

RACCOMANDAZIONI AIFA PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI

Terapia mirata delle infezioni
urinarie non complicate e
complicate causate da batteri
Gram negativi resistenti a multipli
antibiotici



MEDICINA TERRITORIALE

(INCLUDE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI)

INDICE

INTRODUZIONE	3
Scopo del documento	4
Metodologia	5
Definizioni	5
Approccio secondo la stewardship degli antibiotici	6
ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE	7
Terapia delle infezioni urinarie non complicate	8
Terapia delle infezioni urinarie complicate	9
Qualità e forza delle raccomandazioni	10
Raccomandazioni di stewardship degli antibiotici	10
ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI	11
Terapia delle infezioni urinarie non complicate	12
Terapia delle infezioni urinarie complicate	12
Qualità e forza delle raccomandazioni	13
PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)	14
Terapia delle infezioni urinarie non complicate	15
Qualità e forza delle raccomandazioni	15
APPENDICE	16
Abbreviazioni	17
Gruppo di lavoro AIFA-OPERA	17
Bibliografia	18
DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS	19

INTRODUZIONE

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI**

Terapia mirata delle infezioni
urinarie non complicate e
complicate causate da batteri
Gram negativi resistenti a multipli
antibiotici

MEDICINA TERRITORIALE
(INCLUDE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI)

INTRODUZIONE

Il problema della resistenza agli antibiotici è una delle sfide principali a livello globale sia per la Sanità pubblica che per l'ecosistema in generale. Le infezioni da batteri resistenti a multipli antibiotici (*multidrug-resistant: MDR*) sono generalmente gravate da una elevata morbilità e mortalità, in particolare negli individui fragili come i pazienti con ospedalizzazioni prolungate, immunocompromessi e nelle età estreme della vita. Secondo le stime pubblicate dal Centro Europeo per il Controllo delle Infezioni (ECDC), l'Italia è il paese europeo con l'incidenza maggiore di casi (201.584 nel 2015) e di decessi (10.762 nel 2015) associati ad infezioni causate da batteri MDR (Cassini, LID2018). Per combattere il fenomeno della resistenza agli antibiotici occorre una strategia condivisa a tutti i livelli che, secondo un approccio *One Health* ("Salute Unica"), promuova l'uso ottimale e parsimonioso degli antibiotici nel compartimento umano ed animale e nell'ambiente.

L'Agenzia Italiana del Farmaco è impegnata a fornire il massimo supporto scientifico ai prescrittori, operatori sanitari, cittadini e decisori politici per diffondere la cultura dell'uso ottimale e parsimonioso degli antibiotici con il fine ultimo di ridurre le infezioni resistenti agli antibiotici e migliorare la qualità dei trattamenti nei pazienti ospedalizzati e nel territorio.

Per quanto le infezioni da batteri resistenti a multipli antibiotici siano responsabili per lo più di infezioni gravi che richiedono l'ospedalizzazione, **è possibile che infezioni non gravi, quali le infezioni urinarie non complicate e complicate, possano essere causate da batteri resistenti ad alcuni antibiotici e trattate dal medico di medicina generale** senza necessità di ricovero ospedaliero dedicato o trattate presso una residenza sanitaria assistenziale. Le raccomandazioni, sviluppate con approccio ragionato e basato sulle evidenze scientifiche per l'uso ottimale degli antibiotici, specificano la scelta della molecola (prima e seconda scelta), il dosaggio e la via di somministrazione più appropriati e con il più basso rischio di selezione di batteri resistenti (stewardship degli antibiotici).

Scopo del documento

Il presente documento ha lo scopo di fornire raccomandazioni per il **trattamento mirato** delle infezioni urinarie sostenute dai batteri Gram-negativi MDR più frequentemente isolati nel contesto italiano: **Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE), Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE) e Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR) *Pseudomonas spp.*** Le raccomandazioni, elaborate dal gruppo multidisciplinare AIFA-OPERA sulla base delle più recenti evidenze scientifiche valutate con la modalità **GRADE-Adolopment**, mirano a ridurre l'utilizzo inappropriato degli antibiotici e di conseguenza l'impatto della resistenza agli antibiotici. Il documento è rivolto a **tutti i medici prescrittori** che operano nel territorio nell'ottica di supportare una prescrizione appropriata secondo i principi della stewardship degli antibiotici. Il documento è specifico per la **terapia mirata** e tutte le indicazioni sono da interpretarsi facendo riferimento alle **suscettibilità del microorganismo riportate nell'antibiogramma**.

INTRODUZIONE

IMPORTANTE!

