



Diagnosi e management delle infezioni causate da batteri multiresistenti: linee guida della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA), Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica (GISA), Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), Società Italiana di Microbiologia (SIM)

Giusy Tiseo* ¹, Gioconda Brigante* ², Daniele Roberto Giacobbe* ^{3,4}, Alberto Enrico Maraolo* ⁵, Floriana Gona* ⁶, Marco Falcone ¹, Maddalena Giannella ^{7,8}, Paolo Grossi ⁹, Federico Pea^{8,10}, Gian Maria Rossolini ¹¹, Maurizio Sanguinetti ¹², Mario Sarti ¹³, Claudio Scarparo ¹⁴, Mario Tumbarello ¹⁵, Mario Venditti ¹⁶, Pierluigi Viale ^{7,8}, Matteo Bassetti** ^{3,4}, Francesco Luzzaro** ¹⁷, Claudio Maria Mastroianni**¹⁶, Francesco Menichetti** ¹⁸, Stefania Stefani** ¹⁹, Marco Tinelli** ²⁰

*First co-authorship, **Last co-authorship

¹ Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, University of Pisa, Via Paradisa 2, Pisa, Italia

² Laboratorio di Patologia Clinica, ASST Valle Olona, Busto Arsizio, Italia.

³ Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università of Genova, Genova, Italia

⁴ Clinica Malattie Infettive, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

⁵ Prima Divisione di Malattie Infettive, Ospedale Cotugno, AORN Dei Colli, Napoli, Italia.

⁶ Unità Patogeni Batterici Emergenti, Divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive, IRCCS San Raffaele, Milano, Italia.

⁷ Unità di Malattie Infettive, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia

⁸ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Italia

⁹ Unità di Malattie Infettive e Tropicali, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Insubria-ASST-Sette Laghi, Varese, Italia

¹⁰ SSD Farmacologia Clinica, Dipartimento per la Gestione Integrata del Rischio Infettivo, IRCCS, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italia

¹¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze, Firenze, Italia; Unità di Microbiologia e Virologia, Ospedale Careggi, Firenze, Italia

¹² Unità di Microbiologia, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo "A. Gemelli", Roma, Italia

¹³ Laboratorio di Microbiologia Clinica, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia

¹⁴ Laboratorio di Microbiologia Clinica, Ospedale degli Angeli, AULSS3 Serenissima, Mestre, Venezia, Italia.

¹⁵ Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena, Italia

¹⁶ AOU Policlinico Umberto I, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università 'Sapienza' di Roma, Roma, Italia

¹⁷ Unità di Microbiologia Clinica e Virologia, Ospedale A. Manzoni, Lecco, Italia

¹⁸ Presidente Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica (GISA)

¹⁹ Medical Molecular Microbiology and Antibiotic Resistance Laboratory (MMARLab), Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche (BIOMETEC), Università di Catania, Catania, Italia

²⁰ Servizio di Consulenza Infettivologica, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia.



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 6 novembre 2023**

SIMIT - Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali

SITA - Società Italiana di Terapia Antimicrobica

GISA - Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica

AMCLI - Associazione Italiana di Microbiologia Clinica

SIM - Società Italiana di Microbiologia

Corresponding author:

Prof. Francesco Menichetti

Email: menichettifrancesco@gmail.com

Presidente del Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica (GISA)

Gruppo di Lavoro multidisciplinare: Membri del Panel di Esperti

Giusy Tiseo, Infettivologa, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa, Pisa (PI)

Gioconda Brigante, Microbiologa, ASST Valle Olona - Busto Arsizio (VA)

Daniele Roberto Giacobbe, Infettivologo, Ospedale San Martino, Università di Genova, Genova (GE)

Alberto Enrico Maraolo, Infettivologo Ospedale Cotugno, AORN Dei Colli, Napoli (NA)

Floriana Gona, Microbiologa, IRCCS San Raffaele, Milano (MI)

Marco Falcone, Infettivologo, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa, Pisa (PI)

Maddalena Giannella, Infettivologa, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università Alma Mater Studiorum di Bologna, Bologna (BO)

Paolo Grossi, Infettivologo, Università Insubria-ASST-Sette Laghi, Varese (VA)

Federico Pea, Farmacologo, Clinico, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università Alma Mater Studiorum di Bologna, Bologna (BO)

Gian Maria Rossolini, Microbiologo, Ospedale Careggi, Università di Firenze, Firenze

Maurizio Sanguinetti, Microbiologo, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo "A. Gemelli", Roma (RM)

Mario Sarti, Microbiologo, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena (MO)

Claudio Scarparo, Microbiologo, Ospedale degli Angeli, Mestre, Venezia (VE)

Mario Tumbarello, Infettivologo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Università di Siena (SI)

Mario Venditti, Infettivologo, Policlinico Umberto I, Università 'Sapienza' di Roma, Roma (RM)

Pierluigi Viale, Infettivologo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università Alma Mater Studiorum di Bologna, Bologna (BO)

Matteo Bassetti, Infettivologo, Ospedale San Martino, Università di Genova, Genova (GE)

Francesco Luzzaro, Microbiologo, Ospedale A. Manzoni, Lecco (LC)

Francesco Menichetti, Infettivologo, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa, Pisa (PI)

Stefania Stefani, Microbiologa, Università di Catania, Catania (CT)

Marco Tinelli, Infettivologo, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano (MI)

Claudio Maria Mastroianni, Infettivologo, Policlinico Umberto I, Università' Sapienza' di Roma, Roma (RM)

Gruppo di Lavoro multidisciplinare: evidence review team (gruppo di metodologi che ha condotto la revisione sistematica e la compilazione delle tabelle GRADE con la valutazione dei livelli di qualità delle evidenze)

Giusy Tiseo, Infettivologa, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa, Pisa (PI)

Gioconda Brigante, Microbiologa, ASST Valle Olona - Busto Arsizio (VA)

Daniele Roberto Giacobbe, Infettivologo, Ospedale San Martino, Università di Genova, Genova (GE)

Alberto Enrico Maraolo, Infettivologo, Ospedale Cotugno, AORN Dei Colli, Napoli (NA)

Floriana Gona, Microbiologa, IRCCS San Raffaele, Milano (MI)

Gruppo di Lavoro multidisciplinare: gruppo di Esperti che ha valutato le evidenze e formulato le raccomandazioni

Marco Falcone, Infettivologo, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa, Pisa (PI)

Maddalena Giannella, Infettivologa, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università Alma Mater Studiorum di Bologna, Bologna (BO)

Paolo Grossi, Infettivologo, Università Insubria-ASST-Sette Laghi, Varese (VA)

Federico Pea, Farmacologo clinico, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università Alma Mater Studiorum di Bologna, Bologna (BO)

Gian Maria Rossolini, Microbiologo, Ospedale Careggi, Università di Firenze, Firenze

Maurizio Sanguinetti, Microbiologo, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo "A. Gemelli", Roma (RM)

Mario Sarti, Microbiologo, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena (MO)

Claudio Scarparo, Microbiologo, Ospedale degli Angeli, Mestre, Venezia (VE)

Mario Tumbarello, Infettivologo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Università di Siena (SI)

Mario Venditti, Infettivologo, Policlinico Umberto I, Università' Sapienza' di Roma, Roma (RM)

Pierluigi Viale, Infettivologo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Università Alma Mater Studiorum di Bologna, Bologna (BO)

Matteo Bassetti, Infettivologo Ospedale San Martino, Università di Genova, Genova (GE)

Francesco Luzzaro, Microbiologo, Ospedale A. Manzoni, Lecco (LC)

Francesco Menichetti, Infettivologo Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa, Pisa (PI)

Stefania Stefani, Microbiologa, Università di Catania, Catania (CT)

Marco Tinelli, Infettivologo, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano (MI)

Revisori esterni

Prof. Ivan Gentile, Unità di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgica, Università Federico II, Napoli

Prof. Tommaso Giani, Dip. di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

INDICE

Abstract	7	
Introduzione	8	
Metodologia	11	
Programma di aggiornamento della linea guida	13	
Quesiti clinici		
Quesito clinico n° 1.		
L'uso di una diagnosi microbiologica rapida rispetto all'adozione dei test microbiologici convenzionali impatta sull'outcome clinico di pazienti settici?.....	14	
RACCOMANDAZIONE 1.1, 1.2, 1.3.....	15	
Quesito clinico n° 2.		
Le tecniche diagnostiche rapide rispetto ai test microbiologici standard riducono il tempo tra infezione e inizio di una terapia antimicrobica appropriata nei pazienti settici?.....	17	
RACCOMANDAZIONE 2.1, 2.2, 2.3, 2.4.....	17	
Tabella 1. Tabella GRADE per le Raccomandazioni 1.1-1.3 e 2.1-2.4.....	21	
Tabella 2. Differenza dei tempi di risposta tra metodi molecolari e fenotipici rispetto ai metodi convenzionali.....	22	
Quesito clinico n°3.		
I test microbiologici rapidi rispetto ai test microbiologici convenzionali riducono la durata della terapia e dell'ospedalizzazione in pazienti affetti da infezioni causate da batteri multiresistenti?.....	23	
RACCOMANDAZIONE 3.1, 3.2.....	23	
Tabella 3. Tabella GRADE per le raccomandazioni 3.1 e 3.2.....	26	
Quesito clinico n°4.		
La conoscenza dell'epidemiologia locale/regionale/nazionale rispetto alla mancanza di dati di monitoraggio epidemiologico favorisce l'implementazione di una terapia empirica ragionata appropriata in pazienti con infezione da batteri multiresistenti?.....	27	
RACCOMANDAZIONE 4.1.....	28	
Tabella 4. Tabella GRADE per la raccomandazione 4.1.....	29	
Quesito clinico n°5.		
Al fine di migliorare l'outcome clinico dei pazienti, qual è il trattamento di scelta per le infezioni causate da Enterobacterales resistenti ai carbapenemi?.....	30	
RACCOMANDAZIONE 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5.....	31	
Tabella 5. Qualità degli studi sul trattamento antibiotico delle infezioni causate da CRE.....	39	
Tabella 6. Tabella GRADE per le raccomandazioni 5.1-5.5.....	40	
Quesito clinico n°6. Al fine di migliorare l'outcome clinico dei pazienti, qual è la terapia di scelta per infezioni causate da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-resistenti cosiddetti "difficult-to-treat"?.....		41
RACCOMANDAZIONE 6.1, 6.2.....	44	
Tabella 7. Livello di evidenza degli studi inclusi sugli agenti disponibili per il trattamento delle infezioni da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> con difficult-to-treat resistance.....	46	

Quesito clinico n°7.

Qual è il trattamento di scelta per le infezioni da <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente ai carbapenemi?.....	47
RACCOMANDAZIONE 7.1, 7.2, 7.3.....	48
Tabella 8. Qualità degli studi sulla terapia antibiotica da utilizzare in caso di infezioni causate da CRAB.....	49
Tabella 9. Tabella GRADE per le raccomandazione 6.1 e 6.2 e per le raccomandazioni 7.1-7.3.....	53

Quesito clinico n°8.

Qual è il trattamento raccomandato per le infezioni da <i>Staphylococcus aureus</i> resistente alla meticillina?.....	54
INFEZIONE DI CUTE E TESSUTI MOLLI DA MRSA.....	55
RACCOMANDAZIONE 8.1, 8.2	
POLMONITE.....	58
RACCOMANDAZIONE 8.3, 8.4, 8.5	
BATTERIEMIA.....	60
RACCOMANDAZIONE 8.6, 8.8, 8.9	
RACCOMANDAZIONI GENERALI.....	63
RACCOMANDAZIONE 8.9	
Tabella 10. Livello di evidenza degli RCTs sugli agenti disponibili per il trattamento delle infezioni da MRSA.....	64
Tabella 11. Tabella GRADE per le raccomandazioni 8.....	65

Quesito clinico n°9.

Il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM), riduce il rischio di outcome sfavorevole nei pazienti con infezione da organismi multiresistenti?.....	67
RACCOMANDAZIONE 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6	
Tabella 12. Tabella GRADE per la raccomandazione 9.1.....	73

Quesito clinico n°10.

Le emocolture di follow-up riducono la durata della terapia antibiotica, la durata della degenza ed il rischio di outcome sfavorevole nei pazienti con batteriemia da microrganismi MDR?.....	74
RACCOMANDAZIONE 10.1, 10.2, 10.3.....	76
Tabella 13. Tabella GRADE per le raccomandazioni 10.1-10.3.....	80

Expert opinion.....81

Conclusioni.....84

Applicabilità.....85

Gestione dei conflitti di interesse.....87

Dichiarazioni.....88

Dichiarazione di interesse.....88

Bibliografia.....90

ABSTRACT

La gestione dei pazienti con infezioni causate da organismi multiresistenti costituisce una sfida per la sanità globale e richiede un approccio multidisciplinare. L'obiettivo di queste linee guida è di fornire raccomandazioni per la diagnosi e la gestione ottimale di queste infezioni, con particolare attenzione alla terapia antibiotica mirata. Il documento è stato prodotto da un panel di esperti nominati dalle cinque società italiane proponenti: Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), il Gruppo Italiano per la Promozione Antimicrobica (GISA), la Società Italiana di Microbiologia (SIM), la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e la Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA). È stata applicata la strategia PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcomes) per generare i quesiti relativi alla diagnosi microbiologica, alle strategie farmacologiche e all'antibioticoterapia mirata nei confronti dei seguenti patogeni: Enterobacteriales resistenti a carbapenemi, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemi, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemi e *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina. È stata quindi effettuata una revisione sistematica della letteratura pubblicata da gennaio 2011 a novembre 2023 guidata dalla strategia PICO. Considerando la scarsità di dati provenienti da studi randomizzati controllati (RCT), sono stati esaminati anche studi osservazionali. Il livello delle evidenze è stato classificato utilizzando l'approccio GRADE. Le raccomandazioni sono state classificate come forti o condizionali. Sono state formulate raccomandazioni dettagliate per ciascun agente patogeno. La maggior parte degli RCT disponibili presenta un serio rischio di bias e molti studi osservazionali presentano diverse limitazioni, tra cui le dimensioni ridotte del campione, il disegno retrospettivo e la presenza di fattori confondenti. Pertanto, alcune raccomandazioni si basano su evidenze basse o molto basse. È importante sottolineare che queste raccomandazioni dovranno essere continuamente aggiornate per riflettere le evidenze emergenti da studi clinici ed esperienze real-life.

INTRODUZIONE

L'antibiotico resistenza (*antimicrobial resistance*, AMR) rappresenta uno dei principali rischi per salute umana ed è pertanto stata indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) tra le priorità mondiali richiedenti urgenti azioni in molteplici campi. [1]. Una *Call to Action* contro l'AMR è stata lanciata recentemente dall'OMS per incrementare gli sforzi nazionali e mondiali contro il diffondersi dell'AMR in un approccio cosiddetto "One Health" [2]. Principale responsabile dell'insorgenza e della diffusione dell'AMR è l'utilizzo eccessivo ed improprio degli antibiotici. Oggigiorno, le infezioni nosocomiali causate da organismi multi-antibiotico resistenti (MDR), inclusi batteri Gram-positivi (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente [MRSA]) e bacilli Gram-negativi (*Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemi [CRPA], *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemi [CRAB] ed *Enterobacterales* resistenti a carbapenemi [CRE]), rappresentano una delle principali cause di morbidiità e mortalità e sono responsabili di un significativo incremento dei costi della sanità a livello globale [3]. L'ultimo rapporto di sorveglianza dell'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) ha evidenziato una massiva diffusione dei batteri MDR in diversi Paesi dell'Unione Europea [4]. Sebbene la percentuale degli isolati Gram-positivi si sia ridotta, MRSA rimane un importante patogeno con livelli di prevalenza ancora elevati in diverse nazioni [4].

Una situazione più complessa è tuttaviarappresentata dai bacilli Gram-negativi. Infatti, più della metà degli isolati di *E. coli* segnalati a EARS-Net e più di un terzo degli isolati di *Klebsiella pneumoniae* sono resistenti ad almeno una classe di antibiotici [4]. La resistenza ai carbapenemi in diverse specie batteri che rappresenta un fenomeno allarmante ed è riportata nel 7,9% degli isolati di *Klebsiella pneumoniae*, nel 16,5% di *Pseudomonas aeruginosa* e in oltre il 30% degli isolati di *Acinetobacter baumannii* [4]. In particolare, le CRE rappresentano una minaccia significativa per i sistemi sanitari di tutti i paesi dell'Unione Europea ed in alcune regioni hanno ormai una diffusione endemica [5].

Le infezioni causate da batteri MDR rappresentano una enorme sfida clinica a causa di una disponibilità molto limitata di scelte terapeutiche. Il trattamento è spesso limitato agli antibiotici di ultima linea, che sono generalmente caratterizzati da un'elevata tossicità o scarsa efficacia. Sebbene negli ultimi anni siano stati compiuti grandi sforzi finalizzati allo sviluppo di nuovi antibiotici per il trattamento delle infezioni causate da micro-organismi MDR, la gestione ottimale di queste infezioni rimane ad oggi estremamente complessa e

in alcuni casi si assiste a una completa mancanza di terapie ottimali per il trattamento di infezioni acute e potenzialmente letali [6].

Multiple sono le sfide ad oggi aperte nella gestione dei pazienti con infezioni da germi MDR. In primo luogo, nel tentativo di accelerare l'approvazione di nuovi antibiotici, l'efficacia di diverse molecole viene valutata solitamente con studi di non inferiorità che escludono gran parte dei pazienti affetti da infezioni da germi MDR osservati nella pratica clinica, quali i pazienti immunocompromessi e quelli con infezioni gravi, rendendo pertanto limitati i dati sull'efficacia clinica di tali agenti [7]. D'altra parte, gli antibiotici tradizionali presentano un elevato rischio di effetti collaterali e sono stati sviluppati in un'epoca precedente all'introduzione di un processo strutturato per la valutazione e l'approvazione dei farmaci, quale la conduzione di trial clinici randomizzati (*randomized controlled trials*, RCTs) [8]. Inoltre, la scelta di una terapia antibiotica ottimale non è l'unico fattore associato all'outcome dei pazienti. Il tempo che intercorre tra la sindrome settica e l'inizio di una terapia antibiotica appropriata rappresenta infatti uno dei più importanti fattori predittivi di mortalità nei pazienti con infezioni da batteri MDR [9]. Pertanto, risultano necessarie multiple strategie per migliorare l'outcome clinico e ridurre il rischio di insorgenza di nuove resistenze tra cui: l'implementazione delle misure di controllo delle infezioni e programmi di stewardship antimicrobica (ASPs), l'identificazione di pazienti ad alto rischio di infezioni da organismi MDR e l'accessibilità all'utilizzo di test diagnostici rapidi (RDTs). La rapidità nella diagnosi, infatti, è fondamentale per migliorare la gestione del paziente con sepsi. Tuttavia, le attuali metodiche standard richiedono spesso almeno 48-72 ore per consentire l'identificazione del microrganismo responsabile dell'infezione e l'esecuzione dei test di sensibilità antimicrobica, informazioni utili all'impostazione della terapia antibiotica. E' proprio tale tempistica ad essere una delle principali cause di ritardo nella somministrazione della terapia antibiotica adeguata ed attiva nei confronti dell'agente eziologico [10]. Negli ultimi anni lo sviluppo di nuove tecnologie, sia fenotipiche che molecolari, ha portato a migliorare le tempistiche necessarie alla diagnostica microbiologica. Una recente revisione sistematica, che ha incluso 16 studi, ha mostrato che le tecniche fenotipiche e molecolari rapide hanno un impatto positivo riducendo drasticamente le tempistiche per la somministrazione di una terapia antibiotica appropriata, soprattutto quando associate ad una comunicazione efficace tra laboratorio di microbiologia e clinico [11, 12]. Una rapida identificazione dei microrganismi e la caratterizzazione del meccanismo di resistenza può portare ad una somministrazione più precoce della

terapia antibiotica appropriata, permettere una de-escalation della terapia ad ampio spettro, migliorare l'outcome clinico, provocare minori eventi avversi correlati alla terapia antibiotica e minore incidenza germi MDR.

Lo scopo di queste linee guida è quello di supportare i medici nella gestione dei pazienti con infezioni causate da batteri MDR con particolare attenzione alla diagnostica microbiologica e alla terapia antibiotica. Sussistono ad oggi importanti differenze geografiche nell'epidemiologia delle resistenze e degli antibiotici disponibili su tutto il territorio nazionale. Tale documento propone delle raccomandazioni evidence-based per la gestione delle infezioni causate da batteri MDR in Europa e, in particolare, nei Paesi ad alta prevalenza di patogeni resistenti, quali l'Italia.

METODOLOGIA

Queste linee guida nascono dal lavoro congiunto di cinque Società Scientifiche Italiane: AMCLI (Associazione Italiana Microbiologi Clinici), GISA (Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica), SIM (Società Italiana di Microbiologia), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SITA (Società Italiana di Terapia Antinfettiva).

Step preliminare è stata la selezione di un panel multidisciplinare di esperti, con competenze nei seguenti campi: microbiologia clinica, malattie infettive, farmacologia clinica.

Sono state identificate dieci domande considerate rilevanti da un punto di vista clinico. Le domande sono state formulate coerentemente al format PICO (P = popolazione, I = intervento, C = confronto, O = outcome), opportunamente modificate quando necessario (vedere Materiale Supplementare).

Sulla base di questi quesiti, è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura nel periodo dal 1 gennaio 2011 al 31 gennaio 2023 di studi pubblicati sulle banche dati PubMed ed EMBASE. La revisione sistematica della letteratura è stata condotta da una sottocommissione del panel composta da due microbiologi clinici (GB e FG) e tre specialisti in malattie infettive (DRG, AEM e GT). Gli articoli rilevanti sono stati selezionati secondo lo schema gerarchico di evidenze in accordo ai criteri dell'Oxford Center for Evidence-Based Medicine [13] con priorità assegnata alle revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCTs) e, in alternativa, a singoli RCTs; se non disponibili, considerando la paucità di RCTs in questo setting, sono stati presi in considerazione studi osservazionali (individualmente o nell'ambito di revisioni sistematiche con o senza metanalisi). Sono stati presi in considerazione solo articoli peer-reviewed pubblicati in lingua inglese.

Il panel di esperti ha redatto una o più raccomandazioni per ogni domanda sulla base della letteratura. La valutazione degli studi selezionati e la formulazione delle relative raccomandazioni sono state effettuate mediante il sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [14]. Il GRADE è stato effettuato valutando il livello delle evidenze per ogni raccomandazione tenendo in considerazione i seguenti parametri: risk of bias (rischio di bias), inconsistency (inconsistenza), indirectness (non diretta trasferibilità dei risultati al contesto di interesse) e imprecision (imprecisione) di ogni studio. La qualità delle revisioni sistematiche è stata valutata attraverso il Quality Assessment Tool fornito dal National Institute of Health (Stati Uniti) [15]; gli RCTs sono stati valutati in accordo alle Linee Guida per l'Effective

Practice and Organization of Care [16], mentre gli studi osservazionali mediante la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [17].

La forza di ciascuna raccomandazione è stata classificata come “forte” o “condizionale “ (debole), mentre il livello di evidenza come “alto”, “moderato”, “basso” o “molto basso”. In caso di assenza di evidenze sufficienti per consentire l'uso del sistema GRADE, sono state prodotte raccomandazioni basate sul consenso tra esperti definite quali “buona pratica clinica” o “good practice statements”. La formulazione di raccomandazioni discordanti (*raccomandazioni forti con basso livello di evidenza*) è stata limitata a casi specifici, nei quali, nonostante la scarsità di evidenze di alta qualità, il panel ha reputato necessario fornire raccomandazioni in merito a situazioni ad elevata mortalità o nelle quali si ha elevata confidenza che una opzione possa essere potenzialmente più rischiosa di un'altra.

I membri votanti del panel hanno avuto la possibilità di esprimere individualmente, via mail, il proprio giudizio sulle risposte prodotte attraverso una scala tipo Likert a 5 punti indicante il grado di accordo, da “fortemente in disaccordo” (1) a “assolutamente d'accordo” (5). La soglia del consenso è stata fissata al 90%, vale a dire che ogni affermazione è stata accettata esclusivamente nel caso in cui è stato raggiunto almeno il 90% di punteggi positivi (da 3 fino a 5). In caso di disaccordo su una specifica raccomandazione, i membri del panel hanno potuto proporre modifiche al contenuto delle specifiche raccomandazioni, sia in merito alla forza della raccomandazione che al livello delle evidenze (adducendone motivata spiegazione). In caso di disaccordo nella prima fase (circa il 10% delle raccomandazioni), le raccomandazioni sono state ridiscusse collegialmente mediante incontro online tra tutti i membri del panel fino al raggiungimento di un consenso generale. Infine, il documento finale è stato esaminato e approvato dall'intero panel.

Tale documento affronta esclusivamente la diagnosi microbiologica e la terapia antimicrobica; non vengono affrontati altri aspetti della gestione delle infezioni (es. durata della terapia antibiotica). Il focus principale è rappresentato dalle infezioni invasive da batteri MDR, indipendentemente da quale sia la fonte o la sede infettiva. Le indicazioni di tale documento sono da ritenersi applicabili alle infezioni invasive nel loro insieme. Indicazioni in merito alla gestione di specifiche infezioni sono fornite solo nel caso in cui fossero disponibili evidenze sufficienti. Inoltre, le raccomandazioni presentate nelle sezioni successive sono state formulate per il management di infezioni in soggetti adulti e non in soggetti pediatrici.

Per quanto riguarda la diagnosi microbiologica, sebbene non esistano criteri universalmente validi per la definizione di test diagnostici rapidi (RDTs), i test patogeno-specifici o sindrome-specifici sono stati considerati RDTs se avevano tempi di prestazione relativamente brevi, erano in grado di generare risultati utili nel processo decisionale clinico, e supportare la gestione clinica dei pazienti. Sono stati considerati RDTs quei test che presentano un tempo di risposta di 8 ore o meno [18]. In maniera più dettagliata sulla base della distinzione tra test fenotipici e molecolari, si specifica che i test fenotipici rapidi sono quei test in grado di fornire indicazioni su ID e fenotipo resistenza entro le 8 ore dalla positività dell'emocoltura, mentre i test molecolari rapidi sono quei test utilizzati direttamente su campione clinico. Sono stati inclusi studi che valutano l'impatto di test sia fenotipici che genotipici per l'identificazione del microrganismo così come i test per valutare la sensibilità agli antibiotici. A questo proposito, abbiamo incluso test che esaminano l'attività diretta di antibiotici sui batteri (chiamati test fenotipici) e test che cercano nei patogeni particolari geni per valutare la potenziale sensibilità o resistenza ad un antibiotico (chiamati test genotipici). Non è stato discriminato tra RDTs in grado di identificare patogeni e RDTs in grado di identificare meccanismi molecolari di resistenza. Tuttavia, in ogni raccomandazione è stato sottolineato il ruolo degli RDTs molecolari. Infatti, sebbene l'uso degli RDTs molecolari possa avere costi più elevati e richieda microbiologi qualificati, l'obiettivo del presente documento è anche quello di evidenziare il ruolo degli RDTs molecolari e incoraggiarne l'uso nella pratica clinica. Qualora necessario, altri aspetti specifici per ogni raccomandazione sono descritti come preambolo nella sezione corrispondente. Maggiori dettagli su strategie di ricerca bibliografica, selezione degli studi, summary degli studi selezionati, risk of bias, valutazione della qualità dello studio per gli studi inclusi e le motivazioni per gli studi esclusi sono fornite nei **Materiali Supplementari (Tabella S1-S40)**.

