

Bundle per la gestione della batteriemia da *S. aureus* (SAB)

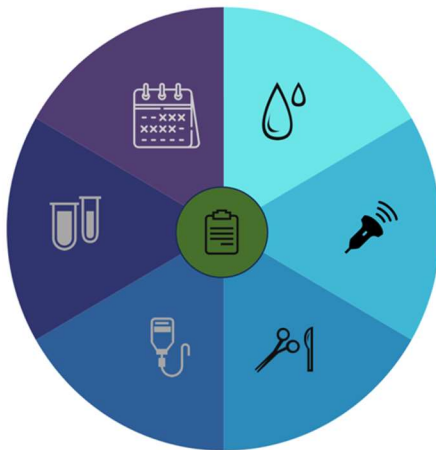
Di seguito si propone una sintesi schematica

- del bundle per la batteriemia da *S. aureus* (figura 1)
- delle opzioni terapeutiche per la terapia mirata per *S. aureus* meticillino-sensibile/resistente (MSSA/MRSA) (tabella 1)
- della durata del trattamento (tabella 2)
- del flusso di lavoro della refertazione delle emocolture positive per *S. aureus* (figura 2)

Segue la descrizione estesa delle componenti del bundle e del loro razionale scientifico.

Si precisa che i contenuti del bundle potranno essere soggetti a modifiche sulla base degli aggiornamenti della letteratura scientifica di riferimento.

Figura 1. Sintesi del bundle per la gestione diagnostico-terapeutica della batteriemia da *S. aureus*



Bundle per la batteriemia da <i>S. aureus</i>		
1		Emocolture di follow-up (2 set in SSS) dopo 48 ore di terapia antibiotica efficace; ripetere ogni 48 ore fino a negatività
2		Ecocardiografia in tutti i pazienti per escludere endocardite
3		Source control precoce (entro 72 ore) rimuovere gli accessi vascolari drenare eventuali ascessi
4		De-escalation a terapia anti-MSSA entro 24 ore dalla disponibilità del referto
5		TDM di vancomicina (valori target 15-20 mg/L se infusione intermittente, 20-25 mg/L se infusione continua)
6		Adeguamento della durata della terapia al quadro clinico
7		Consulenza infettivologica

SSS: single sampling strategy; MSSA: *S. aureus* meticillino-sensibile; TDM: therapeutic drug monitoring

Tabella 1. Terapia mirata della batteriemia da *S. aureus* meticillino-sensibile (MSSA) e resistente (MRSA)

MSSA	
OXACILLINA	12 g/die Infusione continua in SF 250 cc o Infusione prolungata (3g ogni 6 ore in 4 ore) in SF 100 o 250 cc
CEFAZOLINA	6 g/die Infusione continua in SF 250 cc o Infusione prolungata (2g ogni 8 ore in 4 ore) in SF 100 o 250 cc NOTE - Adeguare la posologia alla CrCl: CrCl 10-50: 2 g ogni 12 ore CrCl <10: 1 g ogni 24 ore - Dialisi cronica intermittente: 2 g dopo la seduta (se seduta successiva entro 2 giorni) 3 g dopo la seduta (se seduta successiva entro 3 giorni) - Utilizzabile in caso di sospetta o accertata reazione allergica a penicillina immediata o ritardata non severa (vedi Allegato 4) → direttamente se a rischio basso → previa valutazione allergologica se a rischio moderato/alto
DAPTOMICINA	8-10 mg/kg/die Infusione in 15-30 minuti in SF 100 cc NOTE - Da prescrivere, su indicazione infettivologica, nei pazienti con batteriemia da MSSA e sospetta o accertata reazione allergica a penicillina (vedi Allegato 4): - severa - non severa a rischio moderato/alto <u>in attesa</u> della valutazione allergologica - dopo valutazione allergologica <u>che abbia escluso la possibilità di utilizzare la cefazolina</u> Non utilizzare in monoterapia in presenza di polmonite (è inattivata dal surfactante) - Nei pazienti obesi calcolare le dosi sul <u>peso corporeo adattato</u>^o - Monitorare emocromo e CPK - Adeguare posologia alla CrCl: CrCl <30 ml/min: 8-10 mg/kg ogni 48 ore - Dialisi cronica intermittente: 8-10 mg/kg ogni 48 ore dopo la dialisi (se seduta successiva entro 2 giorni) 12-15 mg/kg dopo la seduta (se seduta successiva entro 3 giorni)
VANCOMICINA	Farmaco di seconda scelta , rispetto ai precedenti, nella terapia della batteriemia da MSSA. - Da riservare, ad esempio, a pazienti con polmonite e sospetta o accertata reazione allergica a penicillina (vedi Allegato 4): - severa - non severa a rischio moderato/alto <u>in attesa</u> della valutazione allergologica - dopo valutazione allergologica <u>che abbia escluso la possibilità di utilizzare cefazolina</u> (per le modalità di somministrazione si veda oltre)

MRSA

VANCOMICINA

Due modalità di somministrazione

1) Infusione intermittente:

Dose carico* **20-30 mg/kg** (max 3 g)

Dose mantenimento (max 2 g) **15-20 mg/kg ogni 12 ore** oppure

7.5-10 mg/kg ogni 6 ore

da iniziare all'intervallo di tempo successivo previsto (dopo 12 o 6 ore se CrCl >50 ml/min; dopo 24 ore se CrCl 30-50 ml/min)

Esempio: Paziente di 70 kg con CrCl >50 ml/min:

1500 mg (dose carico) → dopo 12 ore 1000 mg ogni 12 ore OPPURE dopo 6 ore 500 mg ogni 6 ore

Target concentrazione di valle: 15-20 mg/L

(prelievo entro un'ora prima della dose successiva, dopo 48 ore di terapia)

2) Infusione continua (indicata nel paziente critico, richiede la presenza di un CVC):

Dose carico* **15-20 mg/kg**

Dose mantenimento **30-40 mg/kg** in 24 ore, da iniziare alla fine della dose carico

Esempio: Paziente di 70 kg con CrCl >50 ml/min:

1000 mg (dose carico) → subito dopo 2000 mg in 24 ore

Target concentrazione di plateau: 20-25 mg/L

(prelievo random durante l'infusione, dopo 48 ore di terapia)

