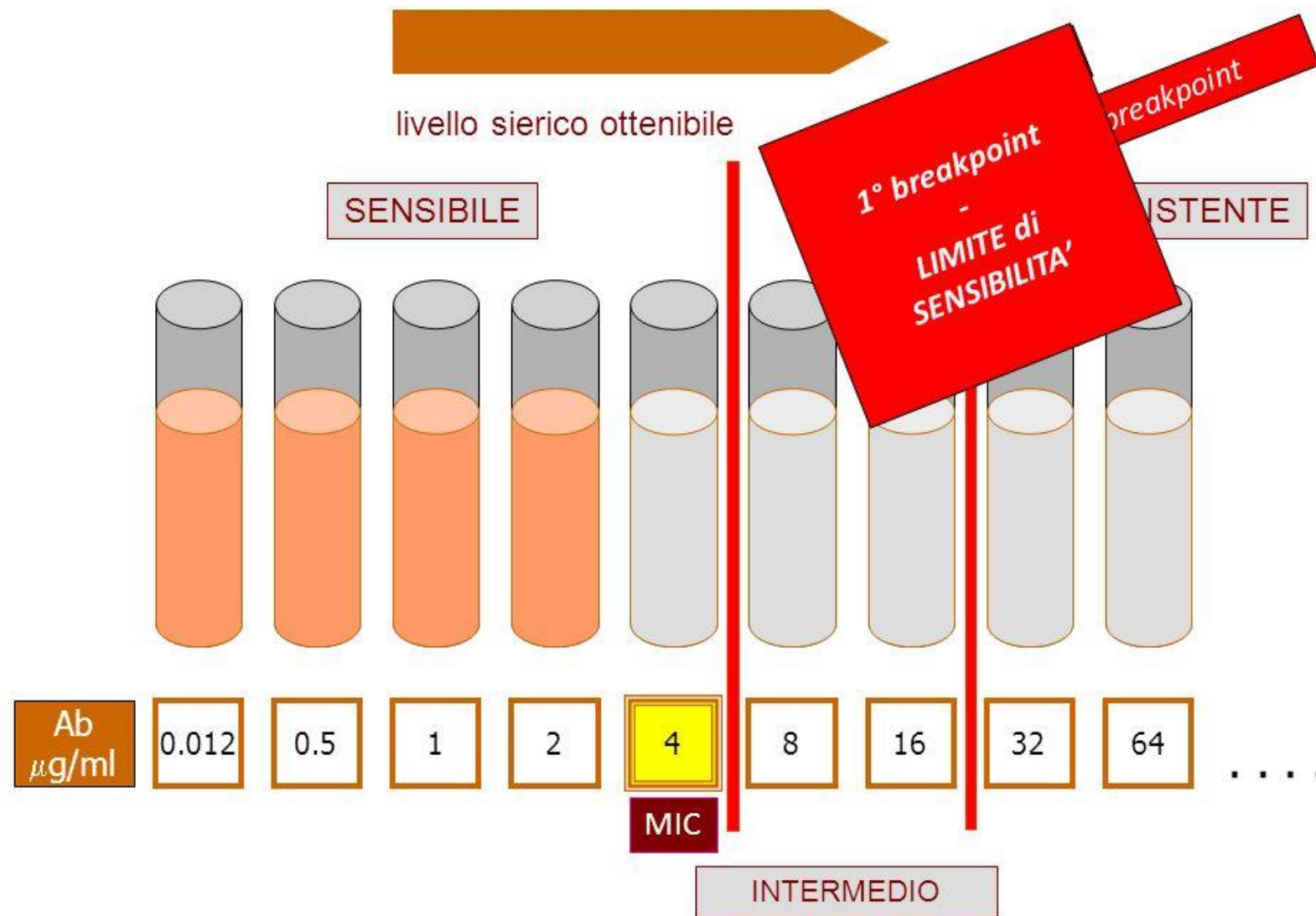
### **3. TRATTARE PER IL MINIMO TEMPO NECESSARIO**

## **TERAPIA ANTIBIOTICA MIRATA=**

**terapia anti-infettiva proposta sulla base dell'isolamento di un germe e del relativo antibiogramma**

### **ELEMENTI DA PRENDERE IN CONSIDERAZIONE**

- 1. E' il germe isolato il vero responsabile della infezione (infezione vs colonizzazione)?**
- 2. La sensibilità del germe (*breakpoint*)**
- 3. Il sito di infezione (l'antibiotico è in grado di raggiungere il sito di infezione per il tempo necessario a concentrazione superiore della MIC?)**
- 4. Il meccanismo di azione dell'antibiotico (tempo, picco, PAE)**
- 5. La efficacia intrinseca dell'antibiotico (batteriocidia vs batteriostasi)**
- 6. Aspetti farmaco-economici**
- 7. Ripercussione sull'ambiente (ecosistema) e sul paziente; sviluppo di resistenze**



# L'antibiogramma

Misura la sensibilità biologica di un organismo vivente ad un antibiotico

È un referto complesso

**Variabilità inter-laboratori**

## **BISOGNA COMUNQUE RICORDARE CHE**

**Una risposta S** non predice necessariamente un successo terapeutico  
(es. vancomicina e *Staphylococcus aureus* con  $MIC > 2mg/L$ , batteri ESBL e cefalosporine )

**Una risposta R** verosimilmente predice un fallimento terapeutico



# PENETRAZIONE ANTIBIOTICI IN VARI DISTRETTI

| CLASSE/FARMACO  | POLMONI | VIE BILIARI | VIE URINARIE | PROSTATA | OSSA | CUTE | MENINGI |
|-----------------|---------|-------------|--------------|----------|------|------|---------|
| Aminoglicosidi  | +       | +           | ++           | X        | X    | +    | X       |
| Carbapenemici   | ++      | +/-         | ++           | ++       | +    | ++   | + (**)  |
| Cefalosporine   | +       | +           | ++           | ++       | +    | ++   | + (**)  |
| Cotrimoxazolo   | +++     | ++          | ++           | ++       | +    | ++   | +       |
| Daptomicina     | X (*)   | +           | ++           | +        | ++   | ++   | X       |
| Ertapenem       | ++      | ++          | ++           | ++       | +    | ++   | X       |
| Fluorochinoloni | ++      | ++          | ++           | ++       | ++   | ++   | ++      |
| Linezolid       | ++      | +           | +            | +        | ++   | ++   | ++      |
| Piperacillina   | ++      | ++          | ++           | +        | +    | ++   | + (**)  |
| Penicillina     | ++      | + (**)      | ++           | X        | X    | ++   | + (**)  |
| Rifampicina     | +++     | ++          | ++           | X        | ++   | +    | +       |
| Teicoplanina    | ++      | +           | ++           | X        | ++   | ++   | X       |
| Tigeciclina     | +       | ++          | ++           | +        | +    | ++   | X       |
| Vancomicina     | +       | +           | ++           | X        | ++   | ++   | X       |

(\*) non utilizzabile perché inattivata dal surfactante polmonare

(\*\*) richieste alte dosi

X non raggiunge concentrazioni efficaci

## **PUNTI BASE TERAPIA ANTIBITOTICA**

### **1. TRATTARE SOLO SE NECESSARIO**

- **NON TRATTARE COLONIZZAZIONI**

### **2. SPESSO NECESSARIA TERAPIA EMPIRICA (Ragionata)**

### **3. PUNTARE SE POSSIBILE AD UN TRATTAMENTO MIRATO**

Specie se episodi recidivanti

(Isolamento germe e antibiogramma)

### **3. TRATTARE PER IL MINIMO TEMPO NECESSARIO**

# Perché ridurre la durata della terapia antibiotica?

1. Ridurre la pressione selettiva delle resistenze batteriche

(più o meno direttamente correlata alla quantità di antibiotici utilizzati durante un periodo di tempo in un dato *setting*: ospedale, RSA, reparto, singolo paziente, ambiente)

2. Ridurre la tossicità

(per organi/tessuti, o favorente infezioni, es. CDAD)

3. Ridurre i costi dell'antibiotico e dei suoi effetti

**TRATTAMENTO  
ANTIBIOTICO APPROPRIATO  
ESEMPI**

- **RIACUTIZZAZIONE DELLA BPCO**
- **INFEZIONE VIE URINARIE NON COMPLICATA**
- **INFEZIONE VIE AEREE SUPERIORI**
- **INFEZIONE CUTE/SOTTOCUTE (CELLULITI)**

**TRATTAMENTO  
ANTIBIOTICO APPROPRIATO  
ESEMPI**

- **RIACUTIZZAZIONE DELLA BPCO**
- INFEZIONE VIE URINARIE NON COMPLICATA
- INFEZIONE VIE AEREE SUPERIORI
- INFEZIONE CUTE/SOTTOCUTE (CELLULITI)

# Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Robert Wilson <sup>a,\*</sup>, Sanjay Sethi <sup>b</sup>, Antonio Anzueto <sup>c</sup>,  
Marc Miravittles <sup>d</sup>

*Journal of Infection* (2013) 67, 497–515

The progressive course of COPD is accelerated by acute exacerbations (AE-COPD), which are episodes of worsening of symptoms, which are the most frequent cause of hospitalisations and death among COPD patients.

treatments that reduce exacerbation frequency will have a **significant impact on health** status, survival and reduce the economic burden of COPD

bacterial infection may be responsible for around half of AE-COPD, with a clear relationship being demonstrated between **sputum purulence and the presence of bacteria.**

antibiotics are beneficial for severe purulent AECOPD  
relapse is common.

