

POI FARMACO
NOTIFICAZIONE

PROT. AOO_081/ 3242 /del _____ - 3 LUG. 2017

Responsabile procedimento _____

REGIONE PUGLIA

Deliberazione della Giunta Regionale

N. **869** del 07/06/2017 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: SIS/DEL/2017/00020

OGGETTO: Misure urgenti per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci di cui alla categoria ATC J01 - Antimicrobici per uso sistemico - "Linee guida per la profilassi antibiotica in chirurgia".

L'anno 2017 addì 07 del mese di Giugno, in Bari, nella Sala delle adunanze, si è riunita la Giunta Regionale, previo regolare invito nelle persone dei Signori:

Sono presenti:		Sono assenti:	
Presidente	Michele Emiliano	V. Presidente	Antonio Nunziante
Assessore	Loredana Capone	Assessore	Leonardo di Gioia
Assessore	Anna Maria Curcuruto	Assessore	Sebastiano Leo
Assessore	Giovanni Giannini		
Assessore	Salvatore Negro		
Assessore	Raffaele Piemontese		
Assessore	Domenico Santorsola		

Assiste alla seduta il Segretario Generale: Dott.a Carmela Moretti

PRELONDE
03/07/2017



Il Presidente, sulla base dell'istruttoria espletata dalla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche – Servizio Politiche del Farmaco, così come confermata dal Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti, riferisce quanto segue.

Premesso che:

- a seguito delle azioni di riqualificazione del Servizio Sanitario Regionale intraprese prima con il Piano di Rientro 2010-2012 prima e successivamente con il cosiddetto "Piano Operativo 2013/2015", la Regione ha provveduto a definire una proposta di Piano Operativo per il triennio 2016/2018, nella quale sono previste specifiche azioni per il contenimento della spesa farmaceutica regionale e per ricondurre la stessa nei tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
- gli ultimi dati relativi al monitoraggio sulla spesa farmaceutica territoriale, pubblicati dall'AIFA ed inerenti il periodo Gen.-Ott. 2016, evidenziano un elevato scostamento rispetto al tetto di spesa stabilito (11,35%), pari al 2,02% del fondo sanitario regionale, sulla base del quale la Puglia è collocata al secondo posto tra le Regioni meno virtuose per mancato rispetto di tale vincolo;
- il Servizio Politiche del Farmaco regionale, incardinato nella Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche, ha avviato un percorso di analisi e monitoraggio dei dati di spesa e consumo dei medicinali, in modo da individuare le categorie terapeutiche a maggiore impatto sulla spesa farmaceutica regionale, tra cui risultano ricompresi anche i sono di certo ricompresi i farmaci di cui alla categoria ATC J01 – Antimicrobici per uso sistemico;
- Con D.G.R. n. 984/2016 e n. 1706/2016 è stata rispettivamente istituita e nominata la Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF), a cui la Giunta Regionale ha delegato una serie di compiti quali l' "*...elaborazione di linee guida a valenza regionale, per la fissazione di criteri di appropriatezza clinica nella definizione di interventi curativi per patologie particolari ...*".
- Con D.G.R. n. 177/2017 "Misure urgenti per la razionalizzazione della spesa farmaceutica territoriale - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci Antibiotici", la Giunta Regionale ha adottato una serie di interventi volti alla razionalizzazione della spesa farmaceutica regionale relativa a tale classe di medicinali, dando mandato alla Commissione Regionali Farmaci (CTRF) di predisporre, sulla base delle linee guida nazionali, apposito documento di indirizzo volto a ridurre il fenomeno delle prescrizioni inappropriate di profilassi antibiotiche in ambito chirurgico, ivi compreso quello odontoiatrico.

Valutato che:

- Sulla base di quanto sopra, la Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) ha provveduto ad elaborare il documento di indirizzo di cui all'Allegato A, "Linee Guida per la Profilassi Antibiotica in Chirurgia – Versione 1.0", finalizzato ad incrementare l'appropriatezza delle prescrizioni relative a tali medicinali e di conseguenza a razionalizzare la spesa farmaceutica regionale.



Rilevato altresì che:

- la legge di stabilità per l'anno 2017 prevede modifiche al sistema di *governance* della spesa farmaceutica; in particolare l'incidenza totale sulla spesa farmaceutica sul fondo sanitario resta ferma al 14,85%, ma cambiano le percentuali sui tetti: il tetto della farmaceutica territoriale, ora "tetto della farmaceutica convenzionata" viene determinato al 7,96% mentre il tetto della farmaceutica ospedaliera, ora "tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti", nel quale rientra anche la distribuzione diretta e la distribuzione per conto, è fissato al 6,89%;
- è fatto obbligo alle Regioni di assicurare i tetti di spesa sulla assistenza farmaceutica;

Ritenuto pertanto:

- di fondamentale importanza adottare misure urgenti volte ad incrementare il corretto uso dei farmaci di cui all'ATC J01 – Antimicrobici per uso sistemico - al fine di ridurre il fenomeno delle prescrizioni inappropriate di tali medicinali con particolare riferimento all'impiego degli stessi in ambito chirurgico, ivi compreso quello odontoiatrico.

Alla luce di tutto quanto su esposto, si propone alla valutazione della Giunta regionale:

1. di **approvare** il documento di cui all'Allegato "A" predisposto dalla CTRF, "Linee Guida per la Profilassi Antibiotica in Chirurgia – Versione 1.0'", quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.
2. di **adottare** un adeguato sistema di monitoraggio che, relativamente ai farmaci Antibiotici prescritti in ambito chirurgico, ivi compreso quello odontoiatrico, preveda:
 - la possibilità di tracciare, ai fini delle verifiche sull'appropriatezza, le prescrizioni relative a farmaci antibiotici utilizzati in tali ambiti specifici, mediante la possibilità dell'inserimento nelle prescrizioni farmaceutiche dematerializzate di apposite codifiche alfanumeriche identificative nel campo disposizioni regionali;
 - la restituzione dei dati ai medici prescrittori con i confronti con le medie di distretto sociosanitario, ASL, Regione al fine di promuovere, in linea con le direttive dell'AIFA, il confronto tra colleghi ed attività di self audit;
3. di **disporre** che le Aziende Sanitarie Locali, per il tramite degli uffici aziendali e distrettuali all'uopo dedicati, ivi compresi i servizi farmaceutici, effettuino bimestralmente una verifica sulla corretta applicazione della presente deliberazione, esaminando l'andamento prescrittivo, valutandone il grado di appropriatezza, e segnalando eventuali comportamenti anomali al fine di valutare l'avvio dei procedimenti disciplinari ed amministrativi previsti dalle normative vigenti in materia;
4. di **dare atto** che, tale azione, volta ad implementare l'appropriatezza prescrittiva ed incentivare i medici prescrittori ad effettuare scelte terapeutiche appropriate, concorre sia al raggiungimento dell'obiettivo gestionale specifico di riduzione della spesa relativa



ai farmaci Antibiotici, già assegnato ai Direttori generali con D.G.R 2198/2016, che al raggiungimento della riduzione della spesa farmaceutica globale regionale che rappresenta obiettivo di mandato per i Direttori Generali.

“COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.Lgs. n. 118/2011 e DELLA L.R. 28/01 E S.M.E.I.”

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia in entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. k) della Legge regionale n.7/1997.

Il Presidente sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento;
- a voti unanimi espressi nei termini di legge:

DELIBERA

1. di **approvare** quanto espresso in narrativa, che qui si intende integralmente riportato;
2. di **approvare** il documento, predisposto dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, recante “Linee Guida per la Profilassi Antibiotica in Chirurgia – Versione 1.0””, allegato “A”, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
3. di **adottare** un adeguato sistema di monitoraggio che, relativamente ai farmaci Antibiotici prescritti in ambito chirurgico, ivi compreso quello odontoiatrico, preveda:
 - la possibilità di tracciare, ai fini delle verifiche sull'appropriatezza, le prescrizioni relative a farmaci antibiotici utilizzati in tali ambiti specifici, mediante la possibilità dell'inserimento nelle prescrizioni farmaceutiche dematerializzate di apposite codifiche alfanumeriche identificative nel campo disposizioni regionali;
 - la restituzione dei dati ai medici prescrittori con i confronti con le medie di distretto sociosanitario, ASL, Regione al fine di promuovere, in linea con le direttive dell'AIFA, il confronto tra colleghi ed attività di self audit;
4. di **disporre** che le Aziende Sanitarie Locali, per il tramite degli uffici aziendali e distrettuali all'uopo dedicati, ivi compresi i servizi farmaceutici, effettuino bimestralmente una verifica sulla corretta applicazione della presente deliberazione, esaminando l'andamento prescrittivo, valutandone il grado di appropriatezza, e segnalando eventuali comportamenti anomali al fine di valutare l'avvio dei procedimenti disciplinari ed amministrativi previsti dalle normative vigenti in materia;



5. di **dare atto** che, tale azione, volta ad implementare l'appropriatezza prescrittiva ed incentivare i medici prescrittori ad effettuare scelte terapeutiche appropriate, concorre sia al raggiungimento dell'obiettivo gestionale specifico di riduzione della spesa relativa ai farmaci Antibiotici già assegnato ai Direttori generali con D.G.R 2198/2016, che al raggiungimento della riduzione della spesa farmaceutica globale regionale che rappresenta obiettivo di mandato per i Direttori Generali.
6. di **autorizzare** la competente Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche a fornire eventuali ulteriori indicazioni operative per l'attuazione delle suddette disposizioni mediante proprie note circolari e ad aggiornare eventualmente con propri atti le suddette linee guida sulla base di ulteriori indicazioni della Commissione Regionale Farmaci di cui alla DGR n. 984/2016;
7. di **disporre** la pubblicazione sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia.