*Dose carico indicata se

- paziente critico o in UTI
- paziente in dialisi o CRRT
- infusione continua

NOTE

- Calcolare le dosi sul **peso corporeo effettivo**
- Monitorare CrCl
- Adeguare la dose di mantenimento alla CrCl:
CrCl 30-50 ml/min: 20 mg/kg ogni 24 ore
CrCl <30 ml/min: sconsigliata → utilizzare daptomicina;
→ se coesiste polmonite associare seconda molecola
(linezolid/ceftarolina/ceftobiprololo) in base a valutazione infettivologica
- Dialisi cronica intermittente:
dose carico 20 mg/kg → prima dose post-dialisi 7-10 mg/Kg → invio di TDM prima della dialisi successiva → dosi di mantenimento (dopo la dialisi) da adeguare in base alla TDM, come segue:

TDM (pre-dialisi)	Aggiustamento posologico	TDM successiva
<15 mg/L	Aumentare la dose di 250 mg	Prima della dialisi successiva
15-20 mg/L	Mantenere la dose in corso	Settimanale
>20 mg/L	Ridurre la dose di 250 mg	Prima della dialisi successiva

- Modalità di infusione (se troppo rapida può causare la "sindrome dell'uomo rosso", se troppo concentrata può causare flebiti)
 - Tramite CVC: diluzione minima 50 cc (concentrazione max 80 mg/ml), in 24 ore

- Tramite VP: diluizione minima e tempo minimo di infusione delle dosi di mantenimento come da schema seguente (concentrazione max 5 mg/ml; velocità max 10 mg/min)

Dose (mg)	Diluizione minima (cc)	Tempo minimo di infusione (minuti)
500	100	60
750	250	90
1000	250	120
1250	250	150
1500	500	180
2000	500	240
2500	500	300

DAPTOMICINA

8-10 mg/kg/die

Infusione in 15-30 minuti in SF 100 cc

NOTE

- **Non utilizzare in monoterapia in presenza di polmonite** (è inattivata dal surfactante)
- Nei pazienti obesi calcolare le dosi sul [peso corporeo adattato](#)[°]
Monitorare emocromo e CPK
- Adeguare posologia alla CrCl:
CrCl<30 ml/min: 8-10 mg/kg ogni 48 ore
- Dialisi cronica intermittente:
8-10 mg/kg ogni 48 ore dopo la dialisi (se seduta successiva entro 2 giorni)
12-15 mg/kg dopo la seduta (se seduta successiva entro 3 giorni)

CrCl: clearance della creatinina (ml/min); CVC: catetere venoso centrale; CRRT: terapia di sostituzione renale continua; SF soluzione fisiologica; UTI: unità di terapia intensiva; VP: vena periferica

[°]Calcolatore del peso corporeo adattato (Adjusted Body Weight - ABW) <https://www.mdcalc.com/calc/68/ideal-body-weight-adjusted-body-weight>

Tabella 2. Durata della terapia per la batteriemia da *S. aureus*

Tipologia di infezione	Durata della terapia
SAB non complicata*	14 giorni
SAB complicata	Almeno 28 giorni dalla prima emocoltura negativa, variabile in base ad eventuale infezione profonda/metastatica

*Deve soddisfare i seguenti criteri

- esclusione di endocardite
- assenza di materiale protesico o dispositivi intravascolari/corpi estranei
- negatività delle emocolture di follow-up
- defervescenza entro 72 ore di terapia efficace
- esclusione di localizzazioni metastatiche/profonde di infezione

NB: In pazienti selezionati, il consulente infettivologo può prescrivere il passaggio dalla terapia endovenosa alla terapia orale sequenziale, in accordo con la recente letteratura scientifica (11-13).

Figura 2. Flow-chart della refertazione della batteriemia da *S. aureus*

A) Percorso standard

Emocoltura positiva: Cocchi Gram-positivi (identificazione al microscopio)

Batteriologia Risultati Preliminari	
Materiale: Sangue v. periferica 1 aerobio	
[51] Emocoltura germi aerobi esame microscopico:	Cocchi Gram positivi.
Materiale: Sangue v. periferica 2 anaerobio	
[51] Emocoltura germi anaerobi esame microscopico:	Cocchi Gram positivi tipo stafilococchi
Materiale: Sangue v. periferica 4 anaerobio	
[51] Emocoltura germi anaerobi esame microscopico:	Cocchi Gram positivi.

Direttore Dr. VITTORIO SAMBRI

Cocchi Gram positivi, *S. aureus* (identificazione tramite MALDI-TOF)

Batteriologia Risultati Preliminari	
Materiale: Sangue v. periferica 1 aerobio	
[51] Emocoltura germi aerobi esame microscopico:	Cocchi Gram positivi tipo stafilococchi
[51] Emocoltura germi aerobi identificazione:	Microrganismo: <i>Staphylococcus aureus</i>
Materiale: Sangue v. periferica 2 anaerobio	
[51] Emocoltura germi anaerobi esame microscopico:	Cocchi Gram positivi tipo stafilococchi
Materiale: Sangue v. periferica 3 aerobio	
[51] Emocoltura germi aerobi esame microscopico:	Cocchi Gram positivi tipo stafilococchi
[51] Emocoltura germi aerobi identificazione:	Microrganismo: <i>Staphylococcus aureus</i>
Materiale: Sangue v. periferica 4 anaerobio	
[51] Emocoltura germi anaerobi esame microscopico:	Cocchi Gram positivi tipo stafilococchi

Direttore Dr. VITTORIO SAMBRI

S. aureus, mecA positivo/negativo (test molecolare rapido)

Materiale: Svp1 aerobi

Indagine: Emocoltura germi aerobi identificazione:

Microrganismo: *Staphylococcus aureus*. Test genotipico associato a meticillina resistenza (mecA): negativo. Test fenotipico di conferma della sensibilità per oxacillina in corso.

S. aureus + antibiogramma fenotipico

Esame

Risultato

U.M.

Intervallo Riferimento

Ceppo 1 Staphylococcus aureus

Antibiotici	MIC	MIC Breakpoint	
		S<=	R>
Penicillina G	S	<=0.03	0.125 0.125
Ceftaroline	S	0.12	1 2
Clindamicina	S	0.25	0.25 0.25
Daptomicina	S	0.25	1 1
Eritromicina	S	1	1 2
Levofloxacina	SE	<=0.12	0.001 1
Linezolid	S	1	4 4
Mupirocina	S	<=1	
Oxacillina	S	<=0.25	2 2
Rifampicina	S	<=0.03	0.06 0.06
Teicoplanina	S	<=0.5	2 2
Tetraciclina	S	<=1	1 2
Tigeciclina	S	<=0.12	0.5 0.5
Trimetoprim/sulfametoxazolo	S	<=10	20 40
Vancomicina	S	1	2 2
Ac. fusidico	S	<=0.5	1 1
Gentamicina	R	>=16	2 2

MIC = Concentrazione Minima Inibente (mg/L)

Antibiogramma interpretato secondo criteri Eucast:

R= Resistente

S = Sensibile, a regime di dosaggio standard

SE o I = Sensibile a elevata esposizione all'antibiotico, in funzione del dosaggio, modalità e tempistica di somministrazione, distribuzione nel sito di infezione, metabolismo ed escrezione.