Nel documento sono riportate **solo le opzioni terapeutiche per il paziente con infezione non grave che non richiede ospedalizzazione e che può essere trattato, sulla base delle condizioni cliniche e dei risultati dell'antibiogramma, presso il proprio domicilio o una residenza sanitaria assistenziale**. Nel testo non sono riportate le terapie per via endovenosa complesse che includono farmaci a sola prescrizione ospedaliera o che necessitano di ripetute somministrazioni per via endovenosa. In presenza di infezione causata da un batterio Gram negativo MDR con un antibiogramma che non include nessuna delle opzioni terapeutiche raccomandate dal presente documento o in caso di impossibilità di somministrazione degli stessi (ad es, per insufficienza renale o epatica o in caso di allergia), valutare l'ospedalizzazione del paziente per le cure appropriate del caso. Le terapie mirate nel paziente ospedalizzato con infezione non grave e grave da batteri Gram-negativi MDR sono riportate nelle raccomandazioni AIFA per i pazienti ospedalizzati.

Metodologia

Le raccomandazioni terapeutiche sono state sviluppate con metodologia **GRADE Adolopment** (Schünemann HJ, et al. J Clin Epidemiol 2017), ovvero tramite una ricerca sistematica di documenti di linea guida o raccomandazioni di esperti, revisioni sistematiche (gennaio 2017-dicembre 2021) e studi clinici randomizzati non inclusi già nelle raccomandazioni (gennaio 2020-dicembre 2021). Le raccomandazioni sono riportate sulla base della **qualità delle evidenze scientifiche** (bassa, moderata o alta qualità) e della **forza della raccomandazione** (debole o forte). La valutazione ha incluso anche le raccomandazioni di buona pratica clinica, se riportate dai documenti esaminati. Per ciascuna combinazione patogeno-spettro di resistenza è stata inserita una tabella con le indicazioni relative agli antibiotici da utilizzare, differenziati in **prima e seconda scelta privilegiando gli antibiotici a più basso impatto ecologico secondo la classificazione AWARE della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)** (<https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>). La durata della terapia è stata riportata nel caso di evidenza scientifica per eventi avversi.

I dosaggi elencati nelle tabelle sono riferiti a **pazienti adulti con funzionalità renale ed epatica conservata**. Per quanto riguarda il peso, non sono stati riportati dosaggi per il paziente obeso. Per gli aminoglicosidi si consiglia di usare *l'adjusted-body-weight* per pazienti con peso superiore al 120% del peso ideale.

Definizioni

Infezione non grave. Infezione generalmente associata ad evoluzione favorevole, definita in base ai seguenti parametri:

- ▲ **Presentazione clinica:** paziente senza segni di sepsi o shock settico;
- ▲ **Sede dell'infezione:** infezione urinaria non complicata e complicata;
- ▲ **Rischio di evoluzione sfavorevole:** assenza di compromissione severa del sistema immunitario.

INTRODUZIONE

Infezioni urinarie complicate. Infezione urinaria in presenza di almeno una delle seguenti condizioni o fattori di rischio: gravidanza, segni di infezione sistemica o di invasione tissutale, alterazione del tratto urinario (ostruzione anatomica o di altra tipologia, calcolosi, derivazioni urinarie, cateterizzazione), patologie renali o comorbidità sistemiche (diabete mellito, neoplasie o malattie condizionanti immunodepressione).

Infezioni urinarie non complicate. Infezione urinaria in assenza delle condizioni e dei fattori di rischio che definiscono le infezioni urinarie complicate.

Indicazioni di stewardship degli antibiotici

- Le scelte (prima e seconda) in merito alle terapie antibiotiche da privilegiare all'interno delle raccomandazioni hanno seguito i principi essenziali della stewardship degli antibiotici quali la *de-escalation* (passaggio da una terapia antibiotica empirica a largo spettro ad una a spettro più ristretto e/o riduzione del numero degli antibiotici), l'utilizzo corretto delle terapie di combinazione, l'adeguamento delle durate di terapia e la considerazione del 'costo' ecologico degli antibiotici. Si sottolinea il ruolo fondamentale della valutazione clinico-epidemiologica di ciascun paziente, volta ad identificare le manifestazioni cliniche legate al processo infettivo, la possibile sorgente dell'infezione e ad **escludere che la positività del dato microbiologico possa riferirsi ad una colonizzazione e quindi non necessiti di terapia antibiotica.**
- Batteriuria asintomatica.** Presenza di una o più urinocolture positive ad una carica di almeno 10^5 CFU/ml (con o senza piuria), in assenza totale di segnali acuti o sintomi di infezione urinaria. **La concomitante presenza di diabete, di catetere o stent urinario o nefrostomia, neutropenia, trapianto (oltre il primo mese successivo all'intervento chirurgico) e anomalie congenite del tratto urinario da sole non costituiscono indicazioni al trattamento in caso di una batteriuria asintomatica.** La batteriuria asintomatica va trattata solo in caso di intervento endoscopico che prevede una interruzione della continuità della mucosa, prima di procedure chirurgiche interessanti le vie urinarie o sostituzione di nefrostomia / stent e nelle donne in gravidanza.
- L'isolamento di un batterio resistente a multipli antibiotici, in assenza di un quadro clinico compatibile, deve essere considerato, in termini di necessità di trattamento, utilizzando le stesse valutazioni cliniche che vengono applicate per gli isolati sensibili agli antibiotici per la **distinzione tra infezione e colonizzazione.** In particolare, l'isolamento dalla urinocoltura di un batterio gram negativo resistente a multipli antibiotici, in assenza di sintomatologia clinica, è da considerarsi **batteriuria asintomatica e non è da trattare** con le uniche eccezioni descritte nel punto precedente.
- La sola piuria riscontrata all'esame chimico fisico delle urine o stick-urine non costituisce indicazione per richiedere una urinocoltura.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI**