Il Segretario Generale
Il Segretario della Giunta
 della Giunta Regionale
Carmela Moretti

Il Presidente
dotto MICHELE EMILIANO

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato, è stato espletato nel rispetto della normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, è conforme alle risultanze istruttorie.

Il Dirigente del Servizio Politiche del Farmaco
 (Paolo Stella) *Paolo Stella*

Il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche
 (Vito Bavaro) *Vito Bavaro*

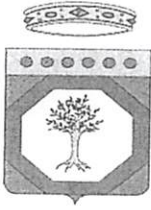
Il Direttore del Dipartimento Promozione della Salute del Benessere Sociale e dello Sport per tutti (Giancarlo Ruscitti) *Giancarlo Ruscitti*

Il Presidente della Giunta regionale
 (Michele Emiliano) *Michele Emiliano*

Il Presente provvedimento è esecutivo

Il Segretario della Giunta
 Dott.ssa CARMELA MORETTI
Carmela Moretti





**REGIONE
PUGLIA**

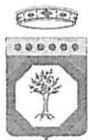
**DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL
BENESSERE SOCIALE E DELLO SPORT PER TUTTI**

SEZIONE RISORSE STRUMENTALI E TECNOLOGICHE

La presente deliberazione si compone di un allegato di n. 33 pagine compresa la presente.

Il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche
(Vito Bavaro)

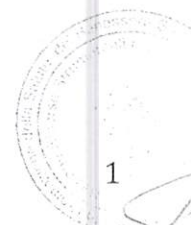




REGIONE
PUGLIA

ALLEGATO A

LINEE GUIDA PER LA PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CHIRURGIA VERSIONE 1.0





INTRODUZIONE

Le infezioni del sito chirurgico rappresentano le potenziali complicazioni associate a qualsiasi tipo di intervento e, nonostante siano fra le infezioni associate all'assistenza (IAA) quelle più prevedibili, esse presentano un burden significativo in termini di morbilità e mortalità dei pazienti e di aggravio dei costi per i Servizi Sanitari, così come indicato dalle "Linee Guida WHO per la prevenzione del sito chirurgico 2016". Le infezioni del sito chirurgico sono oggetto di particolare attenzione da parte dei chirurghi e degli operatori addetti al controllo delle infezioni, delle autorità sanitarie, media e cittadini perché vengono percepite come eventi che possono avere ricadute negative sulla qualità della vita. Le infezioni del sito chirurgico rappresentano le più frequenti fra tutte le infezioni associate all'assistenza (IAA) con una percentuale del 20% sul totale di tutte le infezioni e con quella del 38% di quelle che si verificano a carico dei pazienti chirurgici. Possono interessare per i 2/3 le porzioni superficiali e profonde dell'incisione e per 1/3 l'organo e lo spazio manipolato o traumatizzato. Le infezioni del sito chirurgico possono costituire un serio pericolo per la vita e possono essere associate a rilevante comorbilità; possono comportare prolungamento della degenza da 3,3 a 32,5% giorni e i pazienti che ne sono affetti hanno una probabilità doppia di morire o essere trattati in terapia intensiva. Hanno, inoltre, 5 volte più probabilità di subire un nuovo ricovero.

I costi a carico dei Servizi Sanitari per IAA, soprattutto per infezioni del sito chirurgico, sono in costante aumento: negli USA si verificano ogni anno 500.000 infezioni del sito chirurgico con un aggravio di 3,7 milioni di giornate di degenza per un totale di costi ospedalieri di 1,6 milioni di dollari. I principali costi addizionali sono correlati al re-intervento, all'assistenza straordinaria, ai farmaci ed ai contenziosi. Le infezioni hanno un impatto pari





allo 0.8% del PIL che corrisponde a circa 1 miliardo di euro (fonte ISS e CDC).

Nell'ambito delle attività del CDC di Atlanta, è attivo dal 1970 il Sistema di Sorveglianza Nazionale Statunitense delle Infezioni Nosocomiali (NNIS) che nasce con lo scopo di controllare l'andamento delle infezioni ospedaliere nei reparti di terapia intensiva di alcuni ospedali americani. In base ai dati ottenuti nell'ambito di questo sistema di sorveglianza si è stimato che le infezioni del sito chirurgico rappresentavano la terza infezione ospedaliera per frequenza, determinando il 14-16% di tutte le infezioni nosocomiali, e che il 77% dei decessi occorsi in pazienti con infezioni del sito chirurgico era da correlarsi alle stesse infezioni.

Nell'ambito delle IAA, le infezioni del sito chirurgico hanno un impatto così rilevante da richiedere, secondo l'OMS, l'elaborazione di appropriate misure preventive finalizzate a ridurre il numero e la frequenza delle stesse: a tal fine, l'asepsi e l'antisepsi, assieme all'abilità tecnica dell'operatore, rappresentano i cardini fondamentali della prevenzione delle complicanze infettive post-operatorie.

In tema di prevenzione delle complicanze infettive post-operatorie, un ruolo fondamentale è rivestito dalla terapia antibiotica: molti settori chirurgici (ad es. la chirurgia cardiovascolare e protesica) non avrebbero avuto lo sviluppo che nella realtà hanno avuto, se non fosse stato possibile usufruire della terapia antibiotica. Ma se è comprovata l'efficacia di questi farmaci nella maggior parte delle pratiche medico-chirurgiche, è ugualmente importante il loro corretto utilizzo. Infatti, molteplici studi hanno dimostrato che un'indiscriminata chemio-antibiotico profilassi delle infezioni post-operatorie si dimostra inutile e in alcuni casi dannosa. I primi due importanti studi sull'impiego razionale degli antibiotici nella profilassi chirurgica furono quelli di Burke nel 1961; in tali studi si dimostrò, sperimentalmente, che la somministrazione profilattica di antibiotici può risultare efficace solo se i farmaci vengono somministrati prima che si





verifichi la contaminazione batterica del campo operatorio. Alla luce di questi risultati, nascono le definizioni sotto indicate.

PROFILASSI ANTIBIOTICA: somministrazione di antibiotici secondo modalità ben definite, in assenza di infezione in atto, allo scopo di prevenirne l'insorgenza e la successiva diffusione.

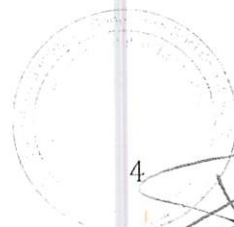
PROFILASSI ANTIBIOTICA IN CHIRURGIA (CDC): ricorso alla somministrazione di un agente antibiotico per un tempo molto breve, collocato temporaneamente appena prima dell'inizio dell'intervento.

L'uso dell'antibiotico in questo caso non ha finalità terapeutiche ma solo preventive. In ambito ospedaliero, una larga percentuale (circa il 30%) degli antibiotici è utilizzata, spesso impropriamente, a scopo profilattico. Il loro uso comporta, comunque, un rischio legato alla tossicità ed all'insorgenza di resistenze batteriche e di sovra infezioni micotiche. Indagini di incidenza condotte negli ultimi 10 anni nelle strutture ospedaliere della Regione Puglia, all'interno dei programmi di prevenzione delle infezioni ospedaliere avviati dai CIO Aziendali, hanno confermato la tendenza ad applicare una inappropriata pratica di profilassi antibiotica in chirurgia, soprattutto in relazione alla modalità, alla durata e ai tempi di somministrazione ed al tipo di antibiotico utilizzato.

Una corretta profilassi, dunque, può ridurre l'incidenza di infezioni del sito chirurgico, cioè infezioni superficiali o profonde in sede di intervento e infezioni sistemiche (sepsi), ma, a tal fine, è importante che vengano considerati tre punti essenziali:

- tipo di antibiotico utilizzare;
- tempi e modalità di somministrazione;
- tipo di intervento chirurgico in cui è efficace.

Le "Linee guida" riguardanti l'uso degli antibiotici nella profilassi chirurgica vengono redatte allo scopo di razionalizzare e ottimizzarne l'uso, prevenire le infezioni, ridurre i rischi legati ad eventuali effetti collaterali o all'insorgenza di antibiotico-resistenze, e minimizzare i costi.





