

PNLG 5

Antibioticoprofilassi
perioperatoria nell'adulto

LINEA GUIDA

Data di pubblicazione: settembre 2003
Data di aggiornamento: settembre 2006

Redazione
Monica Oldani, Zadig, Milano

Progetto grafico
Chiara Gatelli

Impaginazione
Giovanna Smiriglia

Finito di stampare nel mese di settembre 2003 presso Arti Grafiche Passoni srl – Milano

Presentazione

Questo volume è stato preparato nell'ambito del Programma nazionale per le linee guida (PNLG) da un gruppo multidisciplinare di esperti e di rappresentanti di società scientifiche coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS) di Modena.

La linea guida mira a proporre a operatori sanitari criteri basati sulla raccolta sistematica di prove scientifiche integrate dall'esperienza clinica, per definire quando e come sia appropriato procedere all'antibiotico profilassi in chirurgia nell'adulto.

La proposta di preparare una linea guida nazionale è nata dall'osservazione che la frequenza delle infezioni perioperatorie in Italia è tutt'altro che trascurabile come emerge da studi condotti o pubblicati nell'ultimo decennio e che la profilassi delle infezioni perioperatorie con antibiotici è, sia in Italia sia all'estero, tema di notevoli variazioni nell'erogazione di prestazioni, con il rischio di sperequazioni di trattamento e di esposizioni inutili a rischi di infezioni ospedaliere che possono vanificare l'intervento chirurgico e peggiorare la condizione dell'assistito. Inoltre l'uso indiscriminato di antibiotici può condurre da una parte alla rapida insorgenza di resistenza batterica con conseguente serio rischio di insorgenza di quadri infettivi difficili da risolvere e l'esposizione di pazienti chirurgici a possibili effetti nocivi e dall'altra a un aumento indiscriminato della spesa farmaceutica. L'obiettivo del PNLG è appunto la diminuzione delle sperequazioni di prestazioni.

Vi sono molti elementi per segnalare questo documento come innovativo:

- la composizione molto ampia del gruppo di lavoro;
- il procedere a partire da fatti confortati e interpretati sulla base dell'esperienza clinica;
- la collaborazione di diversi enti e istituzioni nell'ambito del PNLG;
- la cura della disseminazione della linea guida attraverso una documentazione divulgativa per gli operatori sanitari;
- l'ampio e rappresentativo referaggio volto al miglioramento della qualità del prodotto.

Agli utenti di questa linea guida volgo l'augurio che essa sia di notevole ausilio nella lotta alle infezioni perioperatorie per il miglioramento dei nostri servizi e della salute del cittadino.

Il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
Enrico Garaci

AUTORI

Elvira Bianco, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Fulvio Calise, Chirurgia Epatobiliare e Trapianti di Fegato, Ospedale Cardarelli, Napoli
Lorenzo Capussotti, I Divisione di Chirurgia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino
Salvatore Caterino, Chirurgia Pediatrica, II Facoltà di Medicina, Università La Sapienza, Roma
Paolo Ferrazzi, Unità Operativa di Cardiocirurgia, Ospedali Riuniti, Bergamo
Marsilio Francucci, Unità Operativa di Day Surgery, AO S.Maria, Terni
Tom Jefferson, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Anna Maria Marata, CeVEAS, Modena
Cristina Martelli, Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna
Maria Luisa Moro, Area di Programma Rischio Infettivo, Agenzia Sanitaria Regionale, Regione Emilia Romagna, Bologna
Annalisa Pantosti, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Ernesto Pasquini, Dipartimento ORL, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna
Nicola Petrosillo, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, IRCCS, Roma
Roberto Polastri, I Divisione di Chirurgia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino
Walter Santaniello, Chirurgia Epatobiliare e Trapianti di Fegato, Ospedale Cardarelli, Napoli
Vincenzo Ziparo, II Facoltà di Medicina, Università La Sapienza, Roma

COMITATO DI REDAZIONE

Anna Maria Marata (CeVEAS Modena), **Elvira Bianco**, **Tom Jefferson**, **Alfonso Mele**, **Valeria Wenzel** (Istituto Superiore di Sanità, Roma)

REFEREE

Salvatore Corrao, Unità Operativa di Metodologia Clinica, AO Civico e Benfratelli, Palermo
Pierluigi Viale, Clinica di Malattie Infettive, Policlinico Universitario, Udine
Silvio Brusaferrò, Cattedra di Igiene, Dipartimento di Patologia e Medicina Speciale e Clinica, Università degli Studi, Udine
Martin Langer, Servizio di Anestesia e Rianimazione II, Policlinico S.Matteo, Pavia

COLLABORATORI

Chiara Bassi, CeVEAS, Modena
Francesco Nonino, CeVEAS, Modena

SOCIETÀ SCIENTIFICHE RAPPRESENTATE

Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani (ACOI) - Livio Paganelli
Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) - Enrico Magliano
Associazione Nazionale Infermieri Prevenzione Infezioni Ospedaliere (ANIPIO) - Margherita Vizio
Associazione per la Prevenzione e lo Studio delle Infezioni (APSI) - Antonio Goglio
Federazione Ordini dei Farmacisti Italiani (FOFI) - Giacomo Leopardi
Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) - Epifanio Mondello
Società Italiana di Chemioterapia - Teresita Mazzei
Società Italiana di Chirurgia (SIC) - Vincenzo Ziparo
Società Italiana di Chirurgia Ambulatoriale e Day Surgery (SICADS) - Marsilio Francucci, Piergaspare Palumbo
Società Italiana Chirurgia Cardiaca (SICC) - Alessandro Fabbri
Società Italiana Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) - Giovanni Bandiera
Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie (SIFO) - Eugenio Ciacco, Irene Piconi
Società Italiana di Farmacologia (SIF) - Teresita Mazzei
Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) - Giovanni Plotti
Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) - Vincenzo Vullo, Fausto De Lalla
Società Italiana di Microbiologia (SIM) - Giuseppe Nicoletti
Società Italiana di Microbiologia Medica, Clinica e Odontoiatrica (SIMMOC) - Antonio Toniolo
Società Italiana di Neurochirurgia (SINCH) - Giovanni Gazzeri
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) - Vittorio Monteleone
Società Italiana di Urologia (SIU) - Giorgio Carmignani