# **RIACUTIZZAZIONE BPCO: LE DOMANDE FONDAMENTALI**

**QUALE E' IL PAZIENTE CANDIDATO ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA?**

**DURATA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA**

**TRATTAMENTO: QUALE ANTIBIOTICO?**

## QUALE E' IL PAZIENTE CANDIDATO ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA?

**Almeno 2 sintomi cardine tra**

- **Aumento di escreato**
- **Sviluppo di escreato purulento**
- **Peggioramento della dispnea**
- **Anthonisen tipo 1 o 2**

Anthonisen et al., 1987;  
antibiotic therapy<sup>19</sup>

Type 1 The occurrence of increased dyspnea,  
sputum volume and sputum purulence

Type 2 When two of these symptoms were  
present

Type 3 When one of the three symptoms was  
present in addition to at least one of the  
following:

upper respiratory infection within the past 5  
days

fever without other cause

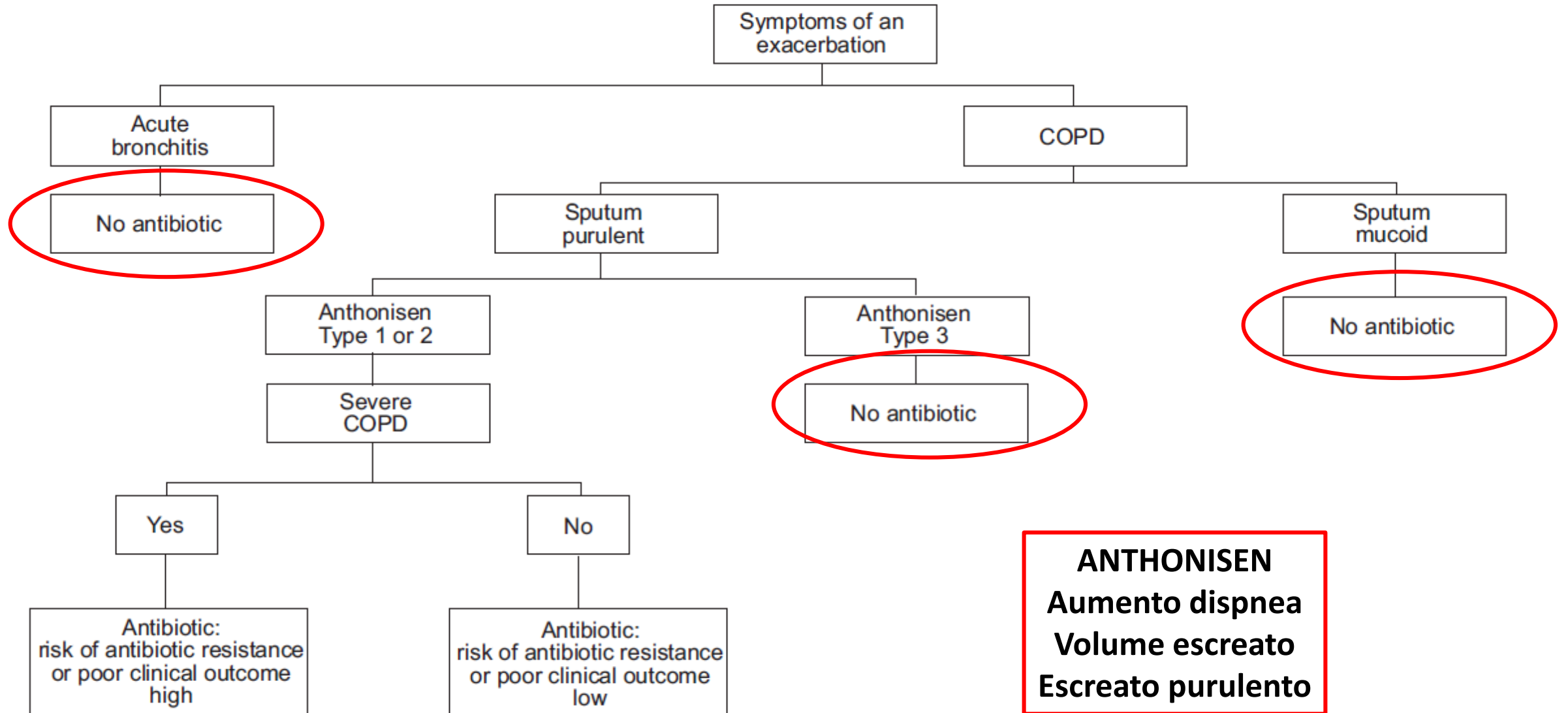
increased wheezing or cough

increase in respiratory rate or heart rate by  
20% as compared with baseline

# Treatment of COPD exacerbations: antibiotics

Eur Respir Rev 2005; 14: 94, 32–38

R. W



# DURATA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies

R El Moussaoui,<sup>1</sup> B M Roede,<sup>1</sup> P Speelman,<sup>1</sup> P Bresser,<sup>2</sup> J M Prins,<sup>1</sup> P M M Bossuyt<sup>3</sup>

**Short course of antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD**

Robert Wilson

*Thorax* 2008;**63**:415–422.

In this systematic review of randomised double-blind studies we found that short courses of antibiotic therapy ( $\leq 5$  days) are as effective as the conventional courses of  $>5$  days in the treatment of mild to moderate acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. The clinical cure rates at both early and

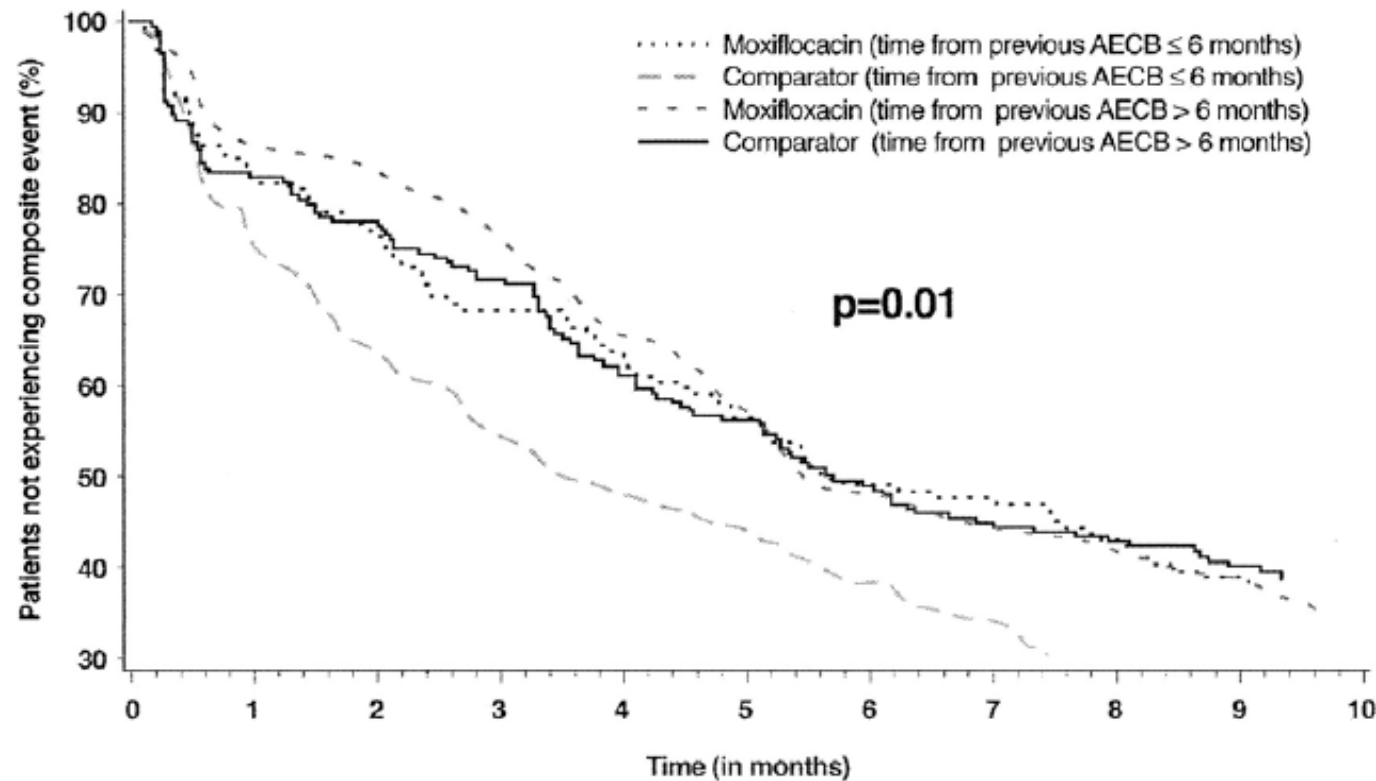
## QUALI AGENTI INFETTIVI IN CAUSA?

(nel 30 – 40% virus = antibiotici non hanno effetto)

**Table 2** Microbial pathogens in exacerbations of COPD

| Pathogen class    | Proportion of exacerbations | Specific species                                      | Proportion of class of pathogens                                                  |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Bacteria          | 40%–50%                     | Nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i>             | 30%–50%                                                                           |
|                   |                             | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                       | 15%–20%                                                                           |
|                   |                             | <i>Moraxella catarrhalis</i>                          | 15%–20%                                                                           |
|                   |                             | <i>Pseudomonas</i> spp. and <i>Enterobacteriaceae</i> | Isolated in very severe COPD, concomitant bronchiectasis, recurrent exacerbations |
|                   |                             | <i>Haemophilus parainfluenzae</i>                     | Isolated frequently, pathogenic significance undefined                            |
|                   |                             | <i>Haemophilus hemolyticus</i>                        | Isolated frequently, pathogenic significance undefined                            |
|                   |                             | <i>Staphylococcus aureus</i>                          | Isolated infrequently, pathogenic significance undefined                          |
| Viruses           | 30%–40%                     | Rhinovirus                                            | 40%–50%                                                                           |
|                   |                             | Parainfluenza                                         | 10%–20%                                                                           |
|                   |                             | Influenza                                             | 10%–20%                                                                           |
|                   |                             | RSV                                                   | 10%–20%                                                                           |
|                   |                             | Coronavirus                                           | 10%–20%                                                                           |
|                   |                             | Adenovirus                                            | 5%–10%                                                                            |
| Atypical bacteria | 5%–10%                      | <i>Chlamydia pneumoniae</i>                           | 90%–95%                                                                           |
|                   |                             | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                          | 5%–10%                                                                            |

## TRATTAMENTO: QUALE ANTIBIOTICO?



Life-table analysis of time to the first composite event (treatment failure, and/or new exacerbation and/or any further antibiotic treatment) stratified according to the time of the last exacerbation prior to randomization. *Chest*, 2004. 125:953–64.



www.medscape.com

## FDA Panel Says Fluoroquinolones Need Stronger Warnings

Troy Brown, RN

November 06, 2015

Fluoroquinolone labels need much stronger warnings about the risks for serious adverse events, including tendinitis and tendon rupture, prolongation of the QT interval, and peripheral neuropathy, according to a joint panel of the US Food and Drug Administration (FDA).



