

# Analisi delle linee guida esistenti per il trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli

## *Analysis of current guidelines for the treatment of skin and soft tissue infections*

Silvano Esposito, Sebastiano Leone, Silvana Noviello, Filomena Ianniello

Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università di Napoli, Italy

### INTRODUZIONE

Le infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTIs, *skin and soft tissues infections*) costituiscono un insieme di patologie di frequente osservazione medica, che possono palesarsi con caratteristiche diverse per quanto attiene alla sede, alla localizzazione, alle caratteristiche cliniche e all'agente eziologico responsabile. La gravità del processo infettivo varia in relazione alla profondità dei piani interessati [1]. Nella maggior parte dei casi, la gravità delle SSTIs è di modesta entità, e il rischio di mortalità ad esse correlate è minimo; solo una piccola quota di infezioni è invece gravata da un rischio di mortalità elevata, in funzione della maggiore complessità clinica. La gestione delle SSTIs dovrà dunque ispirarsi a criteri diversi, secondo le diverse circostanze cliniche, indirizzandosi verso un trattamento semplice ed economico nel caso di infezioni lievi e riservando trattamenti aggressivi e istituiti con la massima tempestività alle infezioni gravi. Lo scopo di questa rassegna è quello di analizzare le linee guida (LG) esistenti sull'argomento per agevolare l'iter decisionale del medico nei confronti del singolo paziente.

### *Linee guida disponibili e metodiche utilizzate per l'elaborazione*

Ad oggi, sono disponibili solo le LG statunitensi e quelle spagnole (Tabella 1) [2, 3]. Le raccomandazioni statunitensi di Stevens sono state elaborate in accordo ai criteri dell'*Infectious Diseases Society of America evidence-grading system* che contempla diverse categorie. Tale sistema di valutazione si basa fondamentalmente su due parametri, ovvero la "forza" della raccomandazione, variabile dalla A alla E, e la qualità dell'evidenza, di grado compreso tra 1 e 3 (Tabella 2) [4]. Viceversa, le raccomandazioni spagnole di Rodríguez non si fondano su un criterio univoco per la selezione delle evidenze bensì sulla raccolta non sistematica della letteratura e sulle opinioni degli esperti.

### *Impetigine*

Per il trattamento delle forme lievi, sia le LG statunitensi che quelle spagnole sottolineano l'equivalenza dei regimi topici a quelli orali. La mupirocina, applicata tre volte al giorno, o in alternativa l'acido fusidico, solo per le raccomandazioni spagnole, sono i farmaci di scelta. La terapia orale prevede l'utilizzo di penicilline

**Tabella 1** - Linee guida disponibili.

Paese	Anno	Autore	Società
Stati Uniti	2005	Stevens	Infectious Diseases Society of America (IDSA)
Spagna	2006	Rodríguez	Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) Asociación Española de Cirujanos (AEC, Sección de Infección Quirúrgica)

**Tabella 2 - Infectious Diseases Society of America evidence-grading system.**

Categoria, grado	Definizione
<b>Forza delle raccomandazioni</b>	
A	Buone evidenze per sostenere una raccomandazione.
B	Evidenze moderate per sostenere una raccomandazione.
C	Scarse evidenze per sostenere una raccomandazione.
D	Evidenze moderate per non sostenere una raccomandazione.
E	Buone evidenze per non sostenere una raccomandazione.
<b>Qualità dell'evidenza</b>	
1	Evidenze ricavate da $\geq 1$ trials randomizzati e controllati.
2	Evidenze ricavate da $\geq 1$ trials clinici ben disegnati, senza randomizzazione; da studi di coorte o caso controllo (preferibilmente da $>1$ centro) o da importanti risultati provenienti da sperimentazioni non controllate.
3	Evidenze ricavate da opinioni di autori di riferimento, basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi, o da reports di commissioni di esperti.

semisintetiche resistenti alle penicillinasi (es. dicloxacillina, cloxacillina) e cefalosporine di prima generazione (cefalexina). Alternative orali sono l'amoxicillina/acido clavulanico e la clindamicina. I macrolidi vengono sconsigliati per l'elevato tasso di ceppi di *Staphylococcus aureus* eritromicino-resistenti. Nonostante la crescente prevalenza di *S. aureus* resistenti alla meticillina (MRSA), le LG statunitensi sconsigliano l'utilizzo in terapia empirica di antibatterici con attività verso questo patogeno [2, 3].