Si ringraziano Nicola Magrini e Anna Lisa Grandinetti per l'aiuto prestato

Indice

Livelli delle prove di efficacia e forza delle raccomandazioni	pag.	6
Glossario e abbreviazioni	»	7
Sintesi delle principali raccomandazioni	»	9
• Principi generali di prevenzione	»	9
• Fattori che influenzano la decisione di eseguire la profilassi antibiotica	»	9
• Indicazioni alla profilassi antibiotica	»	10
• Principi della profilassi antibiotica	»	12
• Implementazione della linea guida	»	14
Introduzione	»	15
• Background	»	15
• Scopi della profilassi antibiotica	»	16
• Necessità della presente linea guida	»	18
• Argomento della linea guida	»	19
Metodi	»	22
• La linea guida originale SIGN	»	22
• L'aggiornamento della bibliografia	»	23
Fattori di rischio per le infezioni del sito chirurgico	»	24
• Fattori che influenzano l'incidenza di infezioni del sito chirurgico	»	24
• Probabilità di infezioni del sito chirurgico	»	26
Benefici e rischi della profilassi antibiotica	»	27
• Benefici	»	27
• Rischi	»	27
Indicazioni alla profilassi antibiotica	»	29
• Introduzione	»	29
• Indicazioni raccomandate per la profilassi antibiotica perioperatoria (tabella 6)	»	32
Somministrazione della profilassi antibiotica per via endovenosa	»	35
• Scelta dell'antibiotico	»	35
• Scelta della dose	»	40
• Via di somministrazione	»	40
• Tempi della somministrazione	»	41
• Dosi aggiuntive nel corso dell'intervento	»	41
• Durata della profilassi	»	43
Implementazione delle linee guida	»	45
• Sviluppo di linee guida locali	»	45
• Rispetto delle norme di prevenzione suggerite dai CDC	»	45
• Utilizzo di moduli prestampati per l'approvvigionamento e la prescrizione	»	46
• Documentazione dell'avvenuta somministrazione e set minimo di dati	»	47
• Punti chiave e indicatori per la valutazione dell'applicazione della linea guida (<i>audit</i>)	»	48
Allegati	»	50
1. Criteri per la definizione di infezione del sito chirurgico	»	50
2. Classificazione delle infezioni di organo o spazio con riferimento al sito specifico di infezione	»	51
3. Distribuzione della durata di vari interventi per durata superiore al 75° percentile	»	52
4. Batteri che provocano più frequentemente infezioni del sito chirurgico	»	53
5. Valutazione dell'aderenza alle regole di prevenzione delle infezioni del sito chirurgico stabilite dai CDC	»	53
Bibliografia	»	56

LIVELLI DELLE PROVE DI EFFICACIA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Le definizioni dei tipi di prova di efficacia e la classificazione delle raccomandazioni usate in questa linea guida sono derivate dal manuale metodologico «Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica» prodotto nell'ambito del Programma nazionale linee guida (PNLG) e consultabile nel sito del PNLG (www.pnlg.it).

Livelli di prova

- I** = prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- II** = prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- III** = prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- IV** = prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- V** = prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
- VI** = prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o in *consensus conference*, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linea guida

Forza delle raccomandazioni

- A** = l'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II)
- B** = si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere raccomandata/o, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- C** = esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
- D** = l'esecuzione della procedura non è raccomandata
- E** = si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Nella linea guida le raccomandazioni sono indicate su **fondo colorato** e riportano a sinistra il **grading** della rispettiva forza.

- ✓ questo simbolo identifica la **migliore pratica raccomandata in base all'esperienza clinica** del gruppo di sviluppo della linea guida (i relativi suggerimenti sono contrassegnati dallo *stile corsivo del carattere*).

GLOSSARIO E ABBREVIAZIONI UTILIZZATE

Colonizzazione: presenza di microrganismi sulla cute o sulle mucose in assenza di invasione tissutale, di segni clinici locali, regionali o sistemici.

Infezione: condizione caratterizzata dalla presenza in un organo o tessuto di microrganismi in replicazione; si caratterizza per l'esistenza di segni clinici o di una risposta immunologica. Si definisce subclinica o inapparente un'infezione in cui sono assenti i sintomi.

Linee guida: secondo la definizione dell'Institute of Medicine, le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche. Le linee guida prodotte secondo il metodo della medicina basata sulle prove (Evidence Based Medicine, EBM) sono frutto di una revisione sistematica della letteratura, sono elaborate da un gruppo multidisciplinare e contengono raccomandazioni che sono valutate rispetto alle prove da cui derivano e all'impatto clinico che hanno. Una raccomandazione, per definizione, non è vincolante per chi la riceve.

Prevenzione delle infezioni del sito chirurgico (ISC): insieme di misure di tipo non farmacologico che tendono a evitare il contatto fra germi e paziente.

Profilassi antibiotica delle ISC: provvedimento di tipo farmacologico che tende a evitare che il contatto fra germi e paziente sia causa di infezione.

Protocolli: sono schemi di comportamento predefiniti e vincolanti utilizzati nel corso di sperimentazioni o per definire percorsi diagnostici o terapeutici da applicare in modo rigido.

Terapia antibiotica delle ISC: provvedimento di tipo farmacologico che si attua una volta che l'infezione si è determinata al fine di risolverla.

ASA	American Society of Anesthesiologists
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIO	Comitato Infezioni Ospedaliere
CTL	Commissioni Terapeutiche Locali
EBM	Evidence Based Medicine
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ISC	Infezioni del Sito Chirurgico
NNT	Numero Necessario da Trattare
OR	Odds Ratio
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Sintesi delle principali raccomandazioni

Questa linea guida rappresenta l'aggiornamento e l'adattamento per il PNLG della omonima linea guida pubblicata dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Come in tutte le linee guida del PNLG la forza delle raccomandazioni prodotte viene espressa utilizzando simboli alfabetici.

In questa linea guida, oltre alle raccomandazioni sulla profilassi antibiotica, vengono riportati i principi generali di prevenzione poiché essi rappresentano la base irrinunciabile per il contenimento delle complicanze infettive postoperatorie. La profilassi antibiotica infatti si affianca e completa tale pratica senza sostituirsi ad essa.