1. OBIETTIVI DELLE LINEE GUIDA

Uno degli scopi che ci si propone con la razionalizzazione della profilassi antibiotica è quello di ridurre l'uso improprio degli antibiotici minimizzandone le conseguenze. Il valore clinico della profilassi antibiotica peri-operatoria dopo chirurgia elettiva è direttamente correlato con la gravità delle conseguenze dell'infezione post-operatoria e, inoltre, può essere elevato in rapporto alla specifica condizione del paziente. L'uso degli antibiotici, d'altro canto, può essere correlato a dei rischi: un uso improprio della profilassi chirurgica può causare un aumento dell'antibiotico-resistenza. Tassi di resistenza a microrganismi, infatti, si registrano, in crescita in tutti gli ospedali. Un'altra conseguenza importante della diffusione sempre maggiore dell'utilizzo di antibiotici e di un uso improprio degli stessi, è rappresentata dall'aumento del numero dei casi di colite o diarrea associata a *Clostridium difficile*. La prevalenza di infezioni da *Clostridium* è correlata, in generale, all'uso di qualsiasi tipo di antibiotico ed, in particolare, all'utilizzo di Clindamicina, Cefalosporine di III generazione e di Fluorochinoloni.

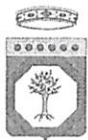
Il bilancio dei benefici e dei rischi della profilassi antibiotica per ogni singolo paziente dipenderà, dunque, dai seguenti fattori:

- rischio di infezione del sito chirurgico, che terrà conto dei rischi legati all'intervento e dei rischi legati al paziente
- potenziale gravità dell'eventuale infezione del sito chirurgico
- efficacia della profilassi per quel determinato intervento
- conseguenze della profilassi per quel determinato paziente (es. aumentato rischio di colite o diarrea associata a *Clostridium difficile*).

Le considerazioni fin qui riportate portano a sintetizzare gli obiettivi delle "Linee Guida sulla profilassi antibiotica in chirurgia" come segue:

1. razionalizzare l'uso degli antibiotici in profilassi chirurgica, sulla base delle evidenze scientifiche;





REGIONE
PUGLIA

- 2 ridurre l'incidenza delle infezioni della ferita chirurgica;
- 3 ridurre il rischio di insorgenza di antibiotico-resistenze batteriche;
- 4 minimizzare i costi dell'intervento migliorando il rapporto costo/beneficio nella profilassi antibiotica.

Le raccomandazioni che di seguito verranno riportate sono classificate, sulla base dei dati scientifici esistenti, il razionale teorico e l'applicabilità, nelle seguenti categorie:

- Ia:** *fortemente raccomandate per l'implementazione e supportate da studi sperimentali, clinici o epidemiologici ben condotti;*
- Ib:** *fortemente raccomandate per l'implementazione e supportate da alcuni studi sperimentali, clinici o epidemiologici e forte razionale teorico;*
- II:** *suggerite per l'implementazione e supportate da alcuni studi clinici o epidemiologici suggestivi o razionale teorico;*
- III:** *nessuna raccomandazione; quesito irrisolto. Pratiche sulla cui efficacia non esiste sufficiente evidenza o consenso.*



6



2. CLASSIFICAZIONE DEGLI INTERVENTI CHIRURGICI

Il rischio di infezione della ferita è correlato al tipo di intervento. In particolare, i fattori che influenzano l'incidenza di infezione del sito chirurgico sono numerosi e quelli che correlano in modo indipendente sono rappresentati da:

- ✓ Classe di intervento
- ✓ Impianto di materiale protesico
- ✓ Durata della degenza prima dell'intervento
- ✓ Malattie concomitanti

Gli interventi chirurgici possono essere classificati in:

PULITO:

- Non interessanti l'apparato respiratorio, gastroenterico e genitourinario
- Non conseguenti a trauma
- In assenza di processi infiammatori in atto
- Senza difetti di tecnica chirurgica
- Chiusi in prima istanza (senza drenaggi)

Esempi: mastectomia, ernie, interventi cardiocirurgici e vascolari, in assenza di infezioni in atto.

PULITO-CONTAMINATO:

- Interessanti l'apparato respiratorio, mammella, gastroenterico o genitourinario
- In assenza di infezione, o significativa contaminazione, e di drenaggio meccanico.

Esempi: colecistectomia, appendicectomia, interventi sullo stomaco, taglio cesareo, isterectomia, interventi sul colon senza spandimento del contenuto intestinale.



A



CONTAMINATO:

- Secondario a ferita aperta o trauma recente
- Interessante il tratto gastrointestinale in presenza di importante spandimento del contenuto intestinale
- Interessante il tratto biliare o genitourinario in presenza di bile o urina infetta
- Con grave difetto di tecnica chirurgica
- Con incisione chirurgica in regione sede di processo infiammatorio acuto non purulento
- In caso di interruzione delle tecniche di asepsi (es. massaggio a cuore aperto)

Esempi: mastectomia, ernie, interventi cardiocirurgici e vascolari, colecistectomia, taglio cesareo, isterectomia, appendicectomia, interventi sullo stomaco, interventi sul colon in presenza di infezione in atto, interventi sul colon con spandimento del contenuto intestinale.

SPORCO (o infetto):

- Secondario a trauma in presenza di tessuto necrotico, corpi estranei, contaminazione fecale, ferita sporca o di vecchia data.
- Con perforazione di viscere
- Con incisione chirurgica in regione sede di processo infiammatorio acuto purulento.

La classificazione degli interventi in base al grado di contaminazione batterica viene riportato nella tabella sottostante tratta da quanto indicato dalle SNLG 2008.



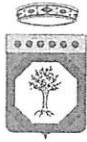


TABELLA 1:

Classe	Definizione
Puliti	Interventi nel corso dei quali non si riscontra alcun processo flogistico, in cui la continuità della mucosa respiratoria, intestinale o genito-urinaria non viene violata e in cui non si verifica alcuna violazione delle regole di asepsi in sala operatoria.
Puliti-contaminati	Interventi nei quali la continuità della mucosa respiratoria, intestinale o genito-urinaria viene violata, ma senza perdite di materiale verso l'esterno
Contaminati	Interventi in cui sono presenti segni di flogosi acuta (senza pus), o dove vi sia una visibile contaminazione della ferita, come per esempio perdite copiose di materiale da un viscere cavo durante l'intervento o ferite composte/aperte (verificatesi meno di 4 ore prima dell'intervento).
Sporchi	Interventi effettuati in presenza di pus o su un viscere cavo precedentemente perforato o su ferite composte/aperte (verificatesi oltre 4 ore dall'intervento).



9
A



3. INDICAZIONI ALLA PROFILASSI

- La profilassi chirurgica antibiotica non deve essere considerato un tentativo di sterilizzazione dei tessuti, ma un presidio aggiuntivo usato in un momento critico finalizzato a ridurre la carica microbica contaminante il campo operatorio a livelli che non possano sopraffare le difese dell'ospite. La profilassi chirurgica antibiotica non deve essere indirizzata alla prevenzione di ISC causate da contaminazioni microbiche del periodo post-operatorio.
- La profilassi va somministrata solo se indicato (evidenza scientifica: categoria IA)
- Le Misure fortemente raccomandate per la riduzione delle infezioni della ferita chirurgica secondo il CDC sono le seguenti:
 - sistemi di ventilazione della sala operatoria;
 - metodi di sterilizzazione;
 - misure preventive di barriera;
 - tecniche chirurgiche;
 - disponibilità di profilassi antibiotica.

La profilassi antibiotica è sicuramente efficace nelle procedure pulito-contaminate ed è indicata nella chirurgia pulita qualora vi siano impianti protesici (articolari, vascolari), o qualora l'insorgenza di infezione possa avere conseguenze gravi o letali → grosso intestino, protesi articolare/fissazione interna di frattura, amputazione arto inferiore, interventi su aorta addominale e vasi degli arti, chirurgia testa e collo con apertura vie respiratorie e/o digestive, toracotomia con o senza resezione polmonare, interventi neurochirurgici con reimpianto di lembo tecale e/o inserimento di materiale protesico.

Alcune operazioni pulito-contaminate, come la resezione colica d'elezione, la resezione distale del retto e la resezione addomino-perineale del retto, richiedono in aggiunta una misura preventiva preoperatoria, denominata **PREPARAZIONE DEL COLON**, atta a svuotare i visceri del contenuto fecale ed a ridurre i livelli di microrganismi vitali → somministrazione di clisteri e purganti, seguita





dalla somministrazione orale di antibiotici non assorbibili, in dosi multiple, il giorno prima dell'intervento.

Sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili, la profilassi antibiotica trova giustificazione per le seguenti discipline chirurgiche:

- **chirurgia cardiotoracica;**
- **chirurgia del tratto gastrointestinale;**
- **chirurgia della testa e del collo (eccetto interventi puliti);**
- **neurochirurgia;**
- **ostetricia e ginecologia;**
- **ortopedia (eccetto interventi puliti senza posizionamento di protesi);**
- **chirurgia urologica;**
- **chirurgia vascolare.**

Oltre al rischio legato all'intervento, la profilassi potrebbe essere considerata per i pazienti che presentano fattori aggiuntivi di rischio di infezione (**Tab 2**).

