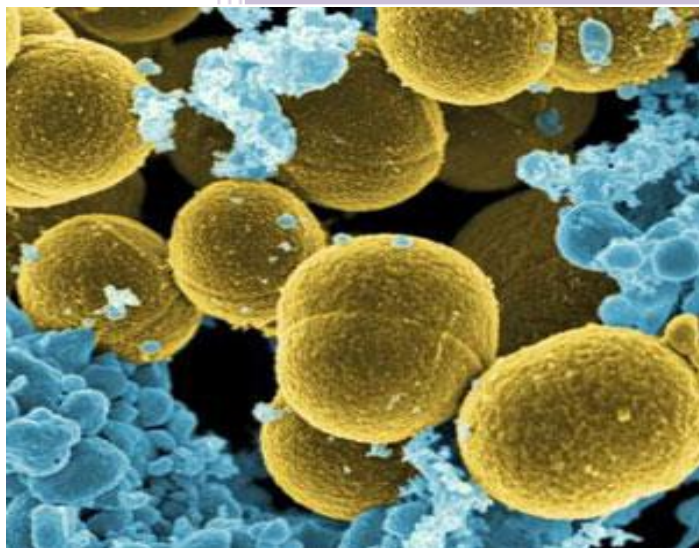


Gestione del rischio clinico



REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA

# Linee Guida Regionali per la Gestione delle Infezioni della Cute e dei Tessuti Molli



Direzione centrale salute,  
integrazione socio sanitaria,  
politiche sociali e famiglia

Edizione Gennaio 2016

<b>REDAZIONE, COORDINAMENTO, VERIFICA, APPROVAZIONE, DISTRIBUZIONE</b>	
REDAZIONE	<p>Matteo Bassetti (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Stefano Basso (AAS 5 "Friuli Occidentale")  Federica Bigotto (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")  Graziano Busetтини (AAS 3 "Alto Friuli - Collinare - Medio Friuli")  Barbara Cadeo (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Camilla Camerini (Casa di Cura "Salus")  Alessandro Camporese (AAS 5 "Friuli Occidentale")  Luigi Canciani (AAS 3 "Alto Friuli - Collinare - Medio Friuli")  Giovanni Cattani (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche - Università degli Studi di Udine)  Maurizio Ceschin (AAS 1 "Triestina")  Roberto Cocconi (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Rita De Rosa (AAS 5 "Friuli Occidentale")  Paolo Della Loggia (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")  Eugenio Fraccalanza (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Silvia Grazioli (AAS 5 "Friuli Occidentale")  Francesca Lucchese (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Roberto Luzzati (AOU TS "Ospedali Riuniti")  Evelin Makuc (AOU TS "Ospedali Riuniti")  Ferdinando Martellotta (IRCCS "CRO")  Massimo Maschio (IRCCS "Burlo G.")  Francesco Mazza (AAS 5 "Friuli Occidentale")  Marina Medizza (AOU TS "Ospedali Riuniti")  Camilla Negri (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")  Giovanni Papa (AOU TS "Ospedali Riuniti")  Federico Pea (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Maria Pigoli (AAS 5 "Friuli Occidentale")  Marisa Prezza (Regione F.V.G. - Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia)  Ingrid Reffo (AAS 5 "Friuli Occidentale")  Isabella Schiavon (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Ornella Schioppa (IRCCS "CRO")  Federico Silvestri (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")  Rosolino Trabona (AAS 1 "Triestina")  Laura Ukovich (Casa di Cura "Sanatorio Triestino")  Renato Visentini (AAS 4 "Friuli Centrale")</p>
COORDINAMENTO	<p>Luca Arnoldo (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Silvio Brusaferrò (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Giovanni Cattani (Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche - Università degli Studi di Udine)  Barbara Lavia (Regione F.V.G. - Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia)</p>
VERIFICA	<p>Matteo Bassetti - coordinamento - (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Luigi Canciani (AAS 3 "Alto Friuli - Collinare - Medio Friuli")  Roberto Luzzati (AOU TS "Ospedali Riuniti")  Federico Pea (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Marisa Prezza (Regione F.V.G. - Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia)  Federico Silvestri (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")</p>
APPROVAZIONE	<p>Lucia Amarilli (Casa di Cura "San Giorgio")  Cristina Barazzutti (AAS 5 "Friuli Occidentale")  Silvio Brusaferrò (AOU UD "Santa Maria della Misericordia")  Raffaele Collazzo (IRCCS "CRO")  Eleonora Croci (IRCCS "Burlo G.")  Cinzia Decorti (IRCCS "Burlo G.")  Simonetta Degano (AAS 4 "Friuli Centrale")  Giuliano Franca (Casa di Cura "Salus")  Luisella Giglio (IRCCS "Burlo G.")  Claudia Giuliani (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")  Daniela Monteverdi (AOU TS "Ospedali Riuniti")  Maria Peresson (AAS 1 "Triestina")  Romina Perossa (AAS 2 "Bassa Friulana - Isontina")  Lucio Petronio (Casa di Cura "Pineta del Carso")  Claudio Rieppi (Casa di Cura "Città di Udine")  Paola Zuliani (AAS 3 "Alto Friuli - Collinare - Medio Friuli")</p>
LISTA DI DISTRIBUZIONE	Direzioni Generali degli Enti Del Servizio Sanitario Regionale
DISPONIBILE ON-LINE	Sito web Regione Friuli Venezia Giulia - Rischio clinico

<b>STATO DELLE REVISIONI</b>						
NUMERO	0	1	2	3	4	5
DATA	25 Gennaio 2016					

## INDICE

Acronimi	pag. 4
Definizione	pag. 5
Classificazione anatomica	pag. 6
Classificazione delle ferite/ulcere	pag. 7
Criterio di gravità clinica	pag. 8
Diagnosi	pag. 10
Raccomandazioni utili per la gestione delle infezioni di cute e tessuti molli	pag. 11
Terapia	pag. 12
Bibliografia essenziale	pag. 19