#### **Ascessi cutanei e foruncoli**

La gestione terapeutica degli ascessi cutanei e dei foruncoli viene considerata solo dalle LG statunitensi che enfatizzano il ruolo dell'incisione chirurgica e del drenaggio nonché dell'utilizzo di medicazioni per mantenere la ferita asciutta. L'utilizzo della terapia antimicrobica viene limitato alle forme di maggiore gravità caratterizzate da manifestazioni sistemiche come la febbre e nei casi di estensione dell'infezione o di immunodepressione. Nei portatori nasali di *S.*

*aureus* con foruncolosi ricorrente, Stevens et al. suggeriscono l'utilizzo della mupirocina, applicata due volte al giorno, per 5 volte al mese. Tale approccio permette di ottenere una riduzione delle recidive di circa il 50%. Viceversa, l'utilizzo della clindamicina per via orale alla dose di 150 mg/die per 3 mesi determina una riduzione delle recidive di circa l'80% [2].

#### **Erisipela e cellulite**

Per il trattamento dell'erisipela, sia le raccomandazioni statunitensi che quelle spagnole suggeriscono l'utilizzo della penicillina per via orale o parenterale, in funzione della minore o maggiore gravità. Qualora si sospetti un'eziologia stafilococcica o nei casi di difficile diagnosi differenziale con la cellulite, entrambe le raccomandazioni suggeriscono l'utilizzo di amoxicillina/acido clavulanico o di penicilline semisintetiche resistenti alle penicillinasi e cefalosporine di prima generazione. Il trattamento di elezione della cellulite, a meno che la storia clinica del paziente non suggerisca un'eziologia diversa da quella streptococcica e stafilococcica, prevede l'utilizzo di farmaci attivi nei confronti di *S. aureus* produttori di penicillinasi, abitualmente un beta-lattamico (cloxacillina, cefalexina, cefazolina). Per entrambe le infezioni, l'utilizzo dei macrolidi in terapia empirica viene sconsigliato per l'elevato tasso di resistenza [2, 3].

#### **Infezioni necrotizzanti**

L'esplorazione chirurgica urgente è l'intervento principale nella gestione delle infezioni necrotizzanti, tale da aumentare la probabilità di preservare i tessuti e la sopravvivenza. Il grado di aggressività dell'intervento chirurgico dovrà essere basato sulla gravità delle condizioni. Nelle forme polimicrobiche, il trattamento dovrà fornire una copertura eziologica sia nei confronti di germi aerobi che di quelli anaerobi. In generale, l'ampicillina possiede attività nei confronti dei più comuni microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi e di alcuni anaerobi. La clindamicina è utile nel trattamento delle infezioni sostenute da microrganismi Gram-positivi aerobi ed anaerobi. Il metronidazolo ha attività nei confronti dei principali microrganismi anaerobi, benchè risulti meno efficace nei confronti dei cocchi anaerobi Gram-positivi. La gentamicina, i fluorochinoloni, la ticarcillina/acido clavulanico e la piperacillina/tazobactam sono attive nei confronti dei principali microrganismi Gram-negativi resistenti. Per tali moti-

vi, le LG statunitensi suggeriscono come trattamento empirico di scelta nelle infezioni ad eziologia mista l'associazione di ampicillina/sulbactam, clindamicina e ciprofloxacina. Alternative sono l'utilizzo di carbapenemi o di cefalosporine di terza generazione in associazione alla clindamicina o al metronidazolo. Nelle forme monomicrobiche sostenute da Streptococchi di gruppo A, Stevens et al. suggeriscono l'associazione di penicillina e clindamicina mentre per quelle sostenute da *S. aureus*, l'utilizzo di uno dei seguenti farmaci: oxacillina, cefazolina, vancomicina, clindamicina. Il razionale dell'utilizzo della clindamicina risiede nella sua capacità di sopprimere in vitro la produzione di tossine e di modulare quella delle citochine. Per il trattamento empirico della fascite necrotizzante e della gangrena non gassosa, le LG spagnole suggeriscono l'utilizzo della combinazione di cefalosporine di terza o quarta generazione e metronidazolo, in associazione o meno con un farmaco con attività anti-MRSA (linezolid o glicopeptide). Alternative possono essere l'associazione di amikacina e metronidazolo, in combinazione con linezolid o un glicopeptide. Una ulteriore alternativa può essere l'utilizzo della tige ciclina in monoterapia, in virtù del suo ampio spettro d'azione diretto nei confronti di microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi. Per la gangrena gassosa sostenuta da *Clostridium* spp, entrambe le LG suggeriscono l'utilizzo dell'associazione della penicillina con la clindamicina. Nel trattamento della sindrome dello shock tossico streptococcico, le LG statunitensi sottolineano che l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa non può essere ancora suggerito nella pratica clinica, sebbene esistano dati promettenti. In ultimo, sia Stevens che Rodríguez evidenziano la possibile utilità della terapia iperbarica per il trattamento delle infezioni necrotizzanti, ma nel contempo sottolineano che il suo utilizzo non dovrà ritardare l'intervento chirurgico che rappresenta l'approccio terapeutico di prima linea [2, 3].