Principi generali di prevenzione

Misure preoperatorie

1. adeguata preparazione del paziente
2. adeguata preparazione dell'équipe chirurgica
3. gestione del personale sanitario colonizzato o infetto, che minimizzi il rischio di trasmissione di infezioni

Misure intraoperatorie

1. adeguati sistemi di ventilazione della sala operatoria
2. adeguata pulizia e disinfezione dell'ambiente
3. campionamento microbiologico ambientale solo nel corso di specifiche indagini epidemiologiche (e non di routine)
4. adeguata sterilizzazione degli strumenti chirurgici
5. adozione di indumenti e teli chirurgici in grado di minimizzare il rischio di trasmissione di infezioni
6. rispetto dell'asepsi e adeguate tecniche chirurgiche
7. adeguate modalità di medicazione della ferita

Le misure sono descritte in dettaglio nella tabella 2 a pagina 17.

Fattori che influenzano la decisione di eseguire la profilassi antibiotica

- ✓ *La durata dell'intervento e le malattie concomitanti (codice ASA a pagina 25) hanno un impatto rilevante sul rischio di infezione e concorrono a definire un indice di rischio.*

- ✓ *La decisione finale riguardante i benefici e i rischi della profilassi antibiotica per ogni singolo paziente dipenderà da:*
- *il suo rischio di infezione del sito chirurgico, che terrà conto dei rischi legati all'intervento e dei rischi legati al paziente;*
 - *la potenziale gravità dell'eventuale infezione del sito chirurgico;*
 - *l'efficacia della profilassi per quel determinato intervento;*
 - *le conseguenze della profilassi per quel determinato paziente (per esempio un aumentato rischio di colite da Clostridium difficile).*

Indicazioni alla profilassi antibiotica

Chirurgia cardiaca e toracica

La profilassi antibiotica è raccomandata in corso di:

- A inserzione di pacemaker cardiaco**
- A chirurgia a cuore aperto, inclusi i bypass aorto-coronarici e l'impianto di protesi valvolari**
- A resezione polmonare**

Chirurgia otorinolaringoiatrica

La profilassi antibiotica è raccomandata in corso di:

- A chirurgia della testa e del collo (pulita-contaminata e contaminata)**

La profilassi antibiotica non è raccomandata in corso di:

- D chirurgia dell'orecchio (pulita)**
- D chirurgia della testa e del collo (pulita)**
- D chirurgia del naso o dei seni nasali e paranasali**
- D tonsillectomia**

Chirurgia generale

La profilassi antibiotica è fortemente raccomandata in corso di:

- A chirurgia coloretale**

La profilassi antibiotica è raccomandata ma i responsabili locali della politica antibiotica devono effettuare una scelta che tenga conto dei tassi di infezione a livello della propria realtà (vedi a pagina 30 e in tabella 6 gli interventi contrassegnati con un asterisco) in corso di:

- A chirurgia biliare (a cielo aperto)**
- B chirurgia della mammella**
- B procedure pulito-contaminate non menzionate esplicitamente altrove**

- A gastrostomia endoscopica**
- A chirurgia dello stomaco e del duodeno**
- B chirurgia esofagea**
- B chirurgia dell'intestino tenue**

La profilassi antibiotica è raccomandata in corso di:

- A appendicectomia**
- A riparazione laparoscopica o non laparoscopica di ernia con utilizzo di materiale protesico**

La profilassi antibiotica non è raccomandata in corso di:

- D chirurgia dell'ernia senza utilizzo di materiale protesico**

La profilassi antibiotica non è raccomandata ma in sede di implementazione locale possono essere identificate eccezioni (vedi a pagina 30 e in tabella 6 gli interventi contrassegnati con due asterischi) in corso di:

- D colecistectomia laparoscopica**

Neurochirurgia

La profilassi antibiotica è raccomandata in corso di:

- A craniotomia**
- A derivazione del liquido cerebro-spinale**

Ostetricia e ginecologia

La profilassi antibiotica è raccomandata ma i responsabili locali della politica antibiotica devono effettuare una scelta che tenga conto dei tassi di infezione a livello della propria realtà (vedi a pagina 30 e in tabella 6 gli interventi contrassegnati con un asterisco) in corso di:

- A parto cesareo elettivo**
- A isterectomia (addominale o vaginale)**
- A aborto indotto**

La profilassi antibiotica è raccomandata in corso di:

- A parto cesareo non elettivo**

Chirurgia ortopedica

La profilassi antibiotica è fortemente raccomandata in corso di:

- A impianto di protesi articolare (anca, ginocchio)^S**

La profilassi antibiotica è raccomandata in corso di:

- A fissazione di frattura chiusa**
- A riparazione di frattura dell'anca**
- A chirurgia del rachide**
- A inserimento di dispositivo protesico[§] quando non è disponibile una prova diretta (per esempio: impianto di protesi di spalla, polso, gomito, caviglia)**

La profilassi antibiotica non è raccomandata in corso di:

- D chirurgia ortopedica senza impianto di dispositivi protesici (elettiva)**

§ = indipendentemente dall'uso di cemento addizionato con antibiotico

Urologia

La profilassi antibiotica è raccomandata in corso di:

- A biopsia prostatica transrettale**
- A resezione transuretrale della prostata**

La profilassi antibiotica è raccomandata ma i responsabili locali della politica antibiotica devono effettuare una scelta che tenga conto dei tassi di infezione a livello della propria realtà (vedi a pagina 30 e in tabella 6 gli interventi contrassegnati con un asterisco) in corso di:

- A litotripsia con onda d'urto**

La profilassi antibiotica non è raccomandata in corso di:

- D resezione transuretrale di tumori vescicali**

Chirurgia vascolare

La profilassi antibiotica è raccomandata in corso di:

- A amputazione di arto inferiore**
- A chirurgia vascolare (addominale e dell'arto inferiore)**

La profilassi antibiotica non è raccomandata in corso di:

- D TEA della carotide**

Principi della profilassi antibiotica: scelta dell'antibiotico, modalità di somministrazione e durata

- B L'antibiotico scelto dovrà avere uno spettro di azione che garantisca l'efficacia nei confronti dei probabili contaminanti.**

- ✓ È opportuno che in ogni realtà chirurgica locale venga effettuato un monitoraggio della flora batterica responsabile delle complicanze infettive postoperatorie e delle sensibilità di questa agli antibiotici utilizzati in profilassi. Ciò sarà possibile solo se ogni materiale proveniente da una ISC sarà inviato alla microbiologia per eseguire sia l'esame colturale sia l'antibiogramma.