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 Febbraio 2017  
EMA/85325/2017

EMA revisiona la persistenza di effetti indesiderati noti che si verificano con gli antibiotici fluorochinoloni e chinoloni

## FDA Panel Says Fluoroquinolones Need Stronger Warnings

Troy Brown, RN

November 06, 2015

Fluoroquinolone labels need much stronger warnings about the risks for serious adverse events, including tendinitis and tendon rupture, prolongation of the QT interval, and peripheral neuropathy, according to a joint panel

La Commissione ha inoltre votato all'unanimità che il beneficio e i rischi dei fluorochinoloni sono sfavorevoli al loro attuale utilizzo nella sinusite acuta (unanimità), nelle riacutizzazioni di bronchite cronica (2 sì, 18 no, 1 astenuto) o nelle infezioni urinarie non complicate (1 sì, 20 no).

Fluoroquinolone labeling currently has warnings about the risks for tendinitis, tendon rupture, central nervous system effects, peripheral neuropathy, myasthenia gravis exacerbation, QT prolongation and Torsades de Pointes, phototoxicity, and hypersensitivity. But panel members called for stronger wording, with some suggesting the risks be called out with a black box warning.

The panel also voted overwhelmingly that the benefits and risks for the systemic fluoroquinolone antibacterial drugs do not support the current labeled indications for the treatment of ABS (unanimous), ABECB-COPD (2 yes, 18 no, 1 abstention), or uncomplicated urinary tract infection (1 yes, 20 no).

## Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations

### Risk stratification of patients

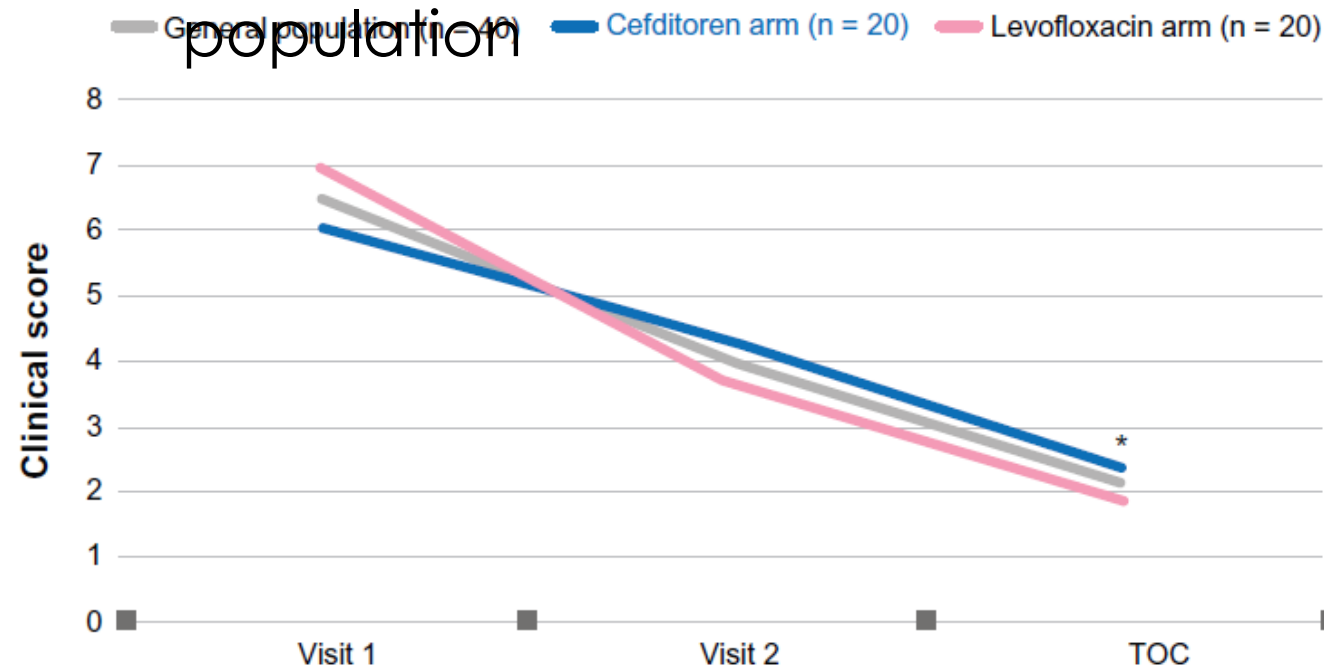
Based on the MOSAIC and GLOBE studies results, it would be tempting to prescribe fluoroquinolones for all moderate to severe exacerbations. However, **it is clear that such a strategy, though likely to be successful in the short-term, would foster antimicrobial resistance** to these valuable antibiotics in the long term. Therefore, it would be judicious to make an effort to identify those patients that are most likely to benefit from these antibiotics.

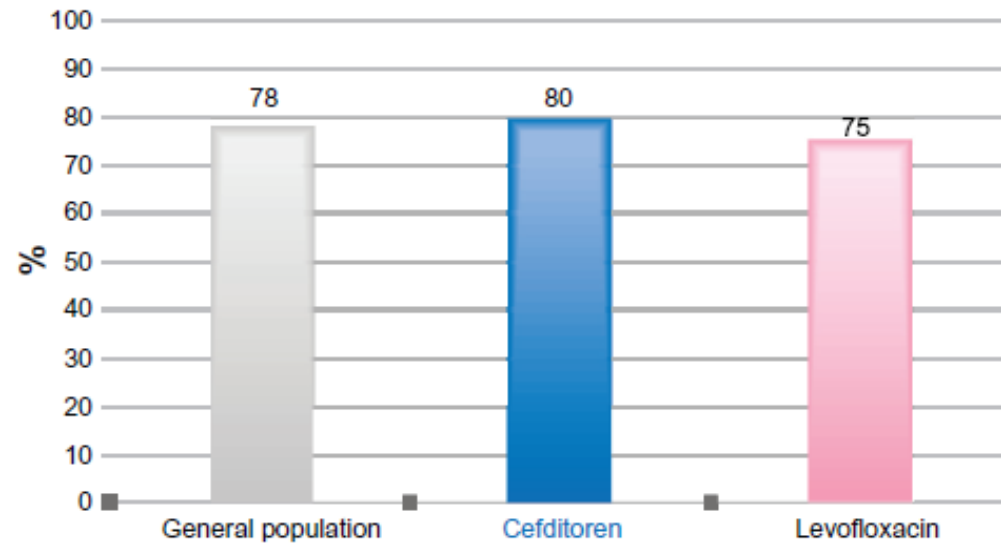
**recent antibiotic use, within the past 3 months, places the patient in a high risk group for harboring antibiotic resistant pathogens and therefore having**

a poor outcome

# Cefditoren versus levofloxacin in patients with exacerbations of chronic bronchitis: serum inflammatory biomarkers, clinical efficacy, and microbiological eradication