## ACRONIMI

ALT	Alanina Aminotransferasi
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AST	Aspartato Aminotransferasi
Bpm	Battiti per minuto
CA-MRSA	Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CID	Coagulazione Intravascolare Disseminata
ClCr	Clearance creatinina
CPK	Creatin chinasi
cSSTI	complicated Skin Soft-Tissue Infection
DC	Dose da Carico
EGA	EmoGasAnalisi
EPUAP	European Pressure Ulcer Advisory Panel
FC	Frequenza Cardiaca
FDA	Food and Drug Administration
HA-MRSA	Hospital-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
HD	Hemodialysis
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IC	Infusione Continua
LdP	Lesioni da Pressione
LDH	Latticodeidrogenasi
LLGG	Linee Guida
LRINEC	Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis
LTCF	Long-Term Care Facilities
MDR	Multi-Drug Resistant
MOF	Multi-Organ Failure
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
MSSA	Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus
NPUAP	National Pressure Ulcer Advisory Panel
PA	Pressione Arteriosa
PaCO <sub>2</sub>	Pressione arteriosa di CO <sub>2</sub>
PaO <sub>2</sub>	Pressione arteriosa di O <sub>2</sub>
PCR	Proteina C-Reattiva
PCT	Procalcitonina
PVL	Staphylococcus aureus Pantone Valentine
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
RSA	Residenze Sanitarie Assistenziali
SaO <sub>2</sub>	Saturazione di Ossigeno
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SNC	Sistema Nervoso Centrale
TC	Tomografia Computerizzata
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
WBC	White Blood Cells

## DEFINIZIONE

Secondo i criteri della Food and Drug Administration (FDA) si definisce infezione acuta batterica di cute e tessuti molli un'infezione batterica della cute caratterizzata dalla presenza di segni di flogosi che coinvolgono una superficie cutanea di dimensioni  $\geq 75 \text{ cm}^2$  di cute (misurata sulla base dell'estensione dei segni flogosi: eritema edema e infiltrato cutaneo). Può associarsi a segni e sintomi sistemici (SIRS).

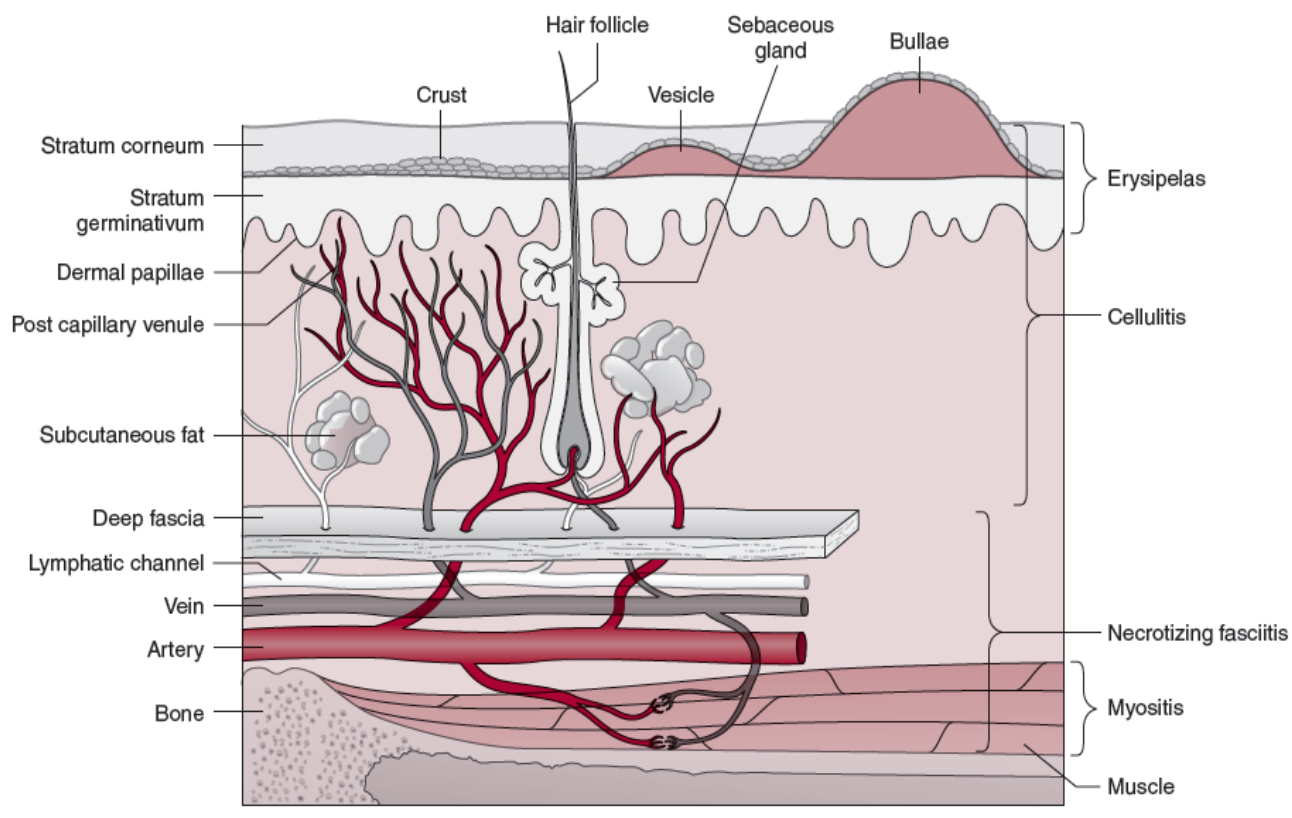
Si definiscono complicated skin soft-tissue infection (cSSTI) le infezioni di cute e tessuti molli che presentino:

- coinvolgimento profondo (derma profondo-ipoderma);
- necessità di un drenaggio chirurgico;
- coesistenza di condizioni dell'ospite che compromettano la risposta alla terapia;
- presenza di segni di SIRS.

Criteri per la definizione di infezione complicata di cute e tessuti molli.