TABELLA 2: ELEMENTI AGGRAVANTI PER LE INFEZIONI DEL SITO CHIRURGICO

- Diabete.
- Obesità.
- Tabagismo.
- Uso di steroidi.
- Malnutrizione.
- Prolungata degenza ospedaliera pre-operatoria (spesso l'aumentata degenza pre-operatoria è un surrogato del livello di gravità clinica del paziente).
- Trasfusioni peri-operatorie (la trasfusione peri-operatoria di emoderivati allogeneici contenenti leucociti rappresenta un apparente fattore di rischio per lo sviluppo di infezioni batteriche, tra cui le ISC, nella fase post-operatoria).
- Colonizzazione nasale da *Staphylococcus aureus* nel pre-operatorio (tale patogeno è presente nelle narici di soggetti sani in percentuali pari al 20-30%. Una recente analisi ha dimostrato che lo stato di portatore è il fattore di rischio indipendente più significativo per ISC nel contesto della chirurgia cardio-toracica).
- Insorgenza di farmaco-resistenza.
- Età (incremento del numero di pazienti sottoposti a chirurgia in età avanzata).
- Alterazione della risposta immune (progressivo aumento della popolazione con differenti livelli di immunodepressione).
- Estensione degli interventi di chirurgia protesica e trapiantologia.





RACCOMANDAZIONI:

- I fattori che influenzano l'incidenza di infezione del sito chirurgico sono numerosi, quelli che correlano in modo indipendente sono rappresentati da: classe di intervento, impianto di materiale protesico, durata della degenza prima dell'intervento, durata dell'intervento, malattie concomitanti.
- La durata dell'intervento e le malattie concomitanti hanno un impatto rilevante sul rischio di infezione e concorrono a definire, insieme alla classe dell'intervento, un indice di rischio.
- Nella cosiddetta chirurgia "settica" (interventi contaminati o sporchi, ad esempio in presenza di fratture complesse) l'impiego di antibiotici **non ha più uno scopo profilattico quanto terapeutico**. In questi casi per la maggior parte dei pazienti la terapia antibiotica inizia già nella fase pre-operatoria, a seguito di diagnosi di infezione. La somministrazione va proseguita per alcuni giorni (almeno cinque) dall'intervento (terapia).
- La profilassi **non è indicata** invece per la **gran parte degli interventi chirurgici puliti**, nei quali il **rischio di infezione è basso** mentre gli **effetti collaterali** legati all'uso dell'antibiotico (reazioni avverse, superinfezioni micotiche, insorgenza di antibiotico-resistenze) sono **superiori ai vantaggi**.
- Per gli interventi eseguiti per **via endoscopica**, pur non esistendo al momento evidenze di letteratura che documentino l'efficacia di una profilassi antibiotica, valgono transitoriamente gli stessi standard degli interventi mediante incisione tradizionale.

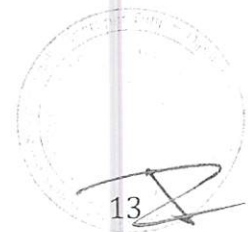




Di seguito sono riportate integralmente le tabelle contenute all'interno delle SNLG 2008 inerenti le Indicazioni raccomandate per la profilassi peri-operatoria.

Intervento	Forza	Profilassi antibiotica	Odds Ratio	NNT	Esito	Livello delle prove
CHIRURGIA CARDIACA E TORACICA						
Inserzione di <i>pacemaker</i> /defibrillatore	A	Raccomandata	0,26	37	Qualsiasi infezione	I ⁶³
Chirurgia a cuore aperto, inclusi: • <i>Bypass</i> aorto-coronarico • Chirurgia protesica delle valvole cardiache	A	Raccomandata	0,20 ⁶⁴	14	Infezione della ferita	I ⁶⁵⁻⁶⁹
Resezione polmonare	A	Raccomandata	0,26	5	Infezione del sito chirurgico	II ^{70,71}
CHIRURGIA OTORINOLARINGOIATRICA						
Chirurgia della testa e del collo • pulita-contaminata • contaminata	A	Raccomandata	0,19	3	Infezione della ferita. Alcuni studi hanno documentato la pari efficacia della profilassi breve rispetto alla lunga	I ⁷²⁻⁷⁹
Chirurgia dell'orecchio • pulita (compresa la miringoplastica) • pulita-contaminata	D	NON raccomandata				I ⁸⁰
Chirurgia della testa e del collo • pulita	D	NON raccomandata				VI ⁸¹
Chirurgia del naso o dei seni nasali e paranasali • settoplastiche/ rinosettoplastiche	D	NON raccomandata	C'è la prova della non efficacia da RCT			II ⁸²
Adenotonsillectomia	C	NON raccomandata	Ci sono 2 revisioni sistematiche che hanno valutato studi molto eterogenei che non hanno mai come obiettivo la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico, ma esiti quali la riduzione del dolore o del tempo per ripristinare una normale alimentazione. Nella maggior parte dei casi valutano l'efficacia di terapie antibiotiche prolungate per 5-7 giorni (non della profilassi)			I ^{83,84}

>>





Intervento	Forza	Profilassi antibiotica	Odds Ratio	NNT	Esito	Livello delle prove
CHIRURGIA GENERALE						
Chirurgia colorettales	A	FORTEMENTE raccomandata	0,37 ³⁸ 0,38 ³⁸	5 17	Infezione di ferita Mortalità	I ^{30,38} I ^{30,38}
Appendicectomia	A	Raccomandata	0,33 ⁸⁵	14	Infezione della ferita	I ⁸⁵⁻⁹³
Chirurgia biliare aperta	A	Raccomandata	0,30	10	Infezione della ferita	I ⁹⁰
Chirurgia epatica resettiva Chirurgia pancreaticas	✓	Raccomandata	Assimilabile alla chirurgia biliare aperta			
Chirurgia oncologica della mammella Mammoplastica riduttivas	A	Raccomandata*				I ^{91,92}
Mammoplastica additiva	✓	Raccomandata	Assimilabile alla chirurgia maggiore con impianto di materiale protesico			
Procedure pulito-contaminate non menzionate esplicitamente altrove	B	Raccomandata*	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti altre procedure pulito-contaminate			VI ²²
Gastrostomia endoscopica	A	Raccomandata*	0,13 ⁹³	2	Infezione peristomale o altra infezione	II ⁹³⁻⁹⁵
Chirurgia dello stomaco e del duodeno	A	Raccomandata*	0,04	4	Infezione della ferita	II ⁹⁵⁻⁹⁹
Chirurgia esofagea	B	Raccomandata*	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti altre procedure pulito-contaminate			VI ⁹⁹
Chirurgia dell'intestino tenue	B	Raccomandata*	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti altre procedure pulito-contaminate			VI ²²
Riparazione di ernia inguinale con o senza utilizzo di materiale protesico	D	NON raccomandata	La revisione sistematica più recente ¹⁰⁰ conclude che non ci sono prove sull'efficacia della profilassi per questo tipo di interventi nei pazienti a basso rischio, mentre suggerisce di valutare l'opportunità di sottoporre a profilassi antibiotica i pazienti ad alto rischio (durata prolungata, presenza di drenaggio ecc.)			I ^{100,101}
Chirurgia laparoscopica dell'ernia con o senza utilizzo di materiale protesico	D	NON raccomandata	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti la chirurgia aperta dell'ernia inguinale			I ^{100,101}





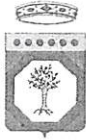
Intervento	Forza	Profilassi antibiotica	Odds Ratio	NNT	Esito	Livello delle prove
CHIRURGIA GENERALE						
Laparoscopia diagnostica e/o lisi di aderenze Biopsia escissionale di struttura linfatica superficiale	✓	NON raccomandata			Assimilabile a chirurgia pulita	
Colecistectomia laparoscopica	D	NON raccomandata**			I dati derivano da due revisioni sistematiche entrambe su 6 RCT (rispettivamente 974 e 1.031 pazienti) in cui non si evidenzia alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza di infezione di ferita, infezioni in altri siti, infezioni totali nei pazienti con profilassi antibiotica. Gli studi escludevano pazienti con colecistite, pancreatite, ittero, immunodeficienza, presenza di protesi biliari	I 102-103
NEUROCHIRURGIA						
Craniotomia	A	Raccomandata	0,18	14	Infezione della ferita	I 104
Derivazione del liquido cerebrospinale	A	Raccomandata	0,52	16	Infezione della ferita e dello <i>shunt</i>	I 105-106
			0,52	12	Infezione dello <i>shunt</i>	I 107
OSTETRICIA E GINECOLOGIA						
Parto cesareo	A	Raccomandata	0,41	19	Infezione della ferita	I 108
Isterectomia addominale	A	Raccomandata*	0,37	8	Infezione della ferita	II 107,110
Isterectomia vaginale	A	Raccomandata*	0,11	4	Patologia infettiva/ infezione pelvica	II 111,112
Aborto indotto	A	Raccomandata*	0,58	25	Infezione del tratto genitale superiore	I 113
Salpingo-ovariectomia bilaterale Salpingo-ovariectomia monolaterale Asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto ovarico	✓	NON raccomandata			Assimilabile alla chirurgia pulita	

* I responsabili locali della politica antibiotica devono effettuare una scelta che tenga conto dei tassi di infezione a livello della propria realtà.