Terapia mirata delle infezioni
urinarie non complicate e
complicate causate da batteri
Gram negativi resistenti a multipli
antibiotici

MEDICINA TERRITORIALE
(INCLUDE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Terapie delle infezioni delle vie urinarie (IVU) non complicate causate da Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE			
INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Nitrofurantoina*	Rilascio Modificato 100 mg PO q12h Rilascio Immediato 50-100 mg PO q6h per 5 giorni	Solo per infezioni da <i>Escherichia coli</i>
	Fosfomicina trometamolo*	3 g PO in dose singola	
Seconda scelta <i>(1° scelta per le IVU sostenute da batteri diversi da E. coli)</i>	Cotrimossazolo	160mg/800 mg PO q12h per 5 giorni	
	Amikacina	15 mg/kg/dose IM/EV in dose singola	
	Gentamicina	5 mg/kg/dose IM/EV in dose singola	
	Levofloxacina	750 mg PO q24h per 5 giorni	
	Ciprofloxacina	500 mg PO q12h per 5 giorni 400 mg EV q8h-q12h	

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- PO: per os; EV: per via endovenosa; IM: per via intramuscolare; * Opzioni da preferire nella donna in gravidanza (sia per la terapia della batteriuria asintomatica che per le cistiti); la fosfomicina è da preferire alla nitrofurantoina, quest'ultima è infatti controindicata dalla 38^a alla 42^a settimana.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Terapie delle infezioni delle vie urinarie (IVU) complicate causate da Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE			
INFEZIONI URINARIE COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Amikacina	15 mg/kg/dose IM/EV	Durata massima: 7 giorni
	Gentamicina	5 mg/kg/dose IM/EV	
Seconda scelta	Levofloxacina	750 mg PO q24h	Durata: 7 giorni
	Ciprofloxacina	500 mg PO q12h	
	Cotrimossazolo	160mg/800 mg PO q12h	

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- PO: per os; EV: per via endovenosa; IM: per via intramuscolare.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI ALLE CEFALOSPORINE DI TERZA GENERAZIONE

Qualità e forza delle raccomandazioni per il trattamento delle IVU causate da 3GCRE

Infezioni delle vie urinarie non complicate

- Nelle IVU non complicate da 3GCRE si consiglia di utilizzare come **prima scelta la nitrofurantoina o la fosfomicina trometamolo** (entrambi da limitare ad *E. coli*) - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*; come **seconda scelta** si possono utilizzare, in **ordine di preferenza** sulla base dell'impatto ecologico (capacità di selezionare ceppi batterici resistenti agli antibiotici) e della classificazione AWARE di OMS, i seguenti antibiotici: **cotrimossazolo, aminoglicosidi in singola somministrazione o fluorochinoloni**- *buona pratica clinica*.

Infezioni delle vie urinarie complicate

- Nelle **IVU complicate** da 3GCRE, in assenza di segni di sepsi, si può considerare, nel paziente che non necessita di ricovero ospedaliero, l'utilizzo di **aminoglicosidi per via intramuscolare o endovenosa** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*
- Nelle **IVU complicate** da 3GCRE, in assenza di segni di sepsi, si possono considerare, come **seconda scelta**, i **fluorochinoloni** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa* o il **cotrimossazolo** - *buona pratica clinica*.
- **Non è consigliato l'utilizzo di cefepime per il trattamento di infezioni non gravi da Enterobacterales in cui la resistenza alle cefalosporine di terza generazione è mediata da ESBL o il meccanismo non è noto** - *raccomandazione debole, qualità delle prove bassa*.