<b>Locali</b>	<b>Sistemici</b>	<b>Microbiologici</b>
Arteriopatia Interessamento dei tessuti profondi Coinvolgimento di strutture anatomiche contigue Coinvolgimento di corpi estranei (protesi, mezzi di sintesi, impianti vascolari)	Insufficienza renale cronica Malattie cardiovascolari Cirrosi Diabete mellito Età avanzata Infezione da HIV Immunosoppressione iatrogena Malnutrizione Neuropatia Obesità Alcolismo/Fumo Insufficienza venosa Malattie onco-ematologiche	Resistenze antibiotiche Infezioni polimicrobiche Microorganismi produttori di tossine (es.PVL)

## CLASSIFICAZIONE ANATOMICA



In relazione all'estensione in profondità, si distinguono in:

**Infezioni cutanee superficiali**  
(epidermide, derma, ipoderma)

Erisipela

**Infezioni cutanee profonde**  
(ipoderma, fasce, muscoli)

Non necrotizzanti

Celluliti, ascessi

Necrotizzanti

Celluliti necrotizzanti  
Fasciti necrotizzanti (coinvolgimento del grasso sottocutaneo e della fascia muscolare)  
Gangrena gassosa

**Infezione di ferita/ulcera**

infezione caratterizzata da secrezione purulenta da una ferita/ulcera associata a segni di flogosi della cute circostante

## **CLASSIFICAZIONE DELLE FERITE/ULCERE**

### **Lesione da pressione**

Lesione localizzata alla cute e/o agli strati sottostanti, generalmente in corrispondenza di una prominenza ossea, quale risultato di pressione, o pressione in combinazione con forze di taglio (EPUAP 2009). Si identifica quindi una lesione tissutale ad evoluzione necrotica che interessa l'epidermide, il derma e gli strati sottocutanei, fino a raggiungere, nei casi più gravi, il muscolo, la cartilagine e l'osso. La lesione da pressione è la conseguenza diretta di una elevata e/o prolungata compressione e/o di forze di taglio (o stiramento), causanti uno stress meccanico ai tessuti e l'occlusione dei vasi sanguigni (LLGG FVG "Prevenzione e trattamento LdP", 2014).

La stadiazione delle lesioni da pressione proposta e aggiornata nel 2009 (NPUAP ed EPUAP) classifica l'evoluzione delle lesioni in 4 categorie/stadi di gravità; la stadiazione è completata dalla descrizione di due ulteriori condizioni cliniche: lesione non classificabile/non stadiabile e sospetto danno dei tessuti profondi-profondità ignota.

CATEGORIA/STADIO 1: Eritema della cute integra non reversibile alla digito-compressione.

CATEGORIA/STADIO 2: Ferita a spessore parziale che coinvolge l'epidermide e/o il derma; la lesione è superficiale e clinicamente si presenta come una abrasione, vescicola o cratere poco profondo.

CATEGORIA/STADIO 3: Ferita a tutto spessore che implica danno o necrosi del tessuto sottocutaneo che può estendersi fino alla fascia muscolare senza attraversarla; la lesione si presenta clinicamente come una profonda cavità che può presentare dei tratti sottominati.

CATEGORIA/STADIO 4: Ferita a tutto spessore con estesa distruzione dei tessuti, necrosi o danno ai muscoli, ossa o strutture di supporto (es. tendini, capsule articolari, piani ossei, ecc.).

LESIONE NON CLASSIFICABILE/NON STADIABILE: perdita di tessuto a tutto spessore in cui l'effettiva profondità dell'ulcera è completamente nascosta da slough (di color giallo, beige, grigiastro, verde o marrone) e/o escara (di color beige, marrone o nero) presenti sul letto della lesione.

SOSPETTO DANNO DEI TESSUTI PROFONDI – PROFONDITÀ IGNOTA: area localizzata di color porpora o marron rossastro di cute integra, oppure vescica a contenuto ematico, secondaria al danno dei tessuti molli sottostanti dovuto a pressione e/o forze di stiramento.

### **Infezione di ferita chirurgica**

Infezione post-operatoria della ferita chirurgica.

Secondo i criteri CDC si classificano in:

- infezione superficiale di ferita;
- infezione profonda di ferita;
- infezione del sito chirurgico con coinvolgimento di organi e spazi.

## CRITERIO DI GRAVITÀ CLINICA

### Definizione di SIRS/sepsi/sepsi grave/shock settico

**SIRS** (sindrome da risposta infiammatoria sistemica) definita come presenza di almeno due parametri tra:

- Febbre ( $T^{\circ} > 38^{\circ}$ ) o ipotermia ( $T^{\circ} < 36^{\circ} C$ );
- Frequenza cardiaca  $> 90$  battiti /minuto;
- Frequenza respiratoria  $> 20$  atti/minuto o iperventilazione con  $PaCO_2 < 32$  mmHg;
- $WBC > 12.000/mm^3$  o  $< 4.000/mm^3$  o  $> 10\%$  forme immature (Neutrofili a banda).

**SEPSI GRAVE:** Sepsi associata a ipotensione arteriosa (PA sistolica  $< 90$  mmHg o riduzione di 40 mmHg rispetto ai valori basali), segni di ipoperfusione con danno d'organo.

Si definisce MOF (*multi organ failure*) la presenza di segni clinici e biumorali di disfunzione a carico di più organi (cuore, polmone, rene, SNC, fegato) in paziente con sepsi grave.

**SHOCK SETTICO:** Sepsi grave con ipotensione non responsiva a riempimento volemico (almeno 20-40 ml/kg  $1^{\wedge}h$ ).

**SINDROME DELLO SHOCK TOSSICO** da *S. pyogenes*:

#### I. Isolamento di *S. pyogenes*

- A. da sito normalmente sterile (sangue/ferita chirurgica);
- B. da sito non sterile (cavo orale/vagina/lesione cutanea).

#### II. Segni clinici

- A. Ipotensione (sistolica  $\leq 90$  mmHg);
- B. Due o più dei seguenti segni:
  1. Creatinina  $\geq 2$  mg/dl;
  2. Piastrine  $\leq 100.000/mm^3$  o quadro di CID;
  3. AST o ALT o Bilirubina  $> 2$  volte limite superiore di norma;
  4. ARDS;
  5. Esantema micro-papulare disseminato;
  6. Fascite necrotizzante e/o mionecrosi o gangrena.

### Elenco delle caratteristiche cliniche indicative di fascite necrotizzante<sup>1</sup>:

1. dolore importante ed apparentemente sproporzionato alle caratteristiche cliniche della cellulite;
2. tessuto sottocutaneo di consistenza aumentata (talora lignea) con estensione dell'edema più ampia di quanto appaia il coinvolgimento cutaneo;
3. mancata risposta clinica alla terapia antibiotica iniziale;
4. segni di tossicità sistemica (spesso alterazione dello stato di coscienza);
5. crepitio alla palpazione della lesione (presenza di gas nei tessuti);
6. presenza di lesioni bollose, necrosi cutanea o ecchimosi.



