

**Progetto regionale di Farmacovigilanza Profilassi
Antibiotica in Chirurgia (PAC)**

Linee Guida per la Profilassi Antibiotica in Chirurgia

"Le Linee Guida sono raccomandazioni elaborate a partire da una interpretazione multidisciplinare e condivisa dalle informazioni disponibili, per assistere medici e pazienti nelle decisioni che riguardano le modalità di assistenza appropriate in specifiche circostanze cliniche"

(PIANO NAZIONALE LINEE GUIDA - www.sanita.it)

INDICE:

1	Premessa	pag. 6
2	Introduzione	pag. 9
3	Fattori di rischio nelle infezioni del sito chirurgico	pag. 14
4	Criteri generali della profilassi antibiotica perioperatoria	pag. 17
5	Modalità operative	pag. 18
6	Scelta del farmaco	pag. 22
7	Evidenze microbiologiche: patogeni più frequentemente responsabili della contaminazione del campo operatorio e delle ISC	pag. 24
8	Caratteristiche principali degli antibiotici utilizzati in profilassi	pag. 29
9	Implementazione della linea guida	pag. 44
10	Aspetti medico legali nella profilassi antibiotica in chirurgia	pag. 45
11	Indicazioni alla profilassi antibiotica	pag. 47
12	Bibliografia	pag. 64

1. PREMESSA

La profilassi antibiotica in chirurgia, quando correttamente applicata, è una pratica di dimostrata efficacia, nella riduzione delle infezioni postoperatorie, dei tempi di degenza e dei costi di ospedalizzazione [1-17].

Data la rilevanza dell'argomento e l'evidenza di una grande variabilità di comportamenti, sono stati condotti numerosi studi e prodotti documenti al fine di fornire agli operatori raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica.

Nel 2003 l'Istituto Superiore della Sanità, nell'ambito del Piano Nazionale Linee Guida, ha predisposto una linea guida nazionale "Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto", adottando come schema di riferimento il documento messo a punto nel 2000 (ed aggiornato nel luglio 2008) dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Di recente (settembre 2008) anche il documento nazionale è stato di conseguenza aggiornato all'interno del Sistema Nazionale Linee Guida. L'antibioticoprofilassi preoperatoria è stata oggetto di grande attenzione ed occasione di esperienza sia a livello di singole strutture ospedaliere, sia a livello regionale (ricordiamo il lavoro prodotto dalla Regione Friuli-Venezia-Giulia nel 2000 [18] e dalla Regione Emilia Romagna nel 2002 [19]).

La Regione Lombardia, al fine di validare e rendere patrimonio comune tali esperienze, in riferimento alla DGR n° VII/8501 del 22 marzo 2002 *"Determinazioni in materia di utilizzo dei fondi stanziati dal Ministero della Sanità per le iniziative di farmacovigilanza e di informazioni sull'impiego e sugli effetti indesiderati dei medicinali, ai sensi dell'art. 36 comma 14 della legge del 23.12.1997 n. 449"*, ha approvato, nel marzo del 2006, il Progetto sulla *Profilassi Antibiotica in Chirurgia (P.A.C.)* presentato dall'Azienda Ospedaliera (A.O.) di Lecco.

Tale progetto regionale ha consentito di redigere questo documento aggiornato sulla Profilassi Antibiotica in Chirurgia da utilizzare come mezzo di consultazione e futuro riferimento per l'implementazione locale e la valutazione della riduzione delle infezioni postoperatorie: sarà possibile così intervenire con metodo scientifico in una delle aree più critiche sotto il profilo dell'appropriatezza terapeutica e del contenimento dei costi di ospedalizzazione.

Il progetto regionale utilizza come metodologia di lavoro l'approccio multidisciplinare, coinvolgendo nello studio di farmacovigilanza e farmacoutilizzazione diverse componenti professionali (chirurghi, internisti, medici di Direzione Sanitaria, farmacologi, farmacisti, infettivologi, anestesisti, microbiologi) provenienti da diverse realtà sanitarie. Le strutture che hanno aderito allo sviluppo di tale progetto sono:

- A.O. Ospedale di Lecco, Centro Coordinatore del Progetto
- A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
- A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo
- IRCCS S. Raffaele, Milano
- A.O. Fatebenefratelli, Milano
- A.O. S. Anna, Como
- A.O. Ospedale Civile di Legnano

Il Gruppo di lavoro individuato ha effettuato dapprima una rilevazione dell'attività prescrittiva in ciascuna Azienda Ospedaliera ed ha operato un successivo raffronto con le più autorevoli linee guida pubblicate in letteratura (American Society of Health-System Pharmacist, Centers for Disease Control and Prevention, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SNLG, Medica Letter, National Surgical Infection Prevention Project, Institute for Clinical Systems Improvement) [20-26]. Sono state altresì analizzate esperienze precedenti inerenti rilevazioni sul grado di adesione ai protocolli di antibiotico profilassi preoperatoria ed alle sue modalità di esecuzione, effettuate anche da altri ospedali non lombardi.

L'obiettivo principale del progetto è infatti il miglioramento dell'appropriatezza della profilassi antibiotica all'interno delle A.O. partecipanti al progetto, attraverso la definizione, la condivisione e l'adesione alle nuove Linee Guida comuni.