** I responsabili locali della politica antibiotica possono identificare eccezioni.

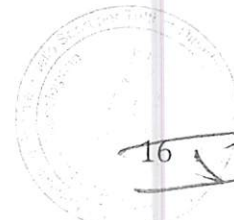
⇒





Intervento	Forza	Profilassi antibiotica	Odds Ratio	NNT	Esito	Livello delle prove
CHIRURGIA ORTOPEDICA						
Artroprotesi d'anca ⁵	A	FORTEMENTE raccomandata	0,24 ¹¹⁴	30	Infezione dell'anca	I 114,115
Artroprotesi di ginocchio	A	FORTEMENTE raccomandata	Dedotta da 1 studio osservazionale e da 1 revisione sistematica su artroprotesi d'anca			III 114,116
Fissazione di frattura chiusa	A	Raccomandata	0,41 ¹¹⁷	55	Infezione profonda della ferita	I 117-119
Riparazione di frattura dell'anca	A	Raccomandata	0,55 ¹¹⁸	23	Infezione profonda della ferita	I 117,118,120
Chirurgia del rachide	A	Raccomandata	0,36	28	Infezione della ferita	II 121
Inserimento di dispositivo protesico quando non è disponibile una prova diretta	A	Raccomandata	Dedotta da una revisione sistematica HTA su artroprotesi d'anca			I 22,114
Chirurgia ortopedica senza protesi (elettiva) * asportazione/sutura/incisione di lesione di muscoli, tendini e fasce della mano, altra asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto cutaneo/ sottocutaneo * altri interventi di riparazione, sezione o plastica su muscoli, tendini e fasce * meniscectomia artroscopica * sinovietomia artroscopica	D	NON raccomandata	Non ci sono prove di efficacia da RCT			V 22, 122
UROLOGIA						
Biopsia prostatica transrettale	A	Raccomandata	0,17	4	Batteriuria	II 123,124
Litotripsia con onde d'urto	A	Raccomandata*	0,45	28	Infezioni del tratto urinario	I 125
Resezione transuretrale della prostata	A	Raccomandata	0,42 ¹²⁶⁻¹²⁸	7	Infezioni del tratto urinario	I 126-129
Resezione transuretrale di tumori vescicali	D	NON raccomandata	Non esistono RCT sufficientemente grandi in quest'area, quindi non esistono prove in favore della profilassi			VI 130
Prostatectomia radicale Cistectomia radicale	✓	Raccomandata				
Interventi sul parenchima renale (nefrotomia e nefrostomia) Nefrectomia Asportazione di idrocele (della tunica vaginale)	✓	Raccomandata				
CHIRURGIA VASCOLARE						
Amputazione di arto inferiore	A	Raccomandata	0,32	5	Infezione della ferita	II 131
Chirurgia vascolare arteriosa in sede addominale e dell'arto inferiore	A	Raccomandata	0,06 ^{132,133}	11	Infezione della ferita	II 132-134
TEA della carotide Endoarteriectomia	D	NON raccomandata	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti altre procedure pulite			VI 25,26
Legatura/stripping di vene varicose Altra occlusione chirurgica di vasi	✓	NON Raccomandata	Assimilabile alla chirurgia pulita senza impianto di protesi o materiale protesico			

* I responsabili locali della politica antibiotica debbono effettuare una scelta che tenga conto dei tassi di infezione a livello della propria realtà.
5 Indipendentemente dall'uso di cemento addizionato con antibiotico.





4. SCELTA DELL'ANTIBIOTICO

La valutazione globale del rischio deve essere parte del processo di scelta dell'antibiotico appropriato. I fattori che condizionano la scelta dell'antibiotico a scopo profilattico sono schematizzati nel box seguente.

- I batteri responsabili delle infezioni del sito chirurgico
- La sede dell'intervento
- Le caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico
- La presenza di eventuali allergie ad antibiotici
- La tossicità intrinseca del farmaco e le sue possibili interazioni
- L'efficacia dimostrata in studi clinici controllati randomizzati
- Gli effetti sull'ecosistema
- Il costo

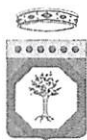
Batteri responsabili della contaminazione del campo operatorio e dell'infezione del sito chirurgico

La contaminazione del campo operatorio è un evento frequente nel corso di un intervento chirurgico: nella maggior parte dei casi è la conseguenza inevitabile di una tecnica chirurgica che prevede l'apertura di un organo o tessuto non sterile; altre volte è la conseguenza di una violazione delle tecniche di asepsi. Tale evento può causare l'annidarsi di microrganismi nella sede chirurgica, oppure provocare una batteriemia e il conseguente annidamento dei batteri in organi o tessuti lontani dalla sede dell'intervento.

Si distinguono due tipi di contaminazione, quella endogena e quella esogena.

Si parla di contaminazione endogena quando i microrganismi responsabili della contaminazione sono i saprofiti presenti sulla cute e/o sulle mucose sede dell'intervento (per esempio: *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus*





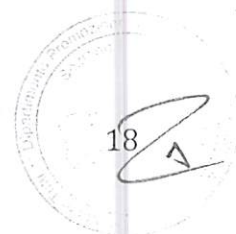
epidermidis in caso di contaminazione proveniente dalla cute; *Escherichia coli*, ovvero un altro enterobatterio o un anaerobio, in caso di intervento sull'intestino).

Si parla di **contaminazione esogena** quando è provocata da microrganismi ambientali o comunque non provenienti dalla flora batterica del paziente; tale contaminazione è la conseguenza del mancato rispetto delle norme di prevenzione.

La contaminazione **endogena** è causata da microrganismi prevedibili per ogni tipo di intervento, in quanto espressione della flora batterica saprofitica. Sebbene un grande numero di microrganismi possa teoricamente causare infezioni nei pazienti chirurgici, in realtà le ISC sono generalmente dovute a un numero limitato di patogeni. Se nel periodo immediatamente precedente l'intervento il paziente non ha soggiornato a lungo in ospedale e/o non è stato sottoposto a terapia antibiotica, il microrganismo contaminante solitamente non presenta antibiotico-resistenza. È comunque opportuno che in ogni realtà chirurgica locale venga effettuato un periodico monitoraggio delle specie batteriche responsabili delle complicanze infettive post-operatorie e della loro sensibilità agli antibiotici utilizzati in profilassi.

La contaminazione **esogena** è causata da microrganismi che vengono in contatto con il paziente in modo accidentale e che pertanto non sono prevedibili a priori. Spesso si tratta di batteri provenienti dall'ambiente della sala operatoria (stafilococchi, aerobi gram negativi e altri) e la loro sensibilità agli antibiotici dipenderà dalle abitudini prescrittive locali.

Il farmaco scelto per la profilassi dovrà avere uno spettro di azione che garantisca l'efficacia nei confronti dei probabili contaminanti. È dimostrato che l'efficacia della profilassi si limita ai contaminanti endogeni; solo questi patogeni possono, infatti, essere ragionevolmente previsti e quindi «coperti» dalla profilassi antibiotica.





Nel caso, tuttavia, si verifichi una contaminazione ambientale e questa sia causa di episodi epidemici di infezione postoperatoria, nell'attesa di individuare e rimuovere la causa della contaminazione, l'antibiotico usato a scopo profilattico dovrà essere efficace nei confronti del microrganismo responsabile dell'epidemia.

- L'antibiotico scelto dovrà avere uno spettro di azione che garantisca l'efficacia nei confronti dei probabili contaminanti.
- È opportuno che in ogni realtà chirurgica locale venga effettuato un monitoraggio delle specie batteriche responsabili delle complicanze infettive postoperatorie e della loro sensibilità agli antibiotici utilizzati in profilassi. Ciò sarà possibile solo se il materiale proveniente da ciascuna ISC sarà inviato al laboratorio di microbiologia per l'esame colturale e l'antibiogramma.

Sede dell'intervento e caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico

L'antibiotico scelto dovrà avere caratteristiche cinetiche che gli consentano di raggiungere la sede dell'intervento in concentrazioni superiori a quelle minime inibenti (*Minimal Inhibitory Concentration*, MIC) per i patogeni bersaglio. Tale concentrazione efficace dovrà essere mantenuta per l'intera durata dell'intervento.

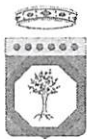
Presenza di eventuali allergie ai betalattamici

Le reazioni allergiche alla penicillina possono dipendere dalla molecola come tale o dai suoi metaboliti.

I sintomi rilevabili dall'anamnesi che più frequentemente si associano a una successiva reazione di ipersensibilità immediata alla penicillina sono, in ordine di frequenza:

- anafilassi
- orticaria
- esantema





Altri sintomi meno specifici non sono o sono solo debolmente associati a una successiva reazione allergica. Il rilievo nell'anamnesi di una reazione avversa a un antibiotico o a una classe di antibiotici dovrebbe precluderne la possibilità di utilizzo.

- I pazienti con una storia di anafilassi, orticaria o esantema insorti immediatamente dopo una terapia con penicillina sono a maggior rischio di presentare un fenomeno di ipersensibilità immediata e non devono essere sottoposti a profilassi con antibiotici betalattamici.
- Quando le linee guida operative di profilassi antibiotica perioperatoria raccomandano in prima scelta l'uso di antibiotici betalattamici, si dovrebbe sempre prevedere un'alternativa per i pazienti con allergia alle penicilline o alle cefalosporine.