**LRINEC SCORE** (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis)

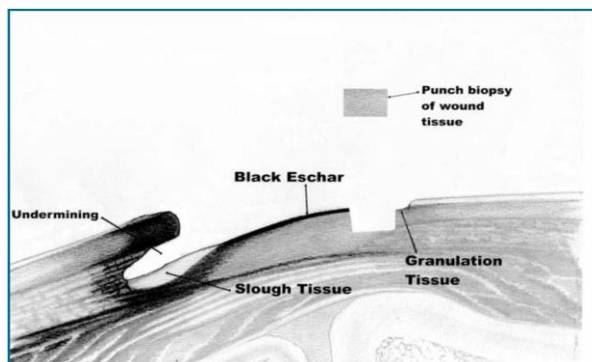
Score basato su criteri di laboratorio volto stimare il rischio di fascite necrotizzante in paziente con infezione di cute e tessuti molli.

<b>Parametro di laboratorio</b>	<b>Punteggio</b>	<b>SCORE</b>	<b>Rischio di fascite</b>	<b>Probabilità di fascite</b>
WBC < 15.000/mmc 15-25.000/mmc >25.000/mmc	<b>0</b> <b>1</b> <b>2</b>	≤ 5 6-7 ≥ 8	Basso Intermedio Elevato	<50% 50-75% >75 %
PCR ≤ 150 mg/l > 150 mg/L	<b>0</b> <b>4</b>			
Emoglobina > 13.5 11-13.5 <11	<b>0</b> <b>1</b> <b>2</b>			
Creatinina ≤ 1.6 mg/dl >1.6 mg/dl	<b>0</b> <b>2</b>			
Sodiemia ≥ 135 mEq/l < 135 mEq/L	<b>0</b> <b>2</b>			
Glicemia ≤ 180 mg/dl >180 mg/dl	<b>0</b> <b>1</b>			

## DIAGNOSI

### Primo livello:

- Ecografia cute e tessuti molli;
- Esame colturale su materiale drenato da raccolte/ascessi/flemmoni (sensibilità 5-40%);
- Esame colturale su biopsia cutanea profonda (punch biopsy: sensibilità 20-30%);



- Emocolture (almeno due set) se  $T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$  o  $T^{\circ} < 36^{\circ}\text{C}$  (sono tuttavia positive solo nel 5-10% dei casi; fino al 60% nei pazienti con sindrome dello shock tossico);
- Esami ematochimici: emocromo+F, proteina C reattiva (PCR), procalcitonina (PCT), AST, ALT, LDH, mioglobina, creatinasi (CPK), creatinina, Na, EGA venoso/arterioso con lattati.

### Secondo livello:

- TC /RMN con mdc (**RMN con mdc: gold standard se** sospetto di fascite necrotizzante e/o gangrena e/o infezione necrotizzante di cute e tessuti molli).

---

### **Raccolta dei campioni per esame microbiologico**

---

1. Il campione dovrebbe essere raccolto prima dell'inizio della terapia antimicrobica;
2. Preferire in assoluto la coltura di un frammento bioptico della lesione piuttosto della coltura da tampone, gravata da elevato rischio di contaminazione microbica e limitato valore predittivo positivo;
3. In caso di esecuzione del tampone (margini interni della lesione), la lesione deve essere preventivamente sottoposta a detersione meccanica (scraping) per rimuovere i detriti superficiali, utilizzando soluzione fisiologica sterile;
4. In caso di esecuzione di biopsia la lesione dovrebbe essere detersa con soluzione fisiologica; nelle lesioni da decubito e comunque in tutte le lesioni croniche è necessario rimuovere lo slough e/o eventuali tessuti necrotici;
5. Frustoli tissutali e biopsia cutanea devono essere raccolti in contenitori sterili con aggiunta di qualche goccia di soluzione fisiologica sterile al fine di mantenere umido il campione; in alternativa, è possibile inserire il materiale prelevato in provette con terreno liquido, se disponibili, che garantiscono la perfetta sopravvivenza dei microrganismi aerobi e anaerobi durante il trasporto.
6. In caso di aspirazione di materiale purulento, al fine di aumentare la sensibilità diagnostica, è indicato l'inoculo in flaconi di emocoltura (anaerobi e aerobi); tale provvedimento acquista una valenza maggiore quando non è possibile processare nell'immediato il materiale prelevato. In alternativa, il materiale purulento può essere prelevato/trasportato in provette con terreno liquido, se disponibili, che garantiscono la perfetta sopravvivenza dei microrganismi aerobi e anaerobi durante il trasporto, previa raccolta del materiale con sonda floccata.

---

### **Trasporto dei campioni**

---

I campioni biologici dovrebbero essere trasportati immediatamente al laboratorio di microbiologia.

Nel caso in cui i campioni non possano essere processati immediatamente, è opportuno l'inoculo in flaconi di emocolture (da mantenere a temperatura ambiente) o in provette con terreno liquido, se disponibili, secondo quanto sopra indicato.

## RACCOMANDAZIONI UTILI per la gestione delle infezioni di cute e tessuti molli

- I tamponi eseguiti sulla superficie delle lesioni/ferite/ulcere e/o dai tramiti fistolosi NON rappresentano in genere campioni idonei (SOLO SE IMPOSSIBILE DISPORRE DI BIOPSIA, PROCEDERE COME INDICATO SOPRA per esecuzione di tampone).
- Nei pazienti con ulcere croniche su base vascolare e/o con lesioni da decubito NON è indicata l'esecuzione di tamponi di routine né una terapia antibiotica di "copertura". Tutte le ulcere croniche sono infatti colonizzate.
- Deve essere sospettata un'infezione in caso di :
  - aumento dell'essudato;
  - aumento dei segni di flogosi (rubor, calor, dolor, tumor) dei tessuti perilesionali;
  - presenza di un tessuto di granulazione friabile facilmente sanguinante.
- Le emocolture sono positive solo nel **5-10%** dei casi.
- Occorre sempre sospendere la terapia antibiotica appena non vi sia più evidenza di infezione.
- Rivalutare il regime antibiotico dopo 72 ore dall'inizio di una terapia antibiotica empirico-ragionata.
- È fortemente raccomandata una rapida de-escalation, quando possibile, non appena disponibile l'esito degli esami colturali e il profilo di chemio sensibilità dell'isolato.
- È consigliato implementare il passaggio dalla terapia antibiotica parenterale a quella orale compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente e il tipo di regime antibiotico.  
Requisiti per il passaggio a terapia per via orale:
  - Terapia infusiva in atto da **almeno 72 ore**;
  - **Stabilità clinica** definita come segue:
    - $T^{\circ} \leq 37.8^{\circ}\text{C}$ ;
    - $\text{FC} \leq 100$  bpm;
    - Frequenza respiratoria  $\leq 24$  atti/minuto;
    - $\text{SaO}_2 \geq 90\%$  o  $\text{PaO}_2 \geq 60$  mmHg in aria ambiente;
    - riduzione della leucocitosi;
    - integrità del sensorio.
  - Capacità di assumere la terapia per os e assenza di condizioni di potenziale malassorbimento e/o terapie concomitanti che interferiscano con l'assorbimento dell'antibiotico.
- La durata della terapia antibiotica delle infezioni di cute e tessuti molli non complicate non deve superare **5 giorni** mentre per le forme complicate non deve superare i **10-15 giorni**.
- Non è indicata la ripetizione degli esami colturali in corso di terapia e/o al termine della stessa a meno di peggioramento clinico e/o mancata risposta alla terapia.
- In caso di fascite necrotizzante/gangrena gassosa l'intervento chirurgico è OBBLIGATORIO e URGENTE.
- Nel caso di infezioni necrotizzanti e/o ascessi e/o raccolte è raccomandato il drenaggio chirurgico.