Queste Linee Guida sono intese quindi come strumento di razionalizzazione del comportamento clinico-organizzativo e vogliono assicurare il massimo grado di appropriatezza al fine di prevenire l'insorgenza delle Infezioni del Sito Chirurgico (ISC) [21, 27] e di garantire la qualità della terapia stessa.

La loro applicazione prospetta di raggiungere anche i seguenti obiettivi:

- applicare le Linee Guide anche dopo il termine del progetto ed estenderle ad altre Aziende Ospedaliere regionali;
- sensibilizzare e formare gli operatori sanitari coinvolti nella corretta prescrizione e somministrazione della profilassi antibiotica in chirurgia, attraverso la diffusione e l'implementazione delle linee guida elaborate e condivise da tutte le A.O. partecipanti;
- rilevare al tempo zero (T_0) la situazione già esistente in ciascuna azienda sulla profilassi antibiotica in chirurgia;
- facilitare il monitoraggio da parte delle farmacie aziendali dell'utilizzo degli antibiotici in ambito chirurgico: valutazione dell'uso sulla base delle evidenze scientifiche e secondo quanto dimostrato dalle prove di efficacia (rilevare indicazioni riguardo alla scelta del farmaco, alla dose da somministrare ed all'intervallo tra profilassi e intervento);
- effettuare un audit, basato sull'analisi della documentazione clinica, al fine di verificare l'adozione e la corretta esecuzione dell'antibiotico profilassi;
- migliorare il rapporto costo/beneficio nella profilassi antibiotica

È stato inoltre condotto un'aggiornamento bibliografico, mediante una revisione sistematica della letteratura presente sul tema del corretto utilizzo degli antibiotici nella profilassi chirurgica.

2. INTRODUZIONE

Per **Profilassi Antibiotica Preoperatoria in Chirurgia** si intende ".../ ricorso alla somministrazione di un antibiotico secondo modalità ben definite, in assenza di infezioni in atto, collocato temporalmente prima dell'inizio dell'intervento. L'uso dell'antibiotico non ha finalità terapeutiche ma solo preventive: mira a ridurre quanto più possibile la carica microbica nella zona di intervento, affinché non siano superate le difese dell'ospite". Nell'ambito delle infezioni nosocomiali, le ISC rappresentano una causa frequente di morbilità dei pazienti ospedalizzati e la loro insorgenza comporta inevitabilmente pesanti ripercussioni di ordine socioeconomico e sanitario, sia per la struttura erogatrice della prestazione sia per il paziente stesso (aumento della durata della degenza, incremento dei costi per accertamenti aggiuntivi e terapie farmacologiche, sofferenza e disabilità, perdita di giornate lavorative, ecc.) [28-39],

L'antibioticoprofilassi preoperatoria pur rivestendo un ruolo importante, è solo uno tra gli interventi da eseguire per prevenire le ISC e si affianca ad altri fattori tecnici organizzativi che devono essere attuati secondo precisi standard; dovrebbe pertanto essere vista come una delle componenti di una politica efficace per il controllo delle infezioni acquisite in ospedale. Il mancato rispetto delle misure di prevenzione può annullare l'efficacia della profilassi antibiotica.

La politica di ciascuna azienda ospedaliera, nei confronti del contenimento delle infezioni acquisite in ospedale, ha stimolato il lavoro di gruppi multidisciplinari di professionisti, che hanno condiviso e codificato in precise procedure protocolli comportamentali e misure di prevenzione in uso presso le aziende ospedaliere partecipanti.

In tabella 1 sono riportate le attuali misure di prevenzione che dovrebbero essere adottate in area chirurgica al fine di minimizzare le infezioni del sito chirurgico [21, 23].

MISURE INTRAOPERATORIE

Tabella 1 - Misure¹ di prevenzione delle infezioni della ferita chirurgica secondo la linea guida del *Centers for Disease Control and Prevention* [21, 23].

MISURE PREOPERATORIE

1. Preparazione del paziente

- identificare e **trattare tutte le infezioni** prima degli interventi elettivi e posticipare l'intervento fino alla risoluzione dell'infezione
- **evitare la tricotomia** a meno che i peli nell'area di incisione non interferiscano con l'intervento
- se la tricotomia è necessaria eseguirla immediatamente prima dell'intervento e preferibilmente utilizzando rasoi elettrici
- **controllare la glicemia** in tutti i pazienti diabetici ed evitare l'iperglicemia nel periodo perioperatorio
- incoraggiare la **cessazione del fumo** o almeno l'astinenza nei 30 giorni precedenti l'intervento
- **non negare gli emoderivati** ai pazienti chirurgici con lo scopo di prevenire le ISC
- far eseguire al paziente una **doccia o un bagno con antisettico** almeno la notte prima dell'intervento
- **lavare e pulire accuratamente l'area dell'incisione** per rimuovere le macrocontaminazioni prima della disinfezione del campo operatorio
- utilizzare un appropriata preparazione antisettica per la cute

2. Preparazione dell'equipe chirurgica

- tenere le **unghie corte** ed evitare l'uso di unghie artificiali
- effettuare il **lavaggio chirurgico con antisettico per 2-5 minuti** e lavare mani e avambracci fino ai gomiti
- dopo essersi lavati **tenere braccia e mani in alto** e lontane dal corpo in modo da far scolare l'acqua dalle dita verso i gomiti, **asciugare con un telo sterile** e indossare guanti e camice sterili.