MIC = Concentrazione Minima Inibente (mg/L)

Antibiogramma interpretato secondo criteri Eucast:

R= Resistente

S= Sensibile, a regime di dosaggio standard

SE o I = Sensibile a elevata esposizione all'antibiotico, in funzione del dosaggio, modalità e tempistica di somministrazione, distribuzione nel sito di infezione, metabolismo ed escrezione.

B) Percorso "EMOFAST" (come da allegato MR_PA251_04 alla PA 251 "Emocoltura perché" Rev. 01)

Attivato dal clinico in **pazienti con NEWS2 ≥5**: in caso di emocolture positive viene eseguito il pannello molecolare rapido (pannello sindromico BCID2 Panel Biomerieux) che è in grado di identificare, tra gli altri, *S. aureus* e la resistenza all'oxacillina (mecA/C, MREJ)

Bundle per la gestione della batteriemia da *S. aureus*: componenti e loro razionale

1) Emocolture di follow-up

Intervento: Prelevare emocolture di follow-up (2 set in modalità *Single-sampling strategy*) dopo 48 ore di terapia antibiotica efficace; ripeterle ogni 48 ore fino a negatività.

Razionale: La persistenza della batteriemia da *S. aureus* si associa ad un incremento significativo di complicanze metastatiche, durata dell'ospedalizzazione e mortalità a 30 giorni (14). L'esecuzione di emocolture di follow-up dopo 48 ore di terapia consente l'identificazione precoce dei pazienti con rischio più pronunciato di outcome peggiore (15).

2) Ecocardiogramma

Intervento: Eseguire un'ecocardiografia in tutti i pazienti per escludere la presenza di endocardite.

L'ecocardiogramma trans-toracico (TTE) è il primo esame da richiedere, ad eccezione dei pazienti CON condizioni cardiache ad alto rischio (pregressa endocardite infettiva, protesi valvolari meccaniche/biologiche, device, portatori di un dispositivo di assistenza ventricolare, cardiopatie congenite complesse, trapianto cardiaco e pazienti che fanno uso di sostanze per via iniettiva).

L'ecocardiogramma trans-esofageo (TEE) è raccomandato nei casi di:

- condizioni cardiache ad alto rischio (quelle menzionate sopra) come primo esame se possibile
- sospetto di endocardite al TTE
- inadeguata finestra acustica al TTE
- batteriemia persistente e TTE negativo
- sospetto clinico di endocardite (criteri di Duke) e TTE negativo
- batteriemia comunitaria senza apparente focolaio infettivo

Razionale: Una quota rilevante di pazienti con SAB (6-32%) presenta una endocardite infettiva (16, 17), che è associata a una prognosi peggiore rispetto a una SAB non complicata (18). I sintomi di presentazione associati all'endocardite sono spesso aspecifici (18, 19), pertanto l'ecocardiografia va sempre considerata come parte della valutazione iniziale dei pazienti con SAB, per consentire l'identificazione precoce e accurata dei pazienti con endocardite da *S. aureus*.

Nei pazienti SENZA condizioni cardiache ad alto rischio un TTE normale consente di escludere l'endocardite infettiva avendo alta sensibilità (97%, 95% CI, 87–100%) e alto valore predittivo negativo (99%, 95% CI, 96–100%) (20). Il TEE è gravato da minore tollerabilità, maggiori costi e minimi rischi (essendo un esame invasivo) (21). Le raccomandazioni all'esecuzione del TEE fornite da questo documento si basano sulla documentata associazione tra aumentato rischio di endocardite e presenza di batteriemia persistente, protesi/devices cardiaci, tossicodipendenza, clinica suggestiva per endocardite, batteriemia di origine comunitaria non spiegata da altra causa (22, 23).

3) Source control precoce

Intervento:

- **Individuare l'origine della batteriemia tramite accurata anamnesi, esame obiettivo e indagini mirate.**

Richiedere, in base al sospetto clinico:

- o TC torace/addome/encefalo (endocardite per ricerca di embolizzazioni);
- o TC addome/torace/encefalo (infezione di endoprotesi vascolare);
- o Ecocolordoppler venoso nel sito dell'accesso venoso (trombosi settica);
- o PET-TC con 18F-FDG/scintigrafia con leucociti marcati/TC/RMN (osteomielite o infezione di protesi articolare);
- o PET-TC con 18F-FDG (infezione di device cardiaci intravascolari);
- o Valutazione ortopedica con artrocentesi per invio di es. chimico-fisico con conta globuli ed esame colturale del liquido sinoviale (artrite);
- o Valutazione oculistica con fundus oculi (endoftalmite).

- **Bonificare entro 72 ore il focolaio di infezione (se drenabile/bonificabile):**

- o rimuovere i cateteri vascolari
- o incidere gli ascessi

- **Bonificare il prima possibile altre fonti di infezione**

- o rimuovere i dispositivi cardiaci impiantabili infetti
- o eseguire *debridement* dei focolai osteomielitici/artritici
- o rimuovere le protesi vascolari/articolari infette

Razionale: *S. aureus* è dotato di una peculiare capacità di causare localizzazioni metastatiche, virtualmente in ogni organo e apparato, una volta entrato nel torrente circolatorio. I siti di infezione più frequenti sono: polmoni e pleura (polmoniti, empiema), cute e tessuti molli (celluliti, miositi), cuore (endocarditi), ossa e articolazioni (osteomieliti, artriti). Le batteriemie da *S. aureus* con sito di infezione non indentificato, che rappresentano circa il 20% delle SAB, sono associate a un outcome peggiore (24). Le indagini radiologiche, incluse quelle di secondo livello, sono fondamentali per diagnosticare la fonte dell'infezione e guidarne l'approccio terapeutico più appropriato (25). Infatti, le SAB con localizzazioni metastatiche richiedono terapia antibiotica prolungata (si veda punto 4) e possono beneficiare di interventi di *source control* che ne migliorano l'outcome (6, 8, 15, 26, 27). In caso di SAB correlata a catetere vascolare, la rimozione la rimozione precoce del catetere è correlata a un minor rischio di recidive e di localizzazioni metastatiche (28, 29).