B I pazienti con una storia di anafilassi, orticaria o esantema insorti immediatamente dopo una terapia con penicillina sono a maggior rischio di presentare un fenomeno di ipersensibilità immediata e non devono essere sottoposti a profilassi con antibiotici beta-lattamici.

- ✓ Quando le linee guida operative di profilassi antibiotica perioperatoria raccomandano l'uso di antibiotici beta-lattamici si dovrebbe sempre prevedere un'alternativa per i pazienti con allergia alle penicilline o alle cefalosporine.
- ✓ Nel paziente standard le cefalosporine di III e IV generazione, i monobattami, i carbapenemi e talune penicilline associate a un inibitore delle beta-lattamasi non sono raccomandati a scopo profilattico.
E' preferibile riservare tali antibiotici, efficaci sui patogeni multiresistenti, agli usi terapeutici. A scopo profilattico potranno essere utilizzati quelli di provata efficacia per tale uso, e che vengono impiegati in terapia solo per il trattamento delle infezioni da patogeni che non presentano particolari fenomeni di resistenza.
- ✓ La maggior parte delle prove di efficacia disponibili non dimostra la superiorità dei glicopeptidi nella prevenzione delle infezioni del sito chirurgico causate dagli stafilococchi. L'uso eccessivo di tali farmaci rischia di vanificarne l'efficacia nella terapia delle infezioni nosocomiali da stafilococco e da enterococco.
La scelta di utilizzare un glicopeptide in profilassi deve essere limitata esclusivamente a situazioni selezionate e comunque solo in occasione di interventi maggiori con impianto di materiale protesico (cardiochirurgia, chirurgia ortopedica, chirurgia vascolare, neurochirurgia) e solo in presenza di un'incidenza alta di ISC causate da stafilococchi meticillino-resistenti, verificata attraverso una sorveglianza clinica e microbiologica delle ISC a livello locale. Tale scelta dovrà essere fatta in armonia con le strategie locali di politica antibiotica¹.
- ✓ La singola dose di antibiotico utilizzato a scopo profilattico coincide, nella maggior parte dei casi, con una dose terapeutica medio-alta (per esempio, nel caso della cefazolina la dose raccomandata per la prima somministrazione è di 2 grammi).
- ✓ La profilassi antibiotica deve essere somministrata per via endovenosa.

A Nella maggior parte dei casi la profilassi antibiotica deve essere iniziata immediatamente prima delle manovre anestesiolgiche.

A La profilassi antibiotica deve essere limitata al periodo perioperatorio e la somministrazione deve avvenire immediatamente prima dell'inizio dell'intervento. Non esistono prove a supporto di un prolungamento della profilassi: nella maggioranza dei casi è sufficiente la somministrazione di un'unica dose di antibiotico (quella, appunto, somministrata immediatamente prima dell'inizio delle manovre anestesilogiche). La scelta di continuare la profilassi oltre le prime 24 ore del periodo postoperatorio non è, comunque, giustificata.

✓ *Non è escluso che l'estensione della profilassi alle prime 24 ore del postoperatorio possa essere giustificata in situazioni cliniche definite quando l'indice di rischio di infezioni postoperatorie è alto. Qualsiasi decisione di prolungare la profilassi oltre la durata stabilita dalla linea guida locale dovrebbe essere motivata in cartella clinica.*

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

✓ *In caso di interventi di durata superiore alle 3 ore, la maggior parte delle linee guida, pur in assenza di dati inequivocabili, suggerisce di somministrare una dose intraoperatoria se l'operazione è ancora in corso dopo un tempo dall'inizio dell'intervento pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato.*

Implementazione della linea guida

- ✓ *È fondamentale che il personale del reparto e della sala operatoria segua scrupolosamente le norme di prevenzione delle ISC.*
- ✓ *La direzione sanitaria deve fornire i supporti (in termini di risorse e di organizzazione) necessari all'applicazione corretta delle norme di prevenzione delle ISC.*

B Un metodo per contenere il protrarsi della profilassi chirurgica oltre i tempi stabiliti dalla linea guida può essere quello di introdurre nella pratica corrente sistemi specifici di registrazione della somministrazione dell'antibiotico.

A Riportare un minimo set di dati nella cartella clinica e nel foglio della terapia facilita l'esecuzione di *audit* per valutare l'appropriatezza della profilassi antibiotica perioperatoria.

Introduzione

Background

L'infezione della sede di incisione o dei tessuti molli è una complicanza comune, ma potenzialmente evitabile, di qualunque procedura chirurgica.

Un certo grado di contaminazione batterica del sito chirurgico è inevitabile, da parte sia della flora batterica dello stesso paziente sia della flora batterica ambientale.

Come si può vedere dalla tabella 1, riportata di seguito, studi effettuati in diverse regioni italiane hanno rilevato frequenze medie di infezione del sito chirurgico che variano per la chirurgia generale da 4,9% a 13,6% e per l'ortopedia da 1,2% a 1,5%. Tale variabilità è riscontrabile anche in studi condotti nel Regno Unito².

Tabella 1 Elenco dei principali studi sulla frequenza di infezioni del sito chirurgico effettuati in Italia dal 1991 al 2002

Autore	Riferimento	Sede	Tipo di reparto (n. ospedali/reparti) o di intervento	numero di pazienti	Frequenza (%)
Greco D.	Am J Med, 1991 ⁽³⁾	Abruzzo, Campania, Sardegna	chirurgia generale (20)	7.641	13,6
Moro ML.	Eur J Epidemiol, 1991 ⁽⁴⁾	Roma, Arezzo	chirurgia generale (3) ortopedia (1)	1.019 433	4,9 1,2
Barana L.	Minerva Chir 1992 ⁽⁵⁾	Pavia	chirurgia generale (1)	1.396	10,6
ASR, Friuli Venezia Giulia	www.sanit.fvg.it 2000 ⁽⁶⁾	Regione Friuli Venezia Giulia	chirurgia gastrica, coloretale, appendicectomia, colecistectomia, mastectomia	1.402	7,4
			protesi d'anca, riduzione aperta di frattura	1.044	1,5
Moro ML.	Dossier ASR Emilia Romagna n. 63, 2002 ⁽⁷⁾	Regione Emilia Romagna	chirurgia gastrica, coloretale, appendicectomia, colecistectomia, mastectomia	1.298	6,2
			protesi d'anca, riduzione aperta di frattura	405	1,2