Raccomandazioni di stewardship degli antibiotici

- Nel paziente con infezione da 3GCRE che deve assumere una terapia prolungata per un'infezione da 3GCRE post dimissione ospedaliera è possibile proseguire la terapia con una **terapia orale** (emodinamica stabile, *source control* effettuato e inalterato assorbimento per os), con **fluorochinoloni o cotrimossazolo**.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI**

Terapia mirata delle infezioni
urinarie non complicate e
complicate causate da batteri
Gram negativi resistenti a multipli
antibiotici

MEDICINA TERRITORIALE
(INCLUDE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI)

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Terapie delle infezioni delle vie urinarie (IVU) non complicate causate da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

INFEZIONI NON GRAVI DA ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI (CRE)			
INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Amikacina	15 mg/kg/dose IM/EV in singola dose	
	Gentamicina	5 mg/kg/dose IM/EV in singola dose	
	Nitrofurantoina	Rilascio Modificato 100 mg PO q12h Rilascio Immediato 50-100 mg PO q6h per 5 giorni	Solo per infezioni da <i>Escherichia coli</i>
	Cotrimossazolo	160/800 mg PO q12h per 5 giorni	
Seconda scelta	Fosfomicina trometamolo	3 g PO x 1 dose	Solo per infezioni da <i>Escherichia coli</i>

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- PO: per os; EV: per via endovenosa; IM: per via intramuscolare.

Terapie delle infezioni delle vie urinarie (IVU) complicate causate da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

INFEZIONI NON GRAVI DA ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI (CRE)			
INFEZIONI URINARIE COMPLICATE		Dosaggio	Note
Prima scelta	Cotrimossazolo	8-12 mg/kg/die (basato sul trimetoprim) PO diviso q8-12h (dose massima di trimetoprim/die: 960 mg)	Durata massima: 7 giorni
	Amikacina	15 mg/kg/dose IM/EV	Durata massima: 7 giorni
	Gentamicina	5 mg/kg/dose IM/EV	

- **Enterobacterales:** ordine di batteri all'interno del quale sono raggruppate svariate famiglie di enterobatteri (batteri Gram-negativi aerobi-anaerobi facoltativi) con potenziale rilevanza clinica per l'uomo. Tra essi vi sono le *Enterobacteriaceae* (ad es. *Escherichia*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*), le *Yersinaceae* (*Yersinia* e *Serratia*) e le *Morganellaceae* (*Proteus*, *Providencia* e *Morganella*).
- PO: per os; EV: per via endovenosa; IM: per via intramuscolare.

ENTEROBACTERALES RESISTENTI AI CARBAPENEMI

Qualità e forza delle raccomandazioni per il trattamento delle IVU causate da CRE

Infezioni delle vie urinarie non complicate

- Nelle IVU non complicate da CRE utilizzare come **prima scelta gli aminoglicosidi in singola somministrazione, il cotrimossazolo o la nitrofurantoina** (solo per *E. coli*) - *buona pratica clinica*.
- Nelle IVU non complicate da CRE, considerare l'utilizzo di **fosfomicina orale** per le infezioni sostenute da *E. coli* - *buona pratica clinica*.

Infezioni delle vie urinarie complicate

- Nelle IVU complicate da CRE senza segni di sepsi, si può considerare come **prima scelta** l'utilizzo di **aminoglicosidi o cotrimossazolo** purché non ci sia compromissione della funzionalità renale - *buona pratica clinica*.

PSEUDOMONAS

DIFFICILE DA TRATTARE

(DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)

RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI

Terapia mirata delle infezioni
urinarie non complicate e
complicate causate da batteri
Gram negativi resistenti a multipli
antibiotici

MEDICINA TERRITORIALE
(INCLUDE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI)

PSEUDOMONAS DIFFICILE DA TRATTARE (DIFFICULT-TO-TREAT, DTR)

Terapie delle infezioni delle vie urinarie (IVU) non complicate causate da Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

PSEUDOMONAS DIFFICULT TO TREAT		
INFEZIONI URINARIE NON COMPLICATE		Dosaggio
Prima scelta	Amikacina	15 mg/kg/dose d IM/EV in singola dose
	Gentamicina	5 mg/kg/dose IM/EV in singola dose

- ***Pseudomonas Difficult to Treat (DTR)***: ceppo resistente a ceftazidime, piperacillina-tazobactam, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, levofloxacina, ciprofloxacina (definizione ESCMID, CMI 2022).
- EV: per via endovenosa; IM: per via intramuscolare.