## TERAPIA

La tabella 1 e 2 riportano i regimi di terapia antibiotica empirico-ragionati iniziali per le infezioni di cute e tessuti molli.

I dosaggi si riferiscono alla normofunzione renale.

In caso di alterazioni della funzionalità renale seguire le raccomandazioni posologiche riportate in tabella 3. **I regimi di terapia antibiotica iniziale (secondo criterio empirico ragionato) suggeriti devono essere calati nella realtà epidemiologica locale in base agli specifici pattern di resistenza antibiotica.**

Tabella 1. Raccomandazioni per la terapia antibiotica delle infezioni di cute e tessuti molli.

Infezione di cute e tessuti molli			
Erisipela /cellulite/ascessi di comunità <b>Non sepsi o sepsi non grave</b>	<i>Streptococcus emolitico</i> gr. A ( <i>S.pyogenes</i> ), gr. B ( <i>S.agalctiae/disgalctiae</i> ), gr. D, <i>S.aureus</i> (MSSA)	<b>AMOXICILLINA/AC.CLAVULANICO</b> 2.2 g ogni 6 ore ± <b>CLINDAMICINA</b> 600 mg ogni 6 ore ev (per le prime 72 ore)	7-10 gg 14 gg se P.aeruginosa
Erisipela /cellulite/ascessi ad acquisizione ospedaliera e/o comunitaria con fattori di rischio per MDR <b>Non sepsi o sepsi non grave</b>	<i>Streptococcus emolitico</i> gr A ( <i>S.pyogenes</i> ), gr B ( <i>S.agalctiae/disgalctiae</i> ), grD, <i>S.aureus</i> (MSSA)  <i>S.aureus</i> MR (CA o HA)  Nei pazienti con <u>diabete mellito</u> o <u>immunodepressi</u> considerare anche Gram negativi ( <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.aeruginosa</i> )  Fattori di rischio per <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> ( <u>diabete mellito</u> , <u>neutropenici</u> , <u>tossicodipendenti</u> )	<b>VANCOMICINA</b> 15 mg/Kg in 2 ore e poi secondo nomogramma in IC (con TDM) oppure <b>LINEZOLID</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev (con TDM) oppure <b>CEFTAROLINA</b> 600 mg ogni 12 ore ev <b>Se fattori di rischio per Gram negativi aggiungere:</b> <b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 4.5 g in 2 ore, poi 16/2g in IC (se anche fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i> ) (con TDM)  oppure <b>TIGECICLINA</b> 100 mg e.v. prima dose poi 50 mg ogni 12 ore (no fattori di rischio per <i>P. aeruginosa</i> )	P.aeruginosa
Erisipela /cellulite/ascessi ad acquisizione ospedaliera e/o comunitaria <b>con sepsi grave/shock settico</b>  o infezioni necrotizzanti di cute e tessuti molli	<i>Streptococcus emolitico</i> gr A ( <i>S.pyogenes</i> ), gr B ( <i>S.agalctiae/disgalctiae</i> ), grD, <i>S.aureus</i> (MSSA)  <i>S.aureus</i> MR (CA o HA)  Nei pazienti con <u>diabete mellito</u> o <u>immunodepressi</u> , considerare anche Gram negativi ( <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.aeruginosa</i> )  Fattori di rischio per <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> ( <u>diabete mellito</u> , <u>neutropenici</u> , <u>tossicodipendenti</u> )	<b>DAPTOMICINA</b> 8-10 mg/kg ev + <b>CLINDAMICINA</b> 600 mg ogni 6 ore ev (per le prime 72 ore) <b>Se fattori di rischio per Gram negativi aggiungere</b> <b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 6.75 g in 2 ore, poi 16/2g IC (con TDM) oppure <b>MEROPENEM</b> 1g in 2 ore prima dose seguito da 1g ogni 6 ore (con tempo di infusione di 6 ore) (con TDM)	7-10 gg 14 gg se P.aeruginosa
<b>Se allergia ai betalattamici:</b> - Senza sepsi grave/shock settico e senza fattori di rischio per MDR: <b>MOXIFLOXACINA</b> 400 mg/die; - Con sepsi severa/shock settico o nosocomiali <b>DAPTOMICINA</b> 8-10 mg/kg ev o <b>LINEZOLID</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev + <b>CLINDAMICINA</b> 600 mg ogni 6 ore ev (per le prime 72 ore) ± <b>MEROPENEM</b> 1g in 2 ore seguito da 1g ogni 6 ore (con tempo di			

infusione di 6 ore) (se fattori di rischio per gram negativi).

Oppure **TIGECICLINA** 100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore ± **MEROPENEM** 1g in 2 ore seguito da 1g ogni 6 ore (con tempo di infusione di 6 ore) se fattori di rischio per *P.aeruginosa*.

Legenda: DC , dose da carico; IC, infusione continua; TDM, monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche presso Istituto Farmacologia Clinica AOUD.

Tabella 2. Raccomandazioni per la terapia antibiotica delle infezioni di ferita chirurgica e delle lesioni da pressione.