* <http://www.sanita.fvg.it/specializza/progetti/allegati/report%20IFC.doc>

** <http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/collidoss/doss63.pdf>

In questa linea guida è usata l'espressione «infezione del sito chirurgico» (ISC) a meno che le prove di efficacia si riferiscano specificamente all'infezione della ferita chirurgica. Negli interventi che richiedono l'inserzione di impianti o dispositivi protesici il termine infezione del sito chirurgico comprende l'infezione della ferita chirurgica e/o dell'impianto. L'infezione del sito chirurgico comprende anche localizzazioni dell'infezione in cavità del corpo (per esempio: ascesso subfrenico), ossa, articolazioni, meningi e altri tessuti interessati dall'intervento (vedi allegati 1 e 2).

La somministrazione profilattica di antibiotici ha lo scopo di impedire che i batteri venuti a contatto con il campo operatorio nel corso della fase contaminante⁸⁻¹⁰ dell'intervento si annidino nel sito chirurgico e/o aderiscano al materiale protesico impiantato. L'uso profilattico degli antibiotici nei reparti chirurgici riguarda approssimativamente il 40-50% degli antibiotici prescritti¹¹. E' dimostrato che l'uso indiscriminato di tali farmaci aumenta la prevalenza di batteri antibiotico-resistenti¹² e predispone i pazienti a infezioni quali la colite da *Clostridium difficile*¹³.

Scopi della profilassi antibiotica

La profilassi antibiotica per i pazienti chirurgici dovrebbe mirare a:

- ridurre l'incidenza di infezioni del sito chirurgico;
- utilizzare gli antibiotici secondo quanto dimostrano le prove di efficacia;
- minimizzare gli effetti degli antibiotici sulla flora batterica del paziente;
- minimizzare gli effetti indesiderati degli antibiotici;
- indurre le minori modificazioni possibili alle difese immunitarie del paziente.

E' importante sottolineare il fatto che la profilassi antibiotica si aggiunge a una buona tecnica chirurgica, ma non la sostituisce. Essa dovrebbe essere vista come una delle componenti di una politica efficace per il controllo delle infezioni acquisite in ospedale.

La tabella 2, riportata di seguito, indica le misure di prevenzione che dovrebbero essere adottate in chirurgia per ridurre al minimo le infezioni della ferita chirurgica. Le misure sono quelle raccomandate dalle linee guida dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi e adottate in molti paesi del mondo e rappresentano la base irrinunciabile per il contenimento delle complicanze infettive postoperatorie¹. La profilassi antibiotica si affianca e completa tale pratica, ma non si sostituisce a essa.

- ✓ *Le misure di prevenzione sono determinanti per contenere le ISC; infatti la maggior parte degli studi che valutano l'efficacia dei vari schemi di profilassi antibiotica perioperatoria sono stati realizzati nel rispetto di tali regole.*
- ✓ *Il mancato rispetto delle misure di prevenzione può annullare l'efficacia della profilassi antibiotica.*

Tabella 2. Misure* di prevenzione delle infezioni della ferita chirurgica secondo la linea guida dei Centers for Disease Control and Prevention¹

MISURE PREOPERATORIE

1. Preparazione del paziente

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

2. Preparazione dell'équipe chirurgica

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

3. Gestione del personale sanitario colonizzato o infetto

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

MISURE INTRAOPERATORIE

1. Sistemi di ventilazione

- nella sala operatoria mantenere **aria a pressione positiva** rispetto ai locali adiacenti
- garantire almeno **15 ricambi** l'ora di cui 3 di aria fresca
- **filtrare tutta l'aria**, ricircolante e fresca, con filtri appropriati

- far entrare l'aria dal soffitto e farla uscire dal pavimento
- **non usare raggi ultravioletti** in sala operatoria per prevenire ISC

2. Pulizia e disinfezione dell'ambiente

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

- **non usare tappetini adesivi** all'ingresso dell'area operatoria

3. Campionamento microbiologico ambientale

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

4. Sterilizzazione degli strumenti chirurgici

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

5. Indumenti e teli chirurgici

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

6. Asepsi e tecniche chirurgiche

- rispettare le **norme di asepsi quando si posizionano** un catetere vascolare, cateteri da anestesia spinale o epidurale o quando si somministrano farmaci per via endovenosa
- **manipolare i tessuti con cura**, eseguire una buona emostasi, rimuovere i tessuti devitalizzati e i corpi estranei dal sito chirurgico
- **posticipare la chiusura della ferita o lasciare l'incisione aperta, per portarla a guarigione «per seconda intenzione» quando il sito chirurgico è pesantemente contaminato**
- **laddove sia necessario un drenaggio**, utilizzare un **drenaggio chiuso**, posizionarlo attraverso una incisione separata e distante dalla incisione chirurgica e rimuovere il drenaggio appena possibile

7. Medicazione della ferita

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

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

Necessità della presente linea guida

La proposta di costruire una linea guida nazionale sull'antibiotico profilassi perioperatoria è nata dall'osservazione, derivata da diversi studi condotti in Italia, che essa rappresenta una delle aree in cui esiste un'ampia variabilità di comportamenti³⁻⁷.

Numerosi studi pubblicati nei vari paesi del mondo¹⁴⁻¹⁶ hanno confermato tale variabilità. Un'indagine su oltre 6.000 interventi chirurgici condotta nella regione Emilia Romagna nel 2000-2001 ha messo in luce, per esempio, differenze significative nel ricorso alla chemioprolassi chirurgica e nella durata della somministrazione nelle diverse aziende sanitarie della regione⁷.

Nel corso di un'indagine nazionale condotta nel 2001 dall'Istituto Superiore di Sanità solo il 37% degli ospedali pubblici esistenti sul territorio nazionale ha dichiarato di avere protocolli scritti per la chemioprolassi chirurgica: tale percentuale va dal 20% negli ospedali con meno di 150 posti letto al 62% negli ospedali con più di 1.000 posti letto¹⁷.