Programma di aggiornamento della linea guida

Il panel ha discusso i criteri per l'aggiornamento di questa LG, concordando per una tempistica massima di tre anni, intervallo che può essere ridotto nel caso in cui emergano nuove evidenze in grado di impattare sulla direzione e forza delle raccomandazioni.

Quesiti clinici

QUESITO CLINICO #1: L'uso di una diagnosi microbiologica rapida rispetto all'adozione dei test microbiologici convenzionali impatta sull'outcome clinico di pazienti settici?

Razionale - La sepsi interessa gran parte dei pazienti critici. Le attuali linee guida raccomandano di iniziare la terapia antibiotica preferibilmente entro la prima ora nei pazienti adulti con alto rischio di sepsi o possibile shock settico [19], poiché il ritardo nella somministrazione della terapia antibiotica può determinare una riduzione della sopravvivenza. Tuttavia, i risultati dell'emocoltura sono solitamente disponibili almeno 48-72 ore dopo l'esecuzione del prelievo. Le tecniche diagnostiche fenotipiche e molecolari rapide influiscono e migliorano la tempestività della somministrazione di una terapia antibiotica appropriata [11, 12]. Inoltre, l'utilizzo di metodiche molecolari nei pazienti settici determina una rapida de-escalation antibiotica rispetto all'emocoltura convenzionale [11].

Sono disponibili diversi tipi di RDT: alcuni identificano solo i patogeni ma non il profilo di resistenza, mentre altri sono in grado di rilevare specifici geni di resistenza (come *mecA*, *bla_{KPC}* e *bla_{NDM}*). In contesti critici, l'uso di RDT molecolari può avere un impatto significativo sull'outcome clinico dei pazienti. Un recente studio ha dimostrato che il test PCR per l'identificazione di *bla_{KPC}* condotto su emocolture è associato a una diminuzione del tempo tra prelievo e terapia appropriata e ad una diminuzione di mortalità in pazienti con batteriemia da CRE [20]. Questo studio è estremamente rilevante perché, nonostante il suo disegno osservazionale, è stato condotto in 8 centri di New York e del New Jersey e riflette l'importanza dei metodi molecolari nei contesti ad alta prevalenza di CRE produttori di KPC [20]. Gli autori hanno dimostrato che l'uso del test PCR su emocolture porta ad un inizio precoce della terapia attiva e, di conseguenza, ad una riduzione del tasso di mortalità in questi pazienti. Pertanto, l'implementazione di tali test, associata a una stewardship antimicrobica più efficiente e rapida, può influire ulteriormente sul timing di inizio di una terapia antibiotica appropriata e favorire la de-escalation di terapie ad ampio spettro [21]. Tuttavia, questo approccio non ha solitamente un effetto diretto sulla mortalità, ma rappresenta probabilmente una strategia sicura in pazienti settici, evitando l'esposizione non necessaria ad antimicrobici, riducendo il rischio di eventi avversi e lo sviluppo di ulteriori resistenze agli antibiotici [21, 22].

Raccomandazione 1.1:

Nei pazienti critici, si raccomanda l'uso di test diagnostici microbiologici rapidi (RDTs) poiché essi hanno il potenziale di ridurre il tempo di che intercorre tra la sindrome settica e l'inizio della terapia appropriata e possibilmente di migliorare l'outcome clinico.

Forza dellaraccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza	BASSO
-----------------------------	--------------	---------------------	--------------

Razionale – L'identificazione molecolare dei microrganismi e dei loro meccanismi di resistenza dalle emocolture è stata valorizzata per la sua facilità d'uso e la possibilità di ottenere risultati in breve tempo [23]. Tuttavia, le tempistiche necessarie all'ottenimento del risultato dipendono da come il test è integrato nella routine del laboratorio. Un approccio real-time ha la sua utilità in malati critici. Infatti, l'esecuzione di test molecolari rapidi, associata alla rapida comunicazione del risultato dal laboratorio di microbiologia al consulente clinico, è estremamente utile per i pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva, dove ciò permette un adeguamento immediato della terapia antibiotica secondo le linee guida locali e le indicazioni di laboratorio. Verrokene collaboratori hanno valutato il ruolo di un RDT molecolare (BioFire FilmArray blood culture identification panel) progettato per identificare 24 microrganismi e 3 geni di resistenza antimicrobica (*mecA*, *vanA/B* e *bla_{KPC}*) in 1 ora e 5 minuti direttamente dal sangue dei flaconi di emocolture positive. Gli autori hanno dimostrato che il tempo mediano di somministrazione della terapia antibiotica ottimale, nei pazienti con batteriemia (BSI) era di 4,7 ore utilizzando un metodo molecolare rapido rispetto a 14,7 ore utilizzando un metodo fenotipico rapido, e che questi risultati hanno migliorato la gestione terapeutica di 31 dei 110 pazienti studiati [24].

Raccomandazione 1.2:

Si raccomanda l'uso dei test per l'identificazione molecolare rapida di microrganismi dalle emocolture e il rilevamento rapido dei loro meccanismi di resistenza nei processi di laboratorio. Questi test possono essere utili quali strumenti da applicare in servizi di microbiologia anche se non attivi 24 ore su 24.

Forza dellaraccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza	MODERATO
-----------------------------	--------------	---------------------	-----------------

Razionale - I pazienti con BSI sostenute da germi MDR, comprese Enterobacterales produttori di ESBL o da CRE, hanno limitate opzioni di trattamento e, di conseguenza, sono a maggior rischio di morte, complicanze ed ospedalizzazione prolungata. Nel caso di patogeni Gram-negativi l'integrazione tra tecniche diagnostiche rapide e programmi distewardship antimicrobica, soprattutto nel caso di organismi produttori di ESBL e CRE, riduce drasticamente i tempi di identificazione e i tempi necessari alla somministrazione di una terapia antibiotica appropriata rispetto ai metodi convenzionali. Ciò contribuisce a ridurre la mortalità in ambienti con elevata prevalenza di batteri MDR [25]. In uno studio retrospettivo, Walker e collaboratori hanno dimostrato che la mortalità a 30 giorni era significativamente più bassa in seguito all'introduzione di test rapidi (8,1% vs 19,2%); nonostante ciò l'intervento non modificava l'outcome dei pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva [26]. Ciò può essere dipeso dalla presenza di altri fattori che possono influenzare la corretta valutazione dell'esito, ad esempio il tasso di organismi MDR, la scelta della terapia antibiotica empirica e lastewardship antibiotica variabili a seconda del centro partecipante. Le valutazioni GRADE per le raccomandazioni 1.1-1.3 sono riportate in **Tabella 1**.

Raccomandazione 1.3:			
<i>In(setting ad alta prevalenza di ESBL e CRE oppure in pazienti colonizzati da ceppi ESBL e/o CRE, si raccomanda l'uso di test molecolari su emocolture in quanto ciò si associa ad una più rapida somministrazione di una terapia antibiotica appropriata e può portare a una riduzione della mortalità del paziente.</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza	BASSO

QUESITO CLINICO#2: *Le tecniche diagnostiche rapide rispetto ai test microbiologici standard riducono il tempo tra infezione e inizio di una terapia antimicrobica appropriata nei pazienti settici?*

Razionale - L'uso della terapia antibiotica empirica è raccomandato in presenza di infezioni gravi, in attesa dei risultati microbiologici. In generale, la scelta dell'antibiotico e la durata della terapia dovrebbero essere basate sull'identificazione del patogeno, sul livello di intensità di cura del paziente, sull'epidemiologia locale e sui programmi di stewardship antimicrobica.

La disponibilità di RDTs (quali il matrix-assisted laser desorption-ionization-time of flight [MALDI-TOF]), rispetto ai test convenzionali, ha ridotto significativamente i tempi di identificazione dei patogeni con un conseguente impatto significativo sui tempi di risposta degli stessi [27-29]. La **Tabella 2** riassume le differenze nei tempi di identificazione tra test microbiologici rapidi e metodi di routine riportati negli studi analizzati. Questo approccio integrato in un programma di stewardship antimicrobica [30] supportato da un flusso di lavoro di laboratorio attivo 24 ore su 24, 7 giorni su 7 [31], potrebbe migliorare la scelta della terapia empirica e favorire un più veloce passaggio ad una terapia mirata.

Raccomandazione 2.1:

Nei pazienti ospedalizzati si raccomanda l'uso di test microbiologici diagnostici rapidi (RDTs) per migliorare il tempo alla terapia antimicrobica appropriata.

Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	BASSO
------------------------------	--------------	----------------------	--------------

Razionale - Nell'ultimo decennio sono emersi diversi test rapidi, tra cui il MALDI-TOF e pannelli PCR multiplex rapidi, con tempi di processazione da 1 a 5 ore; al contrario, i test di suscettibilità antimicrobica fenotipica standard (*antimicrobialsusceptibility testing*, AST) richiedono da 2 a 4 giorni, considerato il tempo necessario per la sottocoltura e gli AST.

Recentemente, sono stati sviluppati alcuni test rapidi fenotipici e genotipici al fine di ridurre il tempo necessario per eseguire gli AST e per rilevare alcuni meccanismi di resistenza e ottimizzare il timing

all'inizio della terapia. Tuttavia, a causa di limiti tecnici e della complessità dei meccanismi di resistenza, questi test riescono a fornire informazioni su tutti i farmaci potenzialmente utili.

Uno studio di Beuvinge e collaboratori ha dimostrato che la terapia empirica era inappropriata in ben il 26% dei pazienti in studio. Ciò avveniva più frequentemente nelle batteriemie nosocomiali rispetto a quelle acquisite in comunità e l'identificazione rapida insieme all'esecuzione rapida degli AST nelle batteriemie riducevano il tempo con cui veniva impostata una terapia antibiotica target in media di almeno 15,6 ore rispetto ai test convenzionali [32].

Un'identificazione rapida potrebbe avere un grande impatto nei contesti in cui si usano metodi per AST molto lunghi e vi è un'alta prevalenza di batteri Gram-negativi multi-resistenti, ma potrebbe avere un impatto limitato in ospedali con bassi tassi di resistenza agli antibiotici [33], dove l'utilizzo di terapie di associazione empiriche ad ampio spettro è meno comune. Test PCR completamente automatizzati, che forniscono risultati in meno di un'ora, sono stati sviluppati negli ultimi anni e consentono un rapido rilevamento e differenziazione di diversi geni (inclusi *bla_{KPC}*, *bla_{VIM}*, *bla_{IMP-1}*, *bla_{NDM}* e *bla_{OXA-48}* e varianti) responsabili della resistenza ai carbapenemi nei bacilli Gram-negativi. Questi RDTs possono essere utilizzati per rilevare la colonizzazione intestinale a scopo di sorveglianza e screening, con eccellente sensibilità e specificità e con alcuni sistemi possono essere utilizzati anche direttamente su campioni potenzialmente polimicrobici come il liquido di drenaggio addominale e campioni bronchiali. L'uso di saggi molecolari per la rilevazione di carbapenemasi o geni *mecA* direttamente su emocoltura positiva ha dimostrato una buona sensibilità e può migliorare sostanzialmente il tempo dalla raccolta delle emocolture all'inizio di una terapia antibiotica appropriata [20, 29, 31].

Raccomandazione 2.2:

I test diagnostici rapidi (RDTs) sono raccomandati per migliorare il timing alla terapia efficace nelle batteriemie (BSIs) causate da microrganismi resistenti, in particolare Enterococchi resistenti a vancomicina (VRE), Staphylococcus aureus resistente a meticillina (MRSA), Pseudomonas aeruginosa produttori di carbapenemasi e Enterobacterales produttori di ESBL e carbapenemasi.

Forza della	FORTE	Livello di evidenza:	BASSO
-------------	--------------	----------------------	--------------

raccomandazione:			
------------------	--	--	--

Razionale– La prescrizione di antimicrobici è un processo complesso influenzato da diverse variabili che vanno anche oltre la tempistica di disponibilità dei risultati degli AST. Questi includono: la disponibilità di consulenti dedicati (ad esempio, i team di stewardship antimicrobica), l'inerzia terapeutica, i potenziali effetti avversi e una serie di fattori dell'ospite, come lo stato clinico, le allergie e lo stato di immunocompetenza (ad esempio, i medici sono spesso riluttanti a ridurre la terapia antibiotica nei pazienti neutropenici con batteriemia) [34].

Osthoff e i suoi collaboratori hanno dimostrato che una stewardship antimicrobica che fornisca ai clinici una guida step-by-step, a partire dai risultati della colorazione di Gram fino all'identificazione del patogeno e i test di suscettibilità, incrementa la percentuale di pazienti trattati in modo efficace dal 62,5% prima che si abbiano i risultati della colorazione di Gram al 90,6% prima dell'identificazione convenzionale, evidenziando l'importanza di attivare un ASP [35].

Pertanto, comprendere il ruolo che ciascuna di queste variabili svolge nel migliorare l'outcome, in associazione all'esecuzione rapida degli AST, è essenziale per giustificare l'implementazione clinica. Sono necessari ulteriori studi negli ospedali di comunità, così come studi che chiariscano i benefici di varie tecnologie microbiologiche in associazione con gli ASP, per definire la migliore pratica clinica da adottare.

Raccomandazione 2.3:			
<i>Si raccomanda l'implementazione dei test diagnostici rapidi (RDT) unitamente all'attivazione di un programma di stewardship antimicrobica (antimicrobial stewardship, ASP) (incluso un piano d'azione per garantire una corretta interpretazione, segnalazioni e refertazioni in tempo reale e una guida sulla terapia antibiotica ottimale).</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO

Razionale - L'uso dei RDTs può portare ad un maggiore uso di antibiotici a spettro ristretto, una riduzione dell'uso della terapia antibiotica in presenza di contaminanti, una più immediata escalation antibiotica e ad una riduzione della diffusione di antibiotico-resistenza. Uno studio prospettico randomizzato controllato riporta che il tempo che intercorre tra la colorazione di Gram e un'appropriata de-escalation o escalation antimicrobica è ridotto nel gruppo in cui venivano utilizzati gli AST rispetto al gruppo di controllo. L'identificazione rapida e l'esecuzione degli AST direttamente su emocoltura implementati con il supporto di programmi di stewardship antimicrobica possono ottimizzare la prescrizione della terapia antibiotica [36]. Il GRADE per le raccomandazioni 2.1-2.4 sono riportate nella **Tabella 1**.

Raccomandazione 2.4:			
<i>Si suggerisce l'uso dei rapiddiagnostic tests (RDTs) poiché esso può portare a un uso più giudizioso degli antibiotici e dovrebbe essere considerato come parte dello standard di cura nei pazienti con batteriemia.</i>			
Forza della raccomandazione:	CONDIZIONALE	Livello di evidenza:	BASSO

Tabella 1. Tavola GRADE per le Raccomandazioni 1.1-1.3 e 2.1-2.4.

Raccomandazione	Numero di studi [ref]	Disegno dello studio	Rischio di bias*	Incoerenza	Indirectness	Imprecisione	Altre considerazioni	Livello di evidenza
1.1-1.3	8 [11, 12, 21-26]	Una metanalisi (quattro RCT, 11 studi pre-post intervento e uno studio retrospettivo). Uno studio RCT. Cinque studi quasi sperimentali. Uno studio osservazionale.	Grave rischio di bias a causa di fattori confondenti (fattori non misurabili, bias cronologico, informativo e di segnalazione).	Nessuna grave incoerenza (direzione dell'effetto abbastanza coerente per tutti i risultati)	Indirectness grave (popolazione mista di pazienti in terapia intensiva e non in terapia intensiva; outcome secondario)	Grave imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione in alcuni studi	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Moderato/Basso (relazione diretta e tempo alla terapia, ma prove contrastanti per quanto riguarda la mortalità ^b)
2.1-2.4	10 [27-36]	Una metanalisi (inclusi due RCT, 26 studi pre-post-intervento e tre studi caso-controllo). Tre studi randomizzati controllati. Due CT controllati non randomizzati. Due studi quasi sperimentali. Due studi osservazionali	Grave rischio di bias dovuto a fattori confondenti (fattori non misurabili, bias cronologico, d'informazione, ore di lavoro e di segnalazione)	Grave incoerenza (nessuna direzione coerente di effetto per tutti i risultati)	Grave indirectness (impostazione diversa; confronto indiretto o tra gruppo di intervento e gruppo di controllo; outcome secondario)	Grave imprecisione dovuta a ridotte dimensioni del campione in alcuni studi	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Basso (direzione dell'effetto inconsistente per quanto riguarda il tempo alla terapia antibiotica mirata)

a Per gli studi osservazionali, il rischio di bias è stato valutato attraverso la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [17], mentre per gli RCTs il rischio di bias è stato valutato attraverso le linee guida Effective Practice and Organization of Care. L'alto rischio di bias è stato convertito in "rischio molto elevato di bias", il basso rischio di bias convertito in "nessun serio rischio di bias", mentre il rischio di bias moderato o poco chiaro è convertito in "serio rischio di bias" o "nessun serio rischio di bias" secondo il giudizio dei valutatori. La valutazione della qualità per le revisioni sistematiche incluse e le metanalisi è stata determinata attraverso il US National Institute of Health tool [15].

b Assessment eterogeneo della mortalità.

Tabella 2. Differenza dei tempi di risposta tra metodi molecolari e fenotipici rispetto ai metodi convenzionali analizzati negli studi inclusi.

Metodi	Intervento	Comparatore		Tipo di studio [Rif.]
		MALDI-TOF	Coltura di routine	
Metodi molecolari	Film array (24/7) 1h35	MALDI-TOF (una volta al giorno) 14h 41		STUDIO PRE-POST-INTERVENTO [3]
	Verigene (24/7) 10h9		37h9 (una volta al giorno)	STUDIO RETROSPETTIVO [5]
	Film array (24/7) 14h		51h (non 24/24, 7/7)	STUDIO QUASI-SPERIMENTALE PRE-POST [6]
	Verigene (24/7) 21h.7		80h.8 (24/7)	STUDIO PRE-POST INTERVENTO [16]
	Test MULTIPLEX PCR (24/7) 50h7		66h.3 (24-7)	STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO [18]
	Film array (24/7) 1h3	Standard MALDI-TOF 22 ore		STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO PROSPETTICO [17]
Metodi fenotipici	MALDI-TOF (non 24/7) 36h 6		77h7 (Non 24/7)	STUDIO QUASI-SPERIMENTALE PRE-POST [7]
	MALDI-TOF (24/7) 14h 5		40h 9	STUDIO PRE-POST INTERVENTO [8]
	Standard MALDI-TOF 2.37 giorni MALDI-TOF breve incubazione 1.72 giorni		3,27 giorni	STUDIO RETROSPETTIVO [10]
	Standard MALDI-TOF ore 34.58		48h.91	STUDIO RETROSPETTIVO [12]
	MALDI-TOF direttamente su BC+ 30h.1	Standard MALDI-TOF 59h.1		STUDIO CLINICO CONTROLLATO [11]
	Vitek2 diretto + MALDI-TOF (24/7) (12h.3-16h.3)	MALDI-TOF e MicroScan dalla subcoltura rapida (24h.1-25h.8)		STUDIO QUASI-SPERIMENTALE PRE-POST [13]
	MALDI-TOF dopo estrazione con metodo convenzionale 38h.5		55h.2	STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO [14]
	MALDI-TOF + RAST in dd 23h/23h ADX rapido 2h.2/7h.4	MALDI-TOF + RAST in dd 22ore.8/ 21h.8		STUDIO QUASI-SPERIMENTALE PRE-POST [15]
	MALDI-TOF breve incubazione 21h.3		47h.5	STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO [19]

QUESITO CLINICO #3: *I test microbiologici rapidi rispetto ai test microbiologici convenzionali riducono la durata della terapia e dell'ospedalizzazione in pazienti affetti da infezioni causate da batteri multiresistenti?*

Razionale - Sulla base delle evidenze disponibili, i metodi diagnostici e di identificazione rapida sono correlati ad un impatto positivo sull'outcome dei pazienti, poiché si associano a riduzione della durata della degenza ospedaliera (*length of stay*, LOS) e dell'uso di antibiotici. I dati suggeriscono che i metodi di diagnostica rapida possono potenzialmente ridurre il tempo alla terapia mirata e migliorare l'outcome clinico dei pazienti. L'integrazione delle metodiche rapide per l'identificazione del germe e per l'esecuzione dei test di sensibilità fenotipica con programmi di stewardship antimicrobica ha ridotto significativamente il tempo che intercorre tra la sindrome settica e la terapia antibiotica ottimale e determinato, di conseguenza, una riduzione della degenza ospedaliera. Una recente metanalisi comprendente 16 studi ha fornito una valutazione completa ed aggiornata circa gli effetti dei test molecolari rapidi (mRDT) sul tempo alla terapia antibiotica efficace e sulla LOS rispetto ai metodi di microbiologia convenzionali nei pazienti con BSI [34]. I metodi mRDT includono test come la reazione a catena della polimerasi (PCR), il MALDI-ToF e l'ibridazione fluorescente in situ dell'acido nucleico peptidico (PNA-FISH). Le metodiche più frequentemente utilizzate sono costituite dalla PCR o altre tecnologie di microarray (64,5%), seguite dall'analisi PNA-FISH (19,4%) e MALDI-TOF (12,9%). Nella suddetta metanalisi la LOS era più breve di -2,48 giorni (IC 95%, da -3,90 a -1,06 giorni) nel caso di utilizzo dei mRDT [34]. La maggiore disponibilità di tali mRDT rispetto ai test convenzionali ha ridotto significativamente i tempi di identificazione dei patogeni con un impatto significativo sui tempi di risposta. Uno studio retrospettivo di Delporte e collaboratori ha mostrato che l'outcome clinico è migliorato dai mRDT nei pazienti che ricevono una terapia empirica inefficace e che quindi necessitano di una ottimizzazione terapeutica rispetto ai pazienti in cui la terapia empirica è già adeguata. Inoltre, è stato documentato un miglioramento della LOS da 4,72 giorni ($p < 0,031$) a 1,77 giorni ($p < 0,71$) ed una riduzione del rischio assoluto di mortalità del 3,79% con l'uso dei mRDT [27]. Infine, come dimostrato in uno studio randomizzato controllato, l'implementazione di metodiche di identificazione microbica rapida mediante uso di MALDI-ToF (dopo 4-6 ore di incubazione) di sumicrocolonie piuttosto che su un estratto di emocoltura diminuisce il tempo mediano di identificazione del germe da 47,5 a

21,3 ore ($p < 0,001$). Dopo l'intervento, il LOS mediano è diminuito da 10,83 a 9,79 giorni ($p = 0,016$), il tasso di trasferimento in terapia intensiva è diminuito da 13,8 a 11,6% ($p = 0,054$) e il tasso di mortalità è diminuito da 20,9 a 18,3% ($p = 0,047$) [37].

Raccomandazione 3.1:			
<i>Nei pazienti ospedalizzati, si suggerisce l'uso di metodi diagnostici rapidi al fine di ridurre la durata della degenza ospedaliera (LOS), migliorando l'outcome dei pazienti per i quali sono necessarie modifiche della terapia antibiotica iniziale.</i>			
Forza della raccomandazione:	CONDIZIONALE	Livello di evidenza:	BASSO

Razionale– L'esecuzione di test molecolari direttamente su emocolture è stato valorizzato per la sua facilità d'uso e il breve tempo necessario ad ottenere i relativi risultati. Tuttavia, l'intervallo di tempo necessario affinché il clinico sia in possesso della risposta microbiologica raramente riflette il solo tempo di identificazione del germe, poiché esso può dipendere da come questi test sono integrati nell'organizzazione del laboratorio di microbiologia.

Un trial randomizzato ha dimostrato che il tempo dalla colorazione Gram alla de-escalation o escalation antibiotica appropriata era ridotto nel gruppo in cui venivano utilizzati gli RDT rispetto al gruppo di controllo. In particolare, l'identificazione rapida con un test sindromico (FilmArray Blood Culture ID Panel; BiomérieuxDiagnostics; bioMérieux Diagnostics) e il test rapido di sensibilità effettuato direttamente su emocoltura, implementati con programmi di ASP, sono stati in grado di ottenere un'ottimizzazione della prescrizione antibiotica. Inoltre, non vi erano differenze di mortalità e LOS in base all'uso o meno di programmi di ASP (24/7). Una possibile spiegazione a tale osservazione può essere attribuita alla presenza di diversi disegni di studio e/o al fatto che il 70% dei soggetti dello studio riceveva almeno 1 agente attivo al momento del loro arruolamento, con conseguente alto numero di over-treatment rispetto a casi di undertreatment [36].

Utilizzare un approccio in tempo reale è utile soprattutto nei pazienti critici monitorati in maniera continua, ma potrebbe non avere gli stessi effetti nelle aree diverse dalla terapia intensiva, dove non si ha

un'organizzazione che copra anche le ore notturne. Infatti, i mRDT associati ad una rapida comunicazione tra laboratorio e clinico sono utili se rivolti ai pazienti nelle Unità di Terapia Intensiva, dove il clinico adotta un adeguamento immediato della terapia antibiotica [34]. Il GRADE per le raccomandazioni 3.1-3.2 è riportato nella **Tabella 3**.

Raccomandazione 3.2:			
<i>Si raccomanda l'implementazione dei mRDT e la loro integrazione con programmi di stewardship antimicrobica (antimicrobial stewardship, ASP) al fine di ridurre i tempi che intercorrono tra la diagnosi di infezione e la terapia efficace così come la durata della degenza ospedaliera in pazienti con batteriemia (bloodstream infection, BSI) causata da batteri multiresistenti. Il loro utilizzo può essere particolarmente utile in (ma non limitato a) contesti organizzativi di laboratori di microbiologia clinica microbiologici attivi 24 ore su 24, 7 giorni su 7.</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	BASSO

Tabella 3. Tabella GRADE per le raccomandazioni 3.1 e 3.2.

Numero di studi[ref]	Disegno dello studio	Rischio di bias*	Incoerenza	Indirectness	Imprecisione	Altre considerazioni	Livello di evidenza
4 [27,33,34,37]	Studio di coorte retrospettivo Revisione retrospettiva Revisione sistematica e metanalisi Studio osservazionale	Grave rischio di bias dovuto a fattori di confondimento	Nessuna grave incoerenza Nessuna grave incoerenza	Grave indirectness dovuta alla popolazione mista in uno studio (VRE e non VRE) Grave indirectness	Nessuna grave imprecisione Grave imprecisione	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione Grave rischio di bias di pubblicazione	Moderato
1 [36]	Studio randomizzato controllato	Grave rischio di bias (generazione casuale di sequenze e occultamento dell'allocazione "Alto rischio")	Grave incoerenza	Grave indirectness (non diretta relazione sulla LOS o durata del trattamento)	Grave imprecisione dovuta alla limitata dimensione del campione	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Basso

a Per gli studi osservazionali, il rischio di bias è stato valutato attraverso la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [17], mentre per gli RCT il rischio di bias è stato valutato attraverso le linee guida Effective Practice and Organization of Care. L'alto rischio di bias è stato convertito in "rischio molto elevato di bias", il basso rischio di bias convertito in "nessun serio rischio di bias", mentre il rischio di bias moderato o poco chiaro è convertito in "serio rischio di bias" o "nessun serio rischio di bias" secondo il giudizio dei valutatori.