Clinical score in the overall population

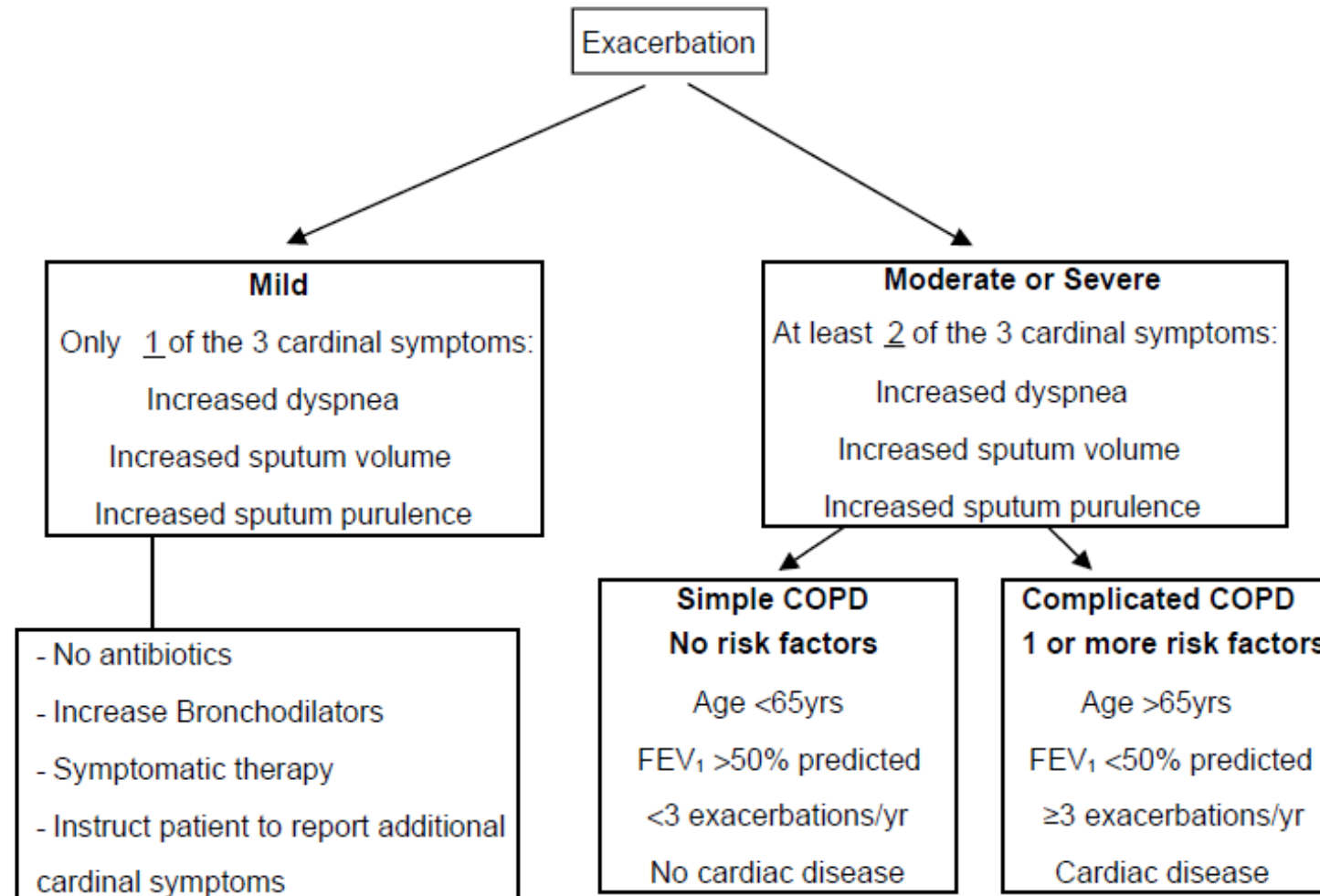




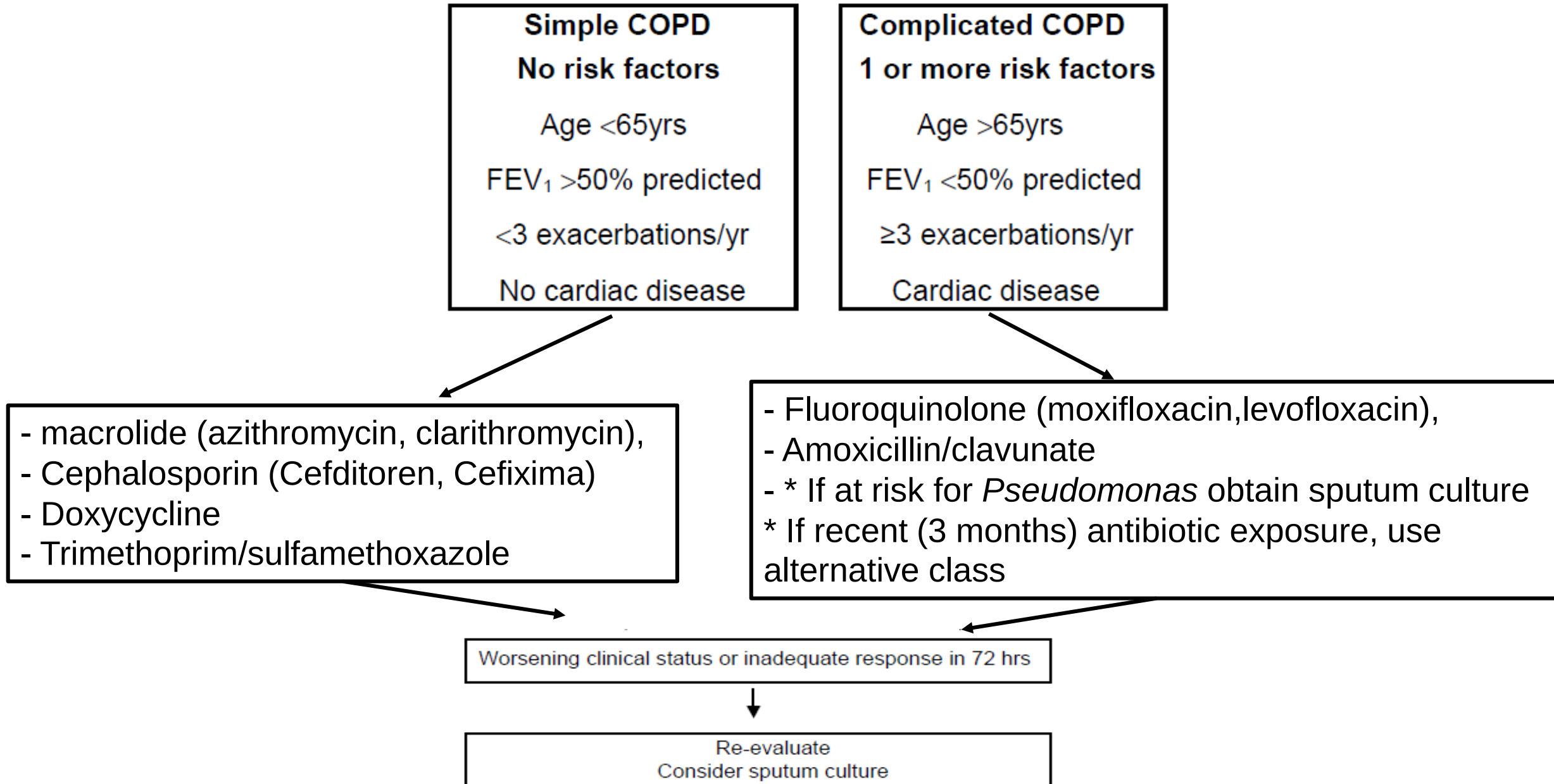
**Figure 3** Clinical efficacy in the overall population, the cefditoren and levofloxacin arms at test of cure (TOC).

In this study, cefditoren showed very good clinical efficacy and activity against the microorganisms isolated. Moreover, use of this cephalosporin was associated with a significant reduction of IL-6 and KL-6, two key mediators of lung inflammation and epithelial damage

# INITIAL STEP: DETERMINATION OF THE SEVERITY OF THE EXACERBATION.



## STEP 2. ANTIBIOTIC CHOICE



sub-group of the complicated patients who are at risk for infection by *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*

**very severe underlying COPD (FEV1 35%),  
bronchiectasis,  
Frequent hospitalization  
(or have been recently hospitalized)  
have received multiple courses of antibiotics.**

Utilissimi/necessari esami colturali (BAL, Escreato, Emocolture)  
Terapia quasi sempre iniettiva (pipera- tazo, Carbapenemici, nuovi antibiotici )

**RUOLO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA INTRAMUSCOLARI:**  
**Dal punto di vista farmacocinetico da sconsigliare**  
**(terapia peer os o ev.)**

# **TRATTAMENTO ANTIBIOTICO APPROPRIATO ESEMPI**

- RIACUTIZZAZIONE DELLA BPCO
- **INFEZIONE VIE URINARIE NON COMPLICATA**
- INFEZIONE VIE AEREE SUPERIORI
- INFEZIONE CUTE/SOTTOCUTE (CELLULITI)

# INFEZIONI DELLE VIE URINARIE (IVU)

## 1. DEFINIZIONI

### **INFEZIONE VIE URINARIE (IVU):**

INFEZIONE BATTERICA CHE PUO' COINVOLGERE

- LE VIE INFERIORI (CISTITE)
- LE SUPERIORI (PIELONEFRITE)

**CISTITE:** DISURIA, POLLACCHIURIA,  
STRANGURIA, EMATURIA. +/- FEBBRE

**PIELONEFRITE:** FEBBRE, BRIVIDI, DOLORE AL  
FIANCO

### **BATTERIURIA ASINTOMATICA**

PRESENZA DI BATTERI NELLE URINE SENZA  
SEGNI DI INFEZIONE

**TRATTAMENTO DI NORMA NON INDICATO**  
(SOLO SE GRAVIDA O PRE INTERVENTO  
UROLOGICO)

# INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

## 1. VALUTAZIONE IVU

**IVU** ASSICURARSI DELLA PRESENZA DI SINTOMI (*escludere vaginite*)

**PAZIENTI CATETERIZZATI:** FEBBRE, DOLORE AL FIANCO, SECREZIONI PURULENTE, EMATURIA, ESAMI DI LAB (URO IN ASSENZA DI SINTOMI NON SIGNIFICATIVA PER COLONIZZAZIONE CATETERE DA GERMI AMBIENTALI, ANCHE MULTIRESISTENTI)

**PAZIENTI ANZIANI/DEMENTI.** TUTTI I SNTOMI PRECEDENTI. A VOLTE PEGGIORAMENTO DEL SENSORIO, AGITAZIONE, CADUTE SPONITANEE. SE NON SETTICI SI PUO' IN GENERE ATTENDERE, IDRATANDO E OSSERVANDO

# ANZIANI

**TABLE 1** Criteria for symptomatic UTI in elderly patients with comorbidities

| Noncatheterized                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Catheterized                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Minimum criteria include 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Acute dysuria or acute pain, swelling or tenderness of testes, epididymis or prostate</li></ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fever (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> or increase of at least <math>1.1^{\circ}\text{C}</math> above baseline), rigors or leukocytosis and at least 1 of the following symptoms (see below)</li></ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• At least 2 of the following <i>symptoms</i>:<ul style="list-style-type: none"><li>• New or increased frequency</li><li>• New or increased urgency</li><li>• New or increased incontinence</li><li>• Suprapubic pain</li><li>• Acute flank pain or tenderness</li><li>• Gross hematuria</li></ul></li></ul> | <p>Minimum criteria include <i>no alternative diagnosis</i> AND 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fever (<math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> or <math>1.1^{\circ}\text{C}</math> above baseline), rigors or new-onset hypotension</li><li>• Leukocytosis and either an <i>acute change</i> in mental status or acute functional decline</li><li>• New-onset flank or suprapubic pain or tenderness</li><li>• Purulent discharge from catheter site</li><li>• Acute pain, swelling or tenderness of testes, epididymis or prostate</li></ul> |

# **INFEZIONI DELLE VIE URINARIE**

## **2. VERIFICARE FATTORI COMPLICANTI**

- **SESSO MASCHILE**
- **OSTRUZIONE CRONICA**
- **NEFROLITIASI**
- **DIABETE**
- **CATETERI URINARI**
- **SENT O NEFROSTOMIE**
- **INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**
- **GRAVIDANZA**
- **IMMUNOSOPPRESSI**

# **INFEZIONI DELLE VIE URINARIE**

## **3. LABORATORIO**

### **STICK URINARIO:**

- **NON DIFFERENZIA FRA BATTERIURIE ASINTOMATICHE E INFEZIONI URINARIE**
- **ALTO VALORE SOLO SE NEGATIVO (ESCLUDE INFEZIONI)**