#### **Infezioni secondarie a morsi animali o umani**

Per il trattamento delle infezioni secondarie a morsi di animale, ed in particolare per quelle secondarie a morsi di cane e di gatto, tanto le LG statunitensi che quelle spagnole individuano l'antibiotico di scelta in amoxicillina/acido clavulanico. Altre opzioni terapeutiche per via orale sono i fluorochinoloni, il cotrimoxazolo e il cefuroxime che però possono richiedere l'associazione con farmaci ad attività anti-anaero-

bica. Nelle forme più gravi, i farmaci parenterali di scelta sono ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam, cefoxitina e i carbapenemi. L'utilizzo di cefuroxime, ceftriaxone e cefotaxime dovrà prevedere l'associazione con farmaci ad attività anti-anaerobica. Viene sottolineata l'importanza di misure non farmacologiche come una copiosa irrigazione della ferita con soluzione fisiologica. La sutura precoce (entro 8 ore) della ferita è argomento controverso. Fatta eccezione per le ferite al volto, le LG suggeriscono l'utilizzo di steri-strip per avvicinare i lembi della ferita ed ottenere una guarigione per prima o seconda intenzione. La gestione terapeutica delle infezioni secondarie a morsi umani è sovrapponibile a quella di morsi di animale. La durata del trattamento varia tra i 5 e 10 giorni in accordo alle raccomandazioni statunitensi e tra 7 e 14 in accordo a quelle spagnole. Viene sottolineata la possibilità di insorgenza di complicanze infettive quali artriti settiche ed osteomieliti che richiedono una terapia di durata maggiore [2, 3].

#### **Infezioni della ferita chirurgica**

Le raccomandazioni statunitensi sottolineano che l'intervento principale nella gestione delle infezioni della ferita chirurgica è la pulizia e il successivo drenaggio fino ad ottenere la chiusura della ferita per seconda intenzione. Nelle infezioni con minime evidenze di invasione (eritema ed indurimento <5 cm) e con minimo coinvolgimento sistemico l'utilizzo di una terapia antibiotica non è necessaria. Viceversa nei pazienti con segni di sepsi è necessario l'ausilio antimicrobico. Se l'infezione è secondaria ad interventi che coinvolgono l'intestino o il tratto urogenitale, il trattamento empirico di scelta prevede l'utilizzo di oxacillina o di cefalosporine di prima generazione. Viceversa, per le localizzazioni che non coinvolgono la regione ascellare o perineale, il trattamento prevede principalmente l'utilizzo di cefoxitina e ampicillina/sulbactam. Le infezioni secondarie ad interventi sull'intestino o sull'apparato uro-genitale prevedono l'utilizzo di monoterapie con cefoxitina, ceftizoxime, ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam, carbapenemi o terapie di combinazione composte da un fluorochinolone o una cefalosporina di terza generazione o un aminoglicoside in associazione ad un farmaco con attività anti-anaerobica. La figura 1 schematizza la gestione delle infezioni della ferita chirurgica in accordo alle raccomandazioni statunitensi [2]. Anche le raccomandazioni spa-