QUESITO CLINICO #4: *La conoscenza dell'epidemiologia locale/regionale/nazionale rispetto alla mancanza di dati di monitoraggio epidemiologico favorisce l'implementazione di una terapia empirica ragionata appropriata in pazienti con infezione da batteri multiresistenti?*

Razionale - Un numero limitato di studi ha valutato l'importanza dell'epidemiologia per l'implementazione di una corretta terapia empirica ragionata per i pazienti ospedalizzati. Rodriguez-Maresca M e i suoi collaboratori hanno sviluppato ed implementato una applicazione computerizzata basata sull'analisi epidemiologica locale della sensibilità batterica agli antibiotici con l'obiettivo di valutare il trattamento antibiotico più appropriato nei pazienti in terapia intensiva con sospetto di infezione nosocomiale [38]. Il trattamento antibiotico empirico è stato implementato in 173 dei 218 pazienti in studio (79,4%), mentre le linee guida basate sulle mappe di resistenza locale (*local resistance map*, LRM) sono state seguite solo in 44 di questi (25,4%). L'appropriatezza dei trattamenti antibiotici empirici è stata significativamente più alta ($p=0,005$) quando sono state seguite le linee guida LRM. Dei 92 pazienti per i quali era disponibile un antibiogramma del microrganismo isolato, 77 (ovvero la maggioranza) sono stati trattati empiricamente seguendo criteri clinici solo il 36,4% degli antibiotici prescritti si è dimostrato a posteriori attivo contro i batteri isolati. Al contrario nei 15 pazienti che sono stati trattati secondo le linee guida LRM l'appropriatezza prescrittiva risultava essere dell'80% [38]. In questo studio, i report microbiologici preliminari (*preliminary microbiological reports*, PMR) con raccomandazioni terapeutiche venivano seguite in 68 (70,8%) dei 96 pazienti per i quali erano state formulate, portando alla modifica del trattamento empirico iniziale in 36 pazienti (52,9%), al suo mantenimento in 4 pazienti (5,9%) o all'inizio di terapia in 28 pazienti precedentemente non trattati (41,2%). In totale, l'82,4% delle prescrizioni conformi alle raccomandazioni terapeutiche basate sui PMR si associavano a successo clinico ($p=0,001$) [38]. Risultavano significativamente migliorati anche altri parametri quali la mortalità (20% vs 27%, $p=0,75$), la LOS (13,8 vs 19,5 giorni, $p=0,16$) e l'appropriatezza antibiotica (80% vs 26%, $p=0,05$) [38]. In tutti gli studi inclusi [39-41], l'utilizzo di strumenti computerizzati che forniscono analisi di serie temporali della sorveglianza AMR insieme a dati sul consumo di antimicrobici hanno aiutato i team di sorveglianza AMR a fornire un supporto utile per le decisioni cliniche. L'analisi delle tendenze e dell'effetto dell'uso di antimicrobici può essere utilizzata per

prevedere le variazioni delle resistenze antimicrobiche e selezionare di conseguenza il regime terapeutico più appropriato. Il GRADE per le raccomandazioni 4 è riportato nella **Tabella 4**.

Raccomandazione 4.1:			
<i>Si raccomanda che i dati locali aggiornati relativi ai profili di sensibilità specifici per patogeni vengano prodotti almeno una volta l'anno insieme ai dati sull'uso degli antimicrobici per ottimizzare le raccomandazioni per la terapia empirica.</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO

Tabella 4. Tabella GRADE per la raccomandazione 4.1.

Numero di studi[ref]	Progettazione dello studio	Rischio di bias*	Incoerenza	Indirectness	Imprecisione	Altre considerazioni	Livello di evidenza
1 [36]	Studio prospettico quasi sperimentale	Grave rischio di bias dovuto a confondimento	Nessuna grave incoerenza	Grave indirectness (assenza di un protocollo specifico, impossibilità di controllare tutte le variabili rilevanti)	Grave imprecisione dovuta a campioni di piccole dimensioni	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Basso
1 [41]	Revisione sistematica	Grave rischio di bias dovuto a confondimento	Grave incoerenza dovuta ai diversi risultati valutati	Grave indirectness dovuto alla popolazione mista	Nessuna grave imprecisione	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Moderato
2 [39, 40]	Studio controllato pre-post(2008-12) Serie temporali interrotte (2014 vs 2015)	Grave rischio di bias (generazione casuale di sequenze e occultamento dell'allocazione "Alto rischio") Basso rischio di bias	Nessuna grave incoerenza Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness Nessuna grave indirectness	Grave imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione Grave imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione in molti studi	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Moderato

a Per gli studi osservazionali, il rischio di bias è stato valutato attraverso la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [17], mentre per gli RCT il rischio di bias è stato valutato attraverso le linee guida EffectivePractice and Organization of Care [16]. L'alto rischio di bias è stato convertito in "rischio molto elevato di bias", il basso rischio di bias convertito in "nessun serio rischio di bias", mentre il rischio di bias moderato o poco chiaro è convertito in "serio rischio di bias" o "nessun serio rischio di bias" secondo il giudizio dei valutatori.

QUESITO CLINICO #5: Al fine di migliorare l'outcome clinico dei pazienti, qual è il trattamento di scelta per le infezioni causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (*carbapenem-resistant Enterobacterales*, CRE)?

QUESITO CLINICO SPECIFICO 5.1. L'utilizzo dei test molecolari per l'identificazione delle specifiche famiglie di carbapenemasi rispetto al loro mancato utilizzo è utile nel favorire la scelta di una terapia antimicrobica efficace nelle infezioni causate da CRE?

Razionale–Le *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (*carbapenem-resistant Enterobacterales*, CRE) rappresentano una seria minaccia per la salute pubblica in tutto il mondo. I dati epidemiologici della EARS-Net del 2019 hanno evidenziato una notevole eterogeneità nella prevalenza di CRE nei diversi Paesi dell'Unione Europea (UE) [4]. Ad ogni modo, la maggior parte dei Paesi ha riportato percentuali di resistenza ai carbapenemi in *K. pneumoniae* superiori al 10% e alcuni di essi (tra cui Italia e Grecia) addirittura superiori al 50% [4]. Sorprendentemente, la resistenza ai carbapenemi è aumentata di oltre sette volte dal 2006 e per alcuni Paesi dell'UE, come le zone centro-meridionali e meridionali dell'Europa, l'aumento è stato sostanzialmente maggiore [42].

Le CRE comprendono un gruppo eterogeneo di agenti patogeni con molteplici meccanismi di resistenza. Il meccanismo più comune (sebbene non unico) che conferisce resistenza ai carbapenemi nelle *Enterobacterales* è la produzione di carbapenemasi e, pertanto, la terminologia "*Enterobacterales* produttori di carbapenemasi" (*carbapenem-producing Enterobacterales*, CPE) può essere considerata più precisa di "CRE" [43]. Altri meccanismi meno frequenti (ad esempio la perdita o ridotta espressione di porine di membrana coinvolte nell'ingresso dell'antibiotico all'interno del batterio) possono essere responsabili della resistenza ai carbapenemi tra le CRE non classificate come CPE. Tra le 4 classi di β -lattamasi definite dal sistema di classificazione Ambler, le carbapenemasi che conferiscono resistenza ai carbapenemi appartengono alla Classe A (KPC), B (MBL: NDM, VIM, IMP) e D (OXA-48 like) [44].

Sebbene KPC rimanga ancora la carbapenemasi più comune [45], in tutto il mondo è stato segnalato un crescente aumento di CRE produttrici di carbapenemasi diverse da KPC [46-48]. In un recente studio di sorveglianza multicentrico, la maggior parte delle *Enterobacterales* resistenti a meropenem produceva carbapenemasi di tipo KPC (47,4%), seguite da metallo- β -lattamasi (MBLs; 20,6%) e β -lattamasi OXA-48-

like (19,0%) [48]. La conoscenza del meccanismo molecolare responsabile del fenotipo di resistenza ai carbapenemi è fondamentale poiché ogni classe di enzimi conferisce profili di sensibilità differenti con conseguenti diverse possibilità di trattamento. Le MBL destano particolare preoccupazione dal punto di vista terapeutico poiché sono in grado di idrolizzare tutte le classi di β -lattamici ad eccezione dei monobattami (aztreonam) e non vengono inibite dai classici inibitori della serina β -lattamasi (acido clavulanico, tazobactam e sulbactam) né dai nuovi inibitori (come avibactam e vaborbactam) che sono , invece potenzialmente attivi sugli enzimi KPC [49-50]. Poiché in pazienti critici con BSI causate da *K. pneumoniae* produttrice di KPC è stato dimostrato che il tempo che intercorre tra la raccolta delle emocolture e l'inizio della terapia antibiotica attiva influenza l'outcome clinico [9], i test rapidi su sangue o su altri campioni sono cruciali per iniziare precocemente la terapia antibiotica attiva ed effettuare scelte terapeutiche differenti in base alle carbapenemasi identificate. Pertanto, si raccomanda fortemente di implementare l'uso dei RDT per identificare specifiche famiglie di carbapenemasi da guidare la scelta della terapia antibiotica.

Raccomandazione 5.1:

Nei pazienti con infezioni causate da Enterobacterales resistenti a carbapenemi (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE), si raccomanda di utilizzare test molecolari rapidi per identificare le specifiche famiglie di carbapenemasi (ad es. KPC, NDM, VIM, OXA-48-like) responsabili della resistenza fenotipica ai carbapenemi. Il clinico deve adottare strategie di trattamento differenziate in base al tipo di carbapenemasi prodotte dalle Enterobacterales.

Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO
------------------------------	--------------	----------------------	-----------------

QUESITO CLINICO SPECIFICO 5.2. Al fine di ridurre il rischio di outcome clinico sfavorevole, qual è il regime antibiotico di scelta nelle infezioni da CRE produttrici di KPC?

Razionale - Prima dell'introduzione dei nuovi antibiotici, le terapie di combinazione basate su antibiotici tradizionali sono state utilizzate per il trattamento delle infezioni da specie di *K. pneumoniae* produttrici di KPC; non esisteva tuttavia consenso su quale fosse il tipo di regime più efficace [51-53]. Alcune strategie terapeutiche, quali l'uso di alte dosi di carbapenemi in regimi di associazione, l'uso di doppio carbapenemico e diversi regimi di associazione, sono stati a lungo dibattute. Inoltre, persistono perplessità circa l'uso di regimi antibiotici tradizionali, che spesso includono la colistina, a causa della relativamente scarsa efficacia dimostrata in setting clinici e del profilo di tossicità sfavorevole. Una revisione sistematica con metanalisi che ha incluso ben 54 studi con un totale di 3352 pazienti con infezione da *K. pneumoniae* resistenti a carbapenemi trattati con antibiotici tradizionali ha dimostrato che circa 1 paziente su 3 è andato incontro a morte e meno del 70% ha raggiunto una risposta clinica o microbiologica [53]. L'introduzione dei nuovi antibiotici ha modificato sostanzialmente l'approccio terapeutico a queste infezioni modificando l'outcome dei pazienti con infezioni da CRE.

Poiché in letteratura esistono evidenze molto limitate circa RCT che includano pazienti con infezioni da CRE, le raccomandazioni di questo panel si basano principalmente su studi osservazionali e, pertanto, il livello di evidenza è moderato o basso (**Tabella 5**). Va tuttavia notato che un crescente numero di evidenze provenienti dall'esperienza cosiddetta real-world ha evidenziato un beneficio dei nuovi antibiotici attivi nei confronti di KPC rispetto ai regimi antibiotici tradizionali sia in termini di efficacia clinica che di sicurezza. Sebbene non siano disponibili RCT sull'efficacia di ceftazidime-avibactam, il suo uso in pazienti con infezioni da CRE produttrici di KPC è supportato da risultati favorevoli di diversi studi osservazionali [53-62]. Tra i pazienti con BSI causate da specie di *K. pneumoniae* produttrici di KPC, il tasso di successo clinico a 30 giorni è risultato significativamente più alto nei pazienti trattati con ceftazidime-avibactam rispetto a quelli che hanno ricevuto un carbapenemico associato ad un aminoglicoside ($p=0,04$) o regimi contententicolistina ($p=0,009$) o coloro che hanno ricevuto altri regimi terapeutici ($p=0,004$) [55]. Altri studi osservazionali che hanno incluso casistiche più numerose hanno confermato questi risultati [56, 58]. In un recente studio nazionale prospettico multicentrico, 71 pazienti con BSI causate da KPC-Kp trattati con ceftazidime-avibactam sono stati matchati per propensity score con una coorte di 71 pazienti trattati con

altri antibiotici attivi *in vitro* [59]. La mortalità a 28 giorni è stata significativamente più bassa nei pazienti che hanno ricevuto ceftazidime-avibactam rispetto al gruppo di controllo (18,3% contro 40,8%; $p = 0,005$) [59]. Ceftazidime-avibactam ha dimostrato inoltre un miglior profilo di sicurezza rispetto a colistina, in particolare relativamente al minor rischio di nefrotossicità [9, 56, 60]. L'efficacia di ceftazidime-avibactam rispetto ad altri antibiotici è stata anche dimostrata in un piccolo studio osservazionale che ha incluso una specifica popolazione di pazienti ematologici con infezione da CPE [54]. Più recentemente, una revisione sistematica con metanalisi che ha incluso 11 studi per un totale di oltre 1200 pazienti con batteriemia da CRE, ha corroborato l'evidenza proveniente dalle esperienze real life degli ultimi 10 anni che hanno mostrato un miglior outcome clinico dei trattati con ceftazidime/avibactam rispetto ai tradizionali regimi di terapia [60]. Infatti, tale metanalisi ha documentato una riduzione significativa della mortalità a 30 giorni nei pazienti trattati con ceftazidime/avibactam rispetto ad altri regimi antibiotici [60]. Tale dato risultava particolarmente robusto nel confronto tra ceftazidime/avibactam e colistina [60].

L'esperienza con meropenem-vaborbactam è più limitata considerando la sua più recente introduzione in commercio. Tuttavia, lo studio randomizzato controllato di fase 3 TANGO II condotto in pazienti con infezione da CRE ha dimostrato che i pazienti trattati con meropenem-vaborbactam in monoterapia presentano un più alto tasso di guarigione clinica, una riduzione della mortalità e una ridotta nefrotossicità rispetto alla cosiddetta *best available therapy*, ovvero migliore terapia disponibile (monoterapia o terapia di combinazione con colistina, carbapenemi, amino glicosidi o tigeciclina oppure ceftazidime-avibactam in monoterapia) [63].

In merito alla scelta tra i due nuovi beta-lattamici, in uno studio osservazionale retrospettivo, sono stati riportati tassi simili di successo clinico tra i pazienti con infezioni da CRE trattati con ceftazidime-avibactam e con meropenem-vaborbactam [64]. Pertanto, ad oggi non esistono evidenze sufficienti per preferire un agente rispetto all'altro. Diversi aspetti vanno ancora indagati: sono necessari ulteriori studi per definire l'uso differenziato di questi due antibiotici in diverse categorie di pazienti e in diversi tipi di infezione, anche tenendo conto delle loro proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche.

Pertanto, sulla base di tali evidenze, si esprime una raccomandazione forte circa l'uso di ceftazidime-avibactam o meropenem-vaborbactam in pazienti con infezioni causate da CRE produttrici di KPC. Tuttavia, va sottolineato che è importante in ogni singolo paziente considerare il sito di infezione. Meropenem-

vaborbactam ha dimostrato di raggiungere e mantenere nel tempo concentrazioni simili nel plasma e nel liquido di rivestimento epiteliale (*epithelial lining fluid, ELF*) con una penetrazione polmonare del 63% e 65% rispetto al plasma per meropenem e vaborbactam, rispettivamente. Di grande importanza, le concentrazioni nell'ELF di meropenem-vaborbactam restano considerevolmente superiori di diverse volte alla MIC₉₀ (la concentrazione minima che inibisce il 90% degli isolati) di specie *K. pneumoniae* produttrici di KPC [65], fatto che può indirizzare all'uso di meropenem-vaborbactam come prima scelta in specifici tipi di infezioni gravi, quali la polmonite. L'epidemiologia locale e l'emergenza di isolati produttori di KPC resistenti a ceftazidime-avibactam (che secondo le stime epidemiologiche variano da 0% a 12,8%) sono altri fattori da prendere in considerazione nella scelta tra le due molecole [54, 66, 67]. Sono state infatti descritte varianti di KPC (es. specie portatrici di mutazioni nel gene *bla*_{KPC-3}, varianti D179Y) resistenti a ceftazidime-avibactam [68]; in questi casi, meropenem-vaborbactam può essere un'opzione terapeutica [69].

Sulla base di dati provenienti da studi *in vitro*, anche imipenem-relebactam e cefiderocol possono essere presi in considerazione in pazienti con infezioni da CRE che producono KPC. Tuttavia, non sono disponibili studi clinici di efficacia per queste molecole in tale popolazione di pazienti. Negli studi randomizzati controllati CREDIBLE-CR e RESTORE-IMI su cefiderocol e imipenem/relebactam rispettivamente, le infezioni sostenute da specie produttrici di KPC rappresentavano una minoranza dei casi [70, 71]. Pertanto, si raccomanda l'uso di queste molecole come *potenziali* alternative per il trattamento delle infezioni sostenute da CRE produttrici di KPC.

Raccomandazione 5.2:

2.a *Nei pazienti con infezioni causate da Enterobacterales resistenti a carbapenemi (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) produttrici di KPC, si raccomanda l'uso dei nuovi agenti beta-lattamici quali ceftazidime-avibactam e meropenem-vaborbactam come opzioni terapeutiche di prima linea.*

2.b *Si suggerisce l'uso di Imipenem-relebactam e cefiderocol come opzioni alternative.*

2.a	Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO
2.b	Forza della	CONDIZIONALE	Livello di evidenza:	BASSO

	raccomandazione:			
--	------------------	--	--	--

QUESITO CLINICO SPECIFICO 5.3. Al fine di ridurre il rischio di outcome clinico sfavorevole, qual è il regime antibiotico di scelta nelle infezioni da CRE produttrici di OXA-48?

Razionale—In letteratura, sono disponibili dati clinici molto limitati sul trattamento antibiotico di pazienti con infezioni sostenute da CRE produttrici di OXA-48. I dati sul ruolo di ceftazidime-avibactam provengono da studi osservazionali con scarsa numerosità campionaria [72-74]. Ceftazidime/avibactam ha dimostrato risultati promettenti in 2 studi comparativi che hanno incluso pazienti con infezione da CRE produttori di OXA-48 [72, 74]. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di ceftazidime-avibactam in questa categoria di pazienti.

Raccomandazione 5.3:

Nei pazienti con infezioni causate da Enterobacterales resistenti a carbapenemi (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) produttrici di OXA-48, si raccomanda ceftazidime-avibactam quale opzione terapeutica di prima linea.

Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MOLTO BASSO
------------------------------	--------------	----------------------	--------------------

QUESITO CLINICO SPECIFICO 5.4. Al fine di ridurre il rischio di outcome clinico sfavorevole, qual è il regime antibiotico di scelta nelle infezioni da CRE produttrici di MBL?

Razionale—Nonostante le Enterobacterales produttrici di MBL sono endemiche nel subcontinente indiano, si sono diffuse sempre più comunemente come causa di infezioni nosocomiali in Europa e in tutto il mondo. Un vasto focolaio di CRE produttrici di metallo-beta-lattamasi New Delhi (NDM) è stato riportato in regione Toscana in Italia a partire dal novembre 2018 [75]. Da un punto di vista terapeutico, le MBL sono in grado di inattivare tutti i β -lattamici tranne aztreonam. Tuttavia, aztreonam non può essere utilizzato come monoterapia nei confronti di questi isolati a causa della concomitante co-produzione di altri enzimi (ESBL e

altre cefalosporinasi). Inoltre le nuove combinazioni, ceftazidime-avibactam e meropenem-vaborbactam, non presentano attività *in vitro* contro isolati produttori di MBL [50]. Sono disponibili studi molto limitati sulla terapia ottimale dei pazienti con infezioni causate da CRE produttrici di MBL. L'esperienza clinica sull'uso dei pochi antibiotici attivi *in vitro* (colistina, fosfomicina, tigeciclina) è limitata a casi clinici o a *case series*. L'associazione ceftazidime-avibactam più aztreonam ha mostrato effetto sinergico *in vitro* [76]. Un recente studio osservazionale che ha incluso pazienti con BSI causate da CRE produttrici di MBL (rappresentate principalmente da specie di *K. pneumoniae* produttrici di NDM) ha mostrato che la mortalità a 30 giorni era significativamente inferiore nei pazienti trattati con la combinazione ceftazidime-avibactam più aztreonam rispetto ai pazienti trattati con altri antibiotici attivi *in vitro*, incluse colistina, tigeciclina e fosfomicina (19.2% vs. 44%, $p = 0,007$) [76]. In particolare, i più alti tassi di mortalità sono stati osservati nei pazienti che hanno ricevuto regimi contenenti colistina [76].

Cefiderocol può essere un'opzione per le infezioni causate da CRE produttrici di MBL. Tale raccomandazione si basa sui risultati dello studio randomizzato controllato CREDIBLE-CR. Sebbene non specificamente condotto in pazienti con infezioni causate da CRE produttrici di MBL, lo studio CREDIBLE-CR ha dimostrato che in questo sottogruppo di pazienti la guarigione clinica è stata raggiunta in 12 dei 16 pazienti (75%) trattati con cefiderocol e in 2 su 7 pazienti (29%) del gruppo di controllo [70]. Va comunque considerata la scarsa numerosità dei pazienti con infezione da Enterobacterales produttrici di MBL inclusi nello studio CREDIBLE-CR. Pertanto, sebbene con differente forza di raccomandazione, si raccomanda l'uso della combinazione ceftazidime/avibactam più aztreonam (raccomandazione forte) o cefiderocol (raccomandazione condizionale) per il trattamento delle infezioni causate da CRE produttore di MBL.

Un altro dato che va considerato è quello che emerge da un'analisi post-hoc che ha valutato l'efficacia di cefiderocol nei confronti di isolati produttori di MBL inclusi nei trials CREDIBLE-CR e APEKS-NP [77]. Tale studio non è stato incluso nella selezione utilizzata per la formulazione della raccomandazione circa il trattamento delle MBL per rispettare la metodologia adottata per la selezione degli studi: i) trattasi infatti di un'analisi secondaria di 2 trial randomizzati; ii) sia il CREDIBLE-CR che l'APEKS-NP non sono stati condotti in pazienti con infezione da CRE bensì ha incluso pazienti con infezioni da bacilli Gram negativi (sia Enterobacterales che Gram negativi non fermentanti); iii) nell'APEKS-NP sono stati inclusi non solo Gram negativi resistenti a carbapenemi; iv) nell'APEKS-NP i pazienti sono stati trattati con cefiderocol o

con meropenem ad alte dosi. L'analisi post-hoc di questi due RCT ha incluso 34 pazienti con infezione da microrganismi produttori di MBL (23 dal CREDIBLE-CR e 11 dall'APEKS-NP). Ggli autori hanno riscontrato nell'analisi congiunta tassi di guarigione clinica (70,8%) e di eradicazione microbiologica (58,3%) superiori e una mortalità al giorno 28 (12,5%) inferiore nei pazienti che hanno ricevuto cefiderocol rispetto alla terapia di comparazione [77]. Mentre lo sviluppo farmaceutico di nuovi inibitori di MBL è ancora in corso, cefiderocol sembra essere un'opzione terapeutica promettente per il trattamento degli isolati che producono MBL. Tuttavia, esiste un dibattito circa il suo uso contro tali isolati a causa del riscontro di valori di MIC tendenzialmente elevati e molto vicini al breakpoint di riferimento anche quando il ceppo è sensibile; vi è inoltre preoccupazione circa la possibile emergenza di resistenza a cefiderocol nelle MBL. Non è ancora ben definito il ruolo della terapia di combinazione. Pertanto, sono necessari ulteriori studi clinici che valutino l'efficacia del cefiderocol nell'ambito specifico delle infezioni da CRE produttrici di MBL [78].

Raccomandazione 5.4:

4.a *Nei pazienti con infezioni causate da Enterobacterales resistenti a carbapenemi (carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) produttrici di metallo-beta-lattamasi (MBL), si raccomanda la combinazione ceftazidime-avibactam più aztreonam come prima linea di trattamento.*

4.b *Si suggerisce l'uso di cefiderocol come opzione alternativa in questo setting.*

4.a	Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO
4.b	Forza della raccomandazione:	CONDIZIONALE	Livello di evidenza:	BASSO

QUESITO CLINICO SPECIFICO 5.5. Nei pazienti con infezione da CRE che ricevono terapia con ceftazidime/avibactam, la terapia di associazione con altri antibiotici rispetto alla monoterapia riduce il rischio outcome clinico sfavorevole?

Razionale - Non sono disponibili in letteratura dati conclusivi sul fatto che ceftazidime/avibactam possa essere usato da solo o in associazione con altri farmaci in pazienti con infezione sostenute da CRE [79, 80]. In un'analisi *post hoc* di uno studio di coorte retrospettivo, il successo clinico non è stato diverso tra i pazienti che hanno ricevuto ceftazidime-avibactam in monoterapia, ceftazidime-avibactam in combinazione e meropenem-vaborbactam in monoterapia [64]. Tuttavia, è stato osservato un aumento delle recidive nel gruppo di pazienti trattati con ceftazidime/avibactam in monoterapia [64]. Un recente studio che ha incluso pazienti con infezioni da specie di *K. pneumoniae* produttrici di KPC ha mostrato che il tasso di mortalità non era diverso tra i pazienti che hanno ricevuto ceftazidime-avibactam in monoterapia rispetto a quelli trattati con una terapia di combinazione (26,1% vs 25,0%, p= 0,79) [80]. Sebbene il dato sia non statisticamente significativo, i regimi di associazione sono stati associati ad una migliore sopravvivenza nei pazienti con infezioni delle basse vie respiratorie, in particolare polmonite associata a ventilatore, aspetto che suggerisce un potenziale ruolo della terapia di associazione in specifici tipi di infezioni [79]. La valutazione GRADE per le raccomandazioni 5.1-5.4 (CRE) è riportata in **Tabella 6**.

Raccomandazione 5.5:	
<i>Non ci sono dati sufficienti a sostegno o contro l'uso di ceftazidime-avibactam come terapia di associazione o monoterapia.</i>	
BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT	<i>Raccomandazione basate sul parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>

Tabella 5. Qualità degli studi sul trattamento antibiotico delle infezioni causate da Enterobacterales resistenti a carbapenemi (CRE).

Trattamento antibiotico per microrganismo	Qualità degli studi			Livello complessivo di evidenza
	Moderato	Basso	Molto basso	
CRE produttori di KPC				
CZA o MVB	[9, 55-59, 63]	[54, 62, 64]	[61]	Moderato
I-R o FDC	-	[70]*	-	Basso
CRE produttori di OXA-48-like				
CZA	-	-	[72, 74]	Molto basso
CRE produttori di MBL				
CZA più ATM	[76]	-	-	Basso
FDC	-	[70]*	-	Basso
Combinazione vs. monoterapia (per CZA)	[80]	[79]		Insufficiente (Raccomandazione sulle migliori pratiche)

MBL: metallo-beta-lattamasi; ATM: aztreonam; FDC: cefiderocol; CZA: ceftazidime-avibactam; I-R: imipenem-relebactam; MVB: meropenem-vaborbactam.

* Le evidenze dello studio CREDIBLE-CR provengono dal sottogruppo di pazienti con infezioni da CRE. Pertanto, la qualità dello studio è stata giudicata bassa considerando l'imprecisione (piccole dimensioni del campione di pazienti con infezioni da CRE, in particolare limitata rappresentazione delle infezioni da MBL nonostante in quest'ultimo gruppo si evinca un più alto successo clinico di cefiderocol rispetto alla *best available therapy*) e il potenziale squilibrio tra casi e controlli in questo sottogruppo di pazienti

Tabella 6. Tabella GRADE per le raccomandazioni 5.1-5.4

Numero di studi	Progettazione dello studio	Rischio di bias*	Incoerenza	Indirectness	Imprecisione	Altre considerazioni	Livello di evidenza
21	2 RCTs 16 studi osservazionali 3 revisioni sistematiche	Grave rischio di bias	Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness	Imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione in molti studi	Nessun rischio di bias di pubblicazione	Moderato/Basso

* Per gli studi osservazionali, il rischio di bias è stato valutato attraverso la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [17], mentre per gli RCT il rischio di bias è stato valutato attraverso le linee guida *Effective Practice and Organization of Care* [16]. L'alto rischio di bias è stato convertito in "rischio molto elevato di bias", il basso rischio di bias convertito in "nessun serio rischio di bias", mentre il rischio di bias moderato o poco chiaro è convertito in "serio rischio di bias" o "nessun serio rischio di bias" secondo il giudizio dei valutatori.