Si è quindi ritenuto che la produzione di una linea guida basata su prove di efficacia possa contribuire a ridurre tale variabilità.

Riconosciuta la necessità di una linea guida nazionale sulla chemioprolassi chirurgica, nell'ambito del Programma nazionale linee guida, è stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare con il mandato di elaborarla.

Il primo obiettivo del gruppo è stato quello di individuare, attraverso una ricerca nelle banche dati e nei siti delle principali agenzie internazionali (vedi a pagina 22), le linee guida esistenti sull'argomento^{1,18-24}.

Le linee guida individuate sono state oggetto di una valutazione metodologica e di un'analisi comparativa delle raccomandazioni contenute secondo i principi illustrati e discussi nel manuale metodologico del Programma nazionale linee guida (la documentazione di tale valutazione è disponibile sul sito del PNLG: www.pnlg.it).

Fra le linee guida pubblicate, quella messa a punto nel 2000 dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)^{24,25} è stata considerata adatta al contesto nazionale per diversi motivi:

- rappresenta un documento elaborato di recente;
- è stata prodotta da un gruppo di lavoro multidisciplinare;
- classifica le raccomandazioni a seconda del livello delle prove scientifiche disponibili, a differenza di quanto avviene per la maggior parte delle linee guida precedenti;
- consente agli utilizzatori locali di operare scelte informate nella definizione dei protocolli, in quanto riporta per ciascuna categoria di intervento chirurgico il numero di pazienti da trattare per prevenire un'infezione (Number Needed to Treat, NNT);
- fornisce i suggerimenti per l'implementazione delle linee guida e gli indicatori per la valutazione della loro applicazione.

Si è quindi deciso di adottare la linea guida elaborata dal gruppo SIGN come schema di base nella definizione della linea guida italiana, procedendo a un suo aggiornamento sulla base delle prove scientifiche prodotte dopo la sua pubblicazione, che è stato realizzato con la stessa metodologia applicata dagli estensori della linea guida SIGN (vedi a pagina 22). Si è inoltre deciso di adattare la linea guida alla realtà italiana nelle parti che riguardano sia suggerimenti di tipo organizzativo sia l'applicazione di indicatori. Si è accettato di limitare le raccomandazioni agli argomenti affrontati nella linea guida scozzese applicando gli stessi criteri di esclusione. Sono state inoltre escluse le raccomandazioni riguardanti la chirurgia oculistica (tale argomento dovrà essere affrontato in modo approfondito con un'analisi *ad hoc*).

Nella valutazione del livello delle prove di efficacia e nella definizione della forza delle raccomandazioni si è deciso di modificare il sistema di *grading* utilizzato e di applicare quello adottato dal manuale metodologico del PNLG (www.pnlg.it).

Per quanto riguarda la valutazione dell'impatto economico delle raccomandazioni, sarebbe necessario un profondo adattamento del capitolo della linea guida SIGN alla realtà italiana; inoltre i dati forniti sarebbero difficilmente generalizzabili e applicabili alle singole realtà.

Essendo questa la prima edizione della linea guida italiana il gruppo di lavoro ha quindi ritenuto prioritario fornire ai clinici **raccomandazioni sull'appropriatezza**. La metodologia applicata è comunque consultabile nel capitolo 6 della linea guida SIGN²⁴.

Argomento della linea guida

La linea guida si occupa esclusivamente della somministrazione di antibiotici per via endovenosa mentre non affronta la questione della somministrazione per altre vie (per esempio quelle orale o topica) e ciò per il fatto che la maggior parte delle prove di efficacia disponibili riguarda la via endovenosa.

Lo scopo che si prefigge è ridurre l'incidenza di ISC e identificare gli interventi per i quali la scelta di effettuare la profilassi è sostenuta da prove di efficacia; non si propone quindi di fornire uno strumento completo ed esauriente per ciascuna specialità chirurgica, ma di fornire, quando disponibili, le prove di efficacia per gli interventi più comuni. Si propone inoltre di costituire la base per la realizzazione di *audit* clinici.

La linea guida non fornisce dunque raccomandazioni sugli interventi per i quali non esistono studi clinici di efficacia della profilassi oppure esistono studi eseguiti con metodologia non corretta. In tale caso i singoli gruppi locali potranno decidere una linea di comportamento che tenga conto anche degli aspetti specifici delle singole realtà.

La decisione finale sul singolo paziente è comunque di pertinenza esclusiva del chirurgo e della sua valutazione clinica.

La scelta di somministrare la profilassi a pazienti sottoposti a interventi per i quali essa non è raccomandata può essere giustificata se il chirurgo ritiene che quello specifico paziente sia a rischio particolarmente alto di ISC. In questo caso i criteri utilizzati per la valutazione del rischio dovrebbero essere registrati nella cartella clinica (vedi a pagina 47).

La linea guida **affronta** le seguenti domande chiave:

- quali sono i fattori di rischio per ISC? (vedi a pagina 24)
- quali sono i benefici ed i rischi della profilassi antibiotica perioperatoria? (vedi a pagina 27)
- per quali interventi esistono prove che la profilassi riduce il rischio di ISC? (vedi a pagina 29)
- quando e come deve essere somministrata la profilassi antibiotica? (vedi a pagina 35)
- quante dosi di antibiotico devono essere somministrate? (vedi a pagina 35)
- quali fattori determinano il rapporto costo-efficacia della profilassi e come tale dato deve essere utilizzato per formulare raccomandazioni generali per la profilassi? (vedi a pagina 35)
- di quali fattori bisogna tener conto nell'implementazione e nella verifica delle linee guida locali? (vedi a pagina 45)

La maggior parte delle raccomandazioni contenute in questa linea guida riguardano la chirurgia di elezione, anche se sono inclusi alcuni interventi eseguiti in emergenza (vedi definizione a pagina 24).