3. Gestione del personale sanitario colonizzato o infetto

- istruire e incoraggiare il personale della sala operatoria che presenti **segni/sintomi di malattie trasmissibili** a segnalarlo prontamente
- mettere a punto protocolli specifici per l'allontanamento o la riammissione dal lavoro in caso di infezioni trasmissibili del personale di sala operatoria
- **a scopo precauzionale, allontanare dal lavoro il personale con lesioni cutanee essudative e ottenere colture appropriate della lesione**
- **non escludere dal lavoro personale colonizzato** con *Staphylococcus aureus* o Streptococco di gruppo A, a meno che non sia stata dimostrata una relazione epidemiologica con casi di infezione nei pazienti

1 manipolare i tessuti con cura, eseguire una buona emostasi, rimuovere i tessuti devitalizzati e i corpi estranei dal sito chirurgico

1. Sistemi di ventilazione

- nella sala operatoria mantenere **aria a pressione positiva** rispetto ai locali adiacenti,
- garantire almeno **15 ricambi** l'ora di cui **3** di aria fresca
- **filtrare tutta l'aria**, ricircolante e fresca, con filtri appropriati
- far entrare l'aria dal soffitto e farla uscire dal pavimento
- **non usare raggi UV** in sala operatoria per prevenire le ISC
- tenere le **porte della sala operatoria chiuse**

2 Pulizia e disinfezione dell'ambiente

- in caso di contaminazione visibile del pavimento, di superfici o attrezzature con sangue o altri liquidi biologici **pulire prima del successivo intervento utilizzando un disinfettante approvato dall'apposita commissione locale**
- non effettuare interventi speciali di pulizia o chiusura della sala dopo interventi contaminati o sporchi
- **non usare tappetini adesivi** all'ingresso dell'area operatoria

3. Campionamento microbiologico ambientale

- **non effettuare campionamento di routine**, ma ottenere campioni ambientali dell'aria e delle superfici della sala operatoria solo nel contesto di specifiche indagini epidemiologiche

4. Sterilizzazione degli strumenti chirurgici

- sterilizzare tutti gli strumenti chirurgici secondo protocolli approvati
- ricorrere alla sterilizzazione «flash» solo per gli strumenti da riutilizzare immediatamente

5. Indumenti e teli chirurgici

- all'ingresso della sala operatoria indossare una **mascherina** che copra adeguatamente bocca e naso, una **cuffia o copricapo** per coprire capelli e barba
- **non indossare soprascarpe** allo scopo di prevenire le ISC
- indossare i **guanti sterili** e farlo dopo aver indossato un camice sterile
- usare camici e teli che mantengano efficacia di barriera anche quando bagnati
- cambiare l'abbigliamento chirurgico se visibilmente sporco o contaminato con sangue o altro materiale

6. Asepsi e tecniche chirurgiche

- rispettare le **norme di asepsi quando si posizionano** un catetere vascolare, cateteri da anestesia spinale o epidurale o quando si somministrano farmaci per via endovenosa

MISURE INTRAOPERATORIE

- **posticipare la chiusura della ferita o lasciare l'incisione aperta, per portarla a guarigione «per seconda intenzione» quando il sito chirurgico è pesantemente contaminato**
- laddove sia necessario un drenaggio, utilizzare un **drenaggio chiuso**, posizionarlo attraverso una incisione separata e distante dalla incisione chirurgica e rimuovere il drenaggio appena possibile.

7. Medicazione della ferita

- proteggere le ferite chirurgiche per **24-48 ore con medicazioni sterili**
- **lavarsi le mani** prima e dopo aver effettuato la medicazione o aver toccato il sito chirurgico

• Sono state riportate solo le misure che nello schema di grading dei CDC sono classificate come categorie IA e IB (IA: misura fortemente raccomandata perché supportata da studi sperimentali clinici o epidemiologici ben disegnati; IB: misura fortemente raccomandata perché supportata da alcuni studi sperimentali clinici o epidemiologici e sottesa a un forte razionale teorico.

L'antibioticoprofilassi preoperatoria si situa all'interno di tali misure e può, in alcuni casi, ridurre l'incidenza di tali infezioni, ma è indubbio che questo beneficio deve essere attentamente soppesato nei confronti del rischio di:

- **Reazioni tossiche e/o allergiche:** 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 beta-lattamici: in questo caso occorre seguire le indicazioni specifiche per una profilassi alternativa. La scelta definitiva deve sempre basarsi sull'anamnesi per escludere una potenziale allergia.
- **Emergenza di patogeni resistenti:** l'utilizzo indiscriminato degli antibiotici favorisce l'insorgenza di resistenze nella flora microbica di ciascun paziente e, di conseguenza, in quella residente ospedaliera [40-44]; è infatti in progressivo aumento la circolazione di agenti microbici multiresistenti agli antibiotici, sia tra i batteri Gram-positivi che tra quelli Gram-negativi [45-47].

- **Dismicrobismi:** possono determinare diarrea, in particolar modo da *Clostridium. difficile* e/o superinfezioni della ferita [48-54] Da queste considerazioni nasce l'esigenza di un orientamento che possa fungere da guida per il chirurgo e l'anestesista, senza tralasciare le considerazioni di ordine economico (farmacoutilizzazione) e farmacologico (in particolare le interazioni tra farmaci).