QUESITO CLINICO #6: Al fine di migliorare l'outcome clinico dei pazienti, qual è la terapia di scelta per infezioni causate da *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistenti cosiddetti "difficult-to-treat" (DTR-PA)?

Discussione della strategia di ricerca bibliografica- Tra i batteri Gram-negativi, *P. aeruginosa* ha una spiccata capacità di sviluppare resistenza agli antibiotici di comune utilizzo e rappresenta uno dei principali patogeni nosocomiali [81]. I ceppi di *P. aeruginosa* resistenti ai carbapenemi (carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, CRPA) costituiscono una minaccia clinica di massima rilevanza; tuttavia, tale definizione può includere isolati che hanno semplicemente perso la porina D (OprD) della membrana esterna specifica per l'internalizzazione dei carbapenemi, evento responsabile della sola resistenza ai carbapenemi ma non ad altri agenti come piperacillina/tazobactam o ceftazidime [43]. Il concetto di resistenza "difficile da trattare" (difficult-to-treat resistance, DTR; definita come mancanza di sensibilità a tutti gli agenti di prima linea ad alta efficacia e bassa tossicità) è stato proposto per fornire una definizione più accurata degli isolati di *P. aeruginosa* multi resistentedi interesse clinico e per superare le incongruenze e la limitata applicabilità delle classiche categorie di MDR e XDR (multidrug-resistant ed extensively-drug resistant, rispettivamente) [82]. In linea con una recente linea guida approvata dalla Infectious Diseases Society of America (IDSA) [83], lo scopo del presente documento è quello di delineare evidenze riguardanti la migliore scelta terapeutica contro DTR-PA, ossia isolati resistenti ai seguenti antibiotici: ceftazidime, cefepime, piperacillina-tazobactam, aztreonam, imipenem-cilastatina, meropenem, levofloxacina e ciprofloxacina.

QUESITO CLINICO SPECIFICO 6.1. Al fine di ridurre il rischio di outcome clinico sfavorevole, qual è il regime antibiotico di scelta nelle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* con resistenza difficult-to-treat (DTR-PA)?

Razionale - Indipendentemente dall'agente empirico scelto come approccio iniziale, la terapia deve essere adattata una volta ottenuti gli esiti della coltura e l'antibiogramma. Per ciò che riguarda la terapia mirata, considerata l'assenza di indicazioni chiare sulla terapia di combinazione, è generalmente preferibile la monoterapia preferendo un beta-lattamico anti-*Pseudomonas* altamente attivo *in vitro* [81]. I ceppi che rientrano nella categoria DTR, quindi resistenti a meropenem, ceftazidime e piperacillina-tazobactam, quando suscettibili a ceftolozane-tazobactam e ceftazidime-avibactam devono essere trattati con uno di

questi due farmaci come già indicato dalle precedenti linee guida Spagnole [84]. Infatti, queste nuove combinazioni di beta-lattamico/inibitore beta-lattamasi (β -lactam/ β -lactamaseinhibitor, BL/BLI) rappresentano la prima vera alternativa a regimi di terapia contenenti polimixina per DTR-PA. Diversi studi *in vitro* hanno dimostrato come entrambi i farmaci mostrino un'attività maggiore del 90% contro diversi isolati MDR/XDR di *P. aeruginosa*, secondi solo alla colistina [85]. Problematiche correlate all'uso di colistinasono la stretta finestra terapeutica, l'alto rischio di nefrotossicità e la scelta di un appropriato dosaggio terapeutico. La disponibilità di ceftolozane-tazobactam e ceftazidime-avibactam rappresenta quindi un importante passo avanti, considerato il loro profilo di sicurezza, coerente con la classe di beta-lattamici, e la loro buona attività nei confronti di ceppi di DTR-PA [85]. Tuttavia, nessuno studio randomizzato controllato ha dimostrato l'inferiorità di regimi contenenti polimixina in questo contesto e vi è una relativa scarsità di studi osservazionali comparativi di alta qualità. Il livello di evidenza degli studi inclusi sugli agenti disponibili per il trattamento delle infezioni nosocomiali da DTR-PA è riportato in **Tabella 7**.

Uno studio osservazionale retrospettivo, espressione di un'esperienza real-life, condotto negli Stati Uniti ha confrontato l'outcome di 100 pazienti con infezioni da MDR/XDR-*P.aeruginosa* trattati con ceftolozane-tazobactam (91% in monoterapia) all'outcome di 100 pazienti con lo stesso tipo di infezione trattati con regimi contenenti polimixina o aminoglicosidi (nel 72% dei casi in combinazione con un altro antibiotico) [86]. Sebbene non sia stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella mortalità intra-ospedaliera (numericamente inferiore nel primo gruppo, 20% *versus* 25%), il tasso di guarigione clinica è stato decisamente più elevato nei pazienti trattati con ceftolozane-tazobactam rispetto al *comparator*: 81% *versus* 61% ($p = 0.002$) con un odds ratio (OR) relativo al successo clinico pari a 2.63 (intervallo di confidenza al 95% [CI], 1.31-5.30). Inoltre, l'incidenza di danno renale acuto è risultata molto più bassa nel braccio di pazienti trattati con ceftolozane-tazobactam rispetto a colistina (6% vs 34%, $p < 0.001$) [86].

Per quanto riguarda ceftazidime-avibactam, una metanalisi di 11 studi osservazionali su pazienti con infezioni da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (CR-GNB), incluso DTR-PA, non ha mostrato alcuna differenza in termini di mortalità e tasso di guarigione microbiologica tra regimi di monoterapia e regimi di combinazione basati sul nuovo BL/BLI [83]. Il limite di questa metanalisi è rappresentato dal numero molto basso di infezioni da DTR-PA (solo 19 episodi monomicrobici) [87]. In uno studio osservazionale monocentrico retrospettivo pubblicato successivamente, condotto in Cina, il ricorso a

ceftazidime/avibactam si è rivelato associato a migliori outcome clinici rispetto a polimixina B per infezioni da CRPA (136 casi in totale): la mortalità a 30 giorni è stata del 13,7% vs 47,1% (6% vs 34%, $p < 0.001$), dato confermato anche dopo aggiustamento mediante propensity score matching [88].

L'armamentario terapeutico contro CR-GNB è stato ulteriormente ampliato con l'introduzione di un nuovo BLBLI, derivato dall'associazione di relebactam, un inibitore della beta-lattamasi attivo sulle classi A e C, e imipenem (più cilastatina), che agisce ripristinando l'attività del carbapenem contro ceppi resistenti, tra cui isolati di *P. aeruginosa* produttori di AmpC [84]. Lo studio di fase 3 RESTORE-IMI ha confrontato questo nuovo BLBLI (imipenem-relebactam) con un regime di combinazione colistina più imipenem per le infezioni invasive da CR-GNB [71]. Lo studio non possiede un'adeguata numerosità campionaria necessaria per l'analisi statistica inferenziale e ha randomizzato solo 47 pazienti, di cui appena 31 rappresentavano la popolazione microbiologica modified Intent-to-Treat (mMITT) (il 77% era rappresentato da DTR-PA). Nonostante questi limiti, lo studio ha mostrato risultati incoraggianti circa l'outcome primario di efficacia che risultava simile tra i due bracci di trattamento. La risposta clinica complessiva era favorevole in circa il 70% dei pazienti. Circa gli outcomes secondari, sia la mortalità a 28 giorni che gli eventi avversi sono stati inferiori nei pazienti trattati con imipenem-cilastatin-relebactam [71].

Sfortunatamente, nessuno dei tre nuovi BL/BLIs anti-*Pseudomonas* sopra menzionati (ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam e imipenem/relebactam) è attivo nei confronti di isolati produttori di metallo-beta-lattamasi (MBL). Sebbene nei ceppi DTR-PA la resistenza ai carbapenemi è prevalentemente mediata da meccanismi quali la perdita/riduzione della porina OprD, l'iperespressione della cefalosporinasi AmpC, l'iperespressione delle pompe di efflusso, il ruolo delle carbapenemasi di tipo MBL è diventato recentemente più rilevante anche in questo tipo di isolati [89]. Un altro meccanismo di crescente importanza negli isolati di *P. aeruginosa* è rappresentato dalla produzione di enzimi di tipo GES, beta-lattamasi a spettro esteso che estendono la loro attività anche nei confronti dei carbapenemi: essi sono in grado di inattivare ceftolozane-tazobactam e imipenem-cilastatin-relebactam, ma non ceftazidime-avibactam [89]. Al contrario, nessuno di questi tre farmaci è attivo nei confronti di isolati produttori di MBL: un'opzione terapeutica in questo caso può essere il cefiderocol, un nuovo beta-lattamico stabile contro l'idrolisi di tutte le carbapenemasi e non influenzato dall'espressione di porie e pompe di efflusso grazie al suo innovativo meccanismo di ingresso nelle cellule batteriche [89]. Lo studio CREDIBLE-CR è stato concepito per

confrontare cefiderocol con la migliore terapia disponibile (cosiddetta *best available therapy*, BAT) per le infezioni da CR-GNB [70]. Complessivamente nello studio sono stati inclusi 101 pazienti randomizzati a cefiderocol e 51 a braccio di controllo. La popolazione modified intention to treat (mMITT) è tuttavia composta da 80 pazienti nel gruppo cefiderocol *versus* 38 pazienti nel gruppo BAT (83% in monoterapia e 71% in terapia di combinazione, rispettivamente); di questi il 19% erano pazienti affetti da infezioni causate DTR-PA [70]. Similmente a quanto riportato per RESTORE-IMI, anche CREDIBLE-CR costituisce uno studio sottodimensionato per raggiungere la significatività statistica, specie nel sottogruppo di pazienti con infezioni da DTR-PA; tuttavia, va sottolineato che l'efficacia clinica e microbiologica risultavano simili tra i due bracci di trattamento, risultati che supportano l'uso clinico del nuovo beta-lattamico in pazienti affetti da CRGNB con opzioni di trattamento limitate [70].

In attesa di un ulteriore ampliamento dell'armamentario terapeutico, regimi contenenti colistina dovrebbero ancora essere presi in considerazione, almeno come opzione di salvataggio qualora i regimi precedentemente descritti falliscano, o in caso di allergia ai beta-lattamici [90]; d'altro canto vanno tenuti presenti i limiti della colistina come già riportato (alto rischio di nefrotossicità, difficoltà nel raggiungere concentrazioni ottimali in alcuni distretti corporei, difficoltà nei test di sensibilità *in vitro*) [91].

Raccomandazione 6.1:

Nei pazienti con infezioni invasive da Pseudomonas aeruginosa con resistenza difficult-to-treat (DTR-PA), sulla base di dati preclinici e clinici, si raccomandano i nuovi agenti beta-lattamici come ceftolozane-tazobactam e ceftazidime-avibactam quali opzioni di terapia mirata di prima linea. Può essere valutato l'uso di imipenem-cilastatin-relebactam e cefiderocol così come di regimi contenenti colistina quali potenziali alternative

Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO
------------------------------	--------------	----------------------	-----------------

QUESITO CLINICO SPECIFICO 6.2. La terapia antibiotica di combinazione rispetto alla monoterapia riduce il rischio di outcome sfavorevole nei pazienti con infezioni invasive da *Pseudomonas aeruginosa* con resistenza difficult-to-treat (DTR-PA)?

Oltre alla scelta dello specifico regime di terapia antibiotica, una domanda fondamentale per le infezioni da DTR-PA è se il trattamento mirato debba basarsi sulla monoterapia o sulla terapia di combinazione. Ad oggi, non esistono dati convincenti che suggeriscano un beneficio a favore dei regimi di combinazione. Le evidenze disponibili sono spesso contrastanti: due metanalisi su Gram-negativi resistenti, tra cui DTR-PA, hanno prodotto risultati opposti per quanto riguarda gli effetti sulla mortalità della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia [92-93]. In uno studio condotto su 406 pazienti con infezioni sostenute da CRGNB incluso DTR-PA (solo il 5% dei pazienti presentava infezione causata da DTR-PA), la combinazione di meropenem più colistina non si è rivelata stata più efficace di colistina in monoterapia [94]. Al di là della precitata meta-analisi [87], in uno studio osservazionale focalizzato solo su ceftazidime-avibactam (61 casi di infezioni da ceppi MDR/XDR di DTR-PA), l'utilizzo del farmaco determinava una sopravvivenza a 30 giorni pari all'87% (53/61), ma l'utilizzo in combinazione era associato a una ridotta probabilità di risoluzione clinica (odds ratio aggiustato [OR] uguale 0.03, IC 95% 0.002-0.52) [95].

Questo panel di esperti suggerisce di valutare caso per caso l'utilizzo potenziale della terapia di combinazione, in particolare coinvolgendo lo specialista in malattie infettive. In casi specifici in cui si opta per una combinazione, la fosfomicina potrebbe essere un importante farmaco partner, associato ad un beta-lattamico o alla colistina [96]. In uno studio di coorte retrospettivo condotto in Thailandia, condotto su 136 XDR-PA, la monoterapia era un predittore indipendente di mortalità a 28 giorni (insieme all'assenza di consulenza specialistica infettivologica), se confrontato con la terapia di combinazione basata principalmente sulla fosfomicina [97].

In conclusione, i dati *in vitro* orientano fortemente alcune scelte terapeutiche, ma sono necessari dati clinici più robusti, soprattutto alla luce della nuova definizione di DTR-PA, per definire il miglior approccio alle infezioni causate da questo superbatterio.

Raccomandazione 6.2:			
<i>Nei pazienti con infezioni invasive da Pseudomonas aeruginosa con resistenza difficult-to-treat (DTR-PA), si suggerisce che la terapia di combinazione non debba essere una scelta routinaria, ma può essere presa in considerazione caso per caso, sulla base di consulenza da parte dello specialista infettivologo. In particolare, si suggeriscono regimi di combinazione che includano fosfomicina come agente partner qualora si opti per una terapia di combinazione.</i>			
Forza della raccomandazione:	CONDIZIONALE	Livello di evidenza:	BASSO

Tabella 7. Livello di evidenza degli studi inclusi sugli agenti disponibili per il trattamento delle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* con difficult-to-treat resistance (DTR-PA) in setting ospedaliero.

Raccomandazione	Livello di evidenza*				Livello di evidenza complessivo*
	Molto basso	Basso	Moderato	Alto	
R1	[88, 90, 95, 96, 97].	[86, 87, 92, 93]	[70, 71, 94]		Moderato
R2	[88, 90, 95, 96, 97].	[86, 87, 92, 93]	[70, 71, 94]		Basso

* Il livello di evidenza complessivo riflette un approccio pienamente contestualizzato. Per questo motivo, non è la somma dei singoli livelli di evidenza derivanti dai singoli studi, che può essere limitata solo a una parte delle domande affrontate dalla raccomandazione (si vedano le motivazioni delle diverse raccomandazioni nel documento principale).

QUESITO CLINICO #7: Qual è il trattamento di scelta per le infezioni da *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB)?

QUESITO CLINICO SPECIFICO 7.1 Al fine di ridurre il rischio di outcome clinico sfavorevole, qual è il regime antibiotico di scelta nelle infezioni da *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemi?

Razionale—L'EARS-Net 2019 ha mostrato un'ampia variabilità geografica delle specie di *Acinetobacter* multiresistenti con le più alte percentuali di resistenza ai carbapenemi segnalate dai Paesi baltici e dall'Europa meridionale e sud-orientale [4]. Pertanto, lo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha sottolineato la necessità di maggiori sforzi per far fronte a questa significativa minaccia per i pazienti e i sistemi sanitari che investe tutti i paesi dell'Unione Europea. Le infezioni causate da CRAB rappresentano infezioni difficili da trattare, con conseguente prognosi sfavorevole, elevato rischio di fallimento clinico dei trattamenti disponibili e aumento significativo della mortalità dei pazienti infetti. I tassi di mortalità dei pazienti con infezioni da CRAB rimangono particolarmente elevati in tutti gli studi clinici, raggiungendo percentuali massime di circa il 70% [98].

Sono state studiate diverse molecole antibiotiche per il trattamento delle infezioni da CRAB, ma non esiste un consenso definitivo per il trattamento ottimale di questi pazienti [94, 98-105]. Fino ad ora, la colistina è stata considerata la terapia cardine per tali infezioni. In una metanalisi comprendente 11 studi e un totale di 1052 pazienti con infezione da CRAB è stata confrontata l'efficacia di regimi contenenti colistina rispetto a regimi non contenenti colistina. In tale metanalisi la colistina si associava ad un maggiore tasso di risposta clinica [105]. Una questione spinosa è l'utilizzo della colistina in monoterapia o in regimi di combinazione. Infatti, la maggior parte degli studi disponibili hanno specificatamente confrontato colistina in monoterapia *versus* colistina in combinazione con altri antibiotici [94, 98-105]. I dati sono contrastanti. Da una parte, diversi studi non hanno riportato differenze nell'outcome (guarigione clinica e mortalità) tra i pazienti trattati con colistina in monoterapia e quelli che hanno ricevuto colistina in combinazione con meropenem [94, 104], fosfomicina [99] o rifampicina [98]. Al contrario, in uno studio randomizzato controllato che ha incluso pazienti con polmonite associata a ventilatore (ventilator-associated pneumonia, VAP) causata da CRAB, la risoluzione clinica precoce è stata significativamente più alta in pazienti trattati con colistina più ampicillina/sulbactam rispetto a soggetti trattati con colistina in monoterapia [97]. Tuttavia, va riconosciuto

che le popolazioni nei diversi studi clinici presentano una grande eterogeneità e la maggior parte degli studi disponibili è di bassa o media qualità (**Tabella 8**). Pertanto, i dati sono inconcludenti per confermare la superiorità terapeutica di una monoterapia con colistina rispetto allaterapia di combinazione.

Un'altra questione molto dibattuta è rappresentata dal miglior regime di combinazione per le infezioni da CRAB [101]. Sebbene una recente metanalisi abbia dimostrato che l'associazione di colistina, sulbactam e tigeciclina sia associata ad una maggiore percentuale di risoluzione clinica e ad un maggiore successo microbiologico, gli studi clinici inclusi sono caratterizzati da piccole numerosità campionarie e vi è un elevato grado di eterogeneità tra di essi [101]. Inoltre, la maggior parte degli studi è gravato da un risk of bias elevato, in relazione alla selezione dei pazienti e alla presenza di fattori confondenti.

In conclusione, ad oggi non vi è accordo basato su evidenze forti che confermino la superiorità terapeutica di una monoterapia o della terapia di combinazione o per indicare quale sia il miglior regime di combinazione. La scelta del regime di combinazione è da considerare in base a diversi fattori, tra cui il tipo di paziente, la gravità della malattia e il tipo di infezione (ad esempio, BSI, VAP). Il cefiderocol, antibiotico di recente approvazione [71, 106-108], deve essere opportunamente valutato ed utilizzato adeguatamente nell'ottica di prevenire il rischio di emergenza di isolati resistenti.

La consulenza infettivologica è associata ad una riduzione della mortalità a 30 giorni e 1 anno per tutte le cause in infezioni causate da diversi agenti patogeni MDR. Tuttavia uno studio ha dimostrato che ciò non avviene proprio nel caso di infezioni da CRAB [109], sebbene lo studio in questione includa un ridotto numero di pazienti con infezioni da CRAB, e risulti quindi sottodimensionato per rilevare una differenza di mortalità in questa specifica categoria di pazienti.

Considerando l'elevata eterogeneità dei pazienti con infezioni da CRAB e la disponibilità di dati contrastanti e di bassa qualità, raccomandiamo fortemente la valutazione dello specialista infettivo logo in tutti i pazienti con infezioni da CRAB.

Raccomandazione 7.1:			
<i>Non esistono dati convincenti sulla terapia antibiotica ottimale per le infezioni da Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi (CRAB). Si raccomanda la valutazione dello specialista infettivologo nei pazienti con infezioni da CRAB.</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO

Tabella 8. Qualità degli studi sulla terapia antibiotica da utilizzare in caso di infezioni causate da carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (raccomandato per tutti i setting ospedalieri).

Trattamento antibiotico per CRAB	Qualità degli studi			Livello complessivo di evidenza
	Moderato	Basso	Molto basso	
Regimi contenenti colistina	[94, 101-103, 105]	[98-100, 104]		Moderato
FDC	[107-108]	[70*]	[106]	Basso

FDC: cefiderocol

Sebbene si tratti di un RCT, utilizzando il sistema di valutazione GRADE, l'analisi ha concluso che lo studio CREDIBLE-CR era di bassa qualità con un alto rischio di bias a causa dell'alto rischio di eterogeneità tra il gruppo di studio nel sottogruppo specifico di pazienti con infezioni da CRAB.

QUESITO CLINICO SPECIFICO 7.2 I regimi antibiotici contenenti colistina rispetto ai regimi che non contengono tale farmaco aumentano il rischio di nefrotossicità nei pazienti con infezione da *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemi?

Razionale –L'uso di colistina presenta principalmente due limitazioni: scelta controversa del dosaggio in relazione all'ottimizzazione del rapporto farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) e rischio di eventi avversi, in particolare nefrotossicità. Il rischio di nefrotossicità nei vari studi varia dal 20% al 60% [94, 98-105]. Tale elevata variabilità può essere dovuta a diversi fattori, tra cui criteri non uniformi nella definizione di nefrotossicità, differenze nella gravità clinica dei pazienti, presenza di potenziali fattori confondenti (come l'uso concomitante di altri agenti nefrotossici) e problematiche relative al dosaggio del farmaco [110]. Una recente metanalisi che ha incluso solo studi randomizzati controllati ha riportato un tasso di nefrotossicità associato a colistina del 36.2% e un aumento del rischio di nefrotossicità del 140% rispetto ai regimi contenenti β lattamici [111]. Inoltre, il dosaggio della colistina potrebbe anch'esso avere un impatto sull'insorgenza di nefrotossicità. Pertanto, la Food and Drug Administration (FDA) suggerisce un aggiustamento del dosaggio della colistina sulla base del peso del paziente. Tuttavia, un recente studio di

farmacocinetica ha dimostrato che la sola correzione del dosaggio sulla base del peso corporeo potrebbe non portare ad esposizioni ottimali al farmaco; infatti il dosaggio dovrebbe essere selezionato sulle specifiche caratteristiche cliniche del paziente e sulla probabilità di nefrotossicità [112]. La scelta di un dosaggio ottimale può essere ottenuta utilizzando un modello PK specifico per popolazione, che, tuttavia, non è sempre fattibile nella pratica clinica.

In conclusione, raccomandiamo fortemente un rigoroso monitoraggio della funzionalità renale in pazienti trattati con colistina. Considerazioni importanti circa l'utilizzo della colistina includono la difficile selezione del dosaggio migliore per ottenere efficacia clinica pur garantendo al contempo la sicurezza del paziente.

Raccomandazione 7.2:			
<i>Nei pazienti in terapia con regimi contenenti colistina, si raccomanda lo stretto monitoraggio della funzionalità renale a causa dell'elevato rischio di nefrotossicità.</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO

QUESITO CLINICO SPECIFICO 7.3 I regimi antibiotici contenenti cefiderocol rispetto alla best available therapy riducono il rischio di outcome clinico sfavorevole nei pazienti con infezione da *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemi?

Razionale - Cefiderocol è un antibiotico di recente approvazione da parte delle Agenzie Regolatorie, quali FDA, per il trattamento delle infezioni da CRAB. I dati sull'uso di questa cefalosporina sono limitati ed il livello di evidenza è comunque basso (**Tabella 8**). Nel trial di fase III "CREDIBLE-CR", condotto su una popolazione eterogenea di pazienti con infezioni causate da bacilli Gram-negativi resistenti ai carbapenemi, il cefiderocol è stato associato ad una efficacia clinica simile rispetto alla best available therapy (BAT) [70]. In un sottogruppo di 54 pazienti con infezioni da CRAB (il 46% della popolazione totale dello studio), il tasso di mortalità per tutte le cause era più elevato nel gruppo cefiderocol rispetto al gruppo BAT (49% *versus* 18%), ma diversi fattori confondenti, come alterazione della funzione renale, degenza in terapia intensiva, shock si sono verificati più frequentemente nei pazienti trattati con cefiderocol rispetto ai controlli (shock settico: 26% *versus* 6%, rispettivamente) [70]. Unostudio osservazionale che ha riportato la prima

esperienza clinica con cefiderocol in real life in pazienti critici ha mostrato un successo clinico ed un tasso di mortalità a 30 giorni rispettivamente del 70% e del 10% [106].

Successivamente altri due studi osservazionali di real-life hanno confrontato regimi contenenti cefiderocol a regimi antibiotici contenenti colistina. Nello studio di Falcone M et al sono stati inclusi 124 pazienti con infezione da CRAB (63.7% BSI, 28.5% VAP, 8.1% altri tipi di infezione), di cui 47 trattati con regimi contenenti cefiderocol (31.9% in ionoterapia, 68.1% in combinazione con altri antibiotici quali tigeciclina, fosfomicina o ampicillina/sulbactam) e 77 con regimi contenenti colistina [107]. La mortalità a 30 giorni è risultata essere inferiore nel gruppo cefiderocol rispetto a colistina e cefiderocol si è rivelato un fattore indipendentemente associato a migliore outcome clinico anche dopo analisi con Propensity Score. Tuttavia, nell'analisi per sottogruppi il vantaggio in termini di sopravvivenza documentato per cefiderocol si è confermato solo nei pazienti con batteriemia ma non nei pazienti con VAP, dato che sottolinea la difficoltà di trattamento delle polmoniti nosocomiali – in particolare associate a ventilatore – da CRAB [107]. In questa esperienza real-life è tuttavia stato riportato un fallimento microbiologico in un numero limitato di pazienti, di cui alcuni avevano sviluppato resistenza a cefiderocol dopo terapia (8 fallimenti microbiologici, 4 isolati resistenti a cefiderocol) [107].

Il secondo studio osservazionale, invece, (Pascale R et al) ha incluso 107 pazienti con infezione da CRAB (58% BSI, 41% polmonite nosocomiale), di cui 42 trattati con cefiderocol e i restanti con regimi contenenti colistina [108]. Questo studio non ha dimostrato differenze statisticamente significative in termini di mortalità a 28 giorni tra i due gruppi di trattamento (cefiderocol 55% versus colistina 58%, $p=0.70$) [108]. Inoltre cefiderocol non si è confermato un fattore indipendentemente associato ad outcome favorevole in quanto all'analisi multivariata non ha raggiunto la significatività statistica, sebbene l'HR sia pari a 0.64 [108]. Va sottolineato che in questo studio, a differenza dello studio di Falcone M et al, tutti i pazienti erano affetti da COVID-19 e cefiderocol è stato somministrato in ionoterapia nella totalità dei casi [108].

In conclusione, sebbene i dati di real-life siano incoraggianti, vi è ancora dibattito e discordanza circa la migliore efficacia di cefiderocol rispetto a colistina nelle infezioni da CRAB.