4) De-escalation precoce a terapia a spettro ristretto anti-MSSA

Intervento: Prescrivere oxacillina (o cefazolina) ai pazienti con batteriemia da MSSA inizialmente in terapia ad ampio spettro, entro 24 ore dalla disponibilità del referto di suscettibilità alla meticillina (figura 2), compatibilmente con l'anamnesi allergologica (Allegato 4).

Razionale: La terapia di prima linea della batteriemia da MSSA è rappresentata dalle penicilline anti-stafilococciche (in Italia è disponibile oxacillina ev) e dalla cefazolina. La monoterapia con nafcillina o cefazolina si è dimostrata superiore alla monoterapia con vancomicina nel prevenire la recidiva e la persistenza della batteriemia da MSSA ed è associata a una minore mortalità (30, 31); i regimi di associazione di penicilline antistafilococciche con daptomicina o rifampicina o gentamicina non hanno dimostrato benefici clinici (32-34).

NB: Ceftriaxone, cefepime, amoxicillina/clavulanato, piperacillina/tazobactam e i carbapenemi sono considerati farmaci "accettabili" nei confronti di MSSA quando usati empiricamente, ma devono essere sostituiti dall'oxacillina come terapia mirata; ceftazidime non ha invece attività su MSSA.

Per la gestione dei pazienti con sospetta o documentata allergia alle penicilline far riferimento all'Allegato 4.

5) Ottimizzazione della terapia con vancomicina

Intervento: Misurare le concentrazioni plasmatiche (*therapeutic drug monitoring*, TDM) di vancomicina in tutti i pazienti trattati con la stessa per almeno 72 ore e adeguarne la posologia in base ai risultati. I valori target di vancocinemia per la SAB sono 15-20 mg/L se infusione intermittente (valle), 20-25 mg/L se infusione continua (plateau).

Razionale: La vancomicina è considerato il farmaco standard anti-MRSA (6, 35). A causa della sua potenziale nefrotossicità e dell'elevata variabilità farmacologica *inter-patients*, il suo utilizzo richiede la misurazione dei livelli plasmatici (TDM) (6, 35), che rappresentano un marcatore surrogato del più puntuale rapporto AUC/MIC, attualmente non disponibile presso questa AUSL (36). Se vancomicina è somministrata in infusione intermittente, il prelievo per TDM va eseguito entro 1 ora dalla dose successiva; se è somministrata in infusione continua, il prelievo va eseguito random durante l'infusione dopo almeno 48 ore di terapia.

6) Prescrizione di terapia antibiotica di durata adeguata

Intervento: Prescrivere la terapia antibiotica di durata adeguata in base al quadro clinico (SAB non complicata/complicata ed eventuali localizzazioni profonde/metastatiche).

- I pazienti con SAB NON complicata vanno trattati per 14 giorni
- I pazienti con SAB complicata vanno trattati per almeno 28 giorni
- I pazienti con documentata infezione profonda/metastatica, vanno trattati per una durata variabile in base al tipo di infezione, ad esempio:
 - o artrite settica (articolazione nativa) → 3-4 settimane
 - o trombosi settica profonda catetere-correlata → 4 settimane
 - o endocardite → 4-6 settimane
 - o osteomielite → 6-8 settimane
 - o infezione protesica → 6-12 settimane

Razionale: Classicamente, una SAB è definita NON complicata quando (4)

- o è stata esclusa l'endocardite
- o non sono presenti materiale protesico o dispositivi intravascolari/corpi estranei
- o le emocolture di follow-up, ottenute dopo 2-4 giorni di terapia efficace sono negative



- si verifica defervescenza entro 72 ore di terapia
- è stata esclusa la presenza di localizzazioni metastatiche/profonde di infezione

In diverse coorti, circa il 30% dei pazienti con SAB hanno una forma classificata come non complicata (22).

Trattare una SAB non complicata per un periodo inferiore a 14 giorni si associa a un rischio maggiore di complicanze (37).

Le infezioni che non soddisfano i suddetti criteri sono considerate SAB complicate, che richiedono terapia antibiotica prolungata (38).

Sono fattori di rischio per SAB complicata (6, 19, 39):

- tossicodipendenza attiva
- storia di endocardite
- infezione acquisita in comunità
- origine non nota dell'infezione
- presenza di segni/sintomi di localizzazioni profonde/metastatiche

In presenza di fattori di rischio per SAB complicata è particolarmente importante un attento work-up diagnostico (punto 3).

Il trattamento delle infezioni profonde/metastatiche ha durata variabile in base alle diverse sindromi infettive, in accordo con la letteratura (27, 39-44).

Le indicazioni sulle opzioni terapeutiche e la durata del trattamento della SAB sono riassunte nelle tabelle 1 e 2.

NB: In pazienti selezionati, il consulente infettivologo può prescrivere il passaggio dalla terapia endovenosa alla terapia orale sequenziale, in accordo con la recente letteratura scientifica (11-13).

7) Valutazione infettivologica

Intervento: Una valutazione (in presenza o tramite teleconsulenza) da parte di uno specialista in malattie infettive deve essere eseguita in tutti i pazienti con SAB.

Razionale: è stato osservato in letteratura che il coinvolgimento di uno specialista in malattie infettive nella cura di un paziente con SAB abbia un effetto significativamente positivo in termini di: riduzione della mortalità, riduzione del rischio di recidiva di batteriemia, appropriatezza della molecola prescritta e della durata terapia antibiotica e aderenza al bundle (45). Una consulenza infettivologica dovrebbe essere considerata lo standard di cura per i pazienti con SAB (27). Le consulenze telefoniche informali non si sono dimostrate efficaci nel migliorare l'outcome del paziente con SAB (46).

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna SPIAR	Bundle per la gestione della batteriemia da <i>S. aureus</i> (SAB)	Rev. 00 del 01/01/2025 All.03
---	--	--