3. FATTORI DI RISCHIO NELLE INFEZIONI DEL SITO

CHIRURGICO

I fattori che influenzano il rischio infettivo nelle strutture ospedaliere sono principalmente legati a fattori intrinseci, che coinvolgono le caratteristiche e lo stato di salute del paziente, ma anche a fattori estrinseci che riguardano l'intervento eseguito e la sua tempistica [21, 22, 55-73]. Nello specifico, i fattori di rischio intrinseci riguardanti le caratteristiche del paziente sono: l'età avanzata, l'eventuale stato di malnutrizione, l'obesità, il diabete, il fumo, la coesistenza di infezioni in altri siti, l'immunodepressione, lo stato cutaneo del sito chirurgico prima dell'intervento, la presenza di comorbidità e diverse affezioni metaboliche. La presenza di tali fattori e/o di malattie concomitanti all'atto dell'intervento chirurgico possono essere riassunti nella valutazione dello stato di salute del paziente con un punteggio di rischio preoperatorio, come definito dall'"*American Society of Anesthesiologists*", il cosiddetto "ASA score" (tabella 2) [74, 75].

Tabella 2 - Codice stato fisico del paziente prima dell'intervento chirurgico	
Punteggio ASA	Condizione fisica
1	Paziente in buona salute
2	Paziente con patologia sistemica non grave
3	Paziente con patologia sistemica grave, ma non disabilitante
4	Paziente con patologia sistemica disabilitante a rischio di vita
5	Paziente moribondo che si ritiene non sopravviverà più di 24 ore, con o senza l'intervento chirurgico

I fattori estrinseci che influenzano il rischio di ISC sono molteplici e di importanza differente; comprendono l'antisepsi cutanea, il lavaggio delle mani, la ventilazione della sala operatoria, la profilassi antibiotica, la sterilizzazione degli strumenti, la cura della ferita dopo l'intervento, il tipo di procedure eseguite (preoperatorie e postoperatorie), la durata della degenza preoperatoria (la cute del paziente viene progressivamente colonizzata da ceppi batterici di origine nosocomiale) e l'eventuale impianto di materiale protesico. Tra i diversi fattori estrinseci i più importanti nella valutazione del rischio di ISC vanno considerati: la *durata dell'operazione* (quando la durata dell'intervento è superiore a quella definita dal 75° percentile per la procedura in oggetto [47], il rischio di ISC aumenta) ed il *livello di contaminazione batterica della ferita*. In base al grado di contaminazione batterica il *National Research Council* ha proposto una classificazione degli interventi chirurgici (tabella 3) [59].

Tabella 3 - Classificazione degli interventi in base al grado di contaminazione batterica	
Classe I: Interventi 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
Classe II Interventi pulito-contaminati	Interventi nei quali la continuità della mucosa respiratoria, intestinale o genito-urinaria viene violata, ma senza perdite di materiale verso l'esterno
Classe III Interventi 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)
Classe IV Interventi sporchi	Interventi effettuati in presenza di pus o su un viscere cavo precedentemente perforato o su ferite composte/aperte (verificatesi oltre 4 ore prima dell'intervento)

La durata dell'intervento e le malattie concomitanti (secondo il codice ASA) hanno un impatto sul rischio di infezione della ferita pari alla classe di intervento. Sulla base di quanto affermato, per la *definizione del rischio* di ISC, oltre alla classe di intervento devono essere considerati due ulteriori fattori principali:

- la presenza di malattie concomitanti (con punteggio ASA > 2 il rischio di ISC aumenta [59])
- la durata dell'intervento (quando superiore a quella definita dal 75° percentile il rischio di ISC aumenta)

Tali fattori permettono di definire il cosiddetto *indice di rischio*, che risulta:

- pari a 0 quando nessuno dei due fattori di rischio è presente
- pari a 1 quando uno dei due fattori di rischio è presente
- pari a 2 quando entrambi i fattori di rischio sono presenti

La tabella 4, ripresa delle Linee Guida nazionali e ricavata da un'ampia casistica validata [57, 59], riporta la probabilità di ISC sulla base di valutazioni che considerano la classe di intervento e l'indice di rischio. Dai dati riportati si evince che il rischio di ISC di un intervento pulito con entrambi i fattori di rischio aggiunti (indice di rischio pari a 2) è superiore al rischio di un intervento contaminato senza alcun fattore di rischio aggiunto (5,4% vs 3,4%).

Tabella 4 - Probabilità di infezione della ferita per classe di intervento e indice di rischio [22]			
Classe di intervento	Indice di rischio		
	0	1	2
Pulito	1,0%	2,3%	5,4%
Pulito-contaminato	2,1%	4,0%	9,5%
Contaminato	3,4%	6,8%	13,2%

4. CRITERI GENERALI DELLA PROFILASSI ANTIBIOTICA

PERIOPERATORIA

Il primo criterio da considerare per effettuare una corretta profilassi antibiotica è che i benefici risultino superiori ai rischi, essendo questi ultimi correlati soprattutto alle conseguenze di un'eventuale infezione del sito chirurgico.

Per gli interventi in elezione la profilassi antibiotica è raccomandata:

- nella chirurgia pulita-contaminata dove vi sia un rischio notevole di contaminazione batterica
- nella chirurgia pulita in cui le conseguenze di un'eventuale infezione postoperatoria siano particolarmente gravi

In caso di chirurgia contaminata, la scelta di eseguire una profilassi piuttosto che una terapia dovrà essere valutata separatamente per ogni tipologia di intervento/situazione sulla base delle condizioni cliniche del paziente.