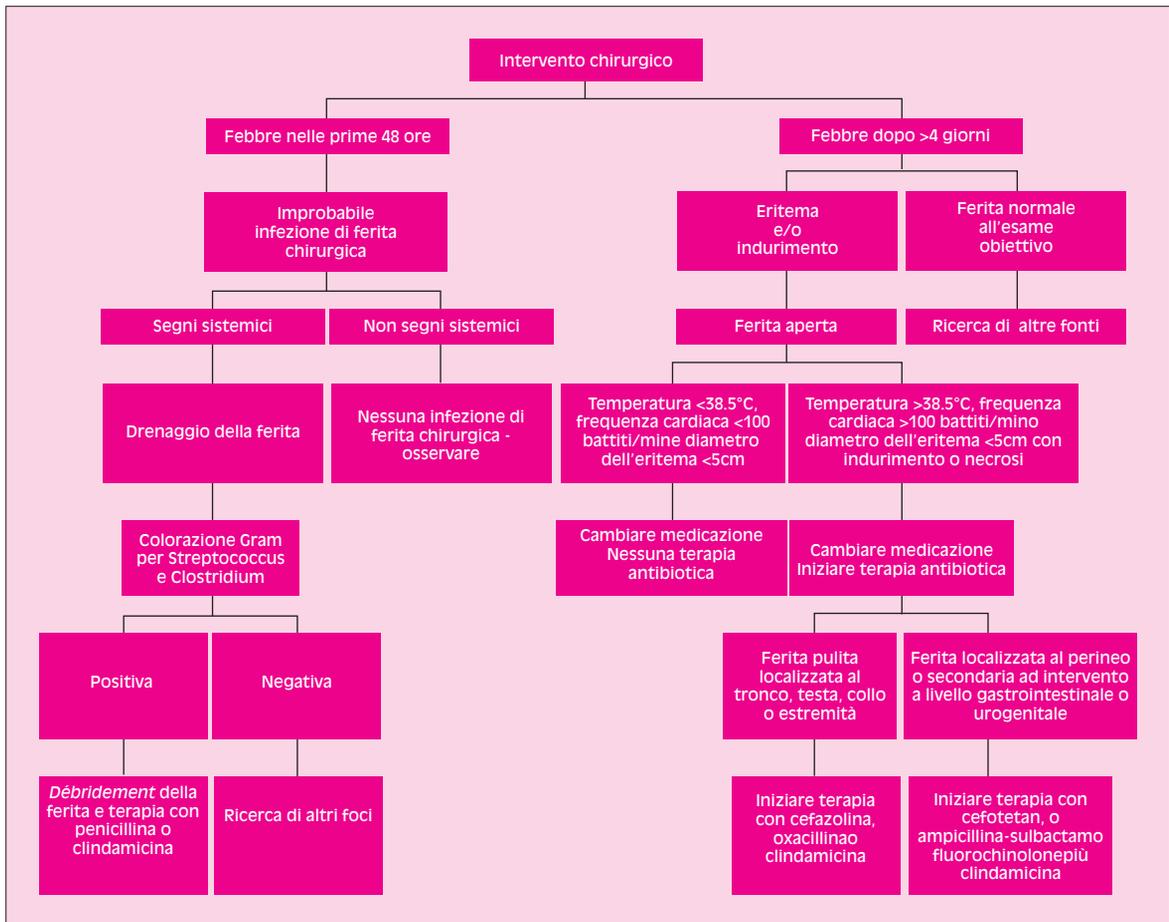


Figura 1 - Algoritmo di gestione delle infezioni della ferita chirurgica in accordo alle linee guida statunitensi.

gnole sottolineano la necessità di valutare i segni locali d'infezione e il relativo coinvolgimento sistemico, il contesto epidemiologico e lo stato immunitario del paziente. Nelle infezioni della ferita successive a intervento di chirurgia pulita il trattamento empirico di scelta si basa sull'utilizzo di cloxacillina, cefazolina o, in alternativa, di clindamicina.

Qualora sussistano i fattori di rischio per infezioni sostenute da MRSA, le raccomandazioni spagnole suggeriscono l'utilizzo di linezolid o di vancomicina. Dovrà essere utilizzato un farmaco anti-MRSA anche quando sussiste un pericolo di fallimento secondario all'intervento chirurgico o quando c'è un pericolo per la vita del paziente. Nelle infezioni secondarie ad interventi chirurgici pulito-contaminati, contaminati e sporchi, il trattamento empirico di scelta prevede l'associazione di piperacillina/tazobactam o un carbapenemico o una cefalosporina di terza generazione più il metronidazolo, in

aggiunta o meno a linezolid o ad un glicopeptide. In figura 2 è riportato l'algoritmo della gestione delle infezioni della ferita chirurgica in accordo alle raccomandazioni spagnole [3].

### Infezioni delle ulcere da pressione

Il trattamento delle infezioni delle ulcere da pressione viene preso in considerazione solo dalle raccomandazioni spagnole. La terapia empirica delle forme comunitarie si basa sull'utilizzo di amoxicillina/acido clavulanico o di una cefalosporina di terza generazione in associazione con il metronidazolo.