I seguenti aspetti riguardanti l'uso di cefiderocol in pazienti con infezioni da CRAB rimangono tuttora senza risposta: caratteristiche di PK/PD in pazienti con compromissione renale ed in pazienti critici, uso di cefiderocol in monoterapia o in combinazione con farmaci partner, penetrazione nell'epitelialliningfluid

(ELF) e concentrazioni polmonari in pazienti con polmonite associata al ventilatore. Pertanto, il suo uso dovrebbe essere valutato comunque dopo una valutazione infettivologica.

Il GRADE per questo documento è stato eseguito prima della pubblicazione di nuove evidenze sul trattamento dell'infezione da CRAB. Un recente studio osservazionale ha dimostrato che il cefiderocol, utilizzato principalmente in combinazione con altri antibiotici (tigeciclina o fosfomicina, nella maggior parte dei casi), è associato a tassi di mortalità ridotti rispetto ai regimi contenenti colistina nei pazienti con BSI ma non in quelli con polmonite associata al ventilatore. Poiché si tratta di uno studio osservazionale, tale studio comunque non cambierebbe il livello di evidenza di questa raccomandazione, ma esso aggiunge un tassello importante per la gestione delle infezioni gravi causate da CRAB [113].

In conclusione, nonostante la bassa qualità delle evidenze disponibili e la mancanza di studi randomizzati, il cefiderocol può essere considerato un'opzione terapeutica promettente per i pazienti con infezioni da CRAB.

Il GRADE per le raccomandazioni 6 (DTR-PA) e 7 (CRAB) è riportato in **Tabella 9**.

Raccomandazione 7.3:			
<i>Il cefiderocol rappresenta un'opzione antibiotica promettente nei pazienti con infezioni da carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii (CRAB). Sono necessari ulteriori studi per consolidare questa raccomandazione e per valutare l'uso di cefiderocol in monoterapia o in combinazione con altri antibiotici.</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	BASSO

Tabella 9. Tabella GRADE per la raccomandazione 6 e per la raccomandazione 7.

Raccomandazione	Numero di studi [ref]	Progettazione dello studio	Rischio di bias*	Incoerenza	Indirectness	Imprecisione	Altre considerazioni	Livello di evidenza
6.1	12 studi [70-71,86-88, 90, 92-97]	Tre RCT (per cefiderocol, imipenem/cilastatin-relebactam e colistina da solavscolistinapiù meropenem) più Tre revisioni sistematiche con metanalisi, sei studi osservazionali	Nessun serio rischio di bias per gli RCT Grave rischio di bias per studi osservazionali e revisioni sistematiche con metanalisi, compresi principalmente studi non randomizzati	Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness	Grave imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione in molti studi (spesso sottoinsieme di studi più ampi)	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Moderato
6.2	12 studi [70-71,86-88, 90, 92-97]	Tre RCT (per cefiderocol, imipenem-cilastatin-relebactam e colistina da solavscolistinapiù meropenem) più Tre revisioni sistematiche con metanalisi, sei studi osservazionali	Nessun serio rischio di bias per gli RCT Grave rischio di bias per studi osservazionali e SR con MA, compresi principalmente studi non randomizzati	Grave incoerenza (risultati contrastanti da metanalisi)	Nessuna grave indirectness	Grave imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione in molti studi (spesso sottoinsieme di studi più ampi)	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Basso
7.1-7.3	13 studi [70, 94, 98-108]	6 RCT 5 studi osservazionali 2 revisioni sistematiche/metanalisi	Grave rischio di distorsione per alcuni RCT (cfr. tabelle)	Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness	Imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione in molti studi (sia osservazionali che in RCT)	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Moderato/Basso

*Per gli studi osservazionali, il rischio di bias è stato valutato attraverso la Newcastle-Ottawa Scale (NOS), [17] per gli RCT il rischio di bias è stato valutato attraverso le linee guida Effective Practice and Organization of Care. L'alto rischio di bias è stato convertito in "rischio molto elevato di bias", il basso rischio di bias convertito in "nessun serio rischio di bias", mentre il rischio di bias moderato o poco chiaro è convertito in "serio rischio di bias" o "nessun serio rischio di bias" secondo il giudizio dei valutatori. Per le revisioni sistematiche e le metanalisi, è stato utilizzato lo strumento di valutazione della qualità del National Institute of Health (NIH) [15].

QUESITO CLINICO #8: Qual è il trattamento raccomandato per le infezioni da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA)?

Discussione della strategia di ricerca bibliografica - Diversi farmaci autorizzati dall'European Medicines Agency (EMA) e/o dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) presentano attività *in vitro* contro MRSA e sono disponibili per il trattamento di infezioni sostenute da questo patogeno. Al fine di sviluppare raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento delle infezioni da MRSA, abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura in due fasi. In primo luogo, abbiamo cercato ampi studi randomizzati controllati (RCT) pubblicati negli ultimi 20 anni che hanno comparato l'efficacia per qualsiasi indicazione di qualsiasi farmaco con attività confermata o probabile anti-MRSA (o versus nessuna terapia/placebo per infezioni lievi), a condizione che i farmaci confrontati fossero stati autorizzati dall'EMA e/o dall'AIFA per almeno un'indicazione e indipendentemente dal numero di infezioni da MRSA incluse. Questo primo passo è stato necessario poiché molti grandi RCT su agenti anti-MRSA sono stati condotti per indicazione e non per agente patogeno. Di conseguenza, trial abbastanza numerosi (è stato posto un cut-off arbitrario per l'inclusione di 200 pazienti) potrebbero fornire prove più precise di efficacia per una data indicazione (intervallo di confidenza più stretto se confrontato con RCT con più bassa numerosità campionaria condotti solo in pazienti con infezione da MRSA). Se da una parte questa tecnica di ricerca fornisce prove indirette, dall'altra l'estrapolazione dei dati riguardanti infezioni da MRSA rimane ragionevole e giustificata dalla numerosità campionaria degli RCT inclusi e dalla nota attività anti-MRSA *in vitro* dei farmaci valutati. Questo primo passo ha permesso di includere ben 31 RCT che hanno valutato l'efficacia dei farmaci anti-MRSA approvati per il trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli (*skin and soft-tissue infections*, SSTI) e ben 8 RCT che hanno valutato la loro efficacia per il trattamento della polmonite. A partire da questi studi è stato possibile sviluppare raccomandazioni per queste due indicazioni basate su livello di evidenza da moderata ad alta [114-149]. Durante la seconda fase di selezione degli studi, partendo nuovamente dal titolo e dallo screening degli abstract dei risultati iniziali della ricerca della letteratura, abbiamo cercato RCT con indicazioni diverse dalle infezioni cutanee e dalle polmoniti, questa volta con il criterio di inclusione restrittivo di almeno 50 pazienti con comprovata infezione da MRSA. Ciò ha permesso di includere cinque

RCT aggiuntivi sulle batteriemie da MRSA [153-157]. La strategia di ricerca completa e il diagramma di flusso della selezione dei pazienti sono disponibili nei materiali supplementari.

INFEZIONE DI CUTE E TESSUTI MOLLI

QUESITO CLINICO SPECIFICO. Al fine di ridurre il rischio di outcome clinico sfavorevole, qual è il regime antibiotico di scelta nei pazienti con infezioni di cute e tessuti molli da MRSA?

Razionale – La maggior parte dei grandi studi RCT inclusi nella revisione sistematica sono studi di non inferiorità che hanno confrontato agenti con attività anti-MRSA con la vancomicina per il trattamento di SSTI o infezioni batteriche acute della cute e delle strutture cutanee (*acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI) [114-144]. Pur riconoscendo che: (i) nel corso degli anni si sono verificati diversi cambiamenti nella definizione di infezioni cutanee (ad esempio, da SSTI ad ABSSSI); (ii) la maggior parte dei grandi RCTs non sono stati specificamente disegnati per valutare l'efficacia contro le infezioni cutanee da MRSA, il livello di evidenza può essere considerato elevato. Ciò grazie al disegno randomizzato degli studi inclusi, alla loro numerosità campionaria, alla nota attività anti-MRSA *in vitro* degli agenti studiati ed alla mancanza di differenze sostanziali nei tassi di guarigione clinica/microbiologica tra gli agenti confrontati in sottogruppi di pazienti con infezione cutanea da MRSA in tutti gli studi (vedi Materiale supplementare per i risultati in dettaglio).

Poiché negli studi inclusi l'obiettivo primario è rappresentato dalla non inferiorità, questo panel ha ritenuto opportuno suggerire fattori diversi dall'efficacia nella scelta della terapia antibiotica in infezioni da MRSA. Tale scelta non deve basarsi esclusivamente sui costi degli antibiotici, ma devono essere prese in considerazione le caratteristiche dei pazienti (insufficienza d'organo, allergia a determinati antibiotici, necessità di ricovero in ospedale, possibilità di dimissione precoce e/o trattamento ambulatoriale, aderenza al trattamento ambulatoriale) e le caratteristiche dei farmaci (profilo di tossicità, disponibilità di formulazione orale, attività a lunga durata d'azione, rischio di infezione da *Clostridioides difficile*, e costi), al fine di selezionare l'agente più adatto per le necessità del dato paziente, in linea con i principi della medicina di precisione.

Raccomandazione 8.1:

Si raccomanda l'uso di ceftarolina, dalbavancina, daptomicina, delafloxacina, linezolid, oritavancina e tedizolid quali possibili alternative ai glicopeptidi per il trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli causate da Staphylococcus aureus meticillino-resistente (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA); la scelta tra tali molecole non deve basarsi esclusivamente sui costi, ma deve essere adattata ad ogni singolo paziente in base alle caratteristiche dei diversi farmaci disponibili (disponibilità di formulazione orale, aderenza al trattamento ambulatoriale, possibilità di trattamento ambulatoriale o di dimissione precoce, profilo di tossicità)**.*

Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	ALTO
------------------------------	--------------	----------------------	-------------

* La mancanza di dati sull'efficacia recenti dai grandi RCT per la teicoplanina dovrebbe essere presa in considerazione quando si effettuano scelte terapeutiche, pertanto gli altri agenti, se non controindicati, rimangono preferibili.

** Il controllo della fonte deve essere ottenuto in tutti i casi in cui sia possibile ed indicato. Sono disponibili per il Ceftobiprolo risultati di efficacia favorevoli per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e delle strutture cutanee da una recente RCT di fase 3. Tale farmaco potrebbe essere considerato come un'ulteriore alternativa, a condizione che sia autorizzato per questa indicazione dall'AIFA. In casi selezionati in cui non siano indicati altri agenti, la telavancina potrebbe essere considerata un'alternativa per il trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli da MRSA, anche se si dovrebbe tener conto del possibile rischio di nefrotossicità. La tigeciclina può essere presa in considerazione per le infezioni non gravi. Infine, l'omadaciclina ha anche mostrato risultati di efficacia favorevoli negli studi di fase 3, ma la domanda di approvazione dell'EMA è stata recentemente ritirata.

QUESITO CLINICO SPECIFICO. Trimetoprim/sulfametossazolo o clindamicina riducono il rischio di outcome clinico sfavorevole nei pazienti con infezioni di cute e tessuti molli da MRSA?

Razionale - Sono stati inclusi 5 RCTs che hanno valutato l'uso di trimetoprim/sulfametossazolo (TMP/SMX) e clindamicina per il trattamento ambulatoriale di infezioni cutanee o ascessi cutanei non complicati [125,137-139,141]. La frequenza dei pazienti con infezione da MRSA nei 5 studi varia dal 32% al 53%. In 3 studi [125, 139, 141], sono stati confrontati TMP/SMX e clindamicina e sono stati riportati tassi di guarigione comparabili (vedi Tabelle Supplementari S27-28). In uno di questi tre studi e nei due restanti RCTs [125,137, 138], TMP/SMX (o clindamicina in uno dei tre studi) è stato confrontato con placebo iniziati dopo drenaggio dell'ascesso cutaneo. Sebbene tutti e tre gli studi mostrino un'apparente migliore efficacia di TMP/SMX, la presenza di un intervallo di confidenza ampio in uno degli studi non consente di affermare la sua superiorità rispetto al placebo. Per questo motivo, pur supportando complessivamente l'uso di TMP/SMX o clindamicina per il trattamento ambulatoriale delle infezioni cutanee MRSA non complicate, a condizione che l'isolato di MRSA sia suscettibile e l'ascesso cutaneo venga opportunamente drenato, il livello di evidenza è stato considerato moderato. Infine, un RCT ha confrontato l'unguento di retapamulina all'1% *versus* linezolid per il trattamento delle sovrainfezioni batteriche su lesioni traumatiche e impetigine da MRSA ed ha mostrato tassi di guarigione più bassi nel braccio della retapamulina, non supportandone quindi l'utilizzo in pratica clinica [140].

Raccomandazione 8.2:

Si suggerisce di poter prendere in considerazione trimetoprim/sulfametossazolo o clindamicina per il trattamento ambulatoriale di infezioni cutanee lievi e non complicate (secondariamente all'eventuale drenaggio degli ascessi cutanei).

Forza della raccomandazione:	CONDIZIONALE	Livello di evidenza:	MODERATO
------------------------------	---------------------	----------------------	-----------------

POLMONITE

QUESITO CLINICO SPECIFICO. Al fine di ridurre il rischio di outcome clinico sfavorevole, qual è il regime antibiotico di scelta nei pazienti con polmonite da MRSA?

Razionale - In linea con i criteri di inclusione della nostra revisione sistematica, la maggior parte dei grandi RCTs sulle CAP non ha incluso pazienti con infezione da MRSA, ad eccezione di 2 RCTs [150,151] che tuttavia hanno arruolato pochissimi pazienti con infezione da MRSA (Materiali supplementari). Di conseguenza, non è stato possibile fornire evidenze sufficienti per fornire una raccomandazione basata sul metodo GRADE. Questo panel di esperti ha ritenuto opportuno sostenere l'uso di farmaci con attività anti-MRSA approvati per il trattamento delle CAP, tra cui è possibile includere anche lefamulina o delafloxacina quando gli altri agenti sono controindicati.

La revisione sistematica effettuata al fine del presente documento ha identificato 6 grandi RCTs condotti in doppio cieco, che hanno valutato l'efficacia di linezolid, vancomicina, telavancina, tedizolid e ceftobiprololo per il trattamento della polmonite nosocomiale (*hospital-acquired pneumonia*, HAP) e della VAP [145-149, 152]. Per i risultati dettagliati dei diversi RCTs si veda la sezione 2 della tabella 2. Linezolid è stato confrontato a vancomicina in 3 RCTs [145-147], in cui la frequenza dei pazienti con infezione documentata da MRSA variava dal 32% al 100%. Nei 2 RCTs che hanno incluso non solo infezioni da MRSA [146, 147], sono stati osservati tassi di guarigione clinica e microbiologica simili nei bracci linezolid e vancomicina, mentre nel RCT condotto esclusivamente in pazienti con campione respiratorio o espettorato positivo per MRSA sono riportati tassi di guarigione superiori nel braccio linezolid [145]. Per quanto riguarda tedizolid, il suo confronto con linezolid in un RCT condotto in pazienti con HAP o VAP verosimilmente causate da batteri Gram-positivi ha mostrato una mortalità simile a 28 giorni, ma non è stato possibile dimostrare la non inferiorità di tedizolid [152]. In un altro RCT, la telavancina è risultata non inferiore alla vancomicina per il trattamento di HAP e VAP, sebbene siano state sollevate perplessità in merito ad un possibile aumento del rischio di nefrotossicità, dato che ha spinto il panel di esperti a suggerirne l'utilizzo esclusivamente qualora le alternative raccomandate non siano disponibili o siano controindicate [149]. Infine, ceftobiprololo è risultato non inferiore alla terapia con ceftazidime più linezolid per il trattamento delle HAP, sebbene i risultati non siano stati confermati nel sottogruppo dei pazienti con VAP, in cui sono stati osservati tassi di guarigione più bassi nel braccio ceftobiprololo [148]. Nel complesso, questi risultati hanno indotto questo panel a

raccomandare vancomicina e linezolid come possibili agenti di prima linea per il trattamento di HAP e VAP causate da MRSA (tenendo conto della maggiore efficacia di linezolid rispetto alla vancomicina in uno dei tre RCT) e ceftobiprololo come alternativa ragionevole per l'HAP. Come per le SSTIs, il panel sottolinea che la scelta tra gli agenti raccomandati non dovrebbero basarsi esclusivamente sui costi, ma dovrebbero tenere in considerazione le specifiche caratteristiche dei pazienti e dei farmaci, al fine di selezionare l'agente più adatto alle necessità di un dato paziente, secondo i principi della medicina di precisione.

Raccomandazione 8.3:	
<i>Si raccomanda l'uso di ceftobiprololo, ceftarolina, linezolid o vancomicina per il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) causata da MRSA; la scelta non dovrebbe essere basata esclusivamente sui costi e dovrebbe essere adattata a ogni singolo paziente in base al profilo di tossicità del farmaco e ai risultati dei test di sensibilità in vitro.</i>	
BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT*	<i>Sulla base del parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>

* Pochissime infezioni da MRSA documentate sono riportate in RCT di grandi dimensioni in pazienti con polmonite acquisita in comunità; pertanto, non è stato possibile estrapolare prove sufficienti per fornire raccomandazioni basate sul metodo GRADE. Il gruppo di esperti scientifici ha ritenuto opportuno sostenere l'uso di farmaci con attività anti-MRSA approvati per il trattamento della polmonite acquisita in comunità, tra cui anche lalefamulina o ladelafloxacinina quando gli altri agenti sono controindicati.

Raccomandazione 8.4:			
<i>Si raccomanda l'uso di linezolid, ceftobiprololo o vancomicina per il trattamento della polmonite nosocomiale da MRSA in pazienti non ventilati; la scelta non dovrebbe essere basata esclusivamente sui costi e dovrebbe essere adattata a ogni singolo paziente in base al profilo di tossicità del farmaco e ai risultati dei test di sensibilità in vitro.</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	ALTO

Raccomandazione 8.5:			
<i>Linezolid o vancomicina sono raccomandati per il trattamento della polmonite associata al ventilatore (ventilator-associated pneumonia, VAP) causata da MRSA; la scelta non dovrebbe essere basata esclusivamente sui costi e dovrebbe essere adattata a ogni singolo paziente in base al profilo di tossicità del farmaco e ai risultati dei test di sensibilità in vitro.</i>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	ALTO

BATTEREMIA

QUESITO CLINICO SPECIFICO. Al fine di ridurre il rischio di outcome clinico sfavorevole, qual è il regime antibiotico di scelta nei pazienti con batteriemia da MRSA?

Razionale -La raccomandazione 8.6 si basa sui risultati di un RCT multicentrico open-label che ha dimostrato la non inferiorità della daptomicina rispetto ai regimi di best available therapy (BAT, ovvero vancomicina nel caso di MRSA, penicilline anti-stafilococciche nel caso di ceppi sensibili alla meticillina) in 235 pazienti con batteriemia da *Staphylococcus aureus* ed endocardite destra [155]. Nei pazienti con infezione da MRSA, il successo clinico è stato del 44.4% (20/45) nel gruppo daptomicinae del 31.8% (14/44) nel gruppo controllo (IC 95% for difference, -7.4% a 32.6%). Questi risultati hanno portato il presente panel di esperti a raccomandare entrambe queste due molecole per il trattamento della batteriemia da MRSA (in attesa dei risultati degli RCTs riguardanti anche altri agenti anti-MRSA). Come per le infezioni di cute e tessuti molli e le polmoniti, il panel sottolinea che le scelte tra questi due agenti non dovrebbero basarsi esclusivamente sui costi, ma dovrebbero tenere in considerazione le caratteristiche dei pazienti e dei farmaci, al fine di selezionare l'agente più adatto alle necessità di un dato paziente, secondo i principi della medicina di precisione.

Quando la daptomicina o la vancomicina non possono essere utilizzate (allergia, resistenza), l'opinione del panel di esperti è di prendere in considerazione altri agenti anti-MRSA (ad esempio, ceftobiprololo, ceftarolina), nonostante questa sia da considerare una buona pratica clinica basata sul parere di esperti, considerata l'attuale mancanza di RCTs di grandi dimensioni e la mancanza di alternative approvate.

Per quanto riguarda la combinazione di un altro agente (un beta-lattamico o fosfomicina) a vancomicina e daptomicina per il trattamento della batteriemia complicata da MRSA (raccomandazione 8.8), questo rappresenta un argomento molto dibattuto in letteratura a causa della possibilità di effetto sinergico/additivo *in vitro*. Il presente panel di esperti, quindi, non può escludere un possibile beneficio, sebbene vi siano risultati contrastanti derivanti dagli RCTs attualmente disponibili. Infatti, un RCT che ha confrontato vancomicina o daptomicina combinate ad una penicillina antistafilococcica o cefazolina *versus* vancomicina o daptomicina in monoterapia per il trattamento della batteriemia da MRSA è stato precocemente interrotto a causa di una maggiore incidenza di danno renale acuto nel braccio di combinazione (23% vs 6%) [154]. Al contrario, in un ulteriore RCT che ha confrontato vancomicina più flucloxacillina *versus* vancomicina in monoterapia per il trattamento della batteriemia da MRSA [156], il tempo medio alla risoluzione della batteriemia nel gruppo di combinazione era equivalente al 65% del tempo necessario alla risoluzione nel gruppo di terapia standard (rapporto medio 0.65, IC 95% 0.41-1.02). Tale risultato deriva da un modello binomiale negativo applicato alla popolazione *intention-to-treat*, con un effetto ancora più marcato nella popolazione *per protocol* (**Tabella S28**). Infine, in un recente RCT che ha confrontato daptomicina più fosfomicina per il trattamento della batteriemia da MRSA (inclusa l'endocardite), il successo terapeutico è stato del 54.1% e del 42.0% nel braccio di combinazione ed in quello di monoterapia, rispettivamente (rischio relativo 1.29, IC 95% 0.93-1.80) [157]. Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento sono stati registrati nel 17.6% e nel 4.9% dei pazienti, rispettivamente. Il ruolo della ceftarolina o del ceftobiprololo come agenti partner di vancomicina o daptomicina è stato valutato in studi osservazionali o RCTs con campioni di piccola dimensione che, quindi, non sono stati considerati per le presenti linee guida. Il panel rimane tuttavia aperto a future revisioni qualora dovessero essere pubblicati RCTs più ampi riguardanti queste possibili combinazioni. In conclusione, pur non scoraggiando il possibile uso di terapia di combinazione in casi selezionati di batteriemia complicata da MRSA, in particolare per il trattamento di salvataggio, questa raccomandazione rimane basata solo sul parere di esperti e non dovrebbe essere considerata universale. Inoltre, sono necessari ulteriori studi per identificare con precisione quelle categorie/fenotipi di pazienti che possono beneficiare di regimi di combinazione come trattamento di prima linea nelle infezioni da MRSA.

Raccomandazione 8.6:

Si raccomanda l'uso di daptomicina o vancomicina per il trattamento della batteriemia da Staphylococcus aureus meticillino-resistente (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA); la scelta non dovrebbe essere basata esclusivamente sui costi e dovrebbe essere adattata a ogni singolo paziente in base al profilo di tossicità del farmaco e ai risultati dei test di sensibilità in vitro.

Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	MODERATO
------------------------------	--------------	----------------------	-----------------

Raccomandazione 8.7:

Si suggerisce di prendere in considerazione altri agenti anti-MRSA per il trattamento della batteriemia quando daptomicina e vancomicina sono controindicate.

BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT	<i>Sulla base del parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>
---	--

Raccomandazione 8.8:

In attesa di ulteriori evidenze derivanti da RCTs, si suggerisce l'aggiunta di fosfomicina a daptomicina o di penicilline antistafilococciche (o altri beta-lattamici) a vancomicina o a daptomicina per il trattamento della batteriemia da MRSA nell'ambito di un trattamento di salvataggio. Questo panel di esperti suggerisce che in casi selezionati di batteriemia da MRSA complicata la terapia di combinazione potrebbe essere considerata come trattamento di prima linea, sebbene le prove attuali rimangano inconcludenti.*

BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT	<i>Sulla base del parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>
---	--

* Si dovrebbe tener conto anche di un possibile aumento del rischio di tossicità di queste combinazioni, da confermare in ulteriori RCTs.

RACCOMANDAZIONI GENERALI

QUESITO CLINICO SPECIFICO. L'utilizzo di trimetoprim/sulfametossazolo in ionoterapia rispetto ad una terapia di combinazione riduce il rischio di outcome clinico sfavorevole nei pazienti con infezioni gravi da MRSA?

Razionale - Questa raccomandazione si basa su un RCT open-label che ha confrontato TMP-SMX a vancomicina per il trattamento delle infezioni gravi da MRSA [151], in cui l'endpoint primario era il fallimento terapeutico. In questo studio, TMP-SMX non ha raggiunto la non inferiorità rispetto a vancomicina (Sezione 3, **Tabella S28**). Da notare che il maggior tasso di fallimento terapeutico è stato osservato nei casi di batteriemia (56% [23/41] e 40% [20/50] nei bracci TMP-SMX e vancomicina, rispettivamente, con risk ratio pari a 1.4 e IC 95% 0.9-2.2). Considerando il disegno dello studio, l'indirectness (tipi eterogenei di infezioni) e l'imprecisione (campione di limitata numerosità) dei risultati, il livello di evidenza è stato ritenuto basso, ma comunque sufficiente per non raccomandare TMP/SMX per il trattamento delle infezioni gravi da MRSA.

Il livello di evidenza derivante dagli RCTs inclusi in merito agli agenti disponibili per il trattamento delle infezioni nosocomiali da MRSA è riportato nella **Tabella 10**. La valutazione GRADE per le raccomandazioni 8 (infezioni da MRSA) è riportata nella **Tabella 11**.

Raccomandazione 8.9:

*Si raccomanda di non somministrare trimetoprim/sulfametossazolo in monoterapia per le infezioni gravi causate da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA).*

Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	BASSO
------------------------------	--------------	----------------------	--------------

Tabella 10. Livello di evidenza degli RCT condotti sugli agenti disponibili per il trattamento delle infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA).

Sito di infezione da MRSA Raccomandazione(R#)	Livello di evidenza negli RCT valutati*				Livello complessivo di evidenza**
	Molto basso	Basso	Moderato	Alto	
SSTI					
R8.1	-	-	[114-117,134,135]	[118-124,126-133,136,141-144]	Alto
R8.2	-	-	[137]	[125, 138,139,141]	Moderato
Polmonite					
R8.3	-	-	[150,151]	-	Buona pratica clinica
R8.4 e R8.5	-	-	-	[143-149, 152]	Alto
Batteriemia					
R8.6	-	[153]	-	[155]	Moderato
R8.7	-	-	-	-	Buona pratica clinica
R8.8	-	[156]	[154, 157]	-	Buona pratica clinica
Generale					
R8.9	-	[153]	-	-	Basso

Legenda -MRSA:*Staphylococcus aureus*meticillino-resistente; RCT: studi randomizzati controllati; SSTI: Infezione della pelle e dei tessuti molli; TMP-SMX: trimetoprim-sulfametossazolo.

* Per SSTI e polmonite, la certezza è stata considerata elevata anche quando derivava da un ampio RCT di alta qualità su agenti con attività anti-MRSA in cui le infezioni documentate da MRSA erano solo un sottogruppo (si veda la discussione della strategia di ricerca della letteratura nel documento principale).

** La certezza complessiva delle prove riflette un approccio pienamente contestualizzato. Per questo motivo, non è la somma dei livelli di evidenza derivanti dai singoli studi, che può essere limitata solo a una parte delle domande affrontate dalla raccomandazione (si vedano le motivazioni delle diverse raccomandazioni nel documento principale).

Tabella 11. Tabella GRADE per la raccomandazione 8 circa le infezioni della cute e delle strutture cutanee da MRSA.