Un esempio che dimostra come la profilassi riduca sia la frequenza di ISC che la mortalità post-operatoria è dato dalla chirurgia colon-rettale; altro esempio sono gli interventi di artroprotesi d'anca e di ginocchio, nei quali la profilassi è in grado di ridurre le complicanze post-operatorie. Tutti gli interventi delle diverse aree chirurgiche elencate nelle tabelle finali, rappresentano quelli in cui l'efficacia della profilassi è dimostrata.

5. MODALITÀ OPERATIVE

a) Prescrizione

La prescrizione dell'antibiotico profilassi preoperatoria compete al medico specialista chirurgo e/o anestesista che provvedere a registrare in cartella clinica il farmaco, il dosaggio e la modalità di somministrazione; ulteriori somministrazioni intraoperatorie, se necessarie, dovranno essere prescritte dall'anestesista e segnate nella cartella anestesiologicala.

b) Tempo della somministrazione

La profilassi antibiotica, salvo i casi di seguito indicati, deve essere conclusa non più di **30 minuti prima** dell'incisione cutanea [7, 8, 20-22, 24, 25, 76-87]. Nella prassi clinica è comunque opportuno che venga terminata prima delle manovre anestesiologicalhe al fine di evitare possibili interazioni con altri farmaci prescritti (principalmente anestetici). È opportuno che il momento della somministrazione sia modificato:

- 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. I dati esistenti attualmente in letteratura non permettono peraltro di chiarire in modo definitivo rischi e benefici di tale pratica [88].
- quando si applica un tourniquet a pressione, come in chirurgia ortopedica, la necessaria concentrazione tissutale deve essere raggiunta prima della sua applicazione

c) Dosaggio

L'antibiotico deve essere somministrato a dosaggio pieno per permettere una concentrazione adeguata del farmaco nei tessuti.

d) Via di somministrazione

La somministrazione per via endovenosa dell'antibiotico risulta essere il metodo più affidabile ai fini del raggiungimento e mantenimento di una concentrazione efficace del farmaco sia a livello ematico sia a livello dei tessuti sede di intervento (salvo nei casi in cui è diversamente indicato)

[20-22]. Ricordiamo inoltre che alcuni parametri farmacocinetici, quali la biodisponibilità, la velocità di assorbimento del farmaco e la sua clearance possono variare da individuo a individuo, in particolare in seguito ad una somministrazione orale o intramuscolare.

L'uso di antibiotici per via locale (lavaggi) non è giustificato dai dati di letteratura, con l'unica eccezione della profilassi in chirurgia oculistica.

e) Durata

La profilassi antibiotica deve essere limitata al periodo peri-operatorio. Non esistono prove a supporto di un prolungamento della profilassi: nella maggior parte dei casi è sufficiente la somministrazione di un'unica dose preoperatoria di antibiotico [4, 7, 84, 89-113] ed eventualmente di un'ulteriore somministrazione intraoperatoria se la durata dell'intervento supera il doppio dell'emivita del farmaco (si veda quanto riportato nel paragrafo successivo). Il razionale di quanto sopra riportato è da attribuirsi all'evidenza che il 95% delle infezioni della ferita chirurgica avvengono durante l'atto operatorio; pertanto, la scelta di continuare la profilassi oltre le prime 24 ore del periodo postoperatorio non è, in genere, giustificata.

f) Ripetizione della dose durante l'intervento

La somministrazione di una dose aggiuntiva intra-operatoria 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 una emodiluizione oltre i 15 millilitri per chilogrammo. Inoltre, la maggior parte delle linee guida suggeriscono, in caso di interventi di durata superiore alle 3 ore, di somministrare una seconda dose intraoperatoria se l'operazione è ancora in corso dopo un tempo dall'inizio dell'intervento pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato (si veda la Tabella 9) [3, 99, 114-122].

g) Luogo di somministrazione

È opportuno che la somministrazione dell'antibiotico, praticata per via endovenosa lenta, sia effettuata direttamente dagli operatori sanitari di sala operatoria prima dell'induzione dell'anestesia e comunque non più di

30 minuti prima dell'incisione cutanea, salvo casi in cui tale via richieda una tempistica di somministrazione superiore ai 30 minuti (ad esempio vancomicina). Ad ogni modo, ciascuna Azienda Ospedaliera dovrebbe contestualizzare il luogo dove verrà eseguita la somministrazione in base all'organizzazione strutturale interna ed alla collocazione delle sale operatorie, al fine di rispettare la corretta tempistica di somministrazione. Qualora la durata dell'intervento determinasse la necessità di ulteriori somministrazioni, la prescrizione verrà effettuata dal medico anestesista e verrà annotata sulla cartella anestesiologicala.

h) Fornitura dei farmaci

Gli antibiotici indicati per la profilassi preoperatoria dovrebbero essere forniti dalla Farmacia direttamente a chi effettua la profilassi (di norma al Blocco Operatorio e non ai reparti di degenza), al fine di verificare il tipo di antibiotico richiesto e di procedere all'approvvigionamento di chi effettua realmente la profilassi. Ovviamente anche in questo caso la contestualizzazione viene lasciata a ciascuna realtà organizzativa ospedaliera.