### **UROCOLTURA**

- **NON ESEGUIRE UROCOLTURE NEGLI ASINTOMATICI (non serve, non vanno trattati)**
- **ASINTOMATICI SOLO SE GRAVIDE O OPERANDI ALLE VIE URINARIE**
- **INFEZIONI VIE URINARIE NON COMPLICATE: NON NECESSARIA (maggioranza E. coli, trattamento empirico ragionevole)**

### **UROCOLTURA: INDICAZIONI**

- **INFEZIONI RICORRENTI/RECIDIVE**
- **PIELONEFRITI**
- **MANIFESTAZIONI ATIPICHE**

# **INFEZIONI DELLE VIE URINARIE**

## **4. TRATTAMENTO**

- **NELLA SCELTA CONSIDERA SEMPRE EFFETTI COLLATERALI «ECOLOGICI»**
- **FOSOMICINA E NITROFURANTOINA HANNO BASSI LIVELLI DI RESISTENZA NEL TEMPO FORSE PER SCARSO IMPATTO SU FLORA INTESTINALE**
- **CHINOLONI HANNO UN ALTO IMPATTO SULLO SVILUPPO DI RESISTENZE E EFFETTI COLLATERALI (TENDINI, DISSEZIONE AORTICA) A VOLTE GRAVI**

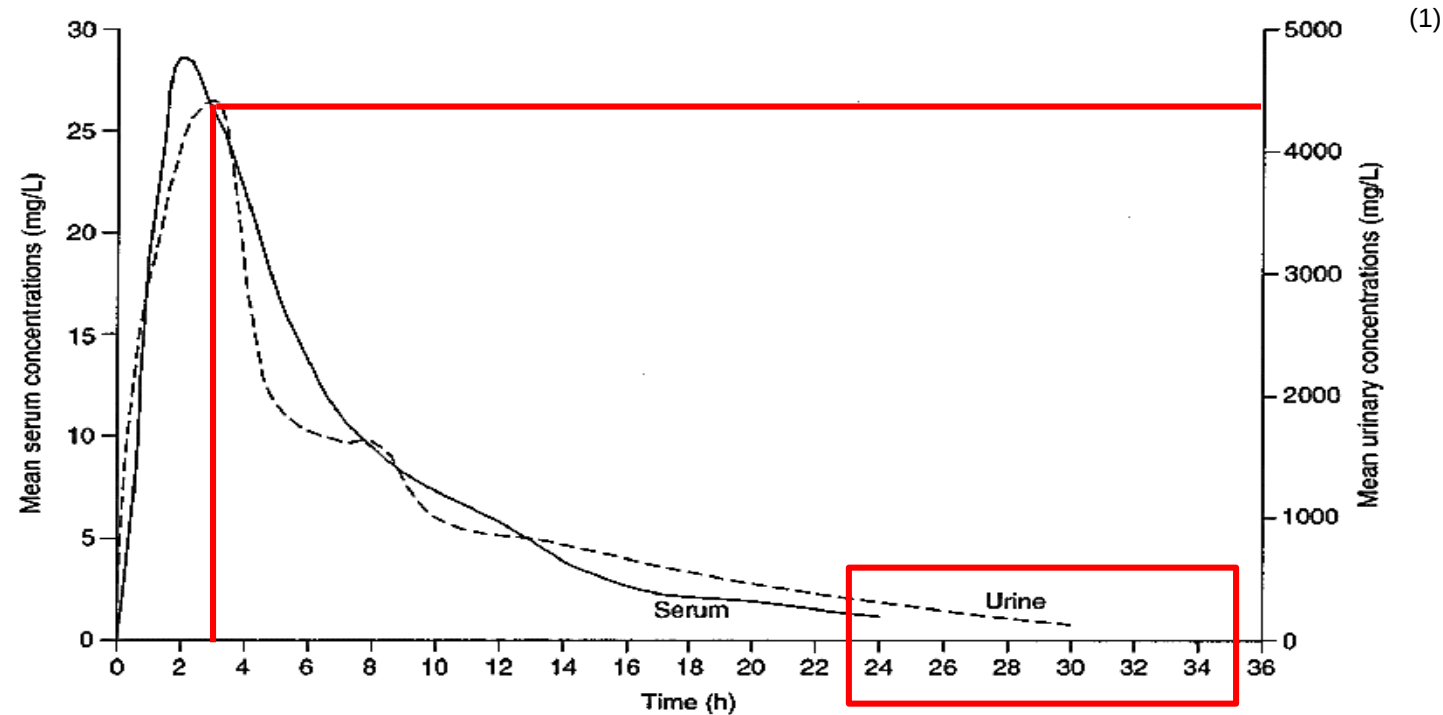
### **IVU NON COMPLICATE PRIMA SCELTA**

- **NITROFURANTOINA 100 mg x 2 X 5 GG**
- **BACTRIM 1 X 2 X 3 GG**
- **FOSFOMICINA 1 DIE X 2 GIORNI**

### **CASI PIU' PROBLEMATICI**

**CEFIXIMA X 7 -10 GG**  
**AMOXI-CLAVULANICO X3 DIE X 5-7 GG**  
**BACTRIM + 7 GG**  
**FLUOROCHINOLONI PER 7-10 GG**

# Farmacocinetica



**Fig. 5.** Mean serum (left-hand scale) and urinary (right-hand scale) concentrations of fosfomicin after a single oral dose of fosfomicin tromethamine equivalent to fosfomicin 3g.<sup>[55]</sup>

Negli adulti, il picco medio delle concentrazioni urinarie di fosfomicina (**compreso tra 1.053 e 4.415 mg/L**) si ottiene entro 4 ore dalla somministrazione di una singola dose di fosfomicina trometamolo, equivalente a 3 g di fosfomicina.<sup>1</sup>

# Farmacocinetica

**4 h**                      **1053**    **4415 mg/L**

**12 h**                      **1000 mg/L**

**24 h**                      **484 mg/L**

**36 h**                      **220 mg/L**

**48 h**                      **128 mg/L**



## Istruzioni per l'uso

Il cibo può ritardare l'assorbimento di fosfomicina trometamolo con la conseguenza di una riduzione dei picchi plasmatici e delle concentrazioni urinarie. Pertanto, si raccomanda di somministrare **MONURIL a stomaco vuoto (un'ora prima o 2-3 ore dopo il pasto), preferibilmente prima del riposo notturno dopo aver vuotato la vescica.**

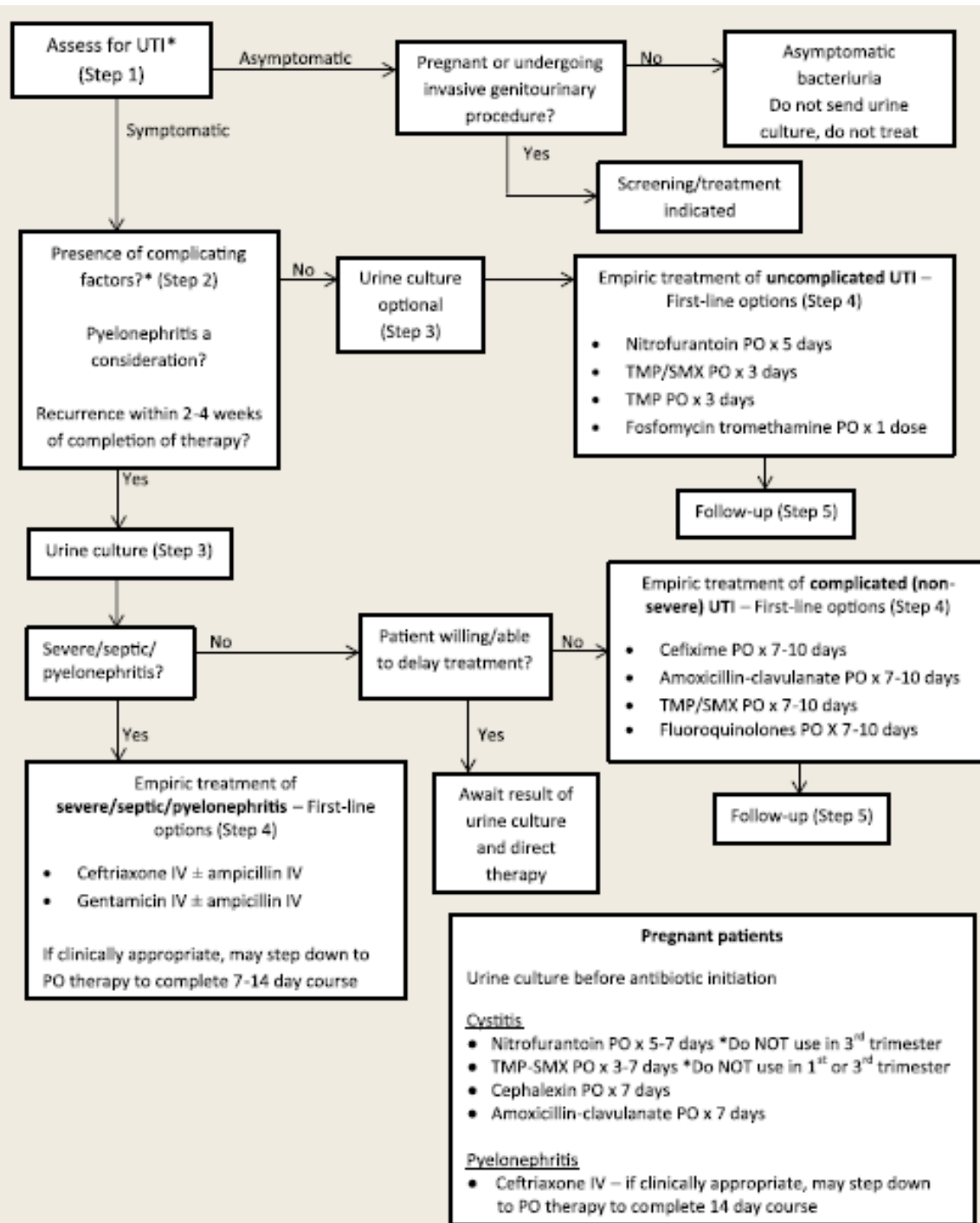


Table 5  
Fosfomicin tromethamine: pharmacokinetic–pharmacodynamic correlations in serum and urine against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* [30]

| Microorganism             | MIC (mg/L) | AUC/MIC serum | AUC/MIC urine | $C_{max}$ /MIC urine |
|---------------------------|------------|---------------|---------------|----------------------|
| <i>E. coli</i> LC405      | 8          | 25.1          | 3993.7        | 551.8                |
| <i>E. coli</i> LC406      | 8          | 25.1          | 3993.7        | 551.8                |
| <i>P. mirabilis</i> LC901 | 8          | 25.1          | 3993.7        | 551.8                |
| <i>P. mirabilis</i> LC903 | 64         | 3.14          | 499.2         | 68.9                 |

MIC, minimum inhibitory concentration; AUC, area under the concentration–time curve;  $C_{max}$ , peak concentration.  $AUC_{0-\infty}$  serum = 200.8 mg/L per h.  $AUC_{0-\infty}$  urine = 31,955 mg/L per h.  $C_{max}$  urine = 4415 mg/L.