Tossicità intrinseca del farmaco e sue possibili interazioni

Tra i farmaci efficaci la scelta dovrà ricadere su quelli con il miglior rapporto rischio beneficio; a parità di efficacia dovrà infatti essere scelto il farmaco con la minore probabilità di provocare una patologia d'organo o di interagire con gli altri farmaci somministrati al paziente, in particolare con quelli utilizzati per l'anestesia.

Quando si scelgono antibiotici in grado di interagire con gli altri trattamenti farmacologici in corso si dovranno considerare gli opportuni aggiustamenti posologici.

Efficacia dimostrata in studi clinici controllati randomizzati ed effetti sull'ecosistema

Per dimostrare l'efficacia degli antibiotici rispetto al placebo nella prevenzione delle complicanze infettive postoperatorie, nel corso degli anni sono stati eseguiti moltissimi studi clinici randomizzati. I primi farmaci che hanno dimostrato tale efficacia sono state le **cefalosporine di I e II generazione**, le **penicilline**, le **lincosamidi** e gli **aminoglicosidi** e fra questi



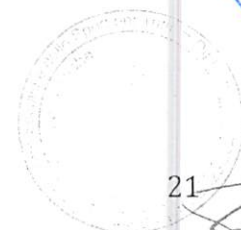


ultimi in particolare la **gentamicina**. Più recentemente sono stati pubblicati studi che dimostrano l'efficacia nella profilassi di antibiotici utilizzati abitualmente nella terapia delle infezioni nosocomiali da germi multiresistenti, quali talune **penicilline associate a un inibitore delle betalattamasi, le cefalosporine di III o IV generazione, i carbapenemi, i glicopeptidi**.

Molto meno numerosi sono gli studi che confrontano l'efficacia nella profilassi dei farmaci recenti rispetto a quelli in uso ormai da molti anni. Non esistono comunque studi metodologicamente corretti che dimostrino la superiorità dei farmaci più recenti nella prevenzione delle ISC; in particolare, **nessuno studio o revisione con caratteristiche metodologiche adeguate ha dimostrato la maggiore efficacia di una cefalosporina di III o di IV generazione o di questa rispetto ad altri antibiotici**. Molte sono invece le dimostrazioni degli effetti negativi sulla flora batterica (nel singolo paziente e nell'ecosistema) causati dal cospicuo impiego di tali antibiotici; per esempio, è dimostrato che la frequenza di stafilococchi meticillino-resistenti è direttamente proporzionale al consumo di cefalosporine di III generazione.

- **Le cefalosporine di III e IV generazione, i monobattami, i carbapenemi, la piperacillina/tazobactam non sono raccomandati a scopo profilattico. È preferibile riservare tali antibiotici, efficaci sui patogeni multi resistenti, agli usi terapeutici. A scopo profilattico potranno essere utilizzati antibiotici di provata efficacia per tale uso, e che vengono impiegati in terapia solo per il trattamento delle infezioni da patogeni che non presentano particolari fenomeni di resistenza.**

Se si considerano i farmaci attivi nei confronti di *Staphylococcus aureus* e di *Staphylococcus epidermidis*, la maggior parte degli studi clinici esistenti non dimostra una superiorità dei glicopeptidi rispetto ai farmaci beta lattamici.





Una recente revisione della letteratura su interventi di chirurgia vascolare e di chirurgia ortopedica protesica non ha evidenziato alcuna differenza fra l'uso a scopo profilattico di una cefalosporina di I o di II generazione rispetto alla teicoplanina per quanto riguarda la mortalità totale e l'incidenza di infezioni nella sede chirurgica o in sedi distanti dall'intervento. Il progressivo aumento della frequenza di infezioni postoperatorie sostenute da stafilococco aureo resistente alla meticillina e i risultati di uno studio randomizzato controllato pubblicato nel 1992 (lo studio, eseguito su pazienti sottoposti a interventi di chirurgia cardiaca o vascolare maggiore, aveva dimostrato la superiorità della profilassi con vancomicina rispetto a quella con cefazolina e al cefamandolo) hanno indotto gli autori di alcune linee guida, in occasione di interventi ad alto rischio con impianto di materiale protesico, a raccomandare la profilassi con glicopeptidi quando si osserva una frequenza particolarmente alta di ISC da stafilococco aureo resistente alla meticillina. Tuttavia, non esiste ancora un criterio per definire un livello soglia per la meticillino-resistenza degli stafilococchi; per questo motivo, la percentuale di meticillino-resistenza da considerare alta è stabilita in modo diverso nei vari studi o linee guida. Inoltre, sono stati pubblicati due studi che non hanno mostrato alcuna differenza tra glicopeptidi e cefalosporine nella prevenzione delle ISC, anche in presenza di un'incidenza alta di stafilococco aureo resistente alla meticillina. Nel primo caso si tratta di un *trial* randomizzato controllato eseguito su 3.027 pazienti sottoposti a intervento per *bypass* aorto-coronarico e/o sostituzione o plastica valvolare, che ha messo a confronto cefazolina e teicoplanina. Dai risultati dello studio è emerso come, a un mese dall'intervento, non esistano differenze nell'incidenza di ISC fra i due schemi di profilassi, mentre a 6 mesi la frequenza di ISC è risultata addirittura inferiore per la cefazolina. Nel secondo caso, si tratta di uno studio condotto in Israele in una realtà ospedaliera ad alta prevalenza di infezioni da





stafilococchi meticillino-resistenti, in cui viene confrontata la profilassi con vancomicina rispetto a quella con cefazolina sulla prevenzione delle ISC in 885 pazienti sottoposti a sternotomia. I risultati di tale studio mostrano un'efficacia sovrapponibile fra i due antibiotici confrontati.

Queste recenti acquisizioni sembrano confermare che i farmaci betalattamici conservano la loro efficacia nella prevenzione delle ISC stafilococciche anche in presenza di un'alta frequenza di resistenza alla meticillina. È inoltre noto che l'eccessivo uso di glicopeptidi è fra le cause riconosciute dello sviluppo di resistenze degli enterococchi (enterococchi vancomicina-resistenti) e degli stafilococchi (stafilococchi vancomicina-resistenti o con sensibilità intermedia alla vancomicina). Secondo le raccomandazioni dei *Centers for Disease Control and Prevention* i glicopeptidi possono essere il farmaco di scelta da usarsi in profilassi esclusivamente in circostanze particolari, come per esempio nel caso in cui venga riscontrato un *cluster* di mediastinite da stafilococco aureo meticillino-resistente o di infezione della ferita chirurgica da stafilococco coagulasi-negativo meticillino-resistente. Quando il loro utilizzo a scopo profilattico è ritenuto indispensabile si raccomanda, tuttavia, di limitarlo a una sola dose (2 dosi se l'intervento dura più di 6 ore e si utilizza la vancomicina). Anche le linee guida recentemente aggiornate prodotte da una collaborazione fra la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*, l'*Hospital Infection Society* e l'*Infection Control Nurses Association* raccomandano di limitare l'uso dei glicopeptidi a singoli pazienti con una storia di colonizzazione/infezione da stafilococco aureo resistente alla meticillina (MRSA) non eradicata o provenienti da realtà dove le infezioni da MRSA sono frequenti. Viene anche in questo caso ribadito che non è mai stato concordato un valore soglia per considerare frequente un'infezione da MRSA e che è importante conoscere i dati epidemiologici locali per decidere la strategia di profilassi più adeguata.





- La maggior parte delle prove di efficacia disponibili non dimostra la superiorità dei glicopeptidi nella prevenzione delle infezioni del sito chirurgico causate dagli stafilococchi. L'uso eccessivo di tali farmaci rischia di vanificarne l'efficacia nella terapia delle infezioni nosocomiali da stafilococco e da enterococco. La scelta di utilizzare un glicopeptide in profilassi deve essere limitata esclusivamente a situazioni selezionate e comunque solo in occasione di interventi maggiori con impianto di materiale protesico (cardiochirurgia, chirurgia ortopedica, chirurgia vascolare, neurochirurgia) e solo in presenza di una colonizzazione/ infezione da MRSA o di un'incidenza alta di ISC causate da stafilococchi meticillino-resistenti, verificata attraverso una sorveglianza clinica e microbiologica delle ISC a livello locale. Tale scelta dovrà essere fatta in armonia con le strategie locali di politica antibiotica.

Costo

Nella scelta dell'antibiotico da usare per la profilassi si dovrebbe anche considerare l'aspetto economico: a parità di efficacia e di impatto ambientale bisognerebbe privilegiare il farmaco con minor prezzo di acquisto e minori costi di preparazione e somministrazione.

Scelta della dose

Generalmente viene accettata come buona pratica clinica che la dose di antibiotico utilizzata per la profilassi sia **la stessa che si usa per la terapia**; tale dose deve garantire concentrazioni plasmatiche di antibiotico superiori alle minime inibenti (MIC) per i probabili germi contaminanti.

Nel caso si decida di prolungare la profilassi per 24 ore, le dosi da impiegare e gli intervalli di somministrazione sono mediamente sovrapponibili a quelli utilizzati in terapia.