Alternative sono le combinazioni composte da levofloxacina e metronidazolo o ciprofloxacina e clindamicina. Nelle forme di origine nosocomiale, così come per quelle già precedentemente trattate, dovrà essere utilizzata la piperacillina/tazobactam o un carbapenemico in associazione o meno al linezolid o ad un glicopeptide. Una possibile alternativa è costituita dall'asso-

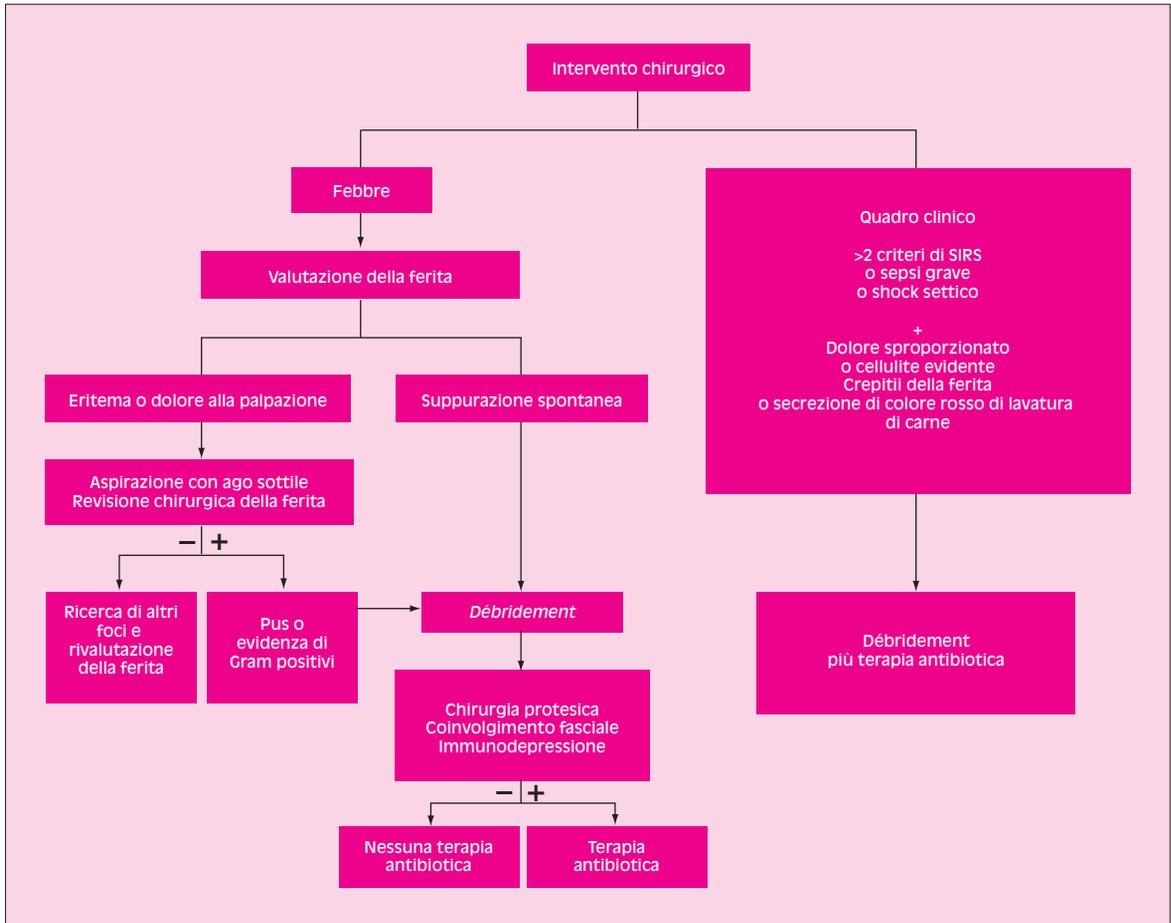


Figura 2 - Algoritmo di gestione delle infezioni della ferita chirurgica in accordo alle linee guida spagnole.

ciazione levofloxacina/metronidazolo con un farmaco anti-MRSA. Le LG sottolineano l'importanza di un *débridement* chirurgico per eliminare il tessuto necrotico e per drenare eventuali ascessi [3].