**AUC/MIC > 125      C<sub>MAX</sub>/MIC > 12**



# **TRATTAMENTO ANTIBIOTICO APPROPRIATO ESEMPI**

- RIACUTIZZAZIONE DELLA BPCO
- INFEZIONE VIE URINARIE NON COMPLICATA
- **INFEZIONE VIE AEREE SUPERIORI**
- INFEZIONE CUTE/SOTTOCUTE (CELLULITI)

## Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing

### Background

Acute sinusitis (also known as rhinosinusitis) is self-limiting and usually triggered by a viral infection of the upper respiratory tract (for example, a common cold).

**Only about 2% of cases are complicated by bacterial infection,**

Symptoms can last for 2 to 3 weeks – most people will get better within this time without treatment, regardless of cause (bacteria or virus).

**Antibiotics are not needed for most people..**

Complications of acute sinusitis are rare (about 2.5 to 4.3 per million people per year).

Withholding antibiotics is unlikely to lead to complications.

Previous antibiotic use may lead to resistant organisms if the same antibiotic is used again.



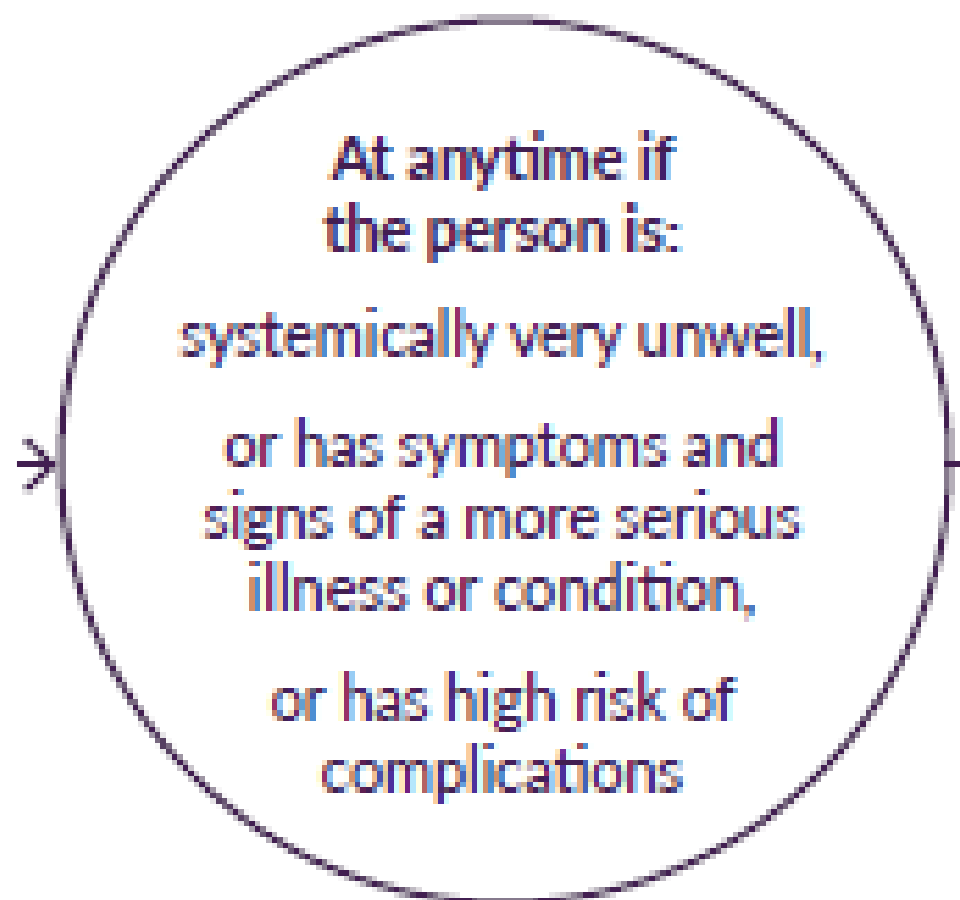
## Committee discussion on no antibiotics

- Acute sinusitis usually follows a common cold, and symptoms for around 10 days or less are more likely to be associated with a cold rather than viral or bacterial acute sinusitis. Therefore, the committee agreed that an antibiotic prescription should not be offered to people presenting with acute sinusitis symptoms for around 10 days or less.
- Prolonged symptoms (for around 10 days or more with no improvement) could be due to either viral or bacterial acute sinusitis. Viral acute sinusitis is more likely, but even bacterial sinusitis is usually self-limiting and does not routinely need antibiotics.
- The committee recognised that people with symptoms that worsen rapidly or significantly should be reassessed to rule out alternative diagnoses and to identify any signs or symptoms suggesting a more serious illness or condition.
- The committee acknowledged the recommendation in the NICE guideline on respiratory tract infections (self-limiting): prescribing antibiotics for a 'no' or back-up (delayed) antimicrobial prescribing strategy in acute sinusitis.

### ***Factors that might make a bacterial cause more likely***

It is difficult to distinguish viral and bacterial acute sinusitis. A bacterial cause may be more likely if several of the following are present:

- symptoms for more than 10 days
- discoloured or purulent nasal discharge
- severe localised unilateral pain (particularly pain over teeth and jaw)
- fever
- marked deterioration after an initial milder phase



## ***CHOICE OF ANTIBIOTIC***

**There were no major differences in clinical effectiveness between classes of antibiotics, including penicillins, cephalosporins, macrolides, tetracyclines, folate inhibitors and quinolones**

**Phenoxymethylpenicillin and amoxicillin were similar in terms of cure and improvement at 10 days**

**There were significantly fewer drop-outs because of adverse effects in studies of cephalosporins (1.3%) or macrolides (2.1%), compared with co-amoxiclav (4.4% or 4.8%).**

## ***CHOICE OF ANTIBIOTIC***

**Prima linea: Amoxicillina cp 1 gr 3 volte al dì**

**Allergia a betalattamine: Claritromicina, Azitromicina, Tetraciclina**

**Amoxicillina Clavulanico: (cp 1 gr 3 volte al dì). Riservato a paziente molto sofferente, con segni e sintomi compatibili con una certa severità, e con alto rischio di complicazioni**

**Se non tollerata (diarrea, disturbi G/I) cefalosporina orale (Cefditoren)**

**Chinoloni: riservati a terapia mirata (es Pseudomonas). Vedi raccomandazioni AIFA ed EMA**

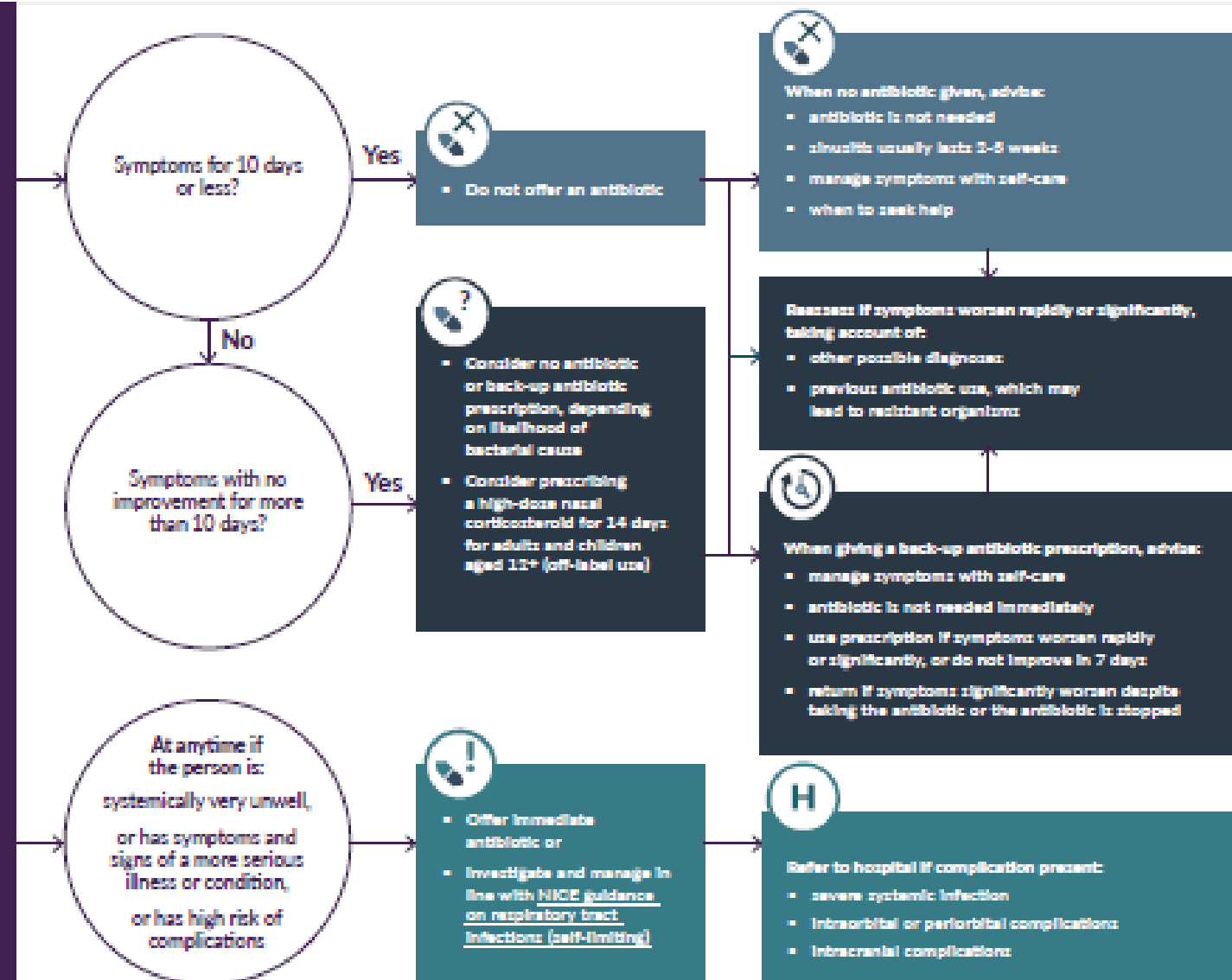
## ***ANTIBIOTIC COURSE LENGTH***

- There was no significant difference in cure or improvement between a short course of antibiotic (3 to 7 days) and a long course (6 to 10 days). This was based on high quality evidence from 1 systematic review ([Falagas et al. 2009](#)). There was also no difference in cure or improvement in a subgroup analysis for treatment duration of 5 days compared with 10 days (high quality evidence) and in a subgroup of short course (3 to 7 days) compared with long course (6 to 10 days) of beta-lactam antibiotics (high quality evidence).