La linea guida **non si occupa** dei seguenti argomenti:

- prevenzione delle infezioni del tratto urinario, del tratto respiratorio o di altre infezioni non conseguenti all'atto chirurgico, con l'eccezione delle infezioni del tratto urinario successive all'intervento di resezione transuretrale della prostata;
- prevenzione dell'endocardite batterica dopo interventi chirurgici o manovre diagnostiche;
- uso di antisettici o antibiotici locali per la prevenzione di infezioni della ferita nella chirurgia elettiva;
- trattamento antibiotico in pazienti sottoposti in urgenza a interventi contaminati o sporchi;
- somministrazione di antibiotici orali per la preparazione intestinale o per la decontaminazione selettiva dell'intestino;
- uso di antibiotici a scopo profilattico in pazienti portatori di materiale protesico sottoposti a chirurgia odontoiatrica o ad altra chirurgia che potrebbe provocare batteriemia;

- prevenzione delle complicanze infettive nell'ambito delle manovre diagnostiche o terapeutiche della cardiologia interventistica;
- chirurgia dei trapianti;
- chirurgia oculistica.

La linea guida non affronta la questione della scelta dell'antibiotico in base alla motivazione che esiste un vasto numero di studi clinici che confrontano l'efficacia di diversi regimi antibiotici utilizzati a scopo profilattico i cui risultati sono spesso differenti o addirittura contrastanti. Un esempio significativo è rappresentato dalla revisione sistematica della letteratura sulla profilassi antibiotica nella chirurgia coloretale, dove un'analisi dei 147 studi individuati per questa sola indicazione mostra una sostanziale equivalenza tra i regimi confrontati e quindi non fornisce prove per sostenere la scelta di un preciso antibiotico²⁶.

Il gruppo di lavoro, anche in considerazione del fatto che questa è una linea guida di riferimento, ha ritenuto che la scelta dell'antibiotico da utilizzare potrà essere fatta in modo più mirato nelle singole realtà tenendo conto, oltre che dei principi generali, anche dell'epidemiologia locale.

Consultando la banca dati del PNLG (www.pnlg.it) è possibile confrontare le principali linee guida esistenti sulla profilassi antibiotica perioperatoria e le raccomandazioni in esse contenute rispetto alla scelta del tipo di antibiotico da utilizzare in profilassi.

✓ *I responsabili locali della politica di uso degli antibiotici hanno l'esperienza e le informazioni necessarie per raccomandare specifici regimi farmacologici, basandosi sulla valutazione delle prove di efficacia, sull'epidemiologia locale dei germi responsabili delle complicanze infettive, sulle caratteristiche farmacocinetiche e sul costo dei farmaci.*

Metodi

Come è stata condotta la revisione sistematica per la linea guida originale dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

La ricerca bibliografica è stata inizialmente svolta consultando i database della Cochrane Library, di Embase, Healthstar e Medline dal 1987 al 1998. Successivamente, nel corso della stesura della linea guida, la bibliografia è stata aggiornata. A causa della grande quantità di letteratura disponibile, le ricerche sono state inizialmente limitate alle linee guida, alle metanalisi e alle revisioni sistematiche esistenti.

In seguito si è cercato materiale aggiuntivo riguardante sia la verifica dell'efficacia delle linee guida (*audit*) sia l'impatto dell'emodiluizione. Tutte le strategie di ricerca sono state sottoposte a una revisione indipendente.

Copie delle strategie di ricerca utilizzate sono disponibili presso lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Nel corso di queste ricerche è stato osservato un alto grado di incongruenza nell'indicizzazione degli articoli sulla profilassi antibiotica; i termini «*antibiotic prophylaxis*» o «*antibiotics/therapeutic use*» vengono infatti utilizzati apparentemente in modo intercambiabile.

In aggiunta alle ricerche iniziali, i membri del gruppo SIGN hanno svolto ulteriori ricerche nel database Medline dal 1960 per individuare le migliori prove di efficacia sul ruolo degli antibiotici nella profilassi dell'infezione del sito chirurgico.

Quando è stata individuata una buona metanalisi, questa è stata utilizzata come unica prova di efficacia. In caso contrario, si sono cercati studi randomizzati di buona qualità: in presenza di uno o due studi randomizzati metodologicamente corretti, questi sono stati utilizzati come unica prova di efficacia.

Alcune referenze sono datate, ma sono state adottate quando giudicate in grado di «cambiare la pratica clinica». In mancanza di uno studio randomizzato, sono state utilizzate come fonti di riferimento altre prove di efficacia pubblicate (altri tipi di studio, *audit*, opinioni di esperti, eccetera).

Per molti interventi di chirurgia generale (come la chirurgia delle vene varicose e della tiroide) o specialistica (come l'uretroplastica, l'intervento di Nesbit, la TEA della carotide, eccetera) non esistono prove di efficacia né a favore né contro la profilassi. In questo caso si è fatto riferimento alla pratica comune e ai principi generali della profilassi.

Tutte le revisioni sistematiche e i resoconti dei trial utilizzati come prove d'efficacia sono stati sottoposti a valutazione metodologica utilizzando *checklist* standard.

Come è stato condotto l'aggiornamento della bibliografia rispetto alla linea guida originale SIGN

Utilizzando la stessa metodologia applicata dagli estensori della linea guida SIGN (banche dati consultate, parole chiave usate per la strategia di ricerca, criteri di inclusione) è stata eseguita una ricerca bibliografica per il periodo che va dal giugno 2000 al giugno 2002.

Fra i lavori individuati sono stati scelti gli studi clinici randomizzati o quasi randomizzati, gli studi di coorte, le revisioni sistematiche e tutti gli articoli di inquadramento generale.

Per ogni studio scelto è stata eseguita una valutazione metodologica e dei contenuti secondo una *checklist* predeterminata; ciò è stato fatto in modo indipendente da parte di almeno due membri del gruppo di coordinamento. I risultati dell'analisi sono stati discussi e approvati dall'intero gruppo di coordinamento, che ha inoltre individuato gli studi e le revisioni innovativi che potevano modificare le raccomandazioni della linea guida SIGN (la documentazione di tale valutazione metodologica è disponibile sul sito del Programma nazionale linee guida: www.pnlg.it).

In base a eventuali nuove prove è stata aggiornata la tabella delle indicazioni raccomandate per la profilassi antibiotica perioperatoria (vedi a pagina 32).

Fattori di rischio nelle infezioni del sito chirurgico

Fattori che influenzano l'incidenza di infezione del sito chirurgico

Classe di intervento

Gli interventi possono essere suddivisi in quattro classi (vedi tabella 3) a seconda del grado di contaminazione batterica e della conseguente incidenza di infezioni postoperatorie²⁷.