i) Profilassi dell'endocardite batterica

I pazienti affetti da talune condizioni morbose cardiache presentano un rischio elevato di sviluppare un'endocardite batterica in seguito all'esecuzione di procedure diagnostiche o chirurgiche in grado di determinare una transitoria batteriemia, in particolar modo quelle a carico del cavo orale e del tratto respiratorio, genitourinario, gastrointestinale, di cute e tessuto muscolare scheletrico [23, 123, 124]. Tale popolazione è costituita da:

- Pazienti con protesi valvolari
- Pazienti con anamnesi positiva per un pregresso episodio di endocardite batterica (anche in assenza di lesioni valvolari)
- Pazienti affetti da cardiopatie congenite cianogene mai corrette chirurgicamente o sottoposte solo ad interventi palliativi, pazienti affetti da cardiopatie congenite corrette completamente ma con

impianto di protesi valvolari od altro materiale protesico (per i primi 6 mesi dopo l'intervento) e pazienti affetti da cardiopatie congenite corrette solo parzialmente e con permanenza del difetto adiacente ad una protesi o ad altro materiale protesico s Trapiantati cardiaci che sviluppano valvulopatie Va peraltro tenuto presente che l'insorgenza dell'endocardite batterica costituisce molto più probabilmente il risultato dell'esposizione ad episodi batteriemici legati alla vita quotidiana piuttosto che a quelli correlati a manovre diagnostiche o chirurgiche. Oltre a ciò, è ormai assodato che in tali circostanze la profilassi antibiotica è in grado di prevenire un numero estremamente basso di casi di endocardite batterica. Fatti salvi questi presupposti, la profilassi dell'endocardite batterica andrà riservata solo ai soggetti a rischio elevato (vedi sopra) sottoposti a:

- 1) Tutte le manovre odontostomatologiche con manipolazione del tessuto gengivale o che riguardano la regione periapicale del dente o perforano la mucosa orale. È peraltro tassativo che tali pazienti mantengano il loro apparato dentario in buone condizioni attraverso una regolare igiene dentale e controlli odontoiatrici periodici
- 2) Tutte le manovre invasive sulle vie respiratorie che implicano una incisione o una biopsia mucosa (ad esempio tonsillectomia e/o adenoidectomia)

Nel caso di manovre che interessano il tratto gastrointestinale, genitourinario, la cute o il tessuto muscolare scheletrico la profilassi va considerata solo in presenza di infezione/colonizzazione. La profilassi specifica per l'endocardite batterica non è raccomandata nei pazienti che già eseguono un'antibiotico-profilassi pre-operatoria con beta-lattamine (es. cefazolina, amoxicillina+acido clavulanico) od altri antibiotici attivi sui batteri che si reputa possano essere più frequentemente causa di endocardite in quella specifica manovra chirurgica/diagnostica.

6. SCELTA DEL FARMACO

Per quanto concerne la scelta del farmaco da utilizzare in profilassi, le evidenze scientifiche suggeriscono che essa venga condotta in osservanza a questi principi:

- l'antibiotico sia attivo contro i più probabili microrganismi causa di infezione postoperatoria e, preferibilmente, non appartenga alla categoria dei farmaci ad "ampio spettro";
- il farmaco non rientri tra quelli di regola utilizzati in terapia, affinché non si sviluppino antibiotico resistenze;
- il farmaco assicuri adeguate concentrazioni sieriche e tissutali ($>$ MIC dei patogeni bersaglio) in breve tempo e per tutta la durata dell'intervento (anche ricorrendo a somministrazioni aggiuntive di dosi se la durata dell'intervento è superiore al doppio dell'emivita del farmaco utilizzato);
- a parità di efficacia abbia minori costi ed effetti collaterali relativamente al singolo paziente (reazioni allergiche e infezioni) ed all'ecologia batterica dell'ospedale (selezione di ceppi resistenti);
- una valutazione globale del rischio dovrebbe essere parte del processo di scelta dell'antibiotico appropriato.

Le **cefalosporine di I e II generazione**, sono gli antibiotici che maggiormente rispondono a questi requisiti, e pertanto il loro impiego è fortemente raccomandato in tutti gli studi clinici controllati condotti nel settore [5-7, 20, 21, 23, 24, 83, 84; 92, 125-129].

Fattori che condizionano la scelta dell'antibiotico a scopo profilattico

[23]

- i batteri responsabili dell'infezione 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.

7. EVIDENZE MICROBIOLOGICHE: patogeni più frequentemente responsabili della contaminazione del campo operatorio e delle ISC

I tessuti esposti al momento dell'incisione chirurgica sono a rischio di contaminazione con la flora endogena ed esogena [21, 47, 119]. La contaminazione endogena è causata dai microrganismi saprofiti che colonizzano la cute e/o le mucose sede dell'intervento: si tratta quindi di microrganismi prevedibili per ogni tipo di intervento. La contaminazione esogena (soprattutto aerobi Gram +) è causata da microrganismi provenienti dal personale e dall'ambiente della sala operatoria, dallo strumentario e dai materiali portati in campo sterile nel corso dell'intervento. La contaminazione non proviene quindi dalla flora batterica del paziente ma da microrganismi venuti a contatto col paziente in maniera accidentale e pertanto non prevedibili a priori; tale fenomeno è in parte controllabile con l'applicazione di rigorose misure di igiene e di asepsi.