**3 – 7 giorni**

# Sinusitis (acute): antimicrobial prescribing

## Symptoms of acute sinusitis



First published: October 2017. See the full recommendations and why we made them: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)



### Self-care

- Consider paracetamol or ibuprofen for pain or fever (for under 5s, see the [NICE guideline on fever in under 5s: assessment and initial management](#))
- Little evidence that nasal saline or nasal decongestants help, but people may want to try them
- No evidence for oral decongestants, antihistamines, mucolytics, steam inhalation, or warm face packs



### Evidence on antibiotics

- Antibiotics make little difference to how long symptoms last or the number of people whose symptoms improve
- Possible adverse effects include diarrhoea and nausea



Bacterial cause may be more likely if several of the following are present:

- Symptoms for more than 10 days
- Discoloured or purulent nasal discharge
- Severe localized unilateral pain (particularly pain over teeth and jaw)
- Fever
- Marked deterioration after an initial milder phase

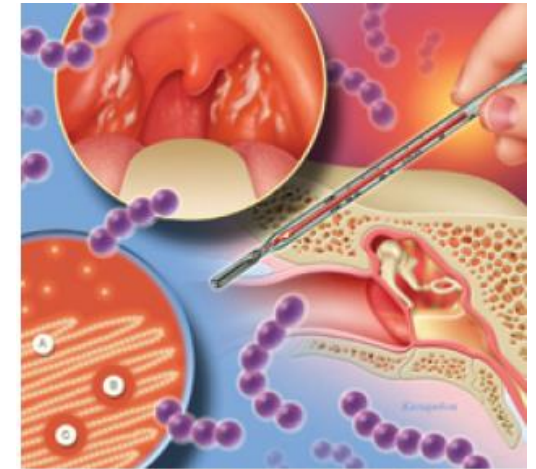
# Guidelines for the Use of Antibiotics in Acute Upper Respiratory Tract Infections

DAVID M. WONG, D.O., Arrowhead Regional Medical Center, Colton, California

DEAN A. BLUMBERG, M.D., University of California at Davis Medical Center, Sacramento, California

LISA G. LOWE, M.D., M.P.H., University of California at San Diego Medical Center, San Diego, California

American Family Physician  
Web site at [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)



## Otitis media

*Streptococcus pneumoniae*, nontypeable  
*Haemophilus influenzae*, *Moraxella*  
*catarrhalis*

**When to treat with an antibiotic:** recent, usually abrupt onset of signs and symptoms of middle ear inflammation and effusion

and

Presence of middle ear effusion that is indicated by any of the following: bulging of the tympanic membrane, limited or absent mobility of tympanic membrane, air fluid level behind the tympanic membrane, otorrhea

and

Signs or symptoms of middle ear inflammation as indicated by distinct erythema of the tympanic membrane

or

Distinct otalgia (discomfort clearly referable to the ear[s] that interferes with or precludes normal activity or sleep)

**When not to treat with an antibiotic:** otitis media with effusion

| Agenti casuali                                                          | Indications for antibiotic treatment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | First Line  | second line                                                                                                                                                                                              | Rx duration |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis | recent, usually abrupt onset of signs and symptoms of middle ear inflammation and effusion and Presence of middle ear effusion (bulging of the tympanic membrane, limited or absent mobility of tympanic membrane, air fluid level behind the tympanic membrane, otorrhea and Signs or symptoms of middle ear inflammation as indicated by distinct erythema of the tympanic membrane | Amoxicillin | Amoxicillin/clavulanate<br>Cefditoren<br><br>respiratory quinolones<br>levofloxacin, moxifloxacin<br><br>For beta-lactam allergy:<br>TMP-SMX (Bactrim),<br>doxycycline<br>azithromycin<br>clarithromycin | 10 giorni   |

Otitis media

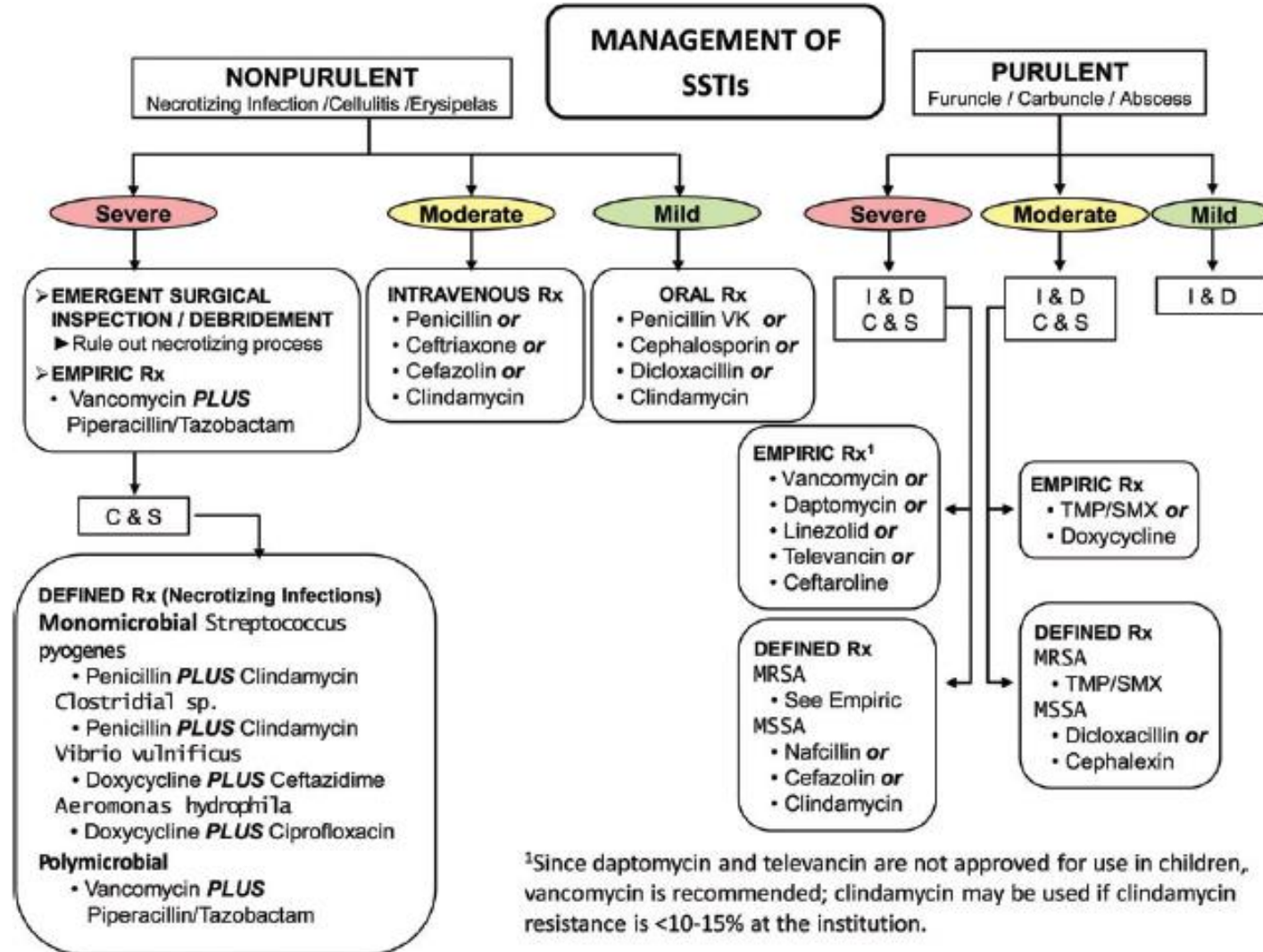
| Agenti casuali                                                                             | Indications for antibiotic treatment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | First Line                        | second line                                                                                                                                   | Rx duration |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Pharyngitis</b><br><i>Streptococcus pyogenes</i> ,<br>routine<br>respiratory<br>viruses | <b>most pharyngitis cases are viral in origin.</b><br><br><i>S. pyogenes</i> (group A streptococcus infection).<br>Symptoms: of sore throat, fever, headache. Physical findings include fever, tonsillopharyngeal erythema and exudates, palatal petechiae, tender and enlarged anterior cervical lymph nodes, and absence of cough.<br>Confirm diagnosis with throat culture or rapid antigen testing before using antibiotics;<br>negative rapid antigen test results may be confirmed with throat culture | Symptomatic Rx<br><br>Amoxicillin | Amoxicillin/clavulanate<br>Cefditoren,<br><br>For beta-lactam allergy:<br>TMP-SMX (Bactrim),<br>doxycycline<br>azithromycin<br>clarithromycin | 10 giorni   |

**Pharyngitis**

# **TRATTAMENTO ANTIBIOTICO APPROPRIATO ESEMPI**

- RIACUTIZZAZIONE DELLA BPCO
- INFEZIONE VIE URINARIE NON COMPLICATA
- INFEZIONE VIE AEREE SUPERIORI
- **INFEZIONE CUTE/SOTTOCUTE (CELLULITI)**

## Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue



<sup>1</sup>Since daptomycin and televancin are not approved for use in children, vancomycin is recommended; clindamycin may be used if clindamycin resistance is <10-15% at the institution.