Infezione di ferita chirurgica			
Infezione superficiale o Infezione profonda	<b>Intervento pulito</b> <i>Staphylococcus spp</i>	<b>OXACILLINA</b> 4g ogni 6-8 ore ev in IC (con tempo di infusione di 6 ore) oppure <b>CEFAZOLINA</b> 1 g in 2 ore prima dose, poi 2g ogni 6-8 ore ev in IC  <b>Se fattori di rischio per MRSA</b> <b>VANCOMICINA</b> 15 mg/Kg in 2 ore poi secondo nomogramma in IC (con TDM) oppure <b>DAPTOMICINA</b> 8-10 mg/kg ev (con TDM) oppure <b>LINEZOLID</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev (con TDM) oppure <b>CEFTAROLINA</b> 600 mg ogni 12 ore ev	7-10 gg 14 gg se <i>P.aeruginosa</i>
	<b>Intervento pulito (regione ascellare e perineale) o pulito-contaminato</b> <i>Anaerobi; Gram negativi, Enterococco; Staphylococcus spp, Streptococcus spp</i>	<b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 4.5 g in 2 ore prima dose, poi 16/2g IC  <b>Oppure se:</b> • <b>Fattori di rischio per MDR ma non sepsi grave</b> <b>TIGECICLINA</b> 100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore ± <b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 4.5 g in 2 ore, poi 16/2g IC ( <i>se fattori di rischio per P.aeruginosa</i> ) (con TDM) • <b>Fattori di rischio per MDR e sepsi grave</b> <b>DAPTOMICINA</b> 8-10 mg/kg ev (con TDM) + <b>MEROPENEM</b> 1g in 2 ore prima dose seguito da 1g ogni 6 ore (con tempo di infusione di 6 ore) (con TDM)	
	<b>Intervento contaminato-sporco</b> <i>Anaerobi; Gram negativi, Enterococco; Staphylococcus spp, Streptococcus spp</i>	<b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 4.5 g in 2 ore, poi 16/2g IC ( <i>se fattori di rischio per P.aeruginosa</i> ) (con TDM) • <b>Fattori di rischio per MDR e sepsi grave</b> <b>DAPTOMICINA</b> 8-10 mg/kg ev (con TDM) + <b>MEROPENEM</b> 1g in 2 ore prima dose seguito da 1g ogni 6 ore (con tempo di infusione di 6 ore) (con TDM)	
<b>Se allergia ai betalattamici:</b> - Senza sepsi grave/shock settico e senza fattori di rischio per MDR: <b>MOXIFLOXACINA</b> 400 mg/die; - Con sepsi grave/shock settico o nosocomiali <b>DAPTOMICINA</b> 8-10 mg/kg ev o <b>LINEZOLID</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev + <b>CLINDAMICINA</b> 600 mg ogni 6 ore ev (per le prime 72 ore) ± <b>MEROPENEM</b> 1g in 2 ore prima dose seguito da 1g ogni 6 ore (con tempo di infusione di 6 ore) se fattori di rischio per gram negativi. Oppure <b>TIGECICLINA</b> 100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore ± <b>MEROPENEM</b> 1g in 2 ore prima dose seguito da 1g ogni 6 ore (con tempo di infusione di 6 ore) se fattori di rischio per <i>P. aeruginosa</i> . Legenda: DC, dose da carico; IC, infusione continua; TDM, monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche presso Istituto Farmacologia Clinica AOUD.			

Infezione di lesioni da pressione			
Stadio I e II	<p><i>S.aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus emolitico gr A</i> (<i>S.pyogenes</i>), <i>gr B</i> (<i>S.agalctiae/disgalctiae</i>), <i>grD</i>, <i>Enterococcus spp.</i>,  <b>ANAEROBI</b> <i>Bacteroides</i>, <i>Peptostreptococcus</i>  <i>Propionibacterium</i>, <i>Prevotella</i>  <b>Gram negativi</b>, <i>Gram negativi non fermentanti</i> (<i>P.aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter spp</i>)</p> <p><i>S.aureus</i> MR (CA o HA)</p> <p>Nei pazienti con diabete mellito o immunodepressi considerare anche Gram negativi (<i>E.coli</i>, <i>P.aeruginosa</i>)</p> <p>Fattori di rischio per <i>P. aeruginosa</i> (diabete mellito, neutropenici, tossicodipendenti)</p>	<p><b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 4.5 g in 2 ore prima dose poi 16/2g in IC (con TDM)  <b>Oppure se fattori di rischio per MDR</b>  <b>TIGECICLINA</b> 100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore ±  <b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 4.5 g in 2 ore prima dose, poi 16/2g in IC (se fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i>) (con TDM)</p> <p><b>Se fattori di rischio per MRSA aggiungere:</b>  <b>VANCOMICINA</b> 15 mg/Kg in 2 ore prima dose e poi secondo nomogramma in IC (con TDM)  Oppure  <b>LINEZOLID</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev (con TDM)</p>	
Sadio III e IV	<p><b>ANAEROBI</b> (<i>Bacteroides</i>, <i>Peptostreptococcus</i>  <i>Propionibacterium</i>, <i>Prevotella</i>)  <b>Gram negativi</b> (<i>Enterobacteriacee</i> <i>E.coli</i> e <i>Proteus spp</i>);  <i>Enterococcus spp</i>; <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>Fattori di rischio per <i>P. aeruginosa</i> (diabete mellito, neutropenici, tossicodipendenti)</p>	<p><b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 4.5 g in 2 ore prima dose, poi 16/2g in IC (con TDM)  <b>oppure</b>  <b>TIGECICLINA</b> 100 mg prima dose poi 50 mg ogni 12 ore ±  <b>PIPERACILLINA/TAZOBACTAM</b> DC 4.5 g in 2 ore, poi 16/2g in IC (se fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i>) (con TDM)</p>	
<p><b>Se allergia ai betalattamici:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Senza sepsi severa/shock settico <b>CLINDAMICINA</b> 600 mg ogni 6 ore ev + <b>CIPROFLOXACINA</b> 400 mg ogni 8-12 ore ev.</li> <li>- Con sepsi severa/shock settico o nosocomiali <b>DAPTOMICINA</b> 8-10 mg/kg ev o <b>LINEZOLID</b> 600 mg ogni 12 ore per os o ev + <b>CLINDAMICINA</b> 600 mg ogni 6 ore ev (per le prime 72 ore) ± <b>MEROPENEM</b> 1g in 2 ore prima dose, seguito da 1g ogni 6 ore (con tempo di infusione di 6 ore) (se fattori di rischio per Gram negativi).</li> </ul> <p>Oppure <b>TIGECICLINA</b> 100 mg prima dose, poi 50 mg ogni 12 ore ± <b>MEROPENEM</b> 1g in 2 ore prima dose, seguito da 1 g ogni 6 ore (con tempo di infusione di 6 ore) se fattori di rischio per <i>P. aeruginosa</i>.</p>			