Da quanto dette emerge che, per una scelta appropriata dell'antibiotico, è importante conoscere i più probabili microrganismi infettanti in base al tipo di intervento. Secondo i dati forniti dal NNIS (sistema di sorveglianza nazionale statunitense delle infezioni nosocomiali) e dal SSI, si può affermare che la distribuzione dei microrganismi isolati in corso di ISC, non è sostanzialmente mutata negli ultimi venti anni [47]. In accordo con gli studi epidemiologici riportati in letteratura, anche le A.O. partecipanti a questo progetto confermano che gli agenti eziologici più frequenti risultano essere lo *Stafilococco aureo*, *Stafilococchi coagulasi negativi*, *Enterococco spp* ed *Escherichia coli*, (vedi tabelle 5 e 6). A fronte di queste considerazioni di carattere generale, si vuole sottolineare come l'individuazione dell'antibiotico da impiegare nelle diverse situazioni debba emergere anche da valutazioni epidemiologiche

locali. Per tale motivo, il gruppo di lavoro che ha redatto il presente documento ha tenuto conto, nella scelta delle molecole da utilizzare in profilassi, non solo delle indicazioni della letteratura ma anche delle percentuali di sensibilità dei ceppi isolati nel reale contesto operativo, in base ad una indagine epidemiologica effettuata nel corso dell'anno 2006 nelle sette aziende ospedaliere aderenti allo studio. Vengono pertanto riportati rispettivamente in Tabella 7 lo spettro d'azione dei principi attivi come riportato da "The Sanford Guide to antimicrobial therapy" [86], e in Tabella 8 i dati relativi alla sensibilità dei ceppi identificati dai sette laboratori di microbiologia delle aziende coinvolte nello studio.

Tabella 5 - Distribuzione dei patogeni responsabili* di ISC (NNIS dal 1986 al 1996) [130, 131]

Patogeni	Percentuale di isolamenti	
	1986-1989 (N=16.727)	1990-1996 (N=17.671)
Stafilococco aureo	17	20
Stafilococchi coagulasi negativi	12	14
Enterococco spp.	13	12
Escherichia coli	10	8
Pseudomonas aeruginosa	8	8
Enterobacter spp.	8	7
Proteus mirabilis	4	3
Klebsiella pneumoniae	3	3
Streptococco (altre specie)	3	3
Candida albicans	2	3
Streptococco gruppo D (non enterococco)	-	2
Altri aerobi gram positivi	-	2

* Sono esclusi i patogeni con percentuale di isolamento inferiore al 2%

Tabella 6 - Interventi, probabili agenti patogeni di ISC (modificata da [131])

Patogeni	Percentuale di isolamenti	
	1986-1989 (N=16.727)	1990-1996 (N=17.671)
Stafilococco aureo	17	20
Stafilococchi coagulasi negativi	12	14
Enterococco spp.	13	12
Escherichia coli	10	8
Pseudomonas aeruginosa	8	8
Enterobacter spp.	8	7
Proteus mirabilis	4	3
Klebsiella pneumoniae	3	3
Streptococco (altre specie)	3	3
Candida albicans	2	3
Streptococco gruppo D (non enterococco)	-	2
Altri aerobi gram positivi	-	2
Bacteroides fragilis	-	2

Interventi	Patogeni probabili ^{OA}
Tabella 5 - Distribuzione dei patogeni responsabili* di ISC (NN) * Sono esclusi i patogeni con percentuale di isolamento inferiore al 1%	
Interventi	
Posizionamento di ogni tipo di impianti, protesi, trapianti	S. aureo; Staf. coagulasi negativi
Cardiochirurgia	S. aureo; Staf. coagulasi negativi
Neurochirurgia	S. aureo; Staf. coagulasi negativi
Ch. della mammella	S. aureo; Staf. coagulasi negativi
Oculistica	S. aureo; Stafilococchi coagulasi negativi, Streptococchi, Bacilli gram negativi
Ortopedia Riposizionamento di protesi articolari fratture chiuse/uso di chiodi, placche e altri presidi per la fissazione interna Riparazione funzionale senza impianto/presidi	S. aureo; Staf. coagulasi negativi; Bacilli gram negativi
Traumi	
Ch. toracica non cardiaca (lobectomia, pneumectomia,	S. aureo; Staf. coagulasi negat.;

^o Possibili patogeni da sorgenti sia endogene che esogene

^A Ogni tipo di intervento può essere associato a ISC sostenute da Stafilococchi

Tabella 7 - Spettro d'azione dei principi attivi (da The Sanford Guide to antimicrobial therapy" [86]).

Patogeni	Percentuale di isolamenti	
	1986-1989 (N=16.727)	1990-1996 (N=17.671)
Stafilococco aureo	17	20
Stafilococchi coagulasi negativi	12	14
Enterococco spp.	13	12
Escherichia coli	10	8
Pseudomonas aeruginosa	8	8
Enterobacter spp.	8	7
Proteus mirabilis	4	3
Klebsiella pneumoniae	3	3

Legenda: -, antibiotico inattivo; +, scarsa o incostante attività; ++, buona attività

* Gruppo 1: E.coli, P.mirabilis, Salmonella spp., Shigella spp, Klebsiella spp., Citrobacter koseri