- **La singola dose di antibiotico utilizzato a scopo profilattico coincide, nella maggior parte dei casi, con una dose terapeutica medio-alta.**

Via di somministrazione

La somministrazione endovenosa dell'antibiotico entro 30-60 minuti dall'inizio dell'incisione della cute è il metodo più affidabile per garantire una concentrazione efficace del farmaco nel siero e nei tessuti sede dell'intervento. Al contrario, le concentrazioni seriche successive a una somministrazione orale o intramuscolare sono condizionate, oltre che dalla dose somministrata, anche dalla velocità di assorbimento e dalla biodisponibilità del farmaco stesso e quindi possono variare da individuo a individuo. È inoltre importante considerare che per motivi organizzativi è più problematico il rispetto dei tempi se la somministrazione dell'antibiotico avviene al di fuori della sala operatoria.

La somministrazione della profilassi antibiotica per via endovenosa e all'interno della sala operatoria è quindi il solo metodo supportato da un sostanziale insieme di prove di efficacia.

- **La profilassi antibiotica deve essere somministrata per via endovenosa.**

I tempi della somministrazione

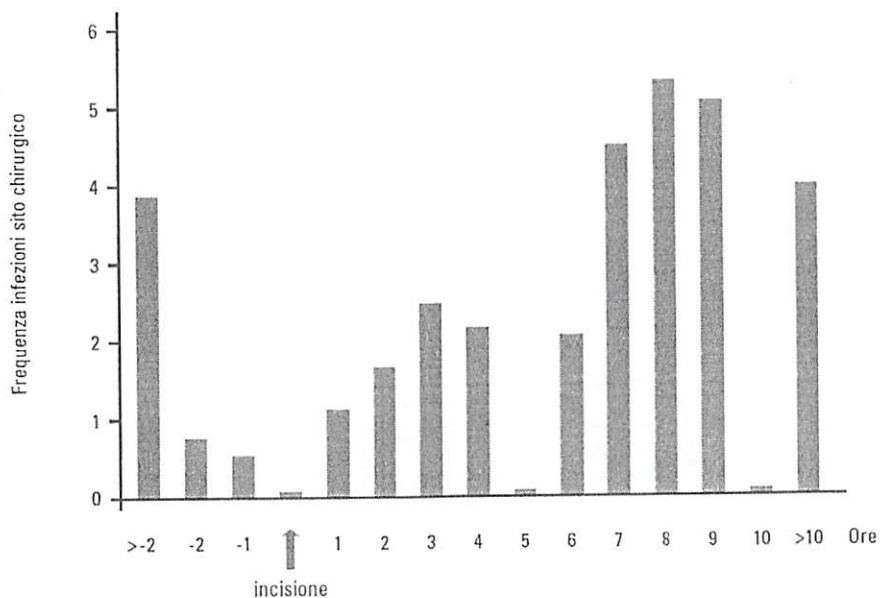
Alcuni modelli animali hanno dimostrato che esiste un periodo critico entro il quale può venirsi a determinare l'infezione del sito chirurgico e che per ottenere dalla profilassi antibiotica un'efficacia ottimale vi deve essere a livello dei tessuti un'adeguata concentrazione di antibiotico dal momento del trauma operatorio fino alla fine dell'intervento. Tali studi hanno inoltre dimostrato che l'efficacia decresce rapidamente, fino ad annullarsi, ove la





profilassi venga iniziata alcune ore dopo l'inizio dell'intervento o nel periodo postoperatorio. Tali dati sono stati confermati da uno studio di coorte prospettico eseguito sull'uomo in cui, come si può vedere in figura sottostante, la frequenza di infezioni del sito chirurgico aumenta man mano che la somministrazione dell'antibiotico si allontana dal momento dell'incisione della cute; una somministrazione che inizi più di 2 ore prima dell'intervento ha una minore probabilità di essere efficace così come una somministrazione eseguita una o più ore dopo l'incisione.

Un recente studio osservazionale eseguito su pazienti sottoposti ad intervento per artroprotesi dimostra come una somministrazione imprecisa dell'antibiotico rappresenta l'errore che incide maggiormente e più negativamente sulla frequenza di infezione della protesi. Nella pratica clinica è opportuno inserire la somministrazione dell'antibiotico nelle pratiche da effettuare immediatamente prima di iniziare l'intervento, evitando possibili interazioni con gli altri farmaci da somministrare in quel periodo (principalmente quelli anestetici).



Frequenza di infezioni del sito chirurgico rispetto al momento della somministrazione della prima dose di antibiotico.(Modificato da: D.C. Classen et al.)





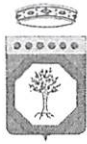
- Nella maggior parte dei casi la profilassi antibiotica deve essere iniziata immediatamente prima delle manovre anestesiolgiche e comunque nei 30-60 minuti che precedono l'incisione della cute.

Possono tuttavia verificarsi situazioni cliniche che rendono opportuno modificare il momento della somministrazione. Per esempio, in occasione del **taglio cesareo** la profilassi può essere ritardata fino al momento del clampaggio del cordone ombelicale, per impedire che il farmaco raggiunga il neonato. Quando **si applica un tourniquet** a pressione, come in chirurgia ortopedica per effettuare interventi chirurgici su arto esangue, la necessaria concentrazione tissutale deve essere raggiunta prima della sua applicazione (poiché il *tourniquet* impedisce che l'antibiotico eventualmente presente nel sangue circolante raggiunga il campo operatorio). Questo si verifica probabilmente entro 30 minuti dalla somministrazione a bolo di un antibiotico per via endovenosa. Potrà inoltre crearsi la situazione in cui un intervento a basso rischio di infezione e per il quale si era deciso di non somministrare alcuna profilassi antibiotica si protragga oltre i tempi abituali aumentando in questo modo l'indice di rischio. In questo particolare caso si potrà quindi decidere di somministrare la dose profilattica di antibiotico nel corso dell'intervento nel momento in cui sia certo il prolungamento dei tempi chirurgici.

Dosi aggiuntionali nel corso dell'intervento

Molti dei farmaci usati in profilassi hanno emivite relativamente brevi (1-2 ore calcolate in studi su volontari sani). In queste situazioni è pertanto logico somministrare un'ulteriore dose di antibiotico se l'intervento dura più di 2-4 ore. Tuttavia, se paragonati ai volontari sani, i pazienti sottoposti a intervento chirurgico hanno un'eliminazione rallentata dei farmaci e ciò è probabilmente dovuto a una combinazione di diversi fattori. Per esempio, rispetto ai





volontari sani i pazienti chirurgici sono, in genere, più anziani (e quindi hanno una diminuita funzione renale) e presentano spesso malattie concomitanti. I pochi dati disponibili mostrano che farmaci come il cefuroxime, che ha una emivita di 1-2 ore nei volontari sani, ha una emivita di 2-4 ore nei pazienti operati e che concentrazioni efficaci di antibiotico sono mantenute per almeno 5 ore dopo l'inizio dell'intervento.

Dalla strategia di ricerca utilizzata nello sviluppo di questa linea guida non sono emerse prove definitive a favore o contro la somministrazione di dosi addizionali di antibiotici nel corso dell'intervento. I pochi studi disponibili sono metodologicamente discutibili in quanto non appositamente disegnati per contribuire alla soluzione di tale problema oppure, se disegnati *ad hoc*, di scarsa qualità metodologica. In un recente studio di coorte su pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici, un'analisi per sottogruppi dimostra che solo per interventi di durata superiore ai 400 minuti dalla prima somministrazione dell'antibiotico una dose intraoperatoria riduce il rischio di infezioni del sito chirurgico. Una revisione sistematica della letteratura eseguita su pazienti sottoposti a profilassi per la chirurgia coloretale non ha riscontrato una superiorità dei farmaci a lunga emivita rispetto a quelli a emivita breve; anche in questo caso viene fornita una prova indiretta della scarsa utilità di mantenere alte concentrazioni plasmatiche di antibiotico per tempi prolungati. In conclusione, non sono ancora emerse prove definitive a favore o contro la somministrazione di dosi addizionali di antibiotico nel corso dell'intervento. Tuttavia, la maggior parte delle linee guida, attenendosi a quanto raccomandato nel 1984 da Stone, suggerisce di somministrare una seconda dose intraoperatoria nel caso in cui l'operazione sia ancora in corso dopo un tempo dall'inizio dell'intervento pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato.





- In caso di interventi di lunga durata, la maggior parte delle linee guida, pur in assenza di dati inequivocabili, suggerisce di somministrare una dose intraoperatoria se l'operazione è ancora in corso dopo un tempo dall'inizio dell'intervento pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato.

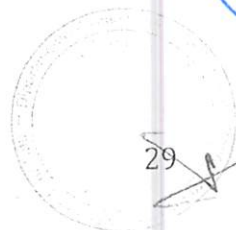
Le concentrazioni seriche di antibiotico vengono ridotte dalla perdita di sangue e dalla reintegrazione di liquidi, specialmente se si verificano nella prima ora di intervento, momento in cui i livelli plasmatici di farmaco sono alti. Gli effetti precisi della perdita di sangue e della reintegrazione di liquidi sono difficili da predire, in quanto dipendono dal momento e dall'entità della perdita e della reintegrazione. Comunque, negli adulti l'impatto del sanguinamento intraoperatorio e della reintegrazione di liquidi sulle concentrazioni seriche di farmaco è abitualmente trascurabile.