Raccomandazione	Numero di studi [ref]	Disegno di studio	Rischio di bias	Incoerenza	Indirectness	Imprecisione	Altreconsiderazioni	Livello di evidenza
8.1	25 studi [114-124,126-136,142-144]	RCTs	Nessun rischio grave di bias	Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness (i valutatori hanno ritenuto ragionevole estrapolare prove da RCT di grandi dimensioni <i>per</i> indicazione, vedi discussione sulla strategia di ricerca nel manoscritto)	Nessuna grave imprecisione	Nessun'altraconsiderazione	Alto
8.2	5 studi [125,137-139,141]	Studi randomizzati controllati	Nessun rischio grave di bias	Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness (i valutatori hanno ritenuto ragionevole estrapolare prove da RCT di grandi dimensioni <i>per</i> indicazione, vedi discussione sulla strategia di ricerca nel manoscritto)	Nessuna imprecisione grave (anche se alcuni studi inclusi erano probabilmente sottodimensionati)	Nessun'altraconsiderazione	Moderato
8.4	6 studi [145-149,152]	Studi randomizzati controllati	Nessun rischio grave di bias	Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness (i valutatori hanno ritenuto ragionevole estrapolare prove da RCT di grandi dimensioni <i>per</i> indicazione, vedi discussione sulla strategia di ricerca nel manoscritto)	Nessuna grave imprecisione	Nessun'altraconsiderazione	Alto
8.5	6 studi [145-	Studi randomizzati	Nessun rischio	Nessuna grave	Nessuna grave indirectness(i	Nessuna grave imprecisione	Nessun'altraconsiderazione	Alto

	149,152]	controllati	grave di bias	incoerenza	valutatori hanno ritenuto ragionevole estrapolare prove da RCT di grandi dimensioni <i>per</i> indicazione, vedi discussione sulla strategia di ricerca nel manoscritto)			
8.6	2 studi [153,155]	Studi randomizzati controllati	Nessun rischio grave di bias	Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness	Nessuna grave imprecisione	Confronto diretto di daptomicina e vancomicina in un solo studio	Moderato
8.9	1 studio [153]	Studio randomizzato controllato	Nessun rischio grave di bias	Nessuna grave incoerenza	Gravi indirectness (tipi eterogenei di infezioni)	Grave imprecisione (l'effetto era apparentemente il più grande nel sottogruppo batteriemia)	Lo studio incluso era open-label	Basso

QUESITO CLINICO #9: *Il monitoraggio terapeutico dei farmaci, cosiddetto therapeutic drug monitoring (TDM), riduce il rischio di outcome sfavorevole nei pazienti con infezione da organismi multiresistenti?*

Discussione della strategia di ricerca della letteratura- Al fine di affrontare il ruolo del *therapeutic drug monitoring* (TDM) nella terapia antimicrobica delle infezioni da MDRO, sono stati presi in considerazione principalmente studi interventistici ed osservazionali che hanno confrontato strategie terapeutiche basate su TDM e non basate su TDM. Quando questo tipo di confronto non era disponibile, le raccomandazioni riguardanti le più importanti classi/agenti antibiotici sono state formulate dal panel come best practice (buona pratica clinica) con l'aiuto di un farmacologo clinico esperto, sulla base della letteratura più aggiornata sul tema.

Razionale- La vancomicina è un antibiotico molto importante nella gestione delle infezioni gravi da Gram-positivi, in particolare da MRSA, essendo un agente di prima linea in diversi scenari clinici secondo le attuali linee guida [159]. Come noto, un dosaggio inappropriato di vancomicina è associato a fallimento terapeutico, sviluppo di resistenza batterica e insorgenza di tossicità (principalmente nefrotossicità) [160]. Il TDM è ampiamente riconosciuto come una componente cruciale della gestione della terapia con vancomicina: infatti, l'uso sicuro ed efficace della vancomicina richiede il rispetto delle raccomandazioni riguardanti la dose d' carico, il TDM e la riduzione del dosaggio in determinate situazioni (ad esempio, compromissione renale e altre condizioni fisiopatologiche) [161].

A questo proposito, una pietra miliare nella piramide delle evidenze è rappresentata da una metanalisi pubblicata nel 2013 che ha incluso studi che hanno confrontato gli esiti clinici della terapia con vancomicina per Gram-positivi in gruppi di pazienti in cui veniva utilizzato il TDM rispetto ai gruppi non TDM: l'efficacia clinica e la nefrotossicità sono risultate significativamente più favorevoli (quindi superiore ed inferiore, rispettivamente), secondo i dati provenienti da 6 studi (di cui un piccolo RCT), ma non è stato possibile estrarre dati specifici nel contesto delle infezioni da MDRO [162]. Successivi studi osservazionali hanno confermato l'utilità del TDM per guidare il clinico nella gestione della terapia con vancomicina [163-165]. Per quanto riguarda le infezioni da MRSA, una guida specifica è fornita da un recente consenso internazionale intersocietario, la cui raccomandazione principale è quella di evitare il monitoraggio

routinario delle concentrazioni sieriche di vancomicina, sottolineando piuttosto un rapporto tra area sotto la curva su 24 ore e concentrazione minima inibitoria (AUC_{24}/MIC) ≥ 400 come principale predittore farmacocinetico/farmacodinamico (PK/PD) dell'attività del farmaco, se la MIC del germe a vancomicina è ≤ 1 mg/L ed in pazienti con funzionalità renale normale [158].

Raccomandazione 9.1:

Nei pazienti che ricevono vancomicina per il trattamento di infezioni invasive da Staphylococcus aureus resistente a meticillina (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA), si raccomanda il therapeutic drug monitoring (TDM) al fine di monitorare i livelli plasmatici del farmaco e di regolare di conseguenza il dosaggio dell'antibiotico; l'obiettivo per l'efficacia terapeutica è un rapporto AUC/MIC_{24} da 400 a 600 (assumendo una MIC di vancomicina di 1 mg/L) per massimizzare l'efficacia clinica riducendo al minimo il rischio di tossicità.*

Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	BASSO
------------------------------	--------------	----------------------	--------------

* L'obiettivo terapeutico è stato estrapolato dal recente consenso intersocietà [149]

Razionale (per le raccomandazioni 9.2-9.6)–Per gli agenti diversi dalla vancomicina, vi è una scarsità di dati di alta qualità provenienti da RCTs che hanno confrontato approcci guidati da TDM rispetto a quelli non guidati da TDM, specialmente quando si restringe il campo alle infezioni da MDRO. Quattro RCTs di non grandi dimensioni hanno studiato la somministrazione TDM-guidata di beta-lattamici quali meropenem e piperacillina/tazobactam o di chinolonici quali ciprofloxacina, ma non è stato possibile dedurre alcun dato relativo al setting da MDRO e non è stato rilevato alcun impatto clinico rilevante [166-169]. Anche due recenti revisioni della letteratura, una con [170] e l'altra senza meta-analisi [171] hanno cercato di fare il punto sul tema, specificatamente per i beta-lattamici, includendo sia RCT che studi osservazionali: anche da queste sintesi delle evidenze non è emersa un chiaro impatto positivo su outcome clinicamente rilevanti, in primis mortalità, da parte di un approccio di somministrazione antibiotica TDM-guidato. Da sottolineare

importanti limitazioni quali l'eterogeneità degli studi e la grande variabilità di implementazione dell'approccio TDM, in assenza peraltro di un focus specifico su MDRO [170-171].

Ad ogni modo, negli ultimi anni, diverse linee guida e opinioni di esperti hanno sottolineato l'importanza del dosaggio antibiotico guidato da TDM nei pazienti critici, in particolare quelli con infezioni causate da MDRO. In particolare, diversi membri della Sezione Infezioni della Società Europea di Medicina Intensiva (ESICM), dei gruppi dedicati allo Studio dei Pazienti Critici e della Farmacocinetica/Farmacodinamica della Società Europea di Microbiologia Clinica e Malattie Infettive (ESCMID), del gruppo di Malattie Infettive dell'Associazione Internazionale di Monitoraggio Terapeutico dei Farmaci e di Tossicologia Clinica (IATDMCT) e del gruppo di lavoro sulle Infezioni in Terapia Intensiva e Sepsis della Società Internazionale di Terapia Antibiotica (ISAC) [172] hanno raccomandato il dosaggio antibiotico guidato da TDM per amminoglicosidi, beta-lattamici, linezolid, teicoplanina e vancomicina. Non è invece né raccomandato né controindicato per daptomicina, cotrimossazolo, colistina e fluorochinoloni. Inoltre, la Società Francese di Farmacologia e Terapia (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-S FPT) e la Società Francese di Anestesia e Rianimazione (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR) [173] hanno fornito una raccomandazione specifica (raccomandazione facoltativa – consenso forte) per il TDM dei beta-lattamici in pazienti in terapia intensiva per cui si preveda una significativa variabilità farmacocinetica e/o in pazienti con segni clinici potenzialmente correlati alla tossicità dei beta-lattamici, nonché pazienti in dialisi continua.

Diversi studi possono supportare l'implementazione di routine di un approccio guidato da TDM per ottenere un rapporto PK/PD ottimale dei beta-lattamici. In uno studio prospettico multicentrico, Roberts et al. hanno mostrato che il 16% dei 248 pazienti critici non raggiungeva il 50% di $fT_{>MIC}$ e che questi pazienti avevano il 32% in meno di probabilità di avere un outcome favorevole (OR=0,68; $p = 0,009$) [174]. L'outcome favorevole si associava invece a valori maggiori del 50% $fT_{>MIC}$ e del 100% $fT_{>MIC}$ (OR=1.02 e 1.56, rispettivamente; $p < 0.03$), con un'interazione significativa correlata alla gravità della malattia. Inoltre, diversi altri studi hanno dimostrato l'importanza dell'ottimizzazione del dosaggio degli antibiotici attraverso un approccio guidato da TDM al fine di raggiungere il miglior target PK/PD [175-178].

In relazione al monitoraggio dei livelli sierici di linezolid, Pea F e collaboratori hanno riportato valori indicativi di sovraesposizione nel 33% dei pazienti, con valori estremamente elevati (> 20 mg/L) nel 3.9% dei casi, mentre la sottoesposizione era meno frequente (16.2%), dati che giustificano l'importanza del TDM

[179]. Inoltre, Pea e collaboratori suggeriscono che l'applicazione del TDM potrebbe essere particolarmente utile ad evitare la tossicità dose-dipendente o il fallimento terapeutico in circa il 30% dei casi, e riportano che un target PK/PD ottimale ($C_{min} > 2$ mg/L) veniva raggiunto solo nel 60-70% dei pazienti trattati con linezolid [180]. Cojutti *et al.* hanno riscontrato una significativa maggiore incidenza di trombocitopenia nei pazienti con sovraesposizione persistente al linezolid rispetto ai soggetti con livelli sierici ottimali o con sovraesposizione transitoria [181]. Inoltre, la trombocitopenia è stata associata in modo indipendente alle concentrazioni mediane del farmaco.

Per quanto riguarda lateicoplanina, uno studio di Pea e suoi collaboratori ha documentato come solo il 35% di 202 pazienti critici avevano raggiunto un'adeguata esposizione dopo 4 giorni di trattamento, giustificando così l'importanza del TDM per garantire dosaggi ottimizzati in base alle caratteristiche specifiche dei pazienti [182].

Per quanto riguarda la daptomicina, Galar *et al.* ha riscontrato una grande variabilità interindividuale nei livelli sierici da 63 pazienti diversi e che concentrazioni inferiori a 3.2 mg/L erano indipendentemente associate a outcome negativo (OR = 6.465, IC 95% 1.032-40.087; $p = 0.046$) [183]. Di conseguenza, il TDM potrebbe essere una strategia utile per ottimizzare le dosi di daptomicina ed evitare il fallimento terapeutico. Inoltre, il TDM può essere una strategia utile anche per evitare il verificarsi di tossicità. Infatti, Bhavnani *et al.* ha dimostrato come l'aumento delle CPK sia significativamente associato al raggiungimento di concentrazioni maggiori di 24.3 mg/L [184].

Infine, van Lent-Evers *et al.* [185] ha dimostrato che l'approccio TDM attivo implementato in 105 pazienti permetteva di raggiungere sia il picco ottimale che la concentrazione minima ($p < 0.01$) molto più frequentemente che in 127 pazienti trattati con dosaggio standard del farmaco; ciò si è tradotto in un tasso di mortalità significativamente più bassa nei pazienti ricoverati con un'infezione documentata ($p = 0,023$), riduzione della durata della degenza ($p = 0.045$), minore incidenza di nefrotossicità ($p < 0.01$).

In conclusione, l'uso del TDM per molte classi di antibiotici può essere molto utile, in particolare nel contesto delle infezioni da MDRO e/o nei pazienti critici. Sono necessari ulteriori studi di alta qualità, disegnati secondo le migliori conoscenze disponibili per quanto riguarda l'approccio TDM [186], per definirne meglio il ruolo di questa strategia per gli antimicrobici più importanti.

Il GRADE per le Raccomandazioni 9.1 è riportato in **Tabella 12**.

Raccomandazione 9.2:	
<i>Per quanto riguarda i beta-lattamici, il therapeutic drug monitoring (TDM) svolge un ruolo importante al fine di massimizzare l'efficacia clinica, riducendo al contempo la probabilità di comparsa di resistenza o tossicità.</i>	
BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT	<i>Sulla base del parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>
Raccomandazione 9.3:	
<i>Per quanto riguarda il linezolid, si suggerisce il therapeutic drug monitoring (TDM) di routine in pazienti critici, al fine di mantenere concentrazioni valle comprese tra 2 e 7 mg/L e ridurre al minimo il rischio di tossicità ematologica. Inoltre, i pazienti critici che presentano una clearance renale aumentata, obesità o infezioni causate da patogeni Gram-positivi multiresistenti con MIC\geq2 mg/L possono richiedere un dosaggio di linezolid superiore allo standard.</i>	
BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT	<i>Sulla base del parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>
Raccomandazione 9.4:	
<i>Per quanto riguarda la teicoplanina, si suggerisce il therapeutic drug monitoring (TDM) di routine in pazienti critici a causa delle alterazioni farmacocinetiche comuni in questi pazienti (ad es. ipoalbuminemia, variazioni della funzionalità renale, aumento del volume di distribuzione).</i>	
BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT	<i>Sulla base del parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per</i>

	<i>sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>
--	--

Raccomandazione 9.5:

Per quanto riguarda la daptomicina, considerando la sua farmacocinetica altamente variabile ed imprevedibile, si suggerisce il therapeutic drug monitoring (TDM) in pazienti critici al fine di valutarne l'efficacia e prevedere l'insorgenza di tossicità.

BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT	<i>Sulla base del parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>
---	--

Raccomandazione 9.6:

Per quanto riguarda gli aminoglicosidi, si suggerisce il therapeutic drug monitoring (TDM) in pazienti critici al fine di massimizzare il raggiungimento di un target Cmax/MIC ottimale, riducendo al minimo l'insorgenza di tossicità per concentrazioni eccessive.

BUONA PRATICA CLINICA, GOOD PRACTICE STATEMENT	<i>Sulla base del parere del panel (le prove disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE)</i>
---	--

Tabella 12. Tabella GRADE per la raccomandazione 9.1.

Numero di studi[ref]	Disegno dello studio	Rischio di bias*	Incoerenza	Indirectness	Imprecisione	Altre considerazioni	Livello di evidenza
4 [161-164]	Una metanalisi (comprendente solo un RCT e cinque studi di coorte), uno studio quasi sperimentale, due studi osservazionali	Grave rischio di bias dovuto al confondimento	Grave incoerenza (direzione di effetto non coerente per tutti i risultati)	Grave indirectness (popolazione emista di infezioni da MSSA e MRSA in molti casi)	Grave imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione in moltissimi studi	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Basso (direzione coerente dell'effetto per quanto riguarda l'efficacia clinica e la tossicità, ma prove contrastanti per quanto riguarda la mortalità)

* Per gli studi osservazionali, il rischio di bias è stato valutato attraverso la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [17], mentre per gli RCT il rischio di bias è stato valutato attraverso le linee guida *Effective Practice and Organization of Care* [16]. L'alto rischio di bias è stato convertito in "rischio molto elevato di bias", il basso rischio di bias convertito in "nessun serio rischio di bias", mentre il rischio di bias moderato o poco chiaro è convertito in "serio rischio di bias" o "nessun serio rischio di bias" secondo il giudizio dei valutatori. Per le revisioni sistematiche e metanalisi, è stato utilizzato lo strumento di valutazione della qualità del National Institute of Health (NIH) [15]

QUESITO CLINICO #10: *Le emocolture di follow-up riducono la durata della terapia antibiotica, la durata della degenza ed il rischio di outcome sfavorevole nei pazienti con batteriemia (bloodstream infection, BSI) da microrganismi multiresistenti (multi-drug-resistant organisms, MDRO)?*

Discussione della strategia di ricerca bibliografica- La ricerca bibliografica in merito al ruolo delle emocolture di follow-up (FUBC) nella gestione delle BSI da MDRO, Gram-negativi o Gram-positivi, si è concentrata su studi interventistici e osservazionali che ne hanno esplorato l'impatto clinico. In particolare sono stati inclusi solo gli studi che mostravano come l'esecuzione di FUBC potesse influenzare almeno uno degli outcome (ad esempio, sopravvivenza, durata della terapia). Sono stati esclusi gli studi che riportavano quali outcome solo i risultati delle colture di controllo. Ove presenti, sono state prese in considerazione sintesi delle evidenze che inglobassero studi di ricerca primaria con le summenzionate caratteristiche.

Razionale –La batteriemia da *Staphylococcus aureus* rappresenta un'infezione grave, spesso caratterizzata da un decorso complicato da coinvolgimento d'organo (endocardite, osteomielite vertebrale, coinvolgimento di materiale protesico) [187]. Rappresenta una delle principali cause di batteriemia acquisita in comunità e ospedaliera, e presenta un tasso di mortalità di almeno il 20-30% [187]. In particolare, MRSA rappresenta una significativa minaccia clinica, con morbilità e mortalità elevate [188]. La gestione delle BSI da MRSA richiede una serie coordinata di azioni, tra cui una terapia antibiotica appropriata, interventi terapeutici non antibiotici (es. controllo precoce della fonte d'infezione), l'esecuzione di ecocardiografia per diagnosticare o escludere l'endocardite e l'esecuzione di FUBC [187, 190]. *Lo Staphylococcus aureus* è il microrganismo più frequentemente responsabile di batteriemia persistente, indipendentemente dalla fonte dell'infezione; quindi, le FUBC sono considerate appropriate se esso è rilevato nelle emocolture poiché ciò consente di definire se l'infezione è complicata/persistente e di conseguenza la necessaria durata della terapia [190-191]. Inoltre, la gestione ottimale della BSI da *S. aureus* dovrebbe mirare a raggiungere la clearance microbiologica il più rapidamente possibile al fine di ridurre l'incremento del rischio di mortalità associato ad ogni giorno di emocolture positive; tale concetto è stato dimostrato in uno studio su 884 episodi infettivi (13.4% da MRSA) in cui le complicanze metastatiche, la durata dell'ospedalizzazione e la mortalità a 30 giorni erano progressivamente peggiorate dall'allungarsi della durata della batteriemia ($p < 0.0001$) [192]. Al

momento, nessuno studio prospettico randomizzato controllato sull'esecuzione di FUBC è mai stato eseguito nel contesto di BSI da MRSA; tuttavia le evidenze provenienti dagli studi osservazionali dimostrano l'utilità delle FUBC [193-203]. La semplice esecuzione di FUBC è associata a una minore mortalità e rappresenta quindi un indicatore di qualità della terapia [204]. Inoltre, le FUBC negative sono solitamente associate a una migliore sopravvivenza globale. I limiti di questi studi derivano dalla loro natura osservazionale e dal fatto che in molte coorti includono sia MRSA che MSSA, ma, sebbene le opzioni antibiotiche siano ovviamente diverse, l'approccio generale alle BSI da *S. aureus* è da considerarsi simile indipendentemente dal profilo di resistenza [193]. Un aspetto da chiarire è la tempistica esatta per effettuare le FUBC. Secondo le attuali linee guida dovrebbero essere eseguite entro 48-96 ore dalla serie iniziale di emocolture positive (non oltre 4 giorni), possibilmente in corso di antibiotico terapia empirica, generalmente iniziata quando vengono prelevate le emocolture [189, 191]. Un recente studio su 987 BSI da *S. aureus* (11% MRSA), tutte con FUBC positive fino a 7 giorni dalla prima emocoltura, ha ridefinito il cut-off della durata delle emocolture positive per definire la batteriemia persistente (al momento pari a 48-72 ore), proponendo come tale positività delle FUBC dopo solo 24 ore da quelle indice, tempistica che nello studio rappresentava il fattore più precoce e più rilevante nell'influenzare la mortalità a 90 giorni (hazard ratio [HR] aggiustato 1.93, IC 95% 1.51-2.46) [200]. In linea con tale indicazione un recente opinion paper focalizzato su MRSA suggerisce che la persistente positività di FUBC a sole 24 ore dall'inizio di terapia appropriata (definita come vancomicina o daptomicina) già deve costituire un segnale d'allarme che giustifica un approfondito work-up diagnostico (ecocardiogramma, esami radiologici) finalizzato alla ricerca di focolai metastatici d'infezione la cui identificazione può condurre a un controllo mirato della fonte d'infezione [205]. La persistenza di positività delle FUBC a 3-5 giorni dall'inizio di terapia appropriata, laddove sia stato anche eseguito source control se necessario, può configurarsi come fallimento terapeutico, giustificando così un cambio di terapia [205]. Infine, l'esecuzione per vari giorni consecutivi e distinti di FUBC può consentire di valutare il cosiddetto "skip phenomenon", ossia l'intermittente positività delle emocolture per alcuni giorni: il suo significato prognostico è ancora poco chiaro, tuttavia, l'esecuzione di plurime FUBC nell'arco di più giorni permette di stabilire in maniera inequivoca la guarigione microbiologica [205].

Raccomandazione 10.1:			
<p><i>Nei pazienti affetti da batteriemia da Staphylococcus aureus meticillino-resistente (methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA), si raccomanda l'esecuzione di emocolture di follow-up (FUBC) volte a documentare la persistenza della batteriemia e favorire l'outcome positivo qualora tale valutazione si inserisca in un insieme di interventi (ad esempio, consulenza infettivologica, controllo precoce della fonte d'infezione, ecocardiografia e così via); i tempi esatti del follow-up devono ancora essere stabiliti.</i></p>			
Forza della raccomandazione:	FORTE	Livello di evidenza:	BASSO

Razionale– Gli enterococchi rappresentano una delle principali cause di BSI, in particolare nelle strutture sanitarie e interessano pazienti fragili come anziani e immunodepressi [206]. I tassi di mortalità sono sensibilmente elevati (almeno 20%), soprattutto in caso di endocardite, che rappresenta una complicanza frequente [207]. L'approccio alla BSI da *Enterococcus spp* è ulteriormente complicato dal fatto che tali batteri spesso presentano molteplici e complessi meccanismi di resistenza, in primo luogo alla vancomicina (VRE) che porta a scenari clinici di difficile gestione [208]. Nonostante l'ovvia differenza tra i due diversi tipi di batteri, la gestione delle BSI da *Enterococcus spp* si sovrappone per alcuni versi a quella delle BSI da *S. aureus*: un insieme di azioni, tra cui la valutazione infettivologica, le FUBC, l'ecocardiografia, la terapia antibiotica mirata precoce sono associate ad una minore mortalità a breve e lungo termine [209-210]. In particolare, l'esecuzione delle FUBC è stata associata ad una migliore sopravvivenza (all'analisi univariata) in una vasta coorte di pazienti con BSI enterococciche, ma solo 3 episodi su 368 erano attribuibili a VRE [210]. In una coorte retrospettiva che ha studiato solo BSI da VRE (71 casi), i pazienti con FUBC positive hanno mostrato un aumento di 4 volte del rischio di mortalità, dimostrando l'utile ruolo prognostico delle colture ripetute in questo contesto [211]. In una grossa coorte multicentrica statunitense dedicata a BSI enterococciche, sia da VRE che dalle controparti vancomicina-sensibili, la positività di FUBC eseguite almeno 4 giorni dopol'emocoltura indice equivaleva a fallimento microbiologico: quest'ultimo all'analisi multivariabile si configurava come predittore di mortalità ospedaliera nell'intera coorte (HR aggiustato 2,4, IC 95% 1,34-4,31) e in modo ancora più marcato nel sottogruppo costituito da *E. faecium*, di cui il 58,1%

VRE: HR aggiustato 5,03, IC 95% 3,25-7,77 [212]. Come nel caso di MRSA, anche per VRE i tempi precisi per effettuare le FUBC devono ancora essere stabiliti.

Raccomandazione 10.2:			
<i>Nei pazienti affetti da batteriemia da Enterococcus resistente a vancomicina (vancomycin-resistant Enterococcus, VRE), si suggerisce l'esecuzione di emocolture di follow-up (FUBC) per rilevare la persistenza della batteriemia nell'ambito di un insieme di interventi (ad esempio, consulenza infettivologica, controllo precoce della fonte, ecocardiografia e così via); i tempi esatti del follow-up devono ancora essere stabiliti.</i>			
Forza della raccomandazione:	CONDIZIONALE	Livello di evidenza:	MOLTO BASSO

Razionale - Se da un lato le FUBC sono diventate una componente rilevante della gestione dei BSI da Gram-positivi (quali *S. aureus* ed *Enterococcus*, che hanno una spiccata propensione a causare infezioni endovascolari e metastatiche), il loro ruolo nel caso di BSI da Gram-negativi resta dibattuto. Solitamente non sono indicate in caso di batteriemia non complicata, ossia qualora non vi sia una fonte infettiva persistente o difficile da eradicare [213]. La gestione ottimale delle BSI da Gram-negativi nei pazienti ospedalizzati è in rapida evoluzione grazie all'identificazione di alcuni dei fattori driver di batteriemia persistente: coinvolgimento di un MDRO come agente eziologico; infezioni gravi (ad esempio, shock settico); immunosoppressione [214]. Nel caso di BSI da Gram-negativi MDR, la revisione della letteratura ha mostrato risultati caratterizzati da grave incoerenza, indirectness e imprecisione, come evidenziato da tre revisioni sistematiche con meta-analisi pubblicate a cavallo tra fine 2022 e inizio 2023 [215-217]. Mediante una ricerca bibliografica estesa fino a marzo/giugno 2022, le tre sintesi delle evidenze disponibili hanno individuato solo studi osservazionali, caratterizzati da una grande eterogeneità nelle popolazioni oggetto di studio, nelle tempistiche di esecuzione delle FUBC (in alcuni casi effettuate precocemente quando ancora l'esito delle emocolture indice non è pronto, nell'ambito di una strategia routinaria di screening, in altri casi praticate più tardivamente, per valutare la risposta microbiologica magari in soggetti con decorso clinico non

favorevole), nella percentuale di pazienti sottoposti a FUBC e nella resa diagnostica delle stesse emocolture di controllo [215-217]. Ad ogni modo, c'è un'oggettiva concordanza sul fatto che l'esecuzione delle FUBC riduca in maniera statisticamente significativa la mortalità, anche analizzando solo misure di effetto aggiustate: HR aggiustato 0,24, IC 95% 0,42-0,69 [216]. D'altro canto, la positività delle FUBC si associa a un'aumentata mortalità rispetto ai casi in cui le emocolture di controllo danno esito negativo: OR 2,27, IC 95% 1,54-3,34 [215]. Nella meta-analisi più recente si è anche prodotto uno score di rischio per positività delle FUBC, individuando 5 fattori predittivi indipendenti per batteriemia persistente, appartenenti a 4 categorie predefinite (ospite, infezione, trattamento, risposta): malattia renale cronica terminale, presenza di catetere venoso centrale, infezione da patogeni produttori di beta-lattamasi a spettro esteso, resistenza a terapia antibiotica empirica e risposta clinica sfavorevole a 48 ore [217]. Ancora, da quest'ultimo lavoro di ricerca secondaria si è evinto che l'esecuzione delle FUBC si associa a una più lunga durata di terapia antibiotica e di ospedalizzazione da un lato, ma dall'altro a una più elevata proporzione di bonifica efficace del focolaio infettivo. Il meccanismo per cui l'effettuazione delle FUBC possa ridurre la mortalità nelle BSI da Gram-negativi non è del tutto chiaro, ma, alla luce del rilievo complementare di aumentata mortalità in caso di batteriemia persistente, è logico congetturare che le FUBC consentono di identificare casi di infezione complicata o comunque suscettibili di interventi migliorativi, quali source control o modifica di una terapia non appropriata [215-217]. Il limite degli studi primari che informano tali meta-analisi è la loro natura osservazionale, con inevitabile rischio di confondimento residuo anche dopo opportune analisi multivariabile: inoltre, tali studi non consentono di identificare specifici sottogruppi di popolazione nei quali la pratica delle FUBC può non essere necessaria, e al contempo hanno pochi dati estrapolabili per i casi di infezione da MDRO [215-217]. Solo uno studio ha affrontato specificamente il tema riguardante i CR-GNB, non incluso peraltro nelle meta-analisi prima descritte [211]. Da questo studio la negativizzazione delle FUBC, ossia la negativizzazione di almeno una coltura di sangue prelevata a partire da 24 ore dopo la coltura iniziale, è emerso come un predittore indipendente di sopravvivenza a 28 giorni (odds ratio aggiustato [OR] per mortalità 0.25, IC 95% 0.09-0.62) [211]. Questi risultati aprono la strada a studi randomizzati controllati volti a valutare direttamente l'outcome nei pazienti che effettuano FUBC routinarie e in pazienti non monitorati [218]. Un altro tipo di studio che potrebbe aggiungere evidenze solide al ruolo delle FUBC in questo contesto dovrebbe elaborare un sistema di punteggio per identificarne la necessità di

FUBC in pazienti con BSI da Gram-negativi [219]. In attesa di ulteriori dati, l'esecuzione di FUBC in pazienti con BSI da MDRO Gram-negativi rappresenta una strategia ragionevole, specialmente in caso di infezioni gravi e/o ad alto inoculo, nel caso di focolai non eradicabili o pazienti immunodepressi.