# IMPETIGINE, ECTIMA

L'**impetigine** è un'infezione cutanea, causata da *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, o da entrambi; questi batteri determinano la formazione di ulcere coperte di croste gialle e, talvolta, di piccole vescicole piene di liquido giallo. L'ectima è una forma di impetigine che causa ulcere più profonde nella pelle.

## Problemi:

Spesso recidive (portatori nasali)

A volte cluster familiari

Frequente *Staphylococcus aureus* Meticillino Resistente



## **IMPETIGINE, ECTIMA trattamento**

**Trattamento topico spesso non sufficiente**

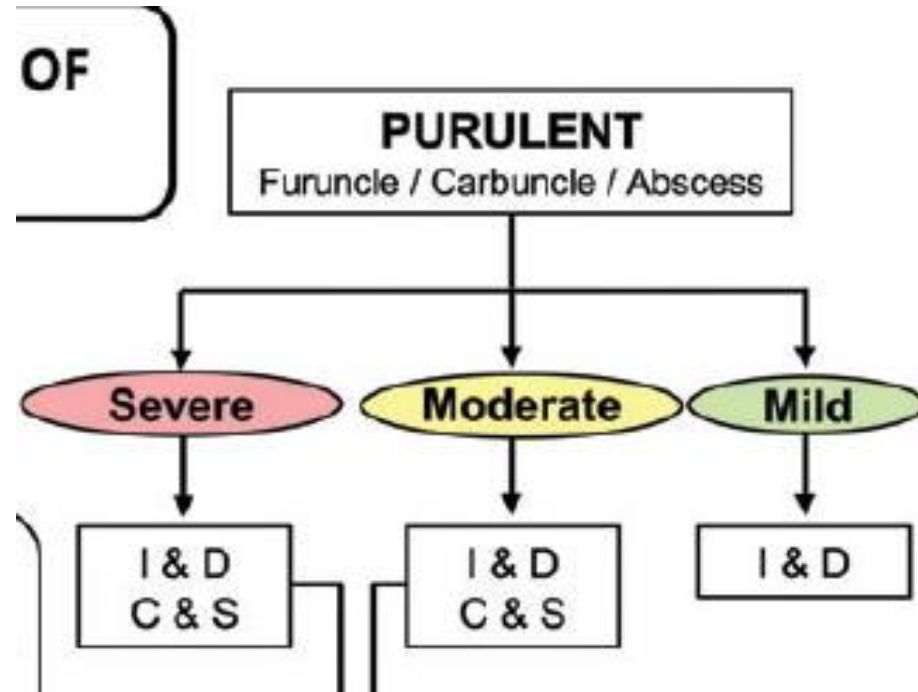
**Trattamento orale empirico: Penicillina antistafilococcica (Augmentin)**

**Se allergia Bactrim o Tetraciclina**

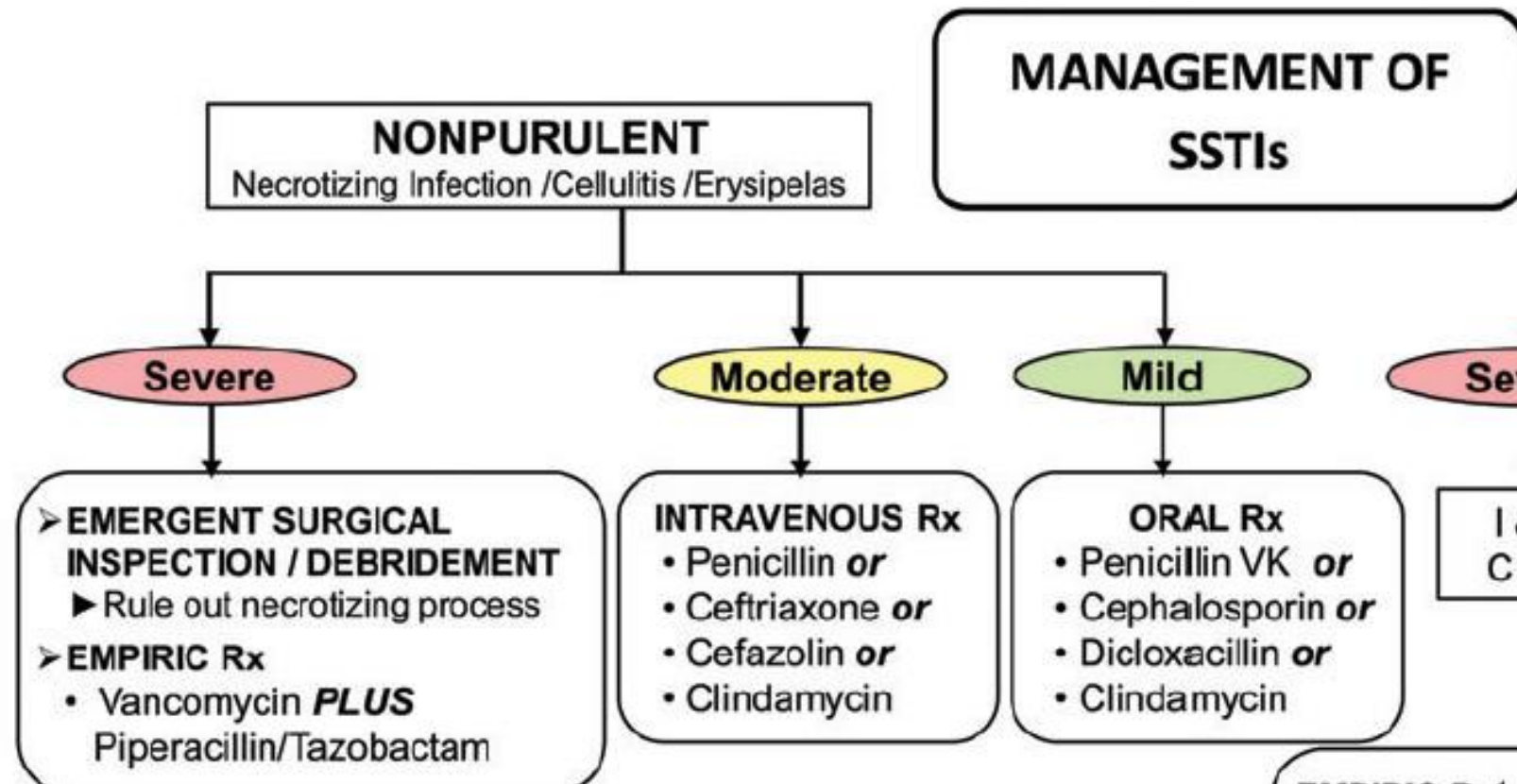
**Durata 5 gg**

**Se fallimento/recidiva Tampone Lesione + Tampone Nasale**

**Se tampone Nasale positivo Mupirocina crema (Bactroban) endonasale X 2 die X 5-7  
gg**



C & S Colture + Sensitivity  
I & D: Incision and Drainage



# ERISPELA CELLULITE

## Primo episodio

**Esami culturali** non raccomandati di routine

Raccomandati se immunodepresso, emopatia, neoplasia, recente ricovero, morso umano o animale, ferita infetta

### **Trattamento:**

- Se non segni settici terapia orale con penicillina antistreptococcica (se ferita o fattori predisponenti antistafilococcica)
- Se segni settici o paziente immunocompromesso terapia parenterale (in Regime Ospedaliero)
- Durata 5- 7 gg

### **Trattamenti aggiuntivi**

- Arto in scarico (sempre)
- Igiene locale (lavaggio acqua e sapone, eventualmente bagni con euclorina)
- Valutare sempre pieghe interdigitali (possibile porta d'entrata)

# **ERISPELA CELLULITE**

## **Ricorrenti**

- **IDENTIFICA FATTORI PREDISPONENTI** (edema, linfostasi, eczema, obesità)
- **TRATTAMENTO:** come primo episodio (ma maggior rischio di complicanze)
- **PROFILASSI ANTIBIOTICA:**
  - Non sempre efficace.
  - Rischio di indurre resistenze
  - Da valutare se 3-4 episodi all'anno
  - Farmaci: Penicillina Benzatina ogni 2-4 settimane

# ULCERE DA DECUBITO

## PREMESSA

- Tutte le ulcere cutanee da decubito sono colonizzate da germi, anche potenzialmente patogeni (Pseudomonas, Staph aureus ecc), qualsiasi sia la gestione
- Esiste un continuum fra Colonizzazione -> Colonizzazione critica, Infezione
- Infezioni profonde si manifestano con infiltrazione dei margini, eritema perilesionale, sintomi sistemici)
- Possibile evoluzione verso osteomielite

## CAMPIONE MICROBIOLOGICO:

- Indicato se segni di infezione «invasiva»
- Se sintomi sistemici fare anche emocolture

## CAMPIONE MICROBIOLOGICO: TECNICA

- Eliminare la parte necrotica, detergere bene la lesione con soluzione salina
- Eseguire tampone da zona infiammata (margini sottominati, profondi)

# ULCERE DA DECUBITO

## TRATTAMENTO ANTIBIOTICO

### TERAPIA ANTIBIOTICA SISTEMICA:

- Non guarisce l'ulcera
- Indicata per il trattamento di «complicazioni» (cellulite, sepsi, osteomielite)

### TERAPIA TOPICA (Cochrane Review)

- Valutati agenti antiinfettivi vs agenti senza attività antimicrobica (povidone iodine, cadexomer iodine, gentian violet, lysozyme, silver dressings, honey, pine resin, polyhexanide, silver sulfadiazine, and nitrofurazone with ethoxy-diaminoacridine)
- **CONCLUSIONE:** «There was no consistent evidence of a benefit to using any particular antimicrobial treatment for pressure ulcers”