Qualità delle evidenze e forza delle raccomandazioni per il trattamento delle IVU non complicate dai Pseudomonas Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

- Nelle IVU non complicate da Pseudomonas DTR, si consiglia come prima linea l'utilizzo di **aminoglicosidi in singola dose** a prescindere dalla funzionalità renale - *buona pratica clinica*.

APPENDICE

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI**

Terapia mirata delle infezioni
urinarie non complicate e
complicate causate da batteri
Gram negativi resistenti a multipli
antibiotici

MEDICINA TERRITORIALE
(INCLUDE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI)

APPENDICE

ABBREVIAZIONI

3GCRE	Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
CRE	Enterobacterales resistenti ai carbapenemi
CTS	Commissione Tecnica Scientifica
DTR	Difficile da Trattare - (Difficult-to-Treat)
ECDC	European Center for Disease Control
ESBL	Beta Lattamasi a Spettro Esteso – (Extended Spectrum Beta Lactamase)
EV	Somministrazione per via endovena
GN	Gram Negativi
IVU	Infezioni delle vie urinarie
MDR	Multi Drug Resistant
OS	Somministrazione per via orale
IM	Somministrazione per via intramuscolare
WHO	World Health Organization

Gruppo di lavoro AIFA-OPERA

Expert panel: Evelina Tacconelli¹ (coordinatore), Massimo Antonelli², Andrea Gori³, Paolo Antonio Grossi⁴, Carlo Manfredi⁵, Stefania Stefani⁶, Mario Tumbarello⁷, Pierluigi Viale⁸

Membri AIFA: Nicola Magrini, Maria Paola Trotta, Stefania Spinicelli, Pietro Erba

Segreteria Scientifica: Elena Carrara¹ (coordinatore), Lorenza Lambertenghi¹, Nina Auerbach¹, Chiara Cassol⁷, Ilaria Rancan⁷, Davide Mangioni³, Andrea Lombardi³, Riccardo Ungaro³, Stefania Postorino², Filippo Bongiovanni², Joel Vargas², Renato Pascale⁸, Matteo Rinaldi⁸, Giacomo Fornaro⁸

¹Università di Verona; ²Università Cattolica Sacro Cuore, IRCCS Policlinico Gemelli; ³Policlinico Milano; ⁴Università dell'Insubria; ⁵Commissione FNOMCeO-AIFA; ⁶Università di Catania; ⁷Università di Siena; ⁸Università di Bologna

APPENDICE

Bibliografia (selezionata per la discussione delle raccomandazioni)

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Anti- microbial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 1.1. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.

Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. Infectious Diseases Society of America 2022; Version 2.0. Available at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/>.

Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022 Apr;28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923128.

Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, Wilson APR. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Mar 1;73(suppl_3):iii2-iii78. doi: 10.1093/jac/dky027. PMID: 29514274.

Pouch SM, Patel G; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13594. doi: 10.1111/ctr.13594. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31102483.

Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jan;55(1):105833. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.10.014. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31730892.

Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, Liu S, Nuamah E, Sun T, Miao L, Wang J, Xu Z, Wu Y, Zhang X. Evaluation of the Therapeutic Outcomes of Antibiotic Regimen Against Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 4;12:597907. doi: 10.3389/fphar.2021.597907. PMID: 34803661; PMCID: PMC8599800.

Savoldi A, Carrara E, Piddock LJV, Franceschi F, Ellis S, Chiamenti M, Bragantini D, Righi E, Tacconelli E. The role of combination therapy in the treatment of severe infections caused by carbapenem resistant gram-negatives: a systematic review of clinical studies. *BMC Infect Dis.* 2021 Jun 9;21(1):545. doi: 10.1186/s12879-021-06253-x. PMID: 34107899; PMCID: PMC8188907.

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

(la metodologia è applicata
anche per il documento destinato
ai pazienti ospedalizzati)

**RACCOMANDAZIONI AIFA
PER USO OTTIMALE ANTIBIOTICI**

Terapia mirata delle infezioni
urinarie non complicate e
complicate causate da batteri
Gram negativi resistenti a multipli
antibiotici

MEDICINA TERRITORIALE
(INCLUDE RESIDENZE SANITARIE ASSISTENZIALI)

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS



DEFINIZIONE DELLE PICO

PAZIENTI	INTERVENTO	CONFRONTO	OUTCOMES	SOTTOGRUPPI
Pazienti con un'infezione microbiologicamente documentata causata da: - Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione; - Enterobacterales resistenti ai carbapenemici; - Pseudomonas aeruginosa Difficile Da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR); - Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemici.	Terapia antibiotica: -Orale ed endovenosa; -Monoterapia; -Terapia di combinazione.	Pazienti che ricevono almeno due diversi antibiotici o schemi terapeutici.	- Mortalità cruda e/o attribuibile a 30 giorni (o come definita dagli studi disponibili); - Guarigione clinica; - Guarigione microbiologica; - Durata della degenza (ospedaliera e/o in terapia intensiva); - Selezione di batteri resistenti alla terapia nelle colture post- trattamento.	- Sede dell'infezione; - Severità clinica dell'infezione; - Comorbidità.