Il GRADE per le raccomandazioni 10.1-10.3 sono riportate in **Tabella 13**.

Raccomandazione 10.3:			
<i>Nei pazienti affetti da batteriemia da microrganismi multiresistenti (MDRO) Gram-negativi, si suggerisce l'esecuzione di emocolture di follow-up (FUBC) a scopo prognostico, specialmente in caso di infezioni gravi e/o ad alto inoculo, focolai non eradicabili, pazienti immunodepressi.</i>			
Forza della raccomandazione:	CONDIZIONALE	Livello di evidenza:	MOLTO BASSO

Tabella 13. Tabella GRADE per le raccomandazioni 10.1-10.3.

Raccomandazione	Numero di studi [ref]	Disegno di studio	Rischio di bias*	Incoerenza	Indirectness	Imprecisione	Altre considerazioni	Livello di evidenza
10.1	11 [193-203]	Studi osservazionali	Grave rischio di bias dovuto a confondimento	Nessuna grave incoerenza	Nessuna grave indirectness	Grave imprecisione dovuta a piccole dimensioni del campione in molti studi	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Basso (direzione coerente dell'effetto nell'analisi corretta)
10.2	3 [210-212]	Studi osservazionali	Grave rischio di bias dovuto a confondimento	Nessuna grave incoerenza	Grave indirezione dovuta a alla popolazione mista in uno studio (VRE e non VRE)	Grave imprecisione dovuta al numero limitato di studi	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Molto basso
10.3	4 [212, 215-217]	Studi osservazionali	Grave rischio di bias dovuto a confondimento	Grave incoerenza dovuta ai diversi risultati valutati	Grave indirezione dovuta a a popolazione mista (MDRO e non MDRO)	Grave imprecisione dovuta alla dimensione limitata del campione quando si considera solo il sottinsieme della popolazione e MDRO	Nessun rischio serio di bias di pubblicazione	Molto basso

* Per gli studi osservazionali, il rischio di bias è stato valutato attraverso la Scala Newcastle-Ottawa (NOS) [17]. Alto rischio di bias convertito in "rischio molto grave di bias", basso rischio di bias convertito in "nessun serio rischio di bias", mentre moderato / poco chiaro rischio di bias convertito in "serio rischio di bias" o "nessun serio rischio di bias" secondo il giudizio dei valutatori.

EXPERT OPINION

Il presente documento si propone di fornire raccomandazioni aggiornate sulla diagnosi e la terapia antibiotica mirata delle infezioni dovute a batteri resistenti di non trascurabile rilevanza nella pratica clinica quotidiana (CRE, DTR-PA, CRAB, MRSA). Più in dettaglio, le raccomandazioni tengono conto di tre innovazioni cruciali e recenti: (i) la disponibilità di nuovi beta-lattamici attivi contro i batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi; ii) l'attività differenziata dei nuovi antibiotici disponibili per tipo di determinanti di resistenza; iii) la disponibilità di nuovi test diagnostici rapidi per l'identificazione rapida di batteri e/o determinanti di resistenza. L'introduzione di tali innovazioni nella pratica clinica sta progressivamente cambiando il nostro approccio al trattamento delle infezioni da batteri multi-resistenti e nuove considerazioni (ad esempio, possibilità di diagnosi eziologica rapida, possibilità di scegliere il miglior trattamento disponibile sulla base di determinanti di resistenza) devono essere ora incluse nel ragionamento del clinico a letto del paziente.

In questo scenario completamente nuovo, fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per utilizzare antibiotici tradizionali e nuovi per il trattamento delle infezioni dovute a batteri multi-resistenti rimane certamente cruciale. Come regola generale, l'utilizzo dei nuovi antibiotici dovrebbe probabilmente essere guidato da due importanti considerazioni: (i) necessità di preservare l'attività di questi nuovi agenti a lungo termine utilizzandoli saggiamente secondo i principi di antimicrobial stewardship; (ii) necessità di utilizzarli senza esitazione nelle situazioni in cui essi rappresentano le più efficaci tra le opzioni disponibili, o le più sicure tra le opzioni altrettanto efficaci. Queste due considerazioni non si escludono a vicenda. Infatti dovrebbe essere raggiunto il giusto equilibrio tra un uso eccessivamente parsimonioso dei nuovi antibiotici (che comporta il rischio di utilizzare opzioni alternative meno efficaci e/o più tossiche) ed un uso indiscriminato dei nuovi agenti (che comporterebbe il rischio di selezione di isolati resistenti). In questo contesto, un corretto utilizzo dei test diagnostici rapidi può essere fondamentale per consentire un trattamento precoce mirato, mentre un uso adeguato del TDM può ridurre il rischio sia di selezione di resistenza che di tossicità fornendo indicazioni preziose per ottimizzare il dosaggio degli antibiotici.

Tenendo presente tutte le considerazioni di cui sopra, il presente documento fornisce un aggiornamento rigoroso e sistematico sulle evidenze disponibili al fine di guidare i clinici nel trattamento delle infezioni da batteri multi-resistenti attraverso un approccio globale, che prenda in considerazione anche le

tecniche diagnostiche di laboratorio, l'uso del TDM e il ruolo delle colture di follow-up. Questo documento deve essere considerato aggiornato fino al momento del suo rilascio. Saranno fornite ulteriori revisioni di queste linee guida qualora vi siano evidenze future preferibilmente da studi randomizzati di alta qualità. In generale, dalla letteratura al momento disponibile e dalle raccomandazioni fornite si evincono due principali considerazioni: (i) per le infezioni causate da batteri Gram-negativi multi-resistenti, la direzione del ragionamento clinico è quella di garantire una rapida identificazione degli agenti causali e, in particolare per i CPE, dei loro determinanti di resistenza, al fine di fornire un trattamento precoce ragionato; (ii) per il trattamento delle infezioni da MRSA, un aspetto peculiare è la disponibilità di diversi agenti attivi, che spesso consente, data una buona efficacia attesa, di scegliere la migliore opzione di trattamento per le caratteristiche di un dato paziente (ad esempio, evitare il ricovero in ospedale, agevolare una dimissione precoce, evitare una scarsa aderenza al trattamento) e in base al sito di infezione e alla specifica indicazione (ad esempio, ABSSSI, polmonite, BSI). Un'ulteriore, terza considerazione, collegata alle due precedenti, è che il livello di evidenza delle raccomandazioni rimane basso per il trattamento delle infezioni dovute a CRAB e, in generale, per le infezioni diverse da polmonite, ABSSSI, cIAI (per agenti anti-Gram-negativi) e BSI. A questo proposito, il recente aumento del numero di RCTs orientati agli agenti eziologici piuttosto che orientati all'indicazione potrebbe consentire di ridurre queste importanti limitazioni nel prossimo futuro.

Nel presente documento, non sono state fornite raccomandazioni sulla durata della terapia, ma in generale si suggerisce di utilizzare un approccio simile a quello applicabile alle infezioni causate da microrganismi con fenotipi non resistenti, anche perché la durata della terapia antibiotica può dipendere da altri fattori. Una rapida tempistica di somministrazione di antibiotici attivi *in vitro* può avere un ruolo nel ridurre la durata della terapia antibiotica. Pertanto, il gruppo di esperti del presente panel concorda sul fatto che l'inizio precoce di una terapia empirica ragionato sullo stato di colonizzazione rettale, sui fattori di rischio e sulla gravità della sindrome clinica, unitamente ad una rapida de-escalation non appena disponibili i test di sensibilità *in vitro*, è una strategia raccomandata e può aumentare la risposta clinica riducendo al contempo la necessità di una terapia antibiotica prolungata. Inoltre, fattori dell'ospite legati allo stato immunitario, alla capacità di ottenere il controllo della sorgente infettiva e alla risposta alla terapia dovrebbero essere considerati nel determinare la durata del trattamento per le infezioni da batteri multiresistenti. Infine, quando possibile, deve essere presa in considerazione una de-escalation a terapia orale, se sono soddisfatti i seguenti

criteri: (i) dimostrata sensibilità ad un antibiotico orale appropriato; ii) paziente emodinamicamente stabile; iii) efficace source control; iv) capacità del paziente ad assumere farmaci per via orale; (v) assenti condizioni che possano inficiare l'assorbimento intestinale.

Questo documento presenta anche alcune limitazioni. In primo luogo, sono state formulate alcune raccomandazioni discordanti (definite come raccomandazioni forti basate su evidenze di bassa qualità). Questo approccio è dibattuto in letteratura ed alcuni recenti articoli suggeriscono di evitarlo [220-221]. Tuttavia, le raccomandazioni discordanti non sempre sono da evitare. L'OMS ha fornito indicazioni per identificare alcune situazioni in cui possono essere indicate raccomandazioni forti nonostante livelli di evidenza bassi o molto bassi [222]. Secondo le linee guida OMS, infatti, le raccomandazioni discordanti sono state utilizzate nelle seguenti situazioni: (i) quando sono state formulate indicazioni in merito a condizioni cliniche potenzialmente letali (ad esempio raccomandazioni 1.3, 8.9 e 10.1); e (ii) situazioni in cui un'opzione terapeutica poteva essere potenzialmente più rischiosa dell'altra (ad esempio le raccomandazioni 7.3 e 9.1). In secondo luogo, nelle presenti linee guida sono state fornite molte raccomandazioni come good clinical practice, basate sul fatto che le evidenze disponibili non sono state ritenute sufficienti per sviluppare una raccomandazione con il metodo GRADE. Abbiamo deciso di fornire raccomandazioni come buona pratica clinica (good practice statement) anziché utilizzare la dicitura "Nessuna raccomandazione può essere rilasciata" poiché questo documento ha una natura pragmatica. Inoltre, in questi casi il gruppo di esperti concorda sul fatto che, nonostante la scarsa letteratura disponibile, alcune indicazioni possono aiutare significativamente i clinici a gestire pazienti con infezioni difficili da trattare. Ad ogni modo, il panel ha effettuato tutte le dovute valutazioni prima di proporre una raccomandazione come buona pratica clinica [223-224]. In terzo luogo, poiché gli studi che valutano l'utilità clinica dei RDT sono eterogenei, non abbiamo discriminato il tipo di raccomandazione in base a diversi tipi di RDT (RDT in grado di identificare patogeni vs RDT molecolari in grado di identificare geni di resistenza). In generale, suggeriamo che ogni struttura sanitaria dovrebbe implementare l'uso di RDT molecolari. Ulteriori documenti dovrebbero esaminare le differenze nell'efficacia dei diversi tipi di RDT nel migliorare l'outcome dei pazienti. Inoltre, il valore dei RDT nelle infezioni diverse dalle BSI (come le polmoniti) è meno studiato. In questi casi, la differenziazione tra germi patogeni e germi colonizzanti è estremamente difficile e l'uso improprio dei RDT esenti da un'adeguata interpretazione clinica potrebbe portare ad un uso eccessivo di antibiotici. Pertanto,

raccomandiamo una giusta interpretazione clinica dei risultati dei RDT in base allo stato clinico del paziente. Il rilevamento di specifici geni di resistenza non copre tutti i meccanismi di resistenza (ad esempio i geni che codificano per le pompe di efflusso non sono generalmente rilevati dai RDT). La coesistenza in uno stesso isolato di diversi meccanismi di resistenza (meccanismi enzimatici come β -lattamasi e meccanismi non enzimatici quali perdita delle porine di membrana) potrebbe avere un ruolo importante nella scelta della terapia antibiotica e dovrebbe essere ulteriormente esplorata. Infine, questo documento non ha affrontato la durata della terapia antibiotica e dei dosaggi degli antibiotici, due argomenti che tuttavia meriterebbero una valutazione specifica e dedicata in futuri documenti.

CONCLUSIONI

Sebbene ancora sia necessario un lavoro importante al fine di definire un approccio globale al trattamento delle infezioni dovute a batteri multiresistenti, il presente documento fornisce raccomandazioni aggiornate e basate sull'evidenza al fine di guidare il clinico ad un appropriato trattamento delle infezioni da germi multiresistenti in linea con i principi della medicina di precisione.

APPLICABILITÀ

Le raccomandazioni contenute in questo documento si applicano al contesto clinico delle infezioni ospedaliere da germi multiresistenti. Tale LG è pertanto rivolta a tutti i medici specialisti che operano all'interno di strutture ospedaliere e che si trovino a gestire pazienti che accedono in ospedale per un'infezione da batteri multiresistenti o che sviluppino un'infezione da batteri multiresistenti durante il decorso ospedaliero. I settings ospedalieri di applicazione delle presenti LG sono vari ed includono i reparti medici, chirurgici in senso lato (ovvero chirurgia colo-rettale, ginecologica, urologica, oncologica, cardiocirurgia ed altre) e i reparti di terapie intensive. Inoltre anche i settings clinici possono essere vari, poiché tali LG sono destinate all'applicazione nell'ambito delle infezioni nel paziente in area critica, oncoematologico, trapiantato d'organo solido e di cellule ematopoietiche, paziente con altri tipi di immunosoppressione, paziente internistico, geriatrico, chirurgico. Pur essendo tale linea guida rivolta anche a medici non infettivologi, si sottolineano i vantaggi della consulenza infettivologica nella gestione di queste infezioni difficili da trattare. La presenza infatti del consulente infettivo logo che si relaziona con i vari reparti di terapia intensiva, medici e chirurgici è cruciale al fine di direzionare in maniera corretta l'uso appropriato delle vecchie e nuove molecole disponibili per le infezioni da germi MDR, nonché per favorire una corretta de-escalation e limitare la durata della terapia antibiotica laddove vi siano elementi clinici di risposta favorevole. Diversi studi hanno dimostrato che la presenza dell'infettivologo ha un impatto positivo sull'outcome del paziente. Tali linee guida sottolineano il ruolo centrale del consulente infettivologo nel favorire la corretta gestione della terapia antibiotica.

L'obiettivo di tali raccomandazioni è facilitare la gestione delle infezioni da germi multiresistenti nella pratica clinica. Tale ambito è al momento molto complesso e di crescente interesse socio-sanitario in considerazione di diversi fattori, inclusi l'aumento delle popolazioni a rischio (pazienti anziani ed immunodepressi), la diffusione dei batteri multiresistenti in ambito ospedaliero, l'outcome sfavorevole che i pazienti affetti da infezioni da batteri multiresistenti possono avere sia in termini di sopravvivenza che di durata della degenza e qualità di vita. Inoltre, nell'ultimo decennio, anche in seguito alla pubblicazione da

parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di una lista di priorità di batteri critici, è stato implementato lo sviluppo di nuove molecole antibiotiche che necessitano quindi di un corretto incardinamento all'interno degli schemi di trattamento delle infezioni. Le evidenze provenienti dalla letteratura sono concordi nel valorizzare tali nuovi antibiotici come molecole che possono avere un impatto significativo in termini di successo clinico e sopravvivenza dei pazienti affetti dalle infezioni da germi MDR. La divulgazione delle presenti LG si traduce in una più omogenea gestione della terapia mirata delle infezioni da batteri multiresistenti garantendo un accesso equo ai nuovi antibiotici ai pazienti su tutto il territorio nazionale e promulgando linee di trattamento mirato basate sulle più recenti evidenze scientifiche. La necessità di una LG nazionale si basa anche sulla necessità dei clinici di condividere e seguire linee di trattamento di tali infezioni, condivise con esperti nazionali e internazionali e di fornire raccomandazioni di trattamento adattate all'epidemiologia nazionale italiana. Sono infatti a disposizione della comunità scientifica internazionale linee guida Europee e di altre Società Scientifiche di Paesi Europei circa il trattamento delle infezioni da germi MDR con le quali la presente LG è armonica e concorde.

Nello sviluppo della presente LG si sono messi in evidenza i vari ostacoli, quali l'identificazione di soggetti a rischio, la necessità di implementare test rapidi di microbiologia che supportino il clinico nella gestione di pazienti tanto complessi e i possibili eventi avversi correlati a diversi regimi di terapia antibiotica. Viene sottolineata l'importanza dell'integrazione tra sistemi di microbiologia e clinici attraverso l'utilizzo di test molecolari e microbiologici rapidi, screening della popolazione a rischio con effettuazione del tampone rettale di sorveglianza e la stretta collaborazione tra microbiologia clinica e infettivologia, come peraltro sottolineato dal patrocinio della presente LG da riconosciute Società Scientifiche Italiane sia di Microbiologia che di Malattie Infettive. Viene sottolineata l'importanza del timing di inizio di una terapia antibiotica attiva e il ruolo del ritardo nell'inizio di una terapia antibiotica efficace.

Complessivamente, le raccomandazioni mirano a promuovere una diagnosi accurata e soprattutto tempestiva delle infezioni da batteri MDR, consentendo l'identificazione precoce dei pazienti ad altissimo rischio di infezione causata da patogeni resistenti nei quali l'attesa ed il ritardo nell'inizio di una terapia antibiotica ottimale ed adeguata può tradursi in un esito clinico infausto. L'obiettivo ultimo che gli autori si pongono è migliorare la sopravvivenza dei pazienti con infezioni da batteri multiresistenti e favorire l'adeguatezza terapeutica sulla base delle evidenze scientifiche.

Altresì esistono dei fattori facilitanti che hanno portato alla stesura della presente LG. Essa rappresenta infatti lo sforzo congiunto di 5 Società Scientifiche (SIM, AMCLI, SITA, GISA e SIMIT) ed è esempio di collaborazione, condivisione e networking di esperti nazionali che, attraverso un lavoro approfondito e metodologicamente riconosciuto, hanno adottato la metodologia GRADE per la revisione ed analisi di tutta la letteratura pubblicata negli ultimi 12 anni. Il coinvolgimento di giovani ricercatori dediti alla revisione sistematica e alla compilazione delle tabelle GRADE con la valutazione dei livelli di qualità delle evidenze ha garantito l'applicazione metodologica del processo e l'aggiornamento di tale LG alle evidenze pubblicate fino a 6 mesi fa.

GESTIONE DEI CONFLITTI DI INTERESSE

La gestione dei conflitti di interesse (COI) inerente a queste linee guida segue le direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità descritte nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica scaricabile dal sito <https://snlg.iss.it>. La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della LG è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitti di interesse per ciascun PICO. Ogni singolo interesse è stato valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione ha tenuto conto delle seguenti informazioni: tipologia dell'interesse; rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG; periodo e durata; posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Tutti i membri del panel hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove), dichiarando tutti i loro COI rilevanti allo scopo delle LG (finanziari e non finanziari, personali o istituzionali). Gli autori sono stati invitati ad aggiornare i form in caso di nuovi sopraggiunti COI. Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di conflitto. Per tutti i conflitti di interesse giudicati minimi o irrilevanti (*livello 1* in accordo al manuale metodologico di riferimento del sistema SNLG) e per quelli giudicati potenzialmente rilevanti (*livello 2* in accordo al manuale metodologico di riferimento del sistema SNLG) viene effettuata disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della LG (Vedi

sezione “Dichiarazione di Interesse”). Ogni COI dichiarato non è in relazione alla sviluppo, implementazione ed obiettivo delle presenti LG. La gestione del COI è stata applicata durante tutto il processo di sviluppo della LG.

DICHIARAZIONI

Funding: Questo lavoro è stato supportato dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), dalla Società Italiana di Terapia Anti-Infettiva (SITA), dal Gruppo Italiano per la Stewardship Antimicrobica (GISA), dall’Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), dalla Società Italiana di Microbiologia (SIM).

Si dichiara che le raccomandazioni riportate nella presente LG sono in linea con le "Raccomandazioni sulla terapia mirata delle infezioni resistenti" elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare CTS AIFA-OPERA e pubblicate sul portale istituzionale AIFA al seguente indirizzo web: <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-le-raccomandazioni-sulla-terapia-mirata-delle-infezioni-resistenti>.

DICHIARAZIONE DI INTERESSE

Giusy Tiseo dichiara di aver ricevuto honoraria per partecipazione a Educational Meetings da Shionogi. Daniele Roberto Giacobbe riporta honoraria quale relatore o partecipante a board da Pfizer e Tillotts Pharma e grants da Gilead, Pfizer e Shionogi. Marco Falcone ha ricevuto borse di studio, grants e/o honoraria quale relatore da MSD, Angelini, Shionogi, Pfizer, Menarini, Gilead, e Nordic Pharma. Maddalena Giannella dichiara di aver ricevuto honoraria per conferenze, presentazioni o speaker bureau da MSD, Shionogi, Pfizer, Gilead e per la partecipazione a un comitato di data safety monitoring board o advisory board da MSD e Pfizer. Francesco Pea segnala compensi personali da Angelini, Basilea Pharmaceutica, Gilead, Hikma, MSD, Pfizer, SanofiAventis, Shionogi, Thermo Fisher e Accelerate Diagnostics, ed ha partecipato a speaker's bureau per Accelerate Diagnostics, Angelini, Basilea Pharmaceutica, Gilead, Hikma, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, Shionogi, Thermo Fisher, e come consulente per Angelini, Basilea Pharmaceutica, Gilead, MSD, Pfizer, Shionogi. Gian Maria Rossolini ha partecipato a comitati consultivi e speaker's bureau per e ha ricevuto contratti di ricerca, contributi e borse di viaggio da Accelerate, Angelini, Arrow, BeckmanBiomedical Service, Coulter, Becton-Dickinson, bioMérieux, Cepheid, Hain Life Sciences,

Menarini, Meridian, MSD, Nordic Pharma, Pfizer, Qiagen, Q-linea, Qpex, Quidel, Qvella, Roche, Seegene, Set-Lance, Shionogi, Symcel, ThermoFisher, VenatorX, Zambon. Mario Venditti riporta honoraria per conferenze, presentazioni o relazioni da Pfizer, Correvio, Shionogi, Angelini e Menarini. Matteo Bassetti ha ricevuto assegni di ricerca e/o compensi per advisor/consulente e/o speaker da Bayer, Biomerieux, Cidara, Cipla, Gilead, Menarini, MSD, Pfizer e Shionogi. Francesco Menichetti ha partecipato ad advisory board e/o ha ricevuto honoraria da Angelini, Correvio, Merck Sharp &Dohme (MSD), Nordic Pharma, Pfizer, Astellas, Gilead, Bristol-Myers Squibb (BMS), Janssen, ViiV, bioMérieux, Biotest , Becton Dickinson, Pfizer e Shionogi. Marco Tinelli ha ricevuto compensi per consulenze da Fresenius-Kabi ed Effetti, honorariaper relatori o eventi formativi della Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche-Brescia e Progetto Meeting – Bologna, supporto per la partecipazione a riunioni e/o trasferte da parte di SIMIT. Claudio Maria Mastroianni dichiara di aver partecipato in qualità di relatore a board/corsi per Menarini, MSD, Angelini, Pfizer. Tutti gli altri autori non segnalano potenziali conflitti. Tutti i sopra-riportati conflitti di interesse non hanno relazione alcuna con la finalità della presente LG e non hanno influenzato l'obiettività ed il processo di valutazione delle evidenze che supportano tale LG.

Bibliografia

1. WHO. Antimicrobial resistance 2020. 13 October 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Last access: 03rd Feb 2022
2. WHO. Call to Action on Antimicrobial Resistance 2021. 30 July 2021. Available at: <https://www.who.int/news/item/30-07-2021-call-to-action-on-antimicrobial-resistance-2021#:~:text=The%20Call%20to%20Action%20on,whilst%20accommodating%20diverse%20nationa%20circumstances>. Last access: 03rd Feb 2022
3. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:56-6.
4. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2021.pdf>. Last access: 19th Aug 2023.
5. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – second update. 29 September 2019. Last access 04th November 2021.
6. Talbot GH, Jezek A, Murray BE, Jones RN, Ebright RH, Nau GJ et al. The Infectious Diseases Society of America's 10 x '20 Initiative (10 New Systemic Antibacterial Agents US Food and Drug Administration Approved by 2020): Is 20 x '20 a Possibility? *Clin Infect Dis* 2019;69:1-11.
7. Yahav D, Tau N, Shepshelovich D. Assessment of data supporting the efficacy of new antibiotics for treating infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1968-74.

8. Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:881-5.
9. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care.* 2020;24:29.
10. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, Danner RL, Chen HC, Fram D, et al. prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open.* 2020 Apr; 3(4): e202899.
11. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of practices to increase timeliness of providing targeted therapy for inpatients with bloodstream infections: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:59-103.
12. Wenzler E, Goff DA, Mangino JE, Reed EE, Wehr A, Bauer KA. Impact of rapid identification of *Acinetobacter baumannii* via matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry combined with antimicrobial stewardship in patients with pneumonia and/or bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84:63-8.
13. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A et al. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available at: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>. Last Accessed 11 July 2021.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926.
15. National Institute of Health. Quality assessment tools. Quality assessment of systematic reviews and meta-analyses. Last Access: 11 July 2021.

