



Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2023-2024

Vol. 68, n° 2, Aprile - Giugno 2024

Corso ECM "La gestione del paziente con ulcera cutanea.
Integrazione Ospedale-Territorio-Domicilio"

30 gennaio 2024

La gestione del paziente con ulcera cutanea. L'antibiotico: dove come e quando

I. Versace

Lo sviluppo di una ferita infetta dipende dalla patogenicità e dalla virulenza del microrganismo e dall'immunocompetenza dell'ospite. L'interazione ospite/patogeno non si traduce sempre in una forma patologica.

La valutazione microbiologica da sola non rappresenta un metodo affidabile per la diagnosi di lesione infetta, ma è necessaria anche una valutazione completa, olistica del paziente.

I fattori dell'ospite che favoriscono lo sviluppo di infezioni sono le età estreme, il diabete mellito, gli squilibri dietetici, l'abuso alcolico e le droghe, il fumo, l'ipossiemia, la terapia steroidea cronica o immunosoppressiva.

I fattori legati al germe sono invece la virulenza e la patogenicità come, ad esempio, la presenza di capsule (es. *P. aeruginosa* e *K. Pneumoniae*), l'utilizzo di pili per adesione a cellule bersaglio (*P. aeruginosa* e *e. coli*), i polisaccaridi della parete cellulare per l'adesione alle componenti extracellulari della matrice in cellule bersaglio (Stafilococchi e Streptococchi), la produzione di tossine, di biofilm.

Dall'interazione ospite/germe derivano 4 condizioni differenti:

- contaminazione in cui la ferita acquisisce dei microrganismi ma, in assenza di condizioni idonee, non si sviluppano effetti, la loro presenza è solo temporanea e la guarigione non è ritardata;
- colonizzazione in cui le specie microbiche crescono e si riproducono con successo ma non provocano danni nell'ospite;
- colonizzazione critica, stadio intermedio in cui si raggiungono livelli batterici tali che in associazione con la produzione di tossine (endotossine), citochine e proteasi, sono in grado di interferire con la guarigione dell'ulcera;
- infezione in cui la crescita e la penetrazione nei tessuti dell'ospite provoca lesioni cellulari e reazioni immunologiche. La guarigione della ferita è interrotta.

La diagnosi di ulcera infetta deve rispondere a specifici criteri clinici (essudazione purulenta, allargamento dell'ulcera, arresto della riparazione, fragilità e facile sanguinamento del fondo, aumento dell'induito, calor, dolor, cattivo odore, segni o sintomi sistemici come febbre).

Una volta stabilito che, a livello clinico, ci sia un'infezione si procede con la diagnosi microbiologica

(l'infezione esiste quando la carica microbica è >10⁵ UFC/gr tessuto), la diagnosi strumentale (ecografia, TC e/o RM per evidenziare raccolte o segni di osteomielite e con esami ematochimici).

L'esecuzione di esame colturale (sia esso biopsia che tampone) è sconsigliato in assenza di segni clinici di infezione. Il gold standard nella diagnosi microbiologica è la biopsia o in alternativa l'aspirazione delle secrezioni dal fondo della lesione o in una tasca profonda

Si raccomanda di non utilizzare di routine tampone colturale. Il prelievo deve essere eseguito in profondità, attraverso biopsia o *curettage* o comunque dopo che la ferita sia adeguatamente pulita. Si raccomanda di preparare adeguatamente il letto della ferita eliminando essudato, tessuto necrotico e pus lavando con soluzione fisiologica, selezionando la zona più adeguata.

Gli agenti eziologici più frequenti sono i cocci gram positivi (MRSSA e MRSA, VRSA, gli *Streptococcus* spp, gli Enterococchi (anche VRE), le Enterobacteriaceae (*P. aeruginosae*, *E. coli*, *K. Pneumoniae*) ed i germi multi drug resistant (MDR).

L'antibiotico-resistenza rappresenta un grave problema a livello mondiale con un importante impatto sia a livello epidemiologico che a livello economico. Al momento vengono riportati 50.000 decessi/anno in Europa ed USA e si stimano per il 2050 10 milioni di morti all'anno nel mondo per infezioni sostenute da germi multiresistenti (MDR).

A livello economico è prevista una perdita economica cumulativa compresa tra 20 e 35 miliardi di dollari dovuta a vari fattori quali prolungamento della degenza, numero di procedure diagnostiche richieste ed uso di antibiotici costosi.

Nello sviluppo delle resistenze giocano un ruolo fondamentale gli antibiotici, sia a livello umano che veterinario, esercitando una pressione selettiva su quei cloni di batteri che presentano mutazioni che li rendono insensibili a tali molecole. Le mutazioni possono poi essere trasmesse sia a batteri della stessa specie sia a specie diverse attraverso la via cromosomica o lo scambio di plasmidi grazie a pili di coniugazione.

Tra i batteri che hanno sviluppato resistenza agli antibiotici, quelli che rappresentano maggior problema in quanto possono causare gravi infezioni sono lo *Stafilococco aureo* (sia resistente alla oxacillina MRSA che ai glicopeptidi VRSA), gli Enterococchi resistenti ai glicopeptidi (VRE), lo *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Acinetobacter baumannii*, Enterobacteriaceae produttrici di ESBL e carbapenemasi.