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Secondo metodologia GRADE-ADOLOPMENT è stata effettuata la ricerca sistematica e l'estrazione dati dalle seguenti fonti:

- Raccomandazioni emanate dalle principali società scientifiche o istituzioni nazionali ed internazionali da gennaio 2017 a dicembre 2021 (PubMed e siti delle Società scientifiche nazionali ed internazionali rilevanti - lista delle fonti consultate in Tabella 1).
- Revisioni sistematiche pubblicate da gennaio 2017 a dicembre 2021.
- Ricerca sistematica di clinical trials (studi randomizzati controllati o studi registrativi) pubblicati da gennaio 2020 a dicembre 2021 (PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, documenti di approvazione di nuovi antibiotici AIFA e FDA).

Non sono stati inclusi nel processo le linee guida/le revisioni sistematiche/gli studi con oggetto la terapia empirica, la gestione dei colonizzati da GN-MDR, le pubblicazioni in lingua diversa dall'inglese o dall'italiano e i documenti pubblicati prima del 2017.

DATA SEARCH

Tabella 1

LINEE GUIDA ESISTENTI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI (2017-2021)
BSAC, IDSA, American Society of Transplantation, ESCMID (anche in press)
REVISIONI SISTEMATICHE (Pubmed filtro per SR, 2017-2021)
(((((((enterobacteriaceae) OR (escherichia coli OR e coli)) OR klebsiella) AND (carbapenem resistan* OR multi drug resistan* OR third generation cephalosporin resistant OR esbl OR extended spectrum beta lactamase OR amp c)) AND (treatment OR therapy OR antibiotic OR antibacterial))) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years
(("carbapenems"[MeSH Terms] OR "carbapenems"[All Fields] OR "carbapenem"[All Fields]) AND resistance [All Fields]) AND ("acinetobacter baumannii"[MeSH Terms] OR ("acinetobacter"[All Fields] AND "baumannii"[All Fields]) OR "acinetobacter baumannii"[All Fields]) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years
(pseudomonas) AND (carbapenem resistan* OR multi drug resistan* OR pan resistan*) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years
CLINICAL TRIALS (Pubmed filtro per CT, 2021)
(((((((enterobacteriaceae) OR (escherichia coli OR e coli)) OR klebsiella) AND (carbapenem resistan* OR multi drug resistan* OR third generation cephalosporin resistant OR esbl OR extended spectrum beta lactamase OR amp c)) AND (treatment OR therapy OR antibiotic OR antibacterial))) Filtri: Clinical Trial, in the last 1 year
(("carbapenems"[MeSH Terms] OR "carbapenems"[All Fields] OR "carbapenem"[All Fields]) AND resistance [All Fields]) AND ("acinetobacter baumannii"[MeSH Terms] OR ("acinetobacter"[All Fields] AND "baumannii"[All Fields]) OR "acinetobacter baumannii"[All Fields]) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years
(pseudomonas) AND (carbapenem resistan* OR multi drug resistan* OR pan resistan*) Filtri: Systematic Review, in the last 5 years

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

SCREENING, ESTRAZIONE DATI E QUALITY ASSESSMENT

Il processo di screening delle pubblicazioni ed estrazione dei dati è stato effettuato da due revisori in modo indipendente. Un terzo revisore è stato consultato in caso di eventuali discrepanze. Le informazioni rilevanti per ciascuna tipologia di pubblicazione sono state estratte in un database dedicato.

La qualità delle linee guida incluse è stata valutata da due revisori in modo indipendente tramite l'AGREE II score (<https://www.agreetrust.org>). La qualità delle revisioni sistematiche è stata valutata tramite l'AMSTAR score (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

SINTESI DEI DATI, EVIDENCE ADOPTION OR ADAPTATION

I risultati dell'estrazione dei dati sono stati sintetizzati per ciascuna PICO in modo narrativo e valutati dal panel di esperti tramite una survey on-line, seguita da una riunione dedicata per la discussione (on-line) per ciascuna PICO. Se le raccomandazioni esistenti sono state giudicate dal panel sufficientemente affidabili ed aggiornate, il panel di esperti si è espresso sulla possibilità di adottare le raccomandazioni senza modificarle. Questo processo ha tenuto conto anche della trasferibilità e generalizzabilità delle raccomandazioni al contesto italiano.