Bibliografia

- 1) Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004 Aug 1;39(3):309-17.
- 2) Gagliotti C, Högberg LD, Billström H, Eckmanns T, Giske CG, Heuer OE, Jarlier V, Kahlmeter G, Lo Fo Wong D, Monen J, Murchan S, Simonsen GS, Šubelj M, Andrašević AT, Žabicka D, Žemličková H, Monnet DL; EARS-Net study group participants. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: diverging trends of methicillin-resistant and methicillin-susceptible isolates, EU/EEA, 2005 to 2018. Euro Surveill. 2021 Nov;26(46):2002094.
- 3) van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Microbiol Rev 2012; 25:362–86.
- 4) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011 Feb 1;52(3):e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146. Epub 2011 Jan 4
- 5) International Society for Infectious Diseases. Guide to infection control in the hospital. Chapter 16: Bundle in Infection Prevention and Safety. https://isid.org/wp-content/uploads/2018/02/ISID_InfectionGuide_Chapter16.pdf (accessed on August 2024)
- 6) López-Cortés LE, Del Toro MD, Gálvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Fariñas MC, Sanz-Franco M, Natera C, Corzo JE, Lomas JM, Pasquau J, Del Arco A, Martínez MP, Romero A, Muniain MA, de Cueto M, Pascual A, Rodríguez-Baño J; REIPI/SAB group. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2013 Nov;57(9):1225-33.
- 7) Holland TL, Raad I, Boucher HW, Anderson DJ, Cosgrove SE, Ayccock PS, Baddley JW, Chaftari AM, Chow SC, Chu VH, Carugati M, Cook P, Corey GR, Crowley AL, Daly J, Gu J, Hachem R, Horton J, Jenkins TC, Levine D, Miro JM, Pericas JM, Riska P, Rubin Z, Rupp ME, Schrank J Jr, Sims M, Wray D, Zervos M, Fowler VG Jr; Staphylococcal Bacteremia Investigators. Effect of Algorithm-Based Therapy vs Usual Care on Clinical Success and Serious Adverse Events in Patients with Staphylococcal Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Sep 25;320(12):1249-1258.
- 8) Townsend J, Pelletier J, Peterson G et al. Quality improvement of *Staphylococcus aureus* bacteremia management and predictors of relapse- free survival. Am J Med 2016; 129: 195–203
- 9) Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Yokota I, Takakura S, Teramukai S, Ichiyama S. Complete adherence to evidence-based quality-of-care indicators for *Staphylococcus aureus* bacteremia resulted in better prognosis. Infection. 2017 Feb;45(1):83-91.
- 10) Borde JP, Batin N, Rieg S, Feik R, Reimling C, Kern WV, de With K, Hübner J, Ruhnke M, Kaier K. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting *Staphylococcus aureus* blood stream infections at a 200-bed community hospital. Infection. 2014 Aug;42(4):713-9.
- 11) versen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, Bruun NE, Høfsten DE, Fursted K, Christensen JJ, Schultz M, Klein CF, Fosbøll EL, Rosenvinge F, Schønheyder HC, Køber L, Torp-Pedersen C, Helweg-Larsen J, Tønder N, Moser C, Bundgaard H. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. N Engl J Med. 2019 Jan 31;380(5):415-424.
- 12) Kaasch AJ, López-Cortés LE, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Dolores Navarro M, Fätkenheuer G, Jung N, Rieg S, Lepeule R, Coutte L, Bernard L, Lemaigen A, Kösters K, MacKenzie CR, Soriano A, Hagel S, Fantin B, Lafaurie M, Talarmin JP, Dinh A, Guimard T, Boutoille D, Welte T, Reuter S, Kluytmans J, Martin ML, Forestier E, Stocker H, Vitrat V, Tattévin P, Rommerskirchen A, Noret M, Adams A, Kern WV, Hellmich M, Seifert H; SABATO study group. Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2024 May;24(5):523-534.

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna SPIAR	Bundle per la gestione della batteriemia da <i>S. aureus</i> (SAB)	Rev. 00 del 01/01/2025 All.03
---	--	--

- 13) Tong SYC, Mora J, Bowen AC, Cheng MP, Daneman N, Goodman AL, Heriot GS, Lee TC, Lewis RJ, Lye DC, Mahar RK, Marsh J, McGlothlin A, McQuilten Z, Morpeth SC, Paterson DL, Price DJ, Roberts JA, Robinson JO, van Hal SJ, Walls G, Webb SA, Whiteway L, Yahav D, Davis JS; Staphylococcus aureus Network Adaptive Platform (SNAP) Study Group. The Staphylococcus aureus Network Adaptive Platform Trial Protocol: New Tools for an Old Foe. Clin Infect Dis. 2022 Nov 30;75(11):2027-2034.
- 14) Kuehl R, Morata L, Boeing C, Subirana I, Seifert H, Rieg S, Kern WV, Kim HB, Kim ES, Liao CH, Tilley R, Lopez-Cortés LE, Llewelyn MJ, Fowler VG, Thwaites G, Cisneros JM, Scarborough M, Nsutebu E, Gurgui Ferrer M, Pérez JL, Barlow G, Hopkins S, Ternavasio-de la Vega HG, Török ME, Wilson P, Kaasch AJ, Soriano A; International Staphylococcus aureus collaboration study group and the ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis. Defining persistent Staphylococcus aureus bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 Dec;20(12):1409-1417.
- 15) Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, Nieberg P, Spellberg B, Wong-Beringer A. Defining the Breakpoint Duration of Staphylococcus aureus Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. Clin Infect Dis. 2020 Feb 3;70(4):566-573.
- 16) Benfield T, Espersen F, Frimodt-Møller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, Skov R, Westh H, Skinhøj P. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult Staphylococcus aureus bacteraemia between 1981 and 2000. Clin Microbiol Infect. 2007 Mar;13(3):257-63.
- 17) Abraham J, Mansour C, Veledar E, Khan B, Lerakis S. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: the Grady Memorial Hospital experience with methicillin-sensitive S aureus and methicillin-resistant S aureus bacteremia. Am Heart J. 2004 Mar;147(3):536-9.
- 18) Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, Hassager C, Johansen HK, Korup E, Schønheyder HC, Berning J, Gill S, Rosenvinge FS, Fowler VG Jr, Møller JE, Skov RL, Larsen CT, Hansen TF, Mard S, Smit J, Andersen PS, Bruun NE. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. Eur J Echocardiogr. 2011 Jun;12(6):414-20. doi: 10.1093/ejechocard/yer023.
- 19) Fowler VG Jr, Sanders LL, Kong LK, McClelland RS, Gottlieb GS, Li J, Ryan T, Sexton DJ, Roussakis G, Harrell LJ, Corey GR. Infective endocarditis due to Staphylococcus aureus: 59 prospectively identified cases with follow-up. Clin Infect Dis. 1999 Jan;28(1):106-14.
- 20) Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, Caselli S, Doenst T, Ederhy S, Erba PA, Foldager D, Fosbøl EL, Kovac J, Mestres CA, Miller OI, Miro JM, Pazdernik M, Pizzi MN, Quintana E, Rasmussen TB, Ristić AD, Rodés-Cabau J, Sionis A, Zühlke LJ, Borger MA; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):3948-4042.
- 21) Patel KM, Desai RG, Trivedi K, Neuburger PJ, Krishnan S, Potestio CP. Complications of Transesophageal Echocardiography: A Review of Injuries, Risk Factors, and Management. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2022 Aug;36(8 Pt B):3292-3302. doi: 10.1053/j.jvca.2022.02.015
- 22) Kaasch AJ, Fowler VG Jr, Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, Birkholz H, Hellmich M, Kern WV, Seifert H. Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2011 Jul 1;53(1):1-9.
- 23) Showler A, Burry L, Bai AD, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, Chiu A, Raybardhan S, Science M, Fernando E, Bell CM, Morris AM. Use of Transthoracic Echocardiography in the Management of Low-Risk Staphylococcus aureus Bacteremia: Results From a Retrospective Multicenter Cohort Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Aug;8(8):924-31.
- 24) Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG Jr, Hellmich M, Hopkins S, Kern WV, Llewelyn MJ, Rieg S, Rodriguez-Baño J, Scarborough M, Seifert H, Soriano A, Tilley R, Török ME, Weiß V, Wilson AP, Thwaites GE; ISAC, INSTINCT, SABG, UKCIRG, and Colleagues. Staphylococcus aureus bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. J Infect. 2014 Mar;68(3):242-51.