**Tabella 3. Modifiche posologiche da apportare in presenza di insufficienza renale per gli antibiotici utilizzati nel trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli.**

Antibiotico	Funzione renale	
	Moderatamente compromessa (CLCr 30-50 mL/min)	Gravemente compromessa (CLCr < 30 mL/min)
Daptomicina	10 mg/kg ogni 24 ore*	10 mg/kg ogni 48 ore*
Ceftarolina fosamil	400 mg ogni 12 ore	300 mg ogni 12 ore (se CLCr < 15 o HD 200 mg ogni 12 ore Se HD dose dopo dialisi)
Amoxicillina/acido clavulanico	500 mg ogni 8 ore (OS)	250 mg ogni 8 ore (OS)
	1,1 g ogni 6-8 ore (EV)	0,55 g ogni 6-8 ore (EV)
Cafazolina	1g ogni 6 -8 ore	CLCr 10-30 mL/min 1g ogni 6 -8 ore
		CLCr <10 mL/min 250 -500 mg ogni 6 ore HD 1g ogni 24 ore dopo HD o 2g dopo HD se dialisi trisettimanale
Meropenem	DC 1 g poi vedi nomogramma (Fig. 1)*	DC 1g poi vedi nomogramma (Fig. 1)*
Piperacillina/tazobactam	DC 4/0,5 g seguita da 8/1 g in infusione continua*	DC 4/0,5 g seguita da 4/0,5 g in infusione continua*
Vancomicina	DC 15 mg/Kg in 2 ore poi vedi nomogramma (Fig.2)*	DC 15 mg/Kg in 2 ore poi vedi nomogramma (Fig.2)*

\*eseguire monitoraggio della concentrazioni plasmatiche (TDM); DC = dose da carico

**Fig. 1** Nomogramma da utilizzare per la scelta della posologia di meropenem in infusione continua (dopo dose da carico) in relazione alla funzione renale del paziente (CL<sub>Cr</sub>) per ottenere concentrazioni di stato-stazionario (C<sub>ss</sub>) di 8, 12 e 16 mg/L.

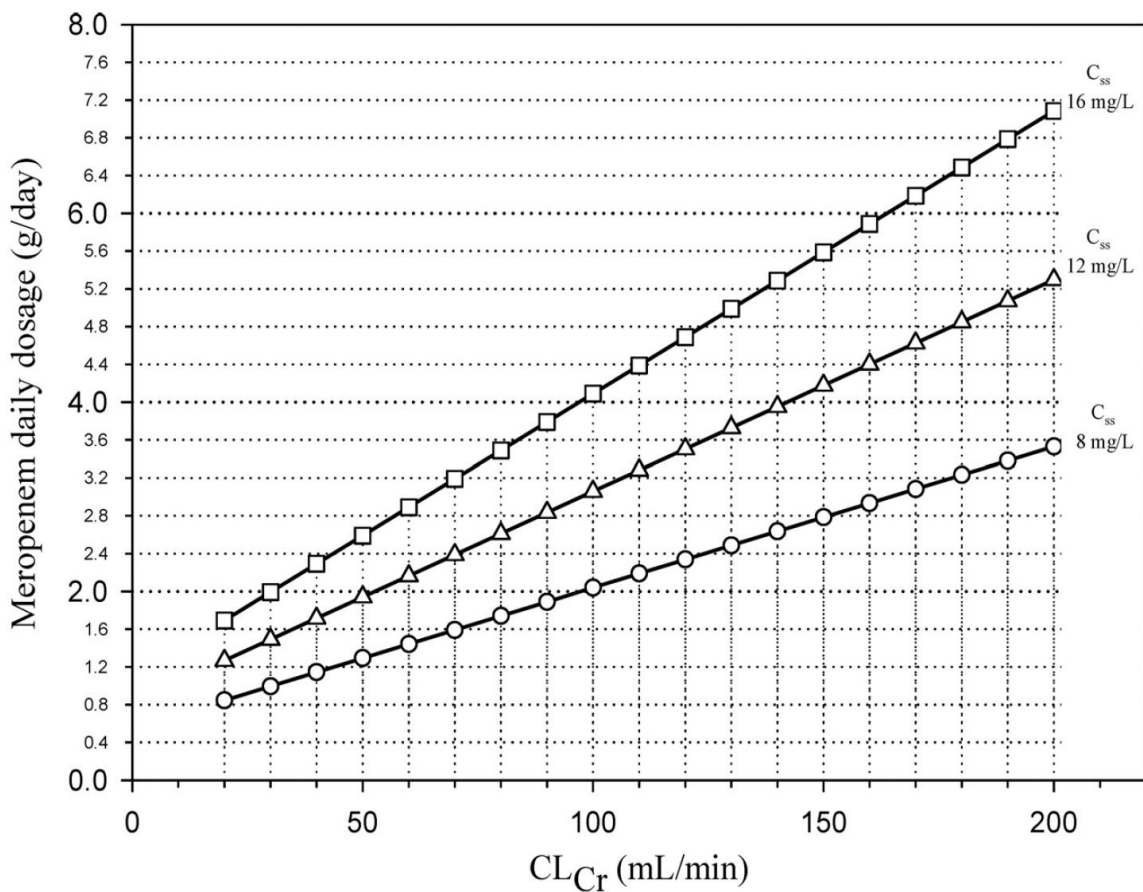
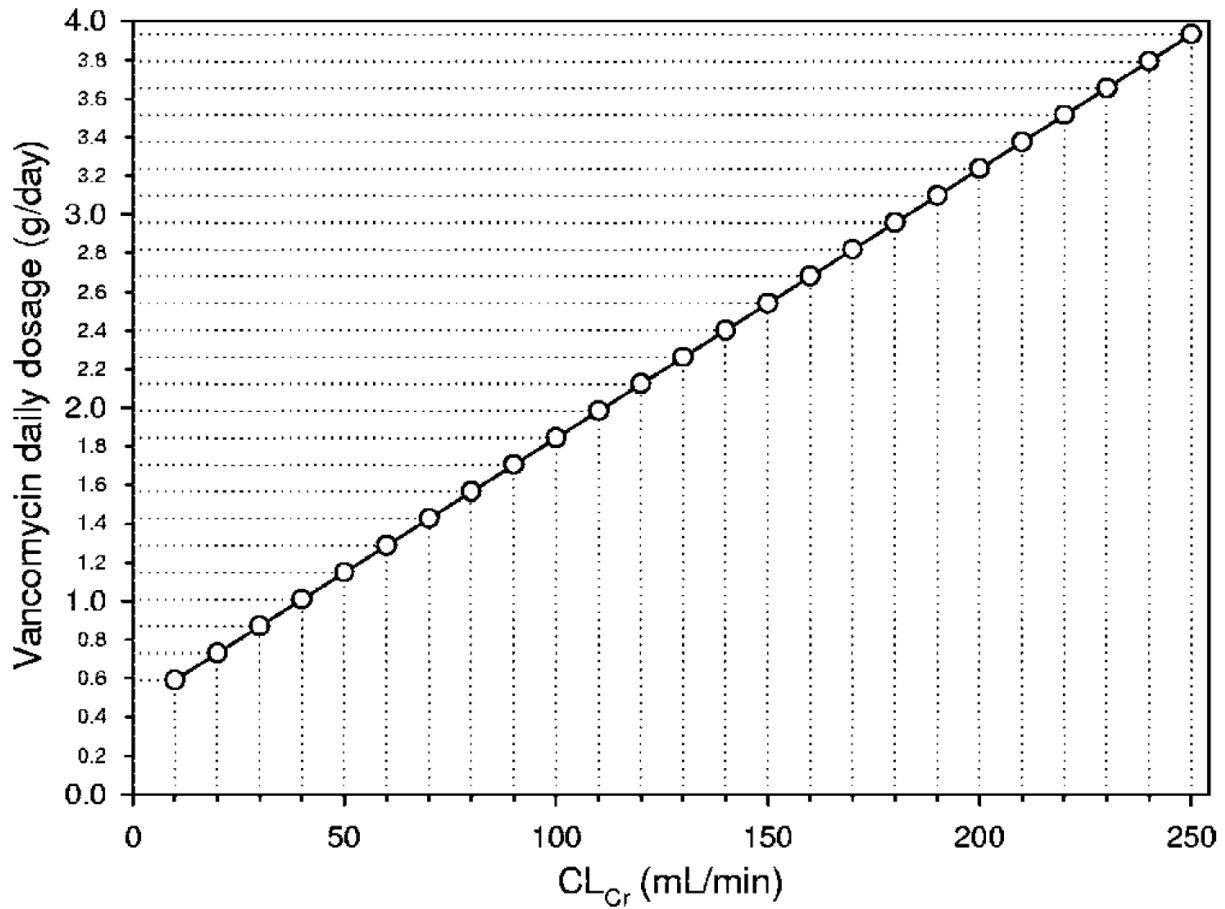