16. Cochrane Effective Practice and Organization of Care. Suggested risk of bias criteria for EPOC reviews. EPOC resources for review authors. Suggested risk of bias criteria for EPOC reviews. 2021. Last Access 11 July 2021.
17. The Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2021. Last Access 11 July 2021.
18. Banerjee R, Komarow L, Virk A, Rajapakse N, Schuetz AN, Dylla B, et al. randomized trial evaluating clinical impact of RAPidIDentification and susceptibility testing for gram-negative bacteremia: RAPIDS-GN. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e39-e46.
19. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181-1247
20. Satlin MJ, Chen L, Gomez-Simmonds A, Marino J, Weston G, Bhowmick T, et al. Impact of a rapid molecular test for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase and ceftazidime-avibactam use on outcomes after bacteremia caused by carbapenem-resistant Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2022:ciac354. Epub ahead of print.
21. Rodrigues C, Focaccia Siciliano R, CaiaffaFilho H, Charbel CE, de Carvalho Sarahyba da Silva L, Baiardo Redaelli M, et al. The effect of a rapid molecular blood test on the use of antibiotics for nosocomial sepsis: a randomized clinical trial. *J Intensive Care*. 2019;7:37.
22. Vincent JL, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O'Dwyer M, Zacharowski K, et al; Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team. Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter study of molecular detection in bloodstream infections, pneumonia, and sterile site infections. *Crit Care Med*. 2015;43:2283-91.
23. Nasef R, El Lababidi R, Alatom A, Krishnaprasad S, Bonilla F. The impact of integrating rapid PCR-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program in the United Arab of Emirates. *Int J Infect Dis*. 2020;91:124-8.

24. Verroken A, Despas N, Rodriguez-Villalobos H, Laterre PF. The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: a pre-post intervention study. *PLoS One*. 2019;14:e0223122.
25. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect*. 2014;69:216-25.
26. Walker T, Dumadag S, Jiyoun Lee C, Lee SH, Bender JM, Cupo Abbott J, et al. Clinical impact of laboratory implementation of Verigene BC-GN microarray-based assay for detection of Gram-negative bacteria in positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2016;54:1789-96.
27. Delport JA, Strikwerda A, Armstrong A, Schaus D, John M. MALDI-ToF short incubation identification from blood cultures is associated with reduced length of hospitalization and a decrease in bacteremia associated mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1181-6.
28. Lo CK, Mertz D, Yamamura D, Loeb M. Assessing impact of MALDI mass spectroscopy on reducing directed antibiotic coverage time for Gram-negative organisms. *PLoS One*. 2020;15:e0228935
29. MacGowan A, Grier S, Stoddart M, Reynolds R, Rogers C, Pike K, et al. Impact of rapid microbial identification on clinical outcomes in bloodstream infection: the RAPIDO randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1347-54.
30. Hogan CA, Ebunji B, Watz N, Kappahn K, Rigdon J, Mui E, Meng L, et al. Impact of rapid antimicrobial susceptibility testing in Gram-negative rod bacteremia: a quasi-experimental study. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00360-20.
31. Suzuki H, Hitomi S, Yaguchi, Tamai K, Ueda A, Kamata K, et al. Prospective intervention study with a microarray-based, multiplexed, automated molecular diagnosis instrument (Verigene system) for the rapid diagnosis of bloodstream infections, and its impact on the clinical outcomes. *J Infect Chemother*. 2015;21:849-56.

32. Beuving J, Wolffs PFG, Hansen WLJ, Stobberingh EE, Bruggeman CA, Kessels A, et al. Impact of same-day antibiotic susceptibility testing on time to appropriate antibiotic treatment of patients with bacteraemia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:831-8.
33. Ehren K, Meißner A, Jazmati N, Wille J, Jung N, Vehreschild JJ, et al. Clinical impact of rapid species identification from positive blood cultures with same-day phenotypic antimicrobial susceptibility testing on the management and outcome of bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1285-93.
34. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:15-23.
35. Osthoff M, Gurtler N, Bassetti S, Balestra G, Marsch S, Pargger H, et al. Impact of MALDI-TOF-MS-based identification directly from positive blood cultures on patient management: a controlled clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:78-85.
36. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. 2015;61:1071-80.
37. Zadka H, Raykhshtat E, Uraleev B, Bishouty N, Weiss-Meilik A, Adler A. The implementation of rapid microbial identification via MALDI-ToF reduces mortality in gram-negative but not gram-positive bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019;38:2053-9.
38. Rodriguez-Maresca M, Sorlozano A, Grau M, Rodriguez-Castaño R, Ruiz-Valverde A, Gutierrez-Fernandez J. Implementation of a computerized decision support system to improve the appropriateness of antibiotic therapy using local microbiologic data. *Biomed Res Int*. 2014;2014:395434.
39. Knudsen JD, Andersen SE; Bispebjerg Intervention Group. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-Producing, Gram-Negative Bacteria at a University Hospital. *PLoS One*. 2014;9:e86457

40. Tuon FF, Gasparetto J, Wollmann LC, Moraes TP. Mobile health application to assist doctors in antibiotic prescription - an approach for antibiotic stewardship. *Braz J Infect Dis.* 2017;21:660-4.
41. Pezzani MD, Mazzaferri F, Compri M, Galia L, Mutters NT, Kahlmeter G; COACH working group. Linking antimicrobial resistance surveillance to antibiotic policy in healthcare settings: the COMBACTE-Magnet EPI-Net COACH project. *J. Antimicrob Chemother.* 2020;75(Suppl 2):ii2-ii19.
42. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Stockholm: ECDC; 2020 (19 October 2020). Available at: .
43. Livermore DM, Nicolau DP, Hopkins KL, Meunier D. Carbapenem-resistant Enterobacterales, Carbapenem resistant organisms, carbapenemase-producing enterobacterales, and carbapenemase-producing organisms: terminology past its "sell-by date" in an era of new antibiotics and regional carbapenemase epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1776-82
44. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:321-31.
45. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence.* 2017;8:460-9.
46. Wang Q, Wang X, Wang J, Ouyang P, Jin C, Wang R, et al. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012-2016). *Clin Infect Dis.* 2018;67(suppl_2):S196-205.
47. Rapid risk assessment: Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019. Available at: . Last access: 18th July 2021.
48. Kazmierczak KM, Karlowsky JA, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. Epidemiology of carbapenem resistance determinants identified in meropenem-nonsusceptible Enterobacterales collected as part of a global surveillance program, 2012 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65:e0200020.
49. Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61:e02243-16.

50. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2713-22.
51. Giannella M, Treccarichi EM, Giacobbe DR, De Rosa FG, Bassetti M, Bartoloni A, et al; Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva (ISGRI-SITA). Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:244-8
52. Li YY, Wang J, Wang R, Cai Y. Double-carbapenem therapy in the treatment of multidrug resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20:408.
53. Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105833.
54. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis.* 2017;59:118-23.
55. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00883-17.
56. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al; Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2018;66:163-71.
57. Tumbarello M, Treccarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2019;68:355-64.

58. Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogianni A, et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e02320-19.
59. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, Adamis G, Stefos A, Symbardi S, et al; Hellenic Ceftazidime/Avibactam Registry Study Group. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:775-83.
60. Chen Y, Huang HB, Peng JM, Weng L, Du B. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacterales* bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Microbiol Spectr.* 2022;10:e0260321
61. Hakeam HA, Alsahli H, Albabtain L, Alassaf S, Al Duhailib Z, Althawadi S. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Int J Infect Dis.* 2021;109:1-7
62. Zheng G, Cai J, Zhang L, Chen D, Wang L, Qiu Y, et al. Ceftazidime/avibactam-based versus polymyxin b-based therapeutic regimens for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther.* 2022;11:1917-1934.
63. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther.* 2018;7:439-55.
64. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson WE, Capraro GA, Polk C. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e02313-19.
65. Wenzler E, Scoble PJ. An appraisal of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem-vaborbactam. *Infect Dis Ther.* 2020;9:769-784

66. Di Bella S, Giacobbe DR, Maraolo AE, Viaggi V, Luzzati R, Bassetti M, et al. Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: a systematic review of observational clinical studies. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:268-281
67. Carattoli A, Arcari G, Bibbolino G, Sacco F, Tomolillo D, Di Lella FM, et al. Evolutionary trajectories toward ceftazidime-avibactam resistance in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e0057421
68. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Chen L, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance and restoration of carbapenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing k pneumoniae: a case report and review of Literature. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:ofx101
69. Tiseo G, Falcone M, Leonildi A, Giordano C, Barnini S, Arcari G, et al. Meropenem-vaborbactam as salvage therapy for ceftazidime-avibactam-, cefiderocol-resistant ST-512 *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-31, a D179Y Variant of KPC-3. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab141.
70. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferreret R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:226-40.
71. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, et al. RE-STORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-non susceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020;70:1799–808 .
72. Lima O, Sousa A, Longueira-Suárez R, Filgueira A, Taboada-Martínez C, Portela-Pino C, et al. Ceftazidime-avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41:1173-1182.

73. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Soto A, Rodríguez L, Pérez-Landeiro A, Martínez-Lamas L, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3170-5.
74. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis.* 2019;19:772.
75. Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, Giordano G, Di Pilato V, Bertolucci P, et al. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriales during a regional outbreak. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa011.
76. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriales. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1871-8.
77. Timsit JF, Paul M, Shields RK, Echols R, Baba T, Yamano Y, et al. Cefiderocol for the treatment of infections due to metallo-beta-lactamase-producing pathogens in the CREDIBLE-CR And APEKS-NP phase 3 randomized studies. *Clin Infect Dis.* 2022 11:ciac078.
78. Falcone M, Tiseo G. Cefiderocol for the treatment of metallo-beta-lactamases producing Gram negative bacilli: lights and shadows from the literature. *Clin Infect Dis.* 2022:ciac082.
79. King M, Heil E, Kuriakose S, Bias T, Huang V, El-Beyrouy C, et al. Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e00449-17.
80. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, et al. Ceftazidime-avibactam use for KPC-Kp infections: a retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2021 Feb 22:ciab176.
81. O'Donnell JN, Bidell MR, Lodise TP. Approach to the Treatment of Patients with Serious Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Pharmacotherapy.* 2020;40:952-69.

82. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al; National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH-ARORI). Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1803-14.
83. Tamma PD, Aitken SA, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e169-e183.
84. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev EspQuimioter*. 2018;31:78-100.
85. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32:e00031-19.
86. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL et al. Ceftolozane/Tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2020;71:304-10.
87. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:735-40.
88. Chen J, Liang Q, Chen X, Wu J, Wu Y, Teng G, Huang M. Ceftazidime/Avibactam versus polymyxin b in the challenge of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Infect Drug Resist*. 2022;15:655-667

89. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*. 2020;48:835-51.
90. López Montesinos I, Gómez-Zorrilla S, Palacios-Baena ZR, et al. Aminoglycoside or polymyxin monotherapy for treating complicated urinary tract infections caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a propensity score-adjusted and matched cohort study. *Infect Dis Ther*. 2022;11:335-350.
91. Soman R, Bakthavatchalam YD, Nadarajan A, Dwarakanathan HT, Venkatasubramanian R, Veeraraghavan B. Is it time to move away from polymyxins?: evidence and alternatives. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:461-75.
92. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:29-39.
93. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:535-47.
94. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:391-400.
95. Corbella L, Boán J, San-Juan R, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59:106517
96. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomycin versus intravenous colistin plus Fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:271-72.

97. Khawcharoenporn T, Chuncharunee A, Maluangnon C, Taweesakulvashra T, Tiamsak P. Active monotherapy and combination therapy for extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52:828-34.
98. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect*. 2013;141:1214-22.
99. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5598-601.
100. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzaris K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: an open-label prospective study. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22:67-77.
101. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:22-32.
102. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57:349-58.
103. Ungthammakhun C, Vasikasin V, Changpradub D. Clinical outcomes of colistin in combination with either 6-g sulbactam or carbapenems for the treatment of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia with high MIC to sulbactam, a prospective cohort study. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2899-904.

104. Shi H, Lee JS, Park SY, Ko Y, Eom JS. Colistin plus carbapenem versus colistin monotherapy in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3925-34.
105. Lyu C, Zhang Y, Liu X, Wu J, Zhang J. Clinical efficacy and safety of polymyxins based versus non-polymyxins based therapies in the infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20:296.
106. Falcone M, Tiseo G, Nicastro M, Leonildi A, Vecchione A, Casella C, et al. Cefiderocol as rescue therapy for *Acinetobacter baumannii* and other carbapenem-resistant Gram-Negative infections in ICU patients. *Clin Infect Dis.* 2021;72:2021-24.
107. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Della Sala L, Vecchione A, Barnini S, et al. Cefiderocol- compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66:e0214221
108. Pascale R, Pasquini Z, Bartoletti M, Caiazzo L, Fornaro G, Bussini L, et al. Cefiderocol treatment for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in the ICU during the COVID-19 pandemic: a multicentre cohort study. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3:dlab174.
109. Burnham JP, Olsen MA, Stwalley D, Kwon JH, Babcock HM, Kollef MH. Infectious diseases consultation reduces 30-day and 1-year all-cause mortality for multidrug-resistant organism infections. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5:ofy026.
110. Chien HT, Lin YC, Sheu CC, Hsieh KP, Chang JS. Is colistin-associated acute kidney injury clinically important in adults? A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105889.
111. Eljaaly K, Bidell MR, Gandhi RG, Alshehri S, Enani MA, Al-Jedai A, et al. Colistin nephrotoxicity: meta-analysis of randomized controlled trials. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8:ofab026.
112. Xie J, Roberts JA, Lipman J, Cai Y, Wang H, Zhao N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of polymyxin B against extensively drug-resistant Gram-negative bacteria in critically ill, general ward and cystic fibrosis patient populations. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105943.

113. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Della Sala L, Vecchione A, Barnini S, et al. Cefiderocol- compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022:e0214221.
114. Itani KM, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg*. 2010;199:804-16.
115. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009; 48:203-12.
116. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C; Linezolid CSSTI Study Group. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2260-6.
117. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1481-90.
118. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4658-66.
119. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, Curcio D, Ellis-Grosse E, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis*. 2005;9:251-61.
120. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T; CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65 Suppl 4:iv41-51.

121. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T; CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 4:iv53-65.
122. Dryden M, Zhang Y, Wilson D, Iaconis JP, Gonzalez J. A Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial of ceftaroline fosamil 600 mg every 8 h versus vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and soft tissue infection with systemic inflammatory response or underlying comorbidities. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:3575-84.
123. Corey GR, Good S, Jiang H, Moeck G, Wikler M, Green S, et al; SOLO II Investigators. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2015;60:254-62.
124. Corey GR, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al; SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med.* 2014;370:2180-90.
125. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, et al; DMID 07-0051 Team. A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med.* 2017;376:2545-55.
126. Lv X, Alder J, Li L, O'Riordan W, Rybak MJ, Ye H, et al. Efficacy and Safety of Tedizolid Phosphate versus Linezolid in a Randomized Phase 3 Trial in Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e02252-18.
127. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013;309:559-69.
128. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:696-705.
129. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:335-44.

130. Kauf TL, McKinnon P, Corey GR, Bedolla J, Riska PF, Sims M, et al. An open-label, pragmatic, randomized controlled clinical trial to evaluate the comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *BMC Infect Dis* 2015;15:503.
131. O'Riordan W, McManus A, Teras J, Poromanski I, Cruz-Saldariagga M, Quintas M, et al; PROCEED Study Group. A Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Followed by Oral Delafloxacin With Vancomycin Plus Aztreonam for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: A Phase 3, Multinational, Double-Blind, Randomized Study. *Clin Infect Dis*. 2018;67:657-66.
132. Pullman J, Gardovskis J, Farley B, Sun E, Quintas M, Lawrence L, et al; PROCEED Study Group. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a Phase 3, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:3471-80.
133. Overcash JS, Kim C, Keech R, Gumenchuk I, Ninov B, Gonzalez-Rojas Y et al. Ceftobiprole Compared With Vancomycin Plus Aztreonam in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Results of a Phase 3, Randomized, Double-blind Trial (TARGET). *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa974.
134. Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Heep M, Pypstra R, Solomkin JS. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:37-44.
135. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46:647-55.
136. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370:2169-79.

137. Schmitz GR, Bruner D, Pitotti R, Olderog C, Livengood T, Williams J. Randomized controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin abscesses in patients at risk for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Emerg Med*. 2010;56:283-7.
138. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Lovecchio F, Karras DJ, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess. *N Engl J Med*. 2016;374:823-32.
139. Miller LG, Daum RS, Creech CB, Young D, Downing MD, Eells SJ, et al; DMID 07-0051 Team. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015;372:1093-103.
140. Tanus T, Scangarella-Oman NE, Dalessandro M, Li G, Breton JJ, Tomayko JF. A randomized, double-blind, comparative study to assess the safety and efficacy of topical retapamulin ointment 1% versus oral linezolid in the treatment of secondarily infected traumatic lesions and impetigo due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Adv Skin Wound Care*. 2014;27:548-59.
141. Talan DA, Lovecchio F, Abrahamian FM, Karras DJ, Steele MT, Rothman RE, et al. A Randomized Trial of Clindamycin Versus Trimethoprim-sulfamethoxazole for Uncomplicated Wound Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1505-13.
142. Prince WT, Ivezic-Schoenfeld Z, Lell C, Tack KJ, Novak R, Obermayr F, et al. Phase II clinical study of BC-3781, a pleuromutilin antibiotic, in treatment of patients with acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2087-94.
143. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1407-15.
144. Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, O'Riordan W, Young D, Lentnek A, et al. Assessment of telavancin in complicated skin and skin-structure infections study. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1683-93.

145. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:621-9.
146. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2001;32:402-12.
147. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther*. 2003;25:980-92.
148. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014;59:51-61.
149. Rubinstein E, Lalani T, Corey GR, Kanafani ZA, Nannini EC, Rocha MG, et al; ATTAIN Study Group. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2011;52:31-40.
150. Horcajada JP, Salata RA, Alvarez-Sala R, Nitu FM, Lawrence L, Quintas M, et al; DEFINE-CABP Study Group. A Phase 3 Study to Compare Delafloxacin With Moxifloxacin for the Treatment of Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia (DEFINE-CABP). *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofz514.
151. File TM, Goldberg L, Das A, Sweeney C, Saviski J, Gelone SP, et al. Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1856-67.
152. Wunderink RG, Roquilly A, Croce M, Rodriguez Gonzalez D, Fujimi S, Butterson JR, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study Comparing Tedizolid Phosphate and Linezolid for Treatment of

Ventilated Gram-Positive Hospital-Acquired or Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e710-8.

153. Paul M, Bishara J, Yahav D, Goldberg E, Neuberger A, Ghanem-Zoubi N, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;350:h2219.
154. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, Sud A, Robinson JO, Nelson J, et al; Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal beta-Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323:527-37.
155. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al; S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-65.
156. Davis JS, Sud A, O'Sullivan MVN, Robinson JO, Ferguson PE, Foo H, et al; Combination Antibiotics for Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (CAMERA) study group. Combination of Vancomycin and beta-Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2016;62:173-80.
157. Pujol M, Miro JM, Shaw E, Aguado JM, San-Juan R, Puig-Asensio M, et al; MRSA Bacteremia (BACSARM) Trial Investigators. Daptomycin plus Fosfomycin versus Daptomycin Alone for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1517-25.
158. 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;3:dlaa114.
159. Cusumano JA, Klinker KP, Huttner A, Luther MK, Roberts JA, LaPlante KL. Towards precision medicine: Therapeutic drug monitoring-guided dosing of vancomycin and β -lactam antibiotics to maximize effectiveness and minimize toxicity. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77:1104-12.

160. Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6:e00420.
161. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013;8:e77169.
162. Cardile AP, Tan C, Lustik MB, Stratton AN, Madar CS, Elegino J, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus.* 2015;4:364.
163. Machado AS, Oliveira MS, Sanches C, Silva Junior CVD, Gomez DS, Gemperli R, et al. Clinical Outcome and Antimicrobial Therapeutic Drug Monitoring for the Treatment of Infections in Acute Burn Patients. *Clin Ther.* 2017;39:1649-57.e3.
164. Miyazaki T, Yanagihara K, Kakeya H, Izumikawa K, Mukae H, Shindo Y, et al. Daily practice and prognostic factors for pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan: A multicenter prospective observational cohort study. *J Infect Chemother.* 2020;26:242-51.
165. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. 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;77:835-64.
166. De Waele JJ Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40: 380-7.
167. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, et al. Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2369-75.

168. Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, et al. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2022;48:1760-1771.
169. Hagel S, Bach F, Brenner T, et al. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2022;48:311-321. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2022;48:646-647
170. Pai Mangalore R, Ashok A, Lee SJ, Romero L, Peel TN, Udy AA, Peleg AY. Beta-Lactam antibiotic therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2022;75:1848-1860.
171. Luxton T, King N, Wälti C, Jeuken L, Sandoe J. A systematic review of the effect of therapeutic drug monitoring on patient health outcomes during treatment with penicillins. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77:1532-1541.
172. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46:1127-53.
173. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care.* 2019;23:104.
174. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al; DALI Study. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072-83.

175. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3087-94.
176. Economou CJP, Wong G, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, Roberts JA. Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49:589-94.
177. Richter DC, Frey O, Röhr A, Roberts JA, Köberer A, Fuchs T, et al. Therapeutic drug monitoring-guided continuous infusion of piperacillin/tazobactam significantly improves pharmacokinetic target attainment in critically ill patients: a retrospective analysis of four years of clinical experience. *Infection* 2019;47:1001-11.
178. Donadello K, Antonucci E, Cristallini S, Roberts JA, Beumier M, Scolletta S, et al. β -Lactam pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation therapy: A case-control study. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:278-82.
179. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;121:303-8.
180. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid: a Retrospective Monocentric Analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4605-10.
181. Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, Pea F. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:3588-95.
182. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:971-5.

183. Galar A, Muñoz P, Valerio M, Cercenado E, García-González X, Burillo A, et al. Current use of daptomycin and systematic therapeutic drug monitoring: Clinical experience in a tertiary care institution. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53:40-8.
184. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteraemia and endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1568-74.
185. van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit*. 1999;21:63–73.
186. Märtson AG, Sturkenboom MGG, Stojanova J, Cattaneo D, Hope W, Marriott D, et al. How to design a study to evaluate therapeutic drug monitoring in infectious diseases? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1008-16.
187. Ten Oever J, Jansen JL, van der Vaart TW, Schouten JA, Hulscher MEJL, Verbon A. Development of quality indicators for the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3344-51.
188. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:203-18.
189. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al; 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;52:e18-55.
190. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, Carroll KC, Desai S, Cosgrove SE. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1339-47.

191. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *EnfermInfecc Microbiol Clin*. 2015;33:626-32.
192. Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, et al. Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2020;70:566-573
193. Choi SH, Chung JW. Time to positivity of follow-up blood cultures in patients with persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:2963-67.
194. Rosa R, Wawrzyniak A, Sfeir M, Smith L, Abbo LM. Performance of Processes of Care and Outcomes in Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *J Hosp Med*. 2016;11:27-32.
195. Wiggers JB, Xiong W, Daneman N. Sending repeat cultures: is there a role in the management of bacteremic episodes? (SCRIBE study). *BMC Infect Dis*. 2016;16:286.
196. Miyamoto N, Yahara K, Horita R, Yano T, Tashiro N, Morii D, et al. Integration of DPC and clinical microbiological data in Japan reveals importance of confirming a negative follow-up blood culture in patients with MRSA bacteremia. *J Infect Chemother*. 2017;23:687-91.
197. Nagao M, Yamamoto M, Matsumura Y, Yokota I, Takakura S, Teramukai S, et al. Complete adherence to evidence-based quality-of-care indicators for *Staphylococcus aureus* bacteremia resulted in better prognosis. *Infection*. 2017;45:83-91.
198. Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Fukami Y, Shindoh J, Yagi T, et al. Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention. *Int J Clin Pract*. 2018;72:e13065.
199. Kim T, Lee SC, Kim MJ, Jung J, Sung H, Kim MN, et al. Clinical significance of follow-up blood culture in patients with a single *Staphylococcus aureus* positive blood culture. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52:207-12.
200. Kuehl R, Morata L, Boeing C, Subirana I, Seifert H, Rieg S, et al; 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;20:1409-17.
201. Schwalb A, Cachay R, de la Flor A, García C, Seas C. Adherence to standards of care and mortality in the management of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Peru: A prospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020;96:601-6.
 202. Willekens R, Puig-Asensio M, et al. Mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia remains high despite adherence to quality indicators: secondary analysis of a prospective cohort study. *J Infect*. 2021;83:656-663.
 203. Escrihuela-Vidal F, Kaasch AJ, Von Cube M, et al. Impact of adherence to individual quality-of-care indicators on the prognosis of bloodstream infection due to *Staphylococcus aureus*: a prospective observational multicentre cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29:498-505
 204. Liu C. Editorial commentary: a quality-of-care bundle for treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia: ready for prime time? *Clin Infect Dis*. 2013;57:1234e6.
 205. Parsons JB, Westgeest AC, Conlon BP, Fowler VG Jr. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: host, pathogen, and treatment. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12:455.
 206. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:266e78.
 207. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen J-US. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1078e83.
 208. Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:364-71.
 209. Lee RA, Vo DT, Zurko JC, Griffin RL, Rodriguez JM, Camins BC. Infectious Diseases Consultation Is Associated With Decreased Mortality in Enterococcal Bloodstream Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa064.

210. Bartoletti M, Tedeschi S, Scudeller L, Pascale R, Del Turco ER, Trapani F, et al. Impact on mortality of a bundle for the management of enterococcal bloodstream infection. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:ofz473.
211. Shi HJ, Lee JS, Cho YK, Eom JS. Predictors of Mortality in Patients with Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli or Vancomycin-Resistant Enterococci Bacteremia. *Infect Drug Resist.* 2020;13:3535-42.
212. Contreras GA, Munita JM, Simar S, et al. Contemporary clinical and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a prospective multicenter cohort study (VENOUS I). *Open Forum Infect Dis.* 2021;9:ofab616
213. Chan JD, Bryson-Cahn C, Kassamali-Escobar Z, Lynch JB, Schleyer AM. The Changing Landscape of Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Narrative Review to Guide Inpatient Management. *J Hosp Med.* 2020;15:746-53.
214. Cogliati Dezza F, Curtolo A, Volpicelli L, Ceccarelli G, Oliva A, Venditti M. Are Follow-Up Blood Cultures Useful in the Antimicrobial Management of Gram Negative Bacteremia? A Reappraisal of Their Role Based on Current Knowledge. *Antibiotics (Basel).* 2020;9:895.
215. Thaden JT, Cantrell S, Dagher M, et al. Association of follow-up blood cultures with mortality in patients with gram-negative bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2232576.
216. Shinohara J, Hanai S, Jung J, Song KH, Iwata M, Terasawa T. Association of repeated blood cultures with mortality in adult patients with gram-negative bacilli bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9:ofac568.
217. Gatti M, Bonazzetti C, Tazza B, et al. Impact on clinical outcome of follow-up blood cultures and risk factors for persistent bacteraemia in patients with gram-negative bloodstream infections: a systematic review with meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023:S1198-743X(23)00114-3.
218. Jones RB, Paruchuri A, Shah SS. Prospective Trials Are Required to Alter Practice for Follow-up Blood Cultures for Gram-Negative Bacilli Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2018;67:315-6.

219. Jung J, Song KH, Jun KI, Kang CK, Kim NH, Choe PG, et al. Predictive scoring models for persistent gram-negative bacteremia that reduce the need for follow-up blood cultures: a retrospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020;20:680.
220. Yao L, Guyatt GH, Djulbegovic B. Can we trust strong recommendations based on low quality evidence? *BMJ.* 2021;375:n2833
221. Yao L, Ahmed MM, Guyatt GH, an P, Hui X, Wang Q, et al. Discordant and inappropriate discordant recommendations in consensus and evidence based guidelines: empirical analysis. *BMJ.* 2021;375:e066045.
222. WHO handbook for guideline development – 2nd ed. (ISBN 978 92 4 154896 0) © World Health Organization 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145714/9789241548960_chap14_eng.pdf Last access: 07th May 2022.
223. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:597-600
224. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol.* 2016;80:3-7.