- 25) Goodman AL, Packham A, Sharkey AR, Cook GJR. Advanced Imaging for Detection of Foci of Infection in Staphylococcus aureus Bacteremia- Can a Scan Save Lives? Semin Nucl Med. 2023 Mar;53(2):175-183.
- 26) Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, Domínguez MÁ, Esteban J, Fernández-Hidalgo N, Fernández Sampedro M, Fortún J, Guembe M, Lorente L, Paño JR, Ramírez P, Salavert M, Sánchez M, Vallés J. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Med Intensiva (Engl Ed). 2018 Jan-Feb;42(1):5-36.
- 27) Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, malkeller VG. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Microbiol Rev. 2015;28(3):603-61.
- 28) Fowler VG Jr, Justice A, Moore C, Benjamin DK Jr, Woods CW, Campbell S, Reller LB, Corey GR, Day NP, Peacock SJ. Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter-associated Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2005 Mar 1;40(5):695-703
- 29) El Zakhem A, Chaftari AM, Bahu R, El Helou G, Shelburne S, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Central line-associated bloodstream infections caused by Staphylococcus aureus in cancer patients: Clinical outcome and management. Ann Med. 2014 May;46(3):163-8)
- 30) Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. Staphylococcus aureus bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):333-9.
- 31) Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, Thom KA, Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. BMC Infect Dis. 2011 Oct 19;11:279.
- 32) Cheng MP, Lawandi A, Butler-Laporte G, De l'Étoile-Morel S, Paquette K, Lee TC. Adjunctive Daptomycin in the Treatment of Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Randomized, Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2021 May 4;72(9):e196-e203.
- 33) Thwaites GE, Scarborough M, Szubert A, Nsutebu E, Tilley R, Greig J, Wyllie SA, Wilson P, Auckland C, Cairns J, Ward D, Lal P, Guleri A, Jenkins N, Sutton J, Wiselka M, Armando GR, Graham C, Chadwick PR, Barlow G, Gordon NC, Young B, Meisner S, McWhinney P, Price DA, Harvey D, Nayar D, Jeyaratnam D, Planche T, Minton J, Hudson F, Hopkins S, Williams J, Török ME, Llewelyn MJ, Edgeworth JD, Walker AS; United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). Adjunctive rifampicin for Staphylococcus aureus bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018 Feb 17;391(10121):668-678.
- 34) Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for Staphylococcus aureus endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: A prospective study. Ann Intern Med. 1982 Oct;97(4):496-503.
- 35) Brown NM, Goodman AL, Horner C, Jenkins A, Brown EM. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. JAC Antimicrob Resist. 2021 Feb 3;3(1):dlaa114.
- 36) Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020 May 19;77(11):835-864.
- 37) Chong YP, Moon SM, Bang KM, Park HJ, Park SY, Kim MN, Park KH, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Jeong JY, Woo JH, Kim YS. Treatment duration for uncomplicated Staphylococcus aureus bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Mar;57(3):1150-6.
- 38) Jung N, Rieg S. Essentials in the management of S. aureus bloodstream infection. Infection. 2018 Aug;46(4):441-442

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna SPIAR	Bundle per la gestione della batteriemia da <i>S. aureus</i> (SAB)	Rev. 00 del 01/01/2025 All.03
---	--	--

- 39) Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):1-45.
- 40) Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med*. 2002;162(1);25-3
- 41) Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, Hendershot EF, Holtom PD, Huddleston PM 3rd, Petermann GW, Osmon DR, Infectious Diseases Society of America. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep 15;61(6):e26-46.
- 42) Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(1):e1-e25.
- 43) Olearo F, Zanichelli V, Exarchakou A, Both A, Uçkay I, Aepfelbacher M, Rohde H. The Impact of Antimicrobial Therapy Duration in the Treatment of Prosthetic Joint Infections Depending on Surgical Strategies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2023 May 7;10(5):ofad246.
- 44) Wilson D, Chaftari AM, Hachem RY, Yuan Y, Dandachi D, Raad II. Catheter-Related *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Septic Thrombosis: The Role of Anticoagulation Therapy and Duration of Intravenous Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Oct 1;5(10):ofy249.
- 45) Vogel M, Schmitz RP, Hagel S, Pletz MW, Gagelmann N, Scherag A, Schlattmann P, Brunkhorst FM. Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016 Jan;72(1):19-28.
- 46) Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Järvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2013 Feb;56(4):527-35.

Gestione del paziente con batteriemia da *S. aureus* e sospetta o documentata allergia a penicilline