In caso di mancanza di raccomandazioni di buona qualità, non sufficientemente aggiornate, o con ridotta applicabilità al contesto nazionale, il panel ha valutato la sintesi dell'evidenza e ha adattato o rifiutato l'adozione della raccomandazione all'interno del documento finale. Le raccomandazioni nella sua formulazione finale sono state approvate da tutto il panel.

RISULTATI E QUALITY ASSESSMENT

Le raccomandazioni finali per ciascuna PICO sono state formulate tramite il framework GRADE durante una serie di 3 riunioni on-line (febbraio 2022). Le raccomandazioni finali sono state approvate in forma scritta da ciascuno dei membri del gruppo.

Ricerca sistematica. La revisione sistematica ha identificato per la valutazione dell'intero testo, 5 documenti di linea guida, 9 revisioni sistematiche, 7 studi clinici e 59 raccomandazioni per le 3GCRE; 3 documenti di linea guida, 7 revisioni sistematiche, 1 studio clinico e 42 raccomandazioni per le CRE; 4 linee guida, 4 revisioni sistematiche e 14 raccomandazioni per DTR-Pseudomonas e 7 linee guida, 6 revisioni sistematiche, 6 studi clinici e 34 raccomandazioni per CRAB (vedi flow chart per il dettaglio). Dopo la revisione sono stati inclusi in totale 11 linee guida internazionali, 6 revisioni sistematiche ed uno studio clinico.

Qualità delle evidenze. La qualità delle pubblicazioni incluse è stata valutata tramite la scala AMSTAR per le revisioni sistematiche, il metodo AGREE-II per le raccomandazioni e il RoB per i trials randomizzati.

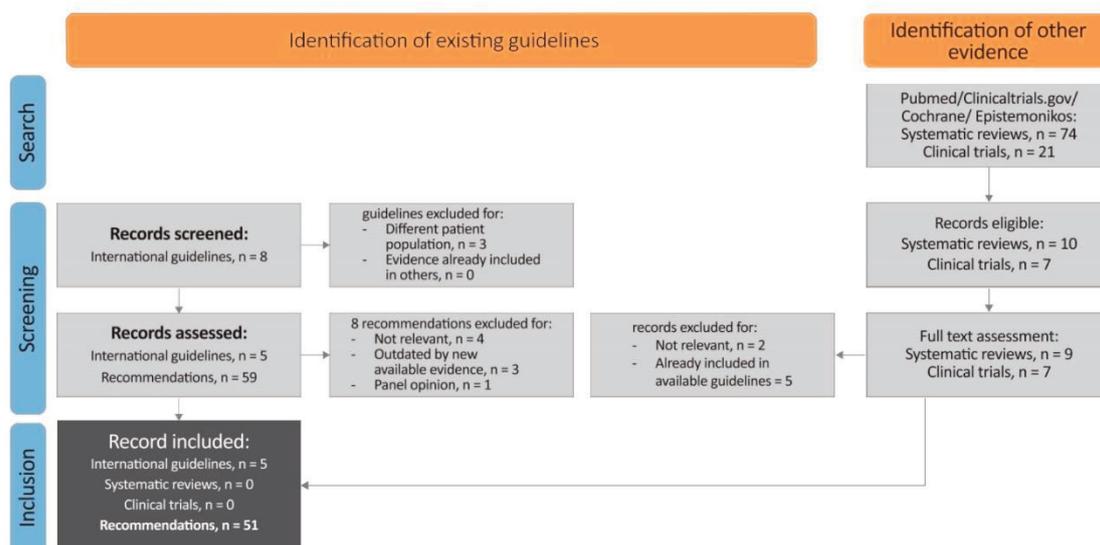
Il punteggio medio dell'AGREE score è stato pari a 71,6% (deviazione standard, SD 14%) per 3GCRE (2 dei 5 documenti di linea guida inclusi basati su una ricerca sistematica); 75% (SD 7%) per CRE (2 documenti inclusi basati su una revisione sistematica della letteratura; 6 raccomandazioni includevano un *grading* dell'evidenza); 62% (SD 11%) per DTR-Pseudomonas (2 documenti di linea guida inclusi basati su una ricerca sistematica); 79% (SD 15%) per CRAB (6 documenti basati su un processo di revisione sistematica con un livello di evidenza a sostegno delle raccomandazioni incluse tendenzialmente basso o molto basso).

La bibliografia selezionata per la discussione delle raccomandazioni è riportata a pag. 18.

DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

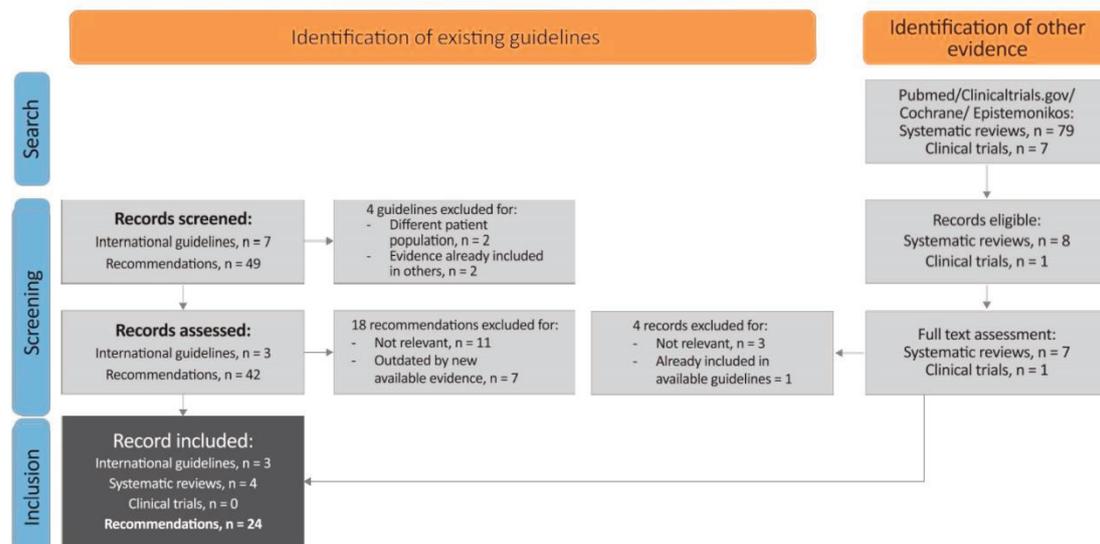
Enterobacterales resistenti alle cefalosporine di terza generazione (3GCRE)

Flow chart per la ricerca e la valutazione degli studi (aggiornamento 31 dicembre 2021)



Enterobacterales resistenti ai carbapenemi (CRE)

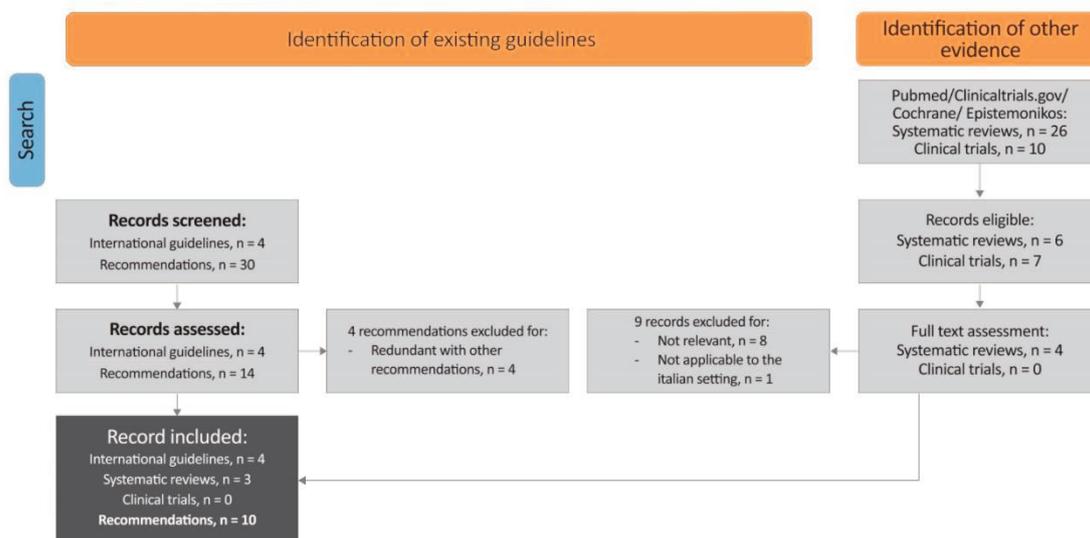
Flow chart per la ricerca e la valutazione degli studi (aggiornamento 31 dicembre 2021)



DETTAGLIO METODOLOGIA E FLOW CHARTS

Pseudomonas aeruginosa Difficile da Trattare (Difficult-to-Treat - DTR)

Flow chart per la ricerca e la valutazione degli studi (aggiornamento 31 dicembre 2021)



Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi (CRA)

Flow chart per la ricerca e la valutazione degli studi (aggiornamento 31 dicembre 2021)