Fig. 2 - Nomogramma da utilizzare per la scelta della posologia di vancomicina in infusione continua (dopo dose da carico) in relazione alla funzione renale del paziente (CLCr) per ottenere concentrazioni di stato-stazionario (C<sub>ss</sub>) di 20 mg/L.



## **Fattori di rischio per infezione da *S.aureus* meticillino-resistente acquisito in Ospedale (HA-MRSA)**

Pregressa infezione nota da MRSA

- Precedenti trattamenti antibiotici
- Età avanzata
- Ulcere croniche
- Comorbidità, in particolare :
  - insufficienza renale cronica
  - diabete
  - malattie del sistema vascolare periferico
  - malattie cardiovascolari
  - immunospressione/immunodepressione
- Contatto con le strutture sanitarie
  - incluse lungo degenze (LTCF), centri di emodialisi, ambulatori, assistenza domiciliare
- Ricovero in Terapia Intensiva
- Procedure diagnostiche-terapeutiche invasive
- Sostanze stupefacenti ev.

## **Fattori di rischio per infezione da *S.aureus* meticillino-resistente acquisito in comunità (CA-MRSA)**

- Bambini di età <2 anni
- Atleti (principalmente sport da combattimento)
- Tossicodipendenti
- Omosessuali
- Militari
- Carcerati, ospiti di case di riposo o ricoveri
- Veterinari, possessori di animali domestici e allevatori di suini
- Storia di colonizzazione e/o recente infezione sostenuta da CA-MRSA

## **Fattori di rischio per MDR**

- Ricovero ospedaliero per almeno 48 ore negli ultimi 30 giorni
- Residenza/ricovero in lungo-degenza (LTCF) o in altre strutture residenziali (Residenze Sanitarie Assistenziali –RSA), ricoveri per anziani)
- Trattamento antibiotico della durata di almeno 5 giorni negli ultimi 30 giorni
- Accessi abituali e frequenti (> 2 /settimana) presso strutture sanitarie

## Bibliografia essenziale

U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry: acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment [internet]; 2013. Disponibile presso:  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf> [ultimo accesso 11 maggio 2016].

Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, Dryden M., Nathwani D, Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20 Suppl 4:3-18.

Esposito S, Bassetti M, Borrè S. Bouza E, Dryden M, Fantoni M, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *J Chemother.* 2011 Oct;23(5):251-62.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 15;59(2):e10-52.

Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32:1535-41.

Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA Expert panel on managing skin and soft tissue infections. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(1):i3-17.

Sartelli M. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections *World J Emerg Surg.* 2014 Nov 18;9(1):57.

Clark M, Bours G, Defloor. Summary report on the prevalence of pressure ulcers. *EPUAP Review* 2002; 4: 49-57.

Donelli G, Guaglianone E, Antonelli M, Fadda G, Ierna A, Salvia A. Infezioni associate alle ulcere da pressione: metodologie di prevenzione, diagnosi e trattamento [internet]; 2005, Istituto Superiore di Sanità. Disponibile presso:  
[http://www.iss.it/binary/publ/cont/1123-3117\\_2005\\_l\\_05\\_41.1139845511.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/1123-3117_2005_l_05_41.1139845511.pdf)

Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother*;2012; 56(12):6343-48.