Mini glossario allergologico

Test cutanei (prick test e intradermoreazione)	esami diagnostici impiegati per identificare reazioni di ipersensibilità immediata. Consistono nell'introduzione percutanea (<i>prick</i> , puntura della goccia di soluzione allergenica depositata sulla epidermide) o intradermica (intradermoreazione) di piccole quantità (0,02 ml) di allergeni. Nel caso dei farmaci betalattamici, gli allergeni utilizzati sono: allergeni standardizzati commerciali (disponibili solo per penicillioi-polilisina, miscela di determinanti minori della penicillina, amoxicillina e acido clavulanico); farmaci betalattamici iniettabili stessi, preparati alla concentrazione non irritante (NIC) di 20 mg/ml; per i betalattamici contenenti arginina (carbapenemi e cefepime), la NIC è invece 2 mg/ml. La lettura dei risultati avviene dopo 20' e, in caso di reazioni non immediate, si ripete a distanza di giorni. Nel caso del <i>prick</i> la risposta positiva è 3 mm + eritema, rispetto a controllo negativo (salina); nel caso della intradermoreazione si misura con dermatografica il pomfo di ingombro della soluzione iniettata e si considera positiva una reazione, con eritema associato, con diametro del pomfo di 3 mm superiore al pomfo di ingombro.
Challenge (test di provocazione)	<u>procedura diagnostica</u> che consiste nella somministrazione graduale di una sostanza sospetta di causare una reazione allergica in un paziente, al fine di confermare o escludere una diagnosi di allergia o anche di identificare una possibile alternativa
Desensibilizzazione	<u>procedura terapeutica</u> che deve indurre tolleranza farmacologica o immunologica al farmaco noto come responsabile della reazione
De-labeling dell'allergia	rimozione dell'etichetta di "allergico" da un paziente dopo aver verificato che tale allergia in realtà non esiste o non è più presente
Orticaria 1-1-1	orticaria comparsa entro 1 ora dalla 1° dose del farmaco assunto e regredita entro 1 giorno
RAST (RadioAllergoSorbent Test)	metodica di laboratorio che misura quantitativamente IgE specifiche nel siero di pazienti con sospetta allergia. Va sempre associata al dosaggio di IgE totali, infatti per valori di IgE totali superiori a 200 kU/L la specificità del RAST tende a ridursi
Reazioni allergiche immediate	tipicamente compaiono entro 1 e fino a 6 ore entro l'ultima dose di farmaco somministrata, e sono di norma associate a reazione allergica IgE mediata quando si tratta di farmaci betalattamici. Clinicamente possono avere sintomi isolati quali orticaria, angioedema e broncospasmo o generalizzati di anafilassi
Reazioni allergiche ritardate	compaiono in qualsiasi tempo successivo all'ora dopo l'iniziale somministrazione del farmaco, comunemente dopo vari giorni di trattamento, e sono di norma associate a reazione allergica ritardata cellulare T cellulare mediata. L'esantema maculo papulare e la orticaria ritardata sono le manifestazioni clinicamente più comuni

Premessa

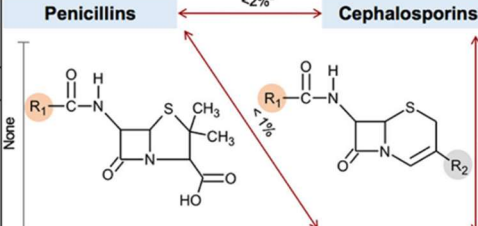
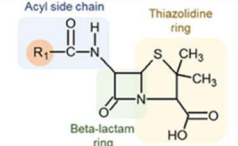
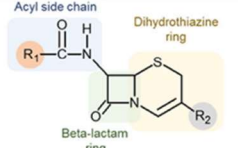
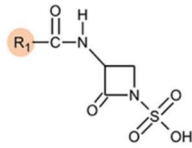
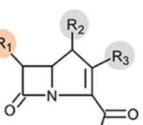
L'allergia alle penicilline riferita dai pazienti è un fenomeno frequente e che incide significativamente sull'uso appropriato degli antibiotici (1,2). In realtà, meno del 10% delle allergie alla penicillina riferite dai pazienti è confermato dai risultati dei test allergologici (2). Le etichette di allergia agli antibiotici portano a una modifica delle terapie di prima linea con conseguenze rilevanti: in particolare, un'etichetta di allergia alla penicillina è associata a un maggiore utilizzo di antibiotici ad ampio spettro e non β -lattamici, con conseguente aumento di eventi avversi e resistenza agli antibiotici e peggioramento dell'outcome del paziente (3, 4).

Cross-reattività nelle allergie ai beta-lattamici

La classe degli antibiotici beta-lattamici comprende quattro gruppi: penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobattami. Tutti gli antibiotici appartenenti a uno di questi gruppi condividono un anello beta-lattamico. Le penicilline hanno una struttura ad anello tiazolidinico e una catena laterale R1 attaccata all'anello beta-lattamico. Le cefalosporine hanno un anello diidrotiazinico e due catene laterali (una catena R1 attaccata all'anello beta-lattamico e una catena R2 attaccata all'anello diidrotiazinico) (Figura 1) (2).

Il rischio di reattività crociata tra penicilline e cefalosporine dipende fortemente dalla similarità della catena laterale tra la penicillina e la cefalosporina. Pazienti con allergia a penicilline o cefalosporine possono tollerare cefalosporine con diverse catene laterali R1/R2 (5, 6). **La cefazolina (cefalosporina di prima generazione) NON condivide il rischio di reattività crociata tra penicilline e cefalosporine, che dipende fortemente dalla similarità della catena laterale R1.** In una revisione sistematica e metanalisi indirizzata alla sola allergia (confermata o non confermata) a cefazolina e penicillina, la frequenza di duplice sensibilizzazione era dello 0.7% e tuttavia saliva al 3% in pazienti con confermata allergia a penicillina (7).

Figura 1. Struttura degli antibiotici beta-lattamici e cross-reattività tra gli antibiotici beta-lattamici (2)

Basic structures	Beta-Lactam structures and rates of cross-reactivity	Clinically relevant cross-reactivity
Beta-lactam ring		
		
Penicillin structure		Similar side chains, Penicillins (R1)
		• Penicillin VK & penicillin G
Cephalosporin structure		Shared side chains, Penicillins & cephalosporins (R1)
		• Amoxicillin^A & cefadroxil, cefprozil, cefatrizine • Ampicillin^A & cefaclor, cephalexin, cephadrine, cephaloglycine
	Monobactams [†]	Shared side chains, Cephalosporins (R1)
		• Cefaclor, cephalexin
	Carbapenems	• Cefepime, ceftioxaone, cefotaxime, cefpodoxime, ceftizoxime • Ceftazidime and aztreonam
		No shared side chains, Penicillins & cephalosporins (R1)
		• Cefazolin

Approccio al paziente con sospetta o documentata reazione allergica a farmaci beta-lattamici

Nell'approccio al paziente con sospetta o documentata allergica è opportuno considerare due elementi:

1) La severità di una reazione allergica

- **Reazione severa immediata:** anafilassi, broncospasmo severo, laringospasmo ed angioedema della glottide, sincope
- **Reazione severa ritardata:** sindrome di Steven Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (NET), reazione eosinofila a farmaco con sintomi sistemici (DRESS), pustolosi acuta esantematica generalizzata (AGEP)