Da più di 25 anni a livello mondiale l'Organizzazione Mondiale della Sanità ed a livello europeo gli ECDC hanno promosso iniziative al fine di contrastare la diffusione dell'antibiotico resistenza, tuttavia in Italia solo di recente si iniziano ad applicare correttivi e promuovere progetti con tale fine.

È chiaro che, a tal fine, riveste un ruolo centrale l'*antimicrobial stewardship* intesa come la scelta migliore, il dosaggio e la durata del trattamento ottimali minimizzando tossicità per il paziente e riducendo i costi.

Si raccomanda, quindi, di non utilizzare terapia antibiotica empirica a meno che non ci sia interessamento sistemico; quando a livello clinico si sospetta un'infezione deve essere eseguito il prelievo profondo dopo adeguata toilette.

Se non è presente un coinvolgimento sistemico o non vengono isolati batteri multiresistenti si preferisce istituire terapia a domicilio rispettando la farmacocinetica e la farmacodinamica dei farmaci e la loro penetrazione nei tessuti.

È consigliabile, quindi, riservare ospedalizzazione e terapia antibiotica parenterale solo in casi selezionati.

Aufenacker TJ, Koelemay MJ, Gouma DJ, Simons MP. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. *Br J Surg* 2006; 93: 5-10.

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394- e434.

Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1247-54.

Bricard H, Deshayes JP, Sillard B, et al. Antibiotic prophylaxis in surgery of the esophagus. [French] *Ann Fr Anaesth Reanim* 1994; 13: 161-68.

Carignan A, Allard C, Pépin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L. Risk of *Clostridium difficile* Infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1838-43.

Cars O, Odenholt-Tornqvist I. The post-antibiotic sub-MIC effect in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 159-66.

Catarci M, Mancini S, Gentileschi P, Camplone C, Sileri P, Grassi GB. Antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. Lack of need or lack of evidence? *Surgical Endoscopy* 2004; 18: 638-41.

Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Br J Med* 1995; 310: 452-4.

Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005; 91: 715-8.

Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. The Second National Prevalence Survey of infection in hospitals - overview of the results. *J Hosp Infect* 1996; 32: 175-90.

Evans C, Pollock AV. The reduction of surgical wound infections by prophylactic parenteral cephaloridine. A controlled clinical trial. *Br J Surg* 1973; 60: 434-7.

Goldfaden A, Birkmeyer JD. Evidence-based practice in laparoscopic surgery: perioperative care. *Surgical Innov* 2005; 12: 51-61.

Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a crossnational database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.

Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1035-42.

Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 124-30.

Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916-21.

Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267-76.

Kato D, Maezawa K, Yonezawa I, et al. Randomized prospective study on prophylactic antibiotics in clean orthopedic surgery in one ward for 1 year. *J Orthop Sci* 2006; 11: 20-7.

Kolben M, Mandoki E, Ulm K, Freitag K. Randomized trial of cefotiam prophylaxis in the prevention of postoperative infectious morbidity after elective cesarean section. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 40-2.

Lewis RT, Allan CM, Goodall RG, Lloyd-Smith WC, Marien B, Wiegand FM. Discriminate use of antibiotic prophylaxis in gastroduodenal surgery. *Am J Surg* 1979; 138: 640-3.

Lorian V. Some effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on bacteria. *Bull NY Acad Med* 1975; 51: 1046-55.

Mangram AJ, Horam TC, Pearson ML et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 250-78. Traduzione italiana: P Colombini e PL Viale (a cura di). Linee guida per la prevenzione delle

infezioni del sito chirurgico dei Centers for Disease Control and Prevention, 1999. *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere* 1999; 6: 157-95.

Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49.

Moss F, McNicol MW, McSwiggan DA, Miller DL. Survey of antibiotic prescribing in a district general hospital. I. Pattern of use. *Lancet* 1981; 2: 349-52.

Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008; 189: 301-2.

Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 615-6.

Namias N, Harvill S, Ball S, McKenney MG, Salomone JP, Civetta JM. Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 225-30.

Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2008; 118: 887-96.

Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S19-31.

Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated Diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254-60.

Petrosillo N, Drapeau CM, Nicastrì E, Martini L, Ippolito G, Moro ML and ANIPIO. Surgical site infections in Italian Hospitals: a prospective multicenter study. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 34.

Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastrò G, Nicolini R, de Lalla F. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonisation and disease following single dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 208-10.

Prospero E, Cavicchi A, Bacelli S, Barbadoro P, Tantucci L, D'Errico MM. Surveillance for Surgical Site Infection After Hospital Discharge: A Surgical Procedure-Specific. *Perspective Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1313-7.

Sanchez-Manuel FJ, Seco-Gil JL. Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003769. Update in *Cochrane Database of Syst Rev* 2004; 4: CD003769.

Tornqvist IO, Holm SE, Cars O. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. *Scand J Infect Dis* 1990; 74: 94-101.

Valentini L, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino F, Uberti-Foppa C, Broggi G. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients. *Neurosurgery* 2008; 62: 88-96.

Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1996; 34: 23-30.

Wilcox MH, Smyth ET. Incidence and impact of *Clostridium difficile* infection in the UK, 1993-1996. *J Hosp Infect* 1998; 39: 181-7.

Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54.

Zadik PM, Moore AP. Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1998; 39: 189-93.

Dott.ssa Ilaria Versace, Infettivologo Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: iversace@alice.it