" Gruppo 2: Enterobacter spp, Serratia spp, Providencia spp, C.freundii, P.vulgaris, Morganella spp

a) attivo solo se in associazione con betalattamici e/o glicopeptidi

b) non attiva su C. difficile

c) attiva sugli anaerobi Gram positivi

Tabella 8 - Antibiogramma cumulativo: % ceppi sensibili (range). Dati dei 7 Laboratori di Microbiologia degli Ospedali aderenti al progetto

		n. ceppi saggiati	AMPIC/SULBACT	CEFAZOLINA	CEFOXITINA	CIPROFLOXACINA	COTRIMOXAZOLO	CLINDAMICINA	GENTAMICINA	GENTAMICINA HR	VANCOMICINA	o □ o 1 1 6
GRAM POSITIVI	Co/VS	4.363	18-34	18-57		28-55	58-81	42-84	46-62		99-100	
	<i>S.aureus</i>	4.664	51-71	51-71		55-75	96-100	63-88	60-82		100	
	<i>Enterococchi</i>	4.985	68-91			53-71	0-7	0-2		63-73	91-99	
	<i>Pneumococchi</i>	411	100			88	75-83	69			100	
	<i>Str. pyogenes</i>	1.392	100			94		89-91			100	
	<i>Str. aqalactiae</i>	1.047	100			84-100	98-100	73-91			100	
	<i>Citrobacter sp</i>	614	27-61	24-71	24-64	73-100	85-96		81-99			
ENTEROBATTERI	<i>Escherichia coli</i>	17.141	78-86	48-93	88-92	68-80	67-76		87-94			
	<i>Enterobacter sp</i>	1.388	0-1	0	0-1	74-90	79-100		81-98			
	<i>Klebsiella sp</i>	2.570	80-95	72-86	86-97	82-96	90-97		79-99			
	<i>Morganella sp</i>	537	0	0	21-56	67-85	58-83		72-90			
	<i>Proteus</i>	2.171	47-83	40-66	57-81	43-57	34-61		65-73			
	<i>Salmonella</i>	314	61-95	0	95-100	96-100	78-100					
	<i>Serratia</i>	454	0	0	0-18	72-92	83-100		83-100			
BGN NON FERMENTANTI	<i>Acinetobacter sp</i>	165		0	0-1	23-77	24-80		24-80			
	<i>Pseud. aeruginosa</i>	4122	0	0	0	53-73	0		57-79			
	<i>Stenotrophomonas sp</i>	376					90-100					
ANAEROBI	<i>Bacteroides</i>	133			100			66-73				
	<i>Prevotella</i>	33			100			69-100				99-100 100
	<i>Clostridium (non C. difficile)</i>	18			100			100				
	<i>Peptostreptococcus/Peptococcus</i>	14						83				83-100 67-94
ALTRI GRAM NEGATIVI	<i>Haemophilus sp</i>	521	64-100			97-100	71-100					

8. CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEGLI ANTIBIOTICI

UTILIZZATI IN PROFILASSI

Di seguito vengono esposte le principali caratteristiche degli antibiotici utilizzati abitualmente in profilassi chirurgica. Per comodità di consultazione, le modalità di preparazione, i tempi di infusione, i dosaggi e l'eventuale necessità di ulteriori somministrazioni nel corso dell'intervento vengono riassunti nelle tabelle 9 e 10.

I dosaggi standard sono riferiti al paziente *adulto* di 70 kg con funzionalità renale normale e che non presenta allergia ai beta lattamici. In presenza di pazienti con alterazioni della funzionalità renale, i dosaggi dovranno essere modificati in base al grado di compromissione. Per quanto riguarda i pazienti in età pediatrica, la letteratura non individua sostanziali differenze rispetto agli adulti per quanto riguarda la scelta delle molecole; tuttavia, ai fini del loro utilizzo e della corretta posologia, è opportuno che si consulti lo specialista pediatra.

NB: è bene ricordare che l'utilizzo in profilassi perioperatoria di alcune molecole antibiotiche elencate nel presente lavoro, così come la via di somministrazione intracamerale, sono da considerarsi *off label* in quanto non autorizzati nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" ("RCP", il documento che riassume le caratteristiche del farmaco sulla base delle quali è stata rilasciata l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio). L'uso del farmaco, pertanto, è soggetto all'assunzione della responsabilità da parte del medico e alla firma del consenso informato da parte del paziente.

Nello specifico, le molecole che non hanno indicazione alla profilassi antibiotica perioperatoria in RCP sono: **vancomicina, clindamicina, doxiciclina, cefoxitina, gentamicina, cotrimossazolo, ciprofloxacina, cefazolina per somministrazione intracamerale.**

Le Cefalosporine di III³ e IV^a generazione, i monobattami, i carbapenemi e talune penicilline associate ad un inibitore delle beta-lattamasi **NON SONO INDICATI** in profilassi chirurgica in quanto [23]:

- Hanno un ruolo fondamentale in terapia e quindi il rapporto rischio/beneficio in profilassi è sfavorevole per l'induzione delle resistenze e l'impossibilità del successivo uso in terapia.
- Hanno scarsa attività contro quei microrganismi che rivestono un ruolo fondamentale nell'eziopatogenesi delle infezioni della ferita chirurgica quali Stafilococchi ed anaerobi. L'attività di monobattami e cefalosporine di 3^a e 4^a generazione è nulla sugli Enterococchi.
- Lo spettro d'azione più ampio sui gram negativi non determina maggiore attività in profilassi.
- Hanno un costo maggiore.

NB: Nel caso in cui si renda necessario prescrivere farmaci diversi da quelli elencati nelle linee guida dovranno essere riportate le motivazioni in cartella clinica.

La decisione finale sul singolo paziente è esclusiva competenza della valutazione clinica da parte del chirurgo o dell'anestesista.