2) Una adeguata stratificazione del rischio clinico di sviluppare reazione

- **Rischio basso**
 - a) immediata: prurito, sintomi gastrointestinali isolati, orticaria persistente per giorni
 - b) ritardata: orticaria persistente oltre 1 giorno, esantema palmare esfoliativo, esantema maculo papulare lieve (specialmente in bambini)
- **Rischio moderato**
 - a) immediata: broncospasmo, eritema, orticaria persistente per meno di 1 giorno, angioedema
 - b) ritardata: esantema maculo papulare moderato, angioedema, eritema fisso da farmaci, dermatite da contatto, eritema simmetrico correlato a farmaco con esantema delle zone flessurali ed intertrigine (SDRIFE)
- **Rischio alto**
 - a) immediata: angioedema della laringe, orticaria 1-1-1 (8), anafilassi, ipotensione
 - b) ritardata: reazioni cutanee avverse severe (SCAR – includono SJC, NET, DRESS AGEPE), esantema maculo papulare severo, eritema fisso da farmaco generalizzato, dermatosi bollosa con depositi di IgA lineari, danno d'organo da farmaco, malattia autoimmune da farmaco

Come principio generale nel *delabeling* di allergia a farmaci beta-lattamici è attuabile questa procedura (9):

Rischio basso

Considerare, in ordine di preferenza:

1. somministrazione diretta del farmaco o sua somministrazione mediante challenge
2. test cutanei + challenge

Rischio moderato

Considerare, in ordine di preferenza:

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna SPIAR	Progetto aziendale di miglioramento IMPLEMENTAZIONE DEL BUNDLE PER LA GESTIONE DELLA BATTERIEMIA DA <i>S. AUREUS</i>	Rev. 00 del 01/01/2025 All.04
---	---	-------------------------------------

1. test cutanei + challenge
2. test cutanei + RAST + challenge

Rischio alto

Considerare, in ordine di preferenza:

1. test cutanei + RAST + challenge
2. test cutanei + challenge

Ne consegue che la cefazolina, essendo non il farmaco indice, ma un farmaco alternativo alla penicillina, **può essere utilizzata nei pazienti con accertata o sospetta reazione allergica a penicilline immediata o ritardata, non severa, dopo stratificazione del rischio allergologico**. In particolare: può essere utilizzata direttamente nei pazienti con rischio basso e previa valutazione allergologica nei pazienti con rischio moderato o alto, che in questo ultimo caso deve prevedere una indagine diagnostica completa e una indicazione terapeutica condivisa con l'infettivologo.

Un successivo follow up allergologico completo con test cutanei è invece sempre indicato.

In sintesi: i pazienti con documentata o sospetta allergia a penicilline non severa e non ad alto rischio possono essere trattati con cefalosporine a catena laterale differente, quali la cefazolina.

Quando possibile, in particolare nelle reazioni a rischio moderato è opportuno il confronto con l'allergologo, che diventa obbligatorio nelle reazioni ad alto rischio.

Appropriata l'esecuzione di *challenge* preliminare con il seguente schema: 1/10 del farmaco in 30', poi il rimanente farmaco.

Test cutanei preliminari, quando eseguibili o tele consulenza allergologica, seguiti da *challenge*, vanno considerati per rara ma possibile (3%) sensibilizzazione coesistente a penicilline e cefazolina o, meno frequentemente, a sensibilizzazioni nei confronti dell'anello comune betalattamico (10, 11).

Modalità di accesso ai servizi allergologici nei vari ambiti dell'AUSL Romagna

Richiesta interna mediante fax, in base all'ambito (per Forlì si fa riferimento a Faenza o in seconda battuta a Rimini, per Cesena si fa riferimento a Rimini). Contattare telefonicamente gli Allergologi per teleconsulenza.

Sede	Fax	Telefono
Rimini	0541 653281	0541 705280
Faenza	0546 601517	0546 601165

Per le altre sedi valgono numeri di telefono fisso e cellulare dei medici allergologi:

Dott. Cortellini	339 1236466	0541 705312	
Dott.ssa Liberati	347 0461567		
Dott. Lippolis	349 3143243	0546 601165	0541 705278

Consulenza telefonica, che viene refertata su Log 80. Successivi quando necessari test cutanei estemporanei con cefazolina o antibiotico alternativo nella sede opportuna/vicina.

Successiva programmazione di test completi con betalattamici.

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE EMILIA-ROMAGNA Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna SPIAR	Progetto aziendale di miglioramento IMPLEMENTAZIONE DEL BUNDLE PER LA GESTIONE DELLA BATTERIEMIA DA S. AUREUS	Rev. 00 del 01/01/2025 All.04
---	--	--

Bibliografia

1. Trubiano JA, Chen C, Cheng AC, Grayson ML, Slavin MA, Thursky KA; National Antimicrobial Prescribing Survey (NAPS). Antimicrobial allergy “labels” drive inappropriate antimicrobial prescribing: lessons for stewardship. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(6):1715-1722.
2. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019;393(10167):183-198.
3. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *Jama.* 2001;285(19):2498-505; Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *Jama.* 2017;318(1):82-3; DesBiens M, Scalia P, Ravikumar S, Glick A, Newton H, Erinne O, et al. A Closer Look at Penicillin Allergy History: Systematic Review and Meta-Analysis of Tolerance to Drug Challenge. *Am J Med.* 2020;133(4):452-62.e4.2-4
4. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *Jama.* 2017;318(1):82-3
5. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Sep;136(3):685-691.e3.
6. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, Celik G, Cernadas J, Chiriac AM, Demoly P, Garvey LH, Mayorga C, Nakonechna A, Whitaker P, Torres MJ. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy.* 2020 Jun;75(6):1300-1315.
7. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Courtney L, Mancini CM, Jeffres MN. Assessment of the Frequency of Dual Allergy to Penicillins and Cefazolin: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021 Apr 1;156(4):e210021.
8. Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Van Gasse A, Ebo DG, Romano A. Urticaria: The 1-1-1 Criterion for Optimized Risk Stratification in β -Lactam Allergy Delabeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Oct;9(10):3697-3704.
9. Mabilat C, Gros MF, Van Belkum A, Trubiano JA, Blumenthal KG, Romano A, Timbrook TT. Improving antimicrobial stewardship with penicillin allergy testing: a review of current practices and unmet needs. *JAC Antimicrob Resist.* 2022 Nov 19;4(6):dlac116.
10. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, Zaffiro A, Quarantino D, Gaeta F. Tolerability of Cefazolin and Ceftibuten in Patients with IgE-Mediated Aminopenicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jun;8(6):1989-1993.e2.
11. Wijnakker R, van Maaren MS, Bode LGM, Bulatovic M, Hendriks BJC, Loogman MCM, Lutgens SPM, Middel A, Nieuwhof CMG, Roelofsen EE, Schoones JW, Sigaloff KCE, Sprickelman AB, de Vrankrijker LMM, de Boer MGJ. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected antibiotic allergy. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Jul;29(7):863-875.