### Infezioni sostenute da MRSA

Nel caso di infezioni sostenute da MRSA, le raccomandazioni spagnole suggeriscono generalmente l'utilizzo dei glicopeptidi o del linezolid. Fa eccezione il trattamento delle infezioni necrotizzanti per le quali Rodríguez et al. suggeriscono l'utilizzo di tigeciclina in alternativa alla combinazione di cefalosporine a largo spettro in associazione al metronidazolo. Comunque, in generale, le LG spagnole sottolineano la possibilità di utilizzo di daptomicina o di tigeciclina nonostante che al momento della stesura del manoscritto l'esperienza clinica di queste molecole fosse solo limitata [3].

Viceversa, le raccomandazioni statunitensi dif-

ferenziano le infezioni da MRSA in quelle di origine nosocomiale (HA-MRSA - Hospital Acquired - MRSA) e di origine comunitaria (CA-MRSA - Community Acquired-MRSA). I ceppi di HA-MRSA rappresentano uno dei principali problemi di salute pubblica negli Stati Uniti, la cui prevalenza è in continuo aumento raggiungendo circa il 60% nelle Unità di Terapia Intensiva. I principali fattori di rischio per le infezioni da HA-MRSA sono una recente ospedalizzazione (generalmente entro 12 mesi), la chirurgia, la nutrizione parenterale e una precedente terapia antibiotica.

La terapia delle infezioni nosocomiali prevede generalmente una somministrazione per via parenterale di glicopeptidi o linezolid, daptomicina e tigeciclina. Le infezioni da CA-MRSA si verificano soprattutto in soggetti a rischio, quali tossicodipendenti, sportivi, omosessuali, bambini e detenuti. Sebbene siano stati descritti casi in tutto il mondo, le infezioni da CA-MR-

SA rappresentano un drammatico problema soprattutto negli Stati Uniti. Tali ceppi sono generalmente sensibili a doxiciclina, clindamicina, cotrimoxazolo, rifampicina e fluorochinoloni che sono i farmaci orali di scelta per la gestione iniziale di queste infezioni. Nelle forme più gravi, che richiedono l'ospedalizzazione, le raccomandazioni statunitensi suggeriscono l'utilizzo di vancomicina, linezolid o daptomicina [2].

## ■ CONCLUSIONI

Le LG sottolineano l'importanza di una terapia antibiotica adeguata e ragionata che consideri il luogo di acquisizione e la possibile etiologia

dell'infezione. Inoltre, per la corretta gestione di tali infezioni, sia le raccomandazioni statunitensi che quelle spagnole sottolineano l'importanza di opportune misure chirurgiche e di cure locali come le medicazioni. È da notare che la tigeiclina non è citata nelle linee guida sia spagnole che statunitensi, pur disponendo di ampie documentazioni della sua efficacia per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, poiché registrata sia in Usa dalla FDA e in Europa dall'EMA in epoca successiva alla pubblicazione delle linee guida che abbiamo analizzato.

*Key words:* skin and soft tissue infections, guidelines, antibiotics.

## RIASSUNTO

Le infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTIs, *skin and soft tissues infections*) sono un insieme di patologie di frequente osservazione medica, che possono palesarsi con caratteristiche diverse per quanto attiene alla sede, alla localizzazione, alle caratteristiche cliniche e all'agente eziologico respon-

sabile, e la cui gravità varia in relazione alla profondità dei piani interessati. Lo scopo di questa rassegna è quello di analizzare le raccomandazioni delle linee guida disponibili sulla gestione delle SSTIs.

## SUMMARY

*Skin and soft tissue infections (SSTIs) are a set of commonly observed pathologies which can present different features in terms of site and localization, clinical features, and the aetiological agent; their severity is relat-*

*ed to the depth of the affected sites. The aim of this review is to summarize the recommendations of current guidelines concerning the management of SSTIs.*

## ■ BIBLIOGRAFIA

[1] Esposito S., Noviello S., Leone S. Skin and soft tissue infections: current therapeutic options. *Infez. Med.* 16, 65-73, 2008.

[2] Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin. Infect. Dis.* 41, 1373-1406, 2005.

[3] Sociedad Española de Quimioterapia; Sociedad Española de Medicina Interna; Asociación Española de Cirujanos. Treatment guide for skin and soft tissue infections. Spanish Chemotherapy Society, Spanish Internal Medicine Society, Spanish Association of Surgeons. *Rev. Esp. Quimioter.* 19, 378-394, 2006.

[4] Kish M.A. Guide to development of practice guidelines. *Clin. Infect. Dis.* 32, 851-854, 2001.