In caso di interventi cardiocirurgici in circolazione extracorporea non esistono prove dell'efficacia di somministrazioni aggiuntive intraoperatorie di antibiotico; il gruppo di lavoro suggerisce però che la dose di antibiotico somministrata all'inizio delle manovre anestesiolgiche sia più elevata.

- La somministrazione di una dose aggiuntiva intraoperatoria di antibiotico (da eseguire successivamente alla reintegrazione di liquidi) è indicata nell'adulto se nel corso dell'intervento si verifica una perdita di sangue superiore ai 1.500 millilitri o se è stata eseguita un'emodiluizione oltre i 15 millilitri per chilogrammo.

Durata della profilassi

La somministrazione di dosi addizionali dopo la fine dell'intervento non si è in genere dimostrata efficace nel ridurre ulteriormente la frequenza di ISC. Singoli studi che suggeriscono la somministrazione di dosi addizionali postoperatorie sono metodologicamente criticabili. Ad esempio, l'uso di





osservatori non ciechi rispetto all'allocazione del trattamento e all'utilizzazione di un tampone della ferita come indicatore di infezione non sono accettabili. Quest'ultimo test è specificamente escluso dalla maggior parte delle definizioni di infezione della ferita poiché non distingue tra colonizzazione e infezione. Inoltre, nei pazienti sottoposti a trattamenti antibiotici prolungati è certamente meno probabile l'isolamento di batteri dal tampone della ferita. Lo studio di Gatell e Collaboratori è frequentemente citato a supporto dell'efficacia della somministrazione di dosi addizionali di antibiotici nei pazienti con fratture chiuse. Nel caso specifico il regime includeva una dose intraoperatoria (2 ore dopo l'inizio dell'intervento) e una dose postoperatoria e non è chiaro quale sia il beneficio di quest'ultima.

Due pubblicazioni eseguiti su pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia dimostrano come una maggiore durata della profilassi non modifichi la frequenza di ISC anche sul lungo termine. Uno studio italiano di medie dimensioni (206 pazienti), che ha confrontato una singola somministrazione di piperacillina rispetto a 3 somministrazioni in pazienti sottoposte a taglio cesareo, non ha riscontrato differenze tra i due gruppi. Un ampio studio eseguito su 2.651 interventi per artroprotesi d'anca non ha dimostrato alcuna differenza nel tasso di infezione della ferita in seguito alla somministrazione di una o antibiotico somministrata all'inizio delle manovre anestesiolgiche sia più elevata. dosi di cefuroxime. Dai risultati dello studio è emerso che l'infezione a livello dell'articolazione si è verificata con minore frequenza nel gruppo con tre dosi (0,45% vs 0,83%), ma la differenza non è risultata statisticamente significativa (OR 0,54; 95% CI 0,20-1,48). Un recente studio osservazionale eseguito su pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca cementate mostra un minor numero di reinterventi per rimozione o sostituzione dell'artroprotesi quando la profilassi viene continuata per 24 ore e viene aggiunto antibiotico al cemento. Tre studi recenti di cui uno eseguito

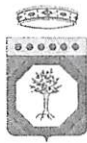




su pazienti sottoposti ad appendicectomia (per appendice non perforata), uno su pazienti sottoposti a chirurgia per carcinoma gastrico ed un terzo su pazienti sottoposte a chirurgia ginecologica confermano che la somministrazione di una singola dose perioperatoria di antibiotico sortisce lo stesso effetto nella prevenzione delle infezioni del sito chirurgico rispetto a dosi ripetute. Non ci sono prove che dimostrano che continuare la profilassi antibiotica in presenza di un drenaggio riduca le complicanze infettive postoperatorie.

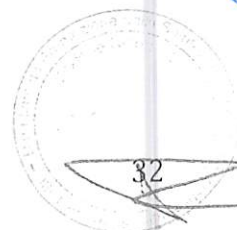
- La profilassi antibiotica deve essere limitata al periodo perioperatorio e la somministrazione deve avvenire immediatamente prima dell'inizio dell'intervento. Non esistono prove a supporto di una maggiore efficacia della profilassi prolungata; nella maggioranza dei casi è sufficiente la somministrazione di un'unica dose di antibiotico (quella, appunto, somministrata entro 30-60 minuti dall'incisione della cute). La scelta di continuare la profilassi oltre le prime 24 ore del postoperatorio non è giustificata.
- L'estensione della profilassi alle prime 24 ore del postoperatorio può essere giustificata in situazioni cliniche definite quando l'indice di rischio di infezioni postoperatorie è alto. Qualsiasi decisione di prolungare la profilassi oltre la durata stabilita dalla linea guida locale dovrebbe essere motivata in cartella clinica.





BIBLIOGRAFIA

1. E. Farina, S. Corcione, A. Petrolo, F. G. De Rosa. Linee guida e antibiotico profilassi chirurgica: 50 anni di evidenze? *GImPIOS*. Vol.3, n.4, ottobre-dicembre 2013.
2. Linee Guida WHO per la prevenzione del sito chirurgico 2016.
3. Linee guida per l'antibiotico-profilassi nell'adulto, SNLG 2008, rev 2011;
4. Moro M.L. Infezioni Ospedaliere - Prevenzione e Controllo. *Centro Scientifico Editore, Torino, 1993*.
5. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Agenzia Regionale della Sanità. Linee Guida per la profilassi Antibiotica in Chirurgia. *Luglio 2000*.
6. Regione Abruzzo. Azienda U.S.L. di Pescara. Gruppo di Studio: D'Antonio D., Consorte A., D'Angelo E., Lizza.
7. M. Raccomandazioni per la Profilassi Antibiotica in Chirurgia. *Gennaio 2001*.
8. AA.VV. Profilassi Antimicrobica in Chirurgia. *The Medical Letter 2001, N. 23*.
9. C. Curti, G.A. Malacrida, M.L. Moro. La Farmacia Ospedaliera e il controllo delle Infezioni. *Istituto Superiore di Sanità e Società Italiana di Farmacia Ospedaliera, 1989*.
10. American Society of Health System Pharmacists (ASHP). Therapeutic Guidelines On Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Am J Health-Syst Pharm, 1999; 56: 1939-88*.
11. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. IX ed; *1998 Mc Graw Hill; pp. 1024 - 1028*.
12. Glenn AM, Song F. Antimicrobial Prophylaxis in colorectal surgery. *Quality in Health Care 1999; 8: 132 -136*.
13. M. Venditti. Le infezioni su protesi ortopedica. *G 110 1998 ; 5:51-63*.
14. Smaill F., Hofmeyr GL Antibiotic prophylaxis for cesarean section (Cochrane review). *The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update software*.
15. REFI 2002; Schede Tecniche Ministeriali.
16. Martindale - Micromedex, 06/2002; <http://mdx:mdxmac@microme>: Monografie.
17. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion of white-cell-containing allogeneic blood components and postoperative wound infection: effect of confounding factors. *Transfus Med 1998; 8:29-36*.
18. Vamvakas EC, Carven JH, Hibberd PL, Blood Transfusion and infection after colorectal cancer surgery. *Transfusion 1996; 36: 1000-8*.
19. Perl TM, Golub JE, New approaches to reduce Staphylococcus aureus nosocomial infections rates: treating S. aureus nasal carriage. *Ann. Pharmacother 1998; 32: S7-S16*.
20. Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, Vandenbroucke-Grauls CM, Maat AW, Wagenvoort JH, et al. *Nasal carriage of Staphylococcus aureus as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery*. *J. Infect. Dis 1995; 171: 216-9*.
21. Nichols RL, Holmes JW. *Prophylaxis in bowel surgery*. *Curr Clin Top Infect Dis 1995; 15: 76-96*.
22. Sanderson PJ. *Antimicrobial prophylaxis in surgery: microbiological factors*. *J Antimicrob Chemother 1993; 31 (Suppl. B): 1-9*.
23. Linee guida per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico 1999. *Giornale Italiano delle Infezioni Ospedaliere*. Volume 6, nr. 4, ottobre/dicembre 1999 (sulle direttive del Centers For Diseases C Control - Atlanta).





Allegato unico alla deliberazione:

n. 869

del 7-6-2017

composta da n. 33 (tre) facciate

Il Segretario della G.R. Il Presidente
Dott.ssa CARMELA MORETTI

carmela moretti

dott. MICHELE ENRIQUANO

**REGIONE PUGLIA
SEGRETARIATO GENERALE G.R.**

La presente copia, composta da n° ³⁹.....
facciate, è conforme all'originale depositato presso
il Segretariato Generale della G.R. 16 GIU 2017

Il Segretario Generale
Dott.ssa CARMELA MORETTI

F. Chibell



**REGIONE PUGLIA
SEGRETARIATO GENERALE G.R.**

Si trasmette *Ris. Stran. Tecn.*
per gli adempimenti di competenza
Bari, li..... 16 GIU 2017

Il Segretario Generale
Dott.ssa CARMELA MORETTI

F. Chibell