Tabella 3. Classificazione degli interventi in base al grado di contaminazione batterica

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

Per gli interventi di elezione la profilassi antibiotica è raccomandata nella chirurgia pulita (per le sole condizioni in cui l'eventuale complicanza postoperatoria mette a rischio la vita del paziente) e nella chirurgia pulita-contaminata.

Nel caso della chirurgia contaminata la scelta di eseguire una profilassi piuttosto che una terapia andrà valutata separatamente per ogni tipologia di intervento/situazione sulla base delle prove disponibili; per esempio, nel caso dell'appendicectomia, che può essere a seconda dei casi un intervento contaminato o sporco, esistono numerose prove che consentono di definire le scelte per ogni situazione²⁸. Per quanto riguarda la chirurgia sporca viene raccomandato di iniziare da subito una terapia.

Per gli interventi eseguiti in urgenza le raccomandazioni contenute in questa linea guida sono limitate alla chirurgia pulita (per esempio: intervento per un aneurisma dell'aorta addominale o riduzione a cielo aperto di frattura chiusa) e al taglio cesareo, intervento che, qualora avvenga a travaglio in atto e/o dopo rottura delle membrane, dovrebbe essere considerato di tipo pulito-contaminato.

Gli interventi eseguiti in urgenza classificati come contaminati o sporchi richiedono una

terapia antibiotica piuttosto che una profilassi e quindi esulano dallo scopo di questa linea guida.

Impianto di materiale protesico

L'impianto di qualsiasi materiale protesico aumenta il rischio di infezione della ferita e del sito chirurgico, in quanto riduce le difese dell'ospite²⁹. In presenza di materiale protesico è infatti sufficiente una carica batterica più bassa per causare l'infezione.

Durata della degenza prima dell'intervento

Nelle 48 ore successive all'ingresso in ospedale, particolarmente se durante la degenza viene somministrata una terapia antibiotica, la cute del paziente viene progressivamente colonizzata da stipiti batterici di origine nosocomiale²¹. Questi stipiti sono spesso resistenti agli antibiotici e possono essere causa di contaminazione nel corso dell'intervento. Ciò favorisce l'insorgenza di infezioni del sito chirurgico dovute a germi multiresistenti e può quindi essere causa di allungamento della degenza postoperatoria³⁰. Per tale ragione è importante limitare i tempi di degenza preoperatoria; nel caso in cui ciò non sia possibile o in occasione di nuovi interventi eseguiti nel corso della stessa degenza si dovrà tenere conto di ciò nella scelta dell'antibiotico da utilizzare in profilassi¹⁹.

Durata dell'intervento

La durata dell'intervento è direttamente correlata con il rischio di infezione della ferita e questo rischio si somma a quello della classe di intervento²⁷. In uno studio di Culver e altri confermato da dati nazionali⁷ gli interventi di durata superiore al 75° percentile per la procedura in esame venivano considerati prolungati (vedi allegato 3) e quindi a rischio aumentato.

Malattie concomitanti

L'American Society of Anesthesiologists (ASA) ha ideato un punteggio di rischio preoperatorio basato sulla presenza di malattie concomitanti al momento dell'intervento chirurgico (vedi tabella 4)³¹. La presenza di un punteggio ASA>2 si associa a un aumentato rischio di infezione della ferita e tale rischio si somma a quello della classe di intervento e della sua durata²⁷.

Tabella 4. Classificazione dell'American Society of Anesthesiologists

Punteggio ASA	Condizione fisica
1	paziente sano
2	paziente con lieve malattia sistemica
3	paziente con grave malattia sistemica che ne limita le attività, ma non è invalidante
4	paziente con malattia sistemica invalidante che causa continua minaccia di morte
5	paziente moribondo con attesa di vita inferiore alle 24 ore con o senza l'intervento

Probabilità di infezione del sito chirurgico

Precedenti linee guida hanno fatto riferimento a pazienti ad alto rischio di ISC, ma non hanno fornito informazioni chiare riguardo alla valutazione del rischio stesso. Questa sezione si propone di illustrare come malattie concomitanti e durata dell'intervento influenzino il rischio definito dalla classe di intervento.

La durata dell'intervento e le malattie concomitanti (secondo il codice ASA) hanno un impatto sul rischio di infezione della ferita pari alla classe di intervento.

Per la definizione del rischio devono essere considerati due ulteriori fattori:

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

Per ogni classe di intervento si definisce che:

- l'indice di rischio è pari a zero quando nessuno dei due fattori di rischio è presente;
- l'indice di rischio è pari a 1 quando uno dei due fattori di rischio è presente;
- l'indice di rischio è pari a 2 quando entrambi i fattori di rischio sono presenti.

La tabella 5, derivata da un ampio studio epidemiologico sulle infezioni acquisite in ospedale nel quale tale punteggio di rischio è stato validato e perfezionato^{27,32}, mostra come si modifica la percentuale di infezioni della ferita chirurgica applicando tale indice di rischio. Il rischio di infezione della ferita per un intervento pulito con entrambi i fattori di rischio aggiunti era maggiore del rischio per un intervento contaminato con nessun fattore di rischio aggiunto (5,4% vs 3,4%).

Tabella 5. Probabilità di infezione della ferita per classe di intervento e indice di rischio

Classe di intervento	Indice di rischio		
	0	1	2
pulito	1,0%	2,3%	5,4%
pulito-contaminato	2,1%	4,0%	9,5%
contaminato	3,4%	6,8%	13,2%

Benefici e rischi della profilassi antibiotica

Benefici

Uno degli scopi che ci si propone con la razionalizzazione della profilassi è quello di ridurre l'uso improprio degli antibiotici minimizzandone le conseguenze.

Il valore clinico della profilassi antibiotica perioperatoria dopo chirurgia elettiva è correlato con la gravità delle conseguenze dell'infezione postoperatoria. Per esempio, nel caso della chirurgia coloretale la profilassi antibiotica perioperatoria riduce sia l'incidenza di ISC sia la mortalità postoperatoria^{33,34}. Nell'intervento per artroprotesi d'anca la profilassi riduce la morbilità postoperatoria sul lungo termine³⁵. Nella chirurgia a cuore aperto dove fra le infezioni del sito chirurgico sono da annoverare la mediastinite e l'endocardite, complicanze gravi a rischio di vita per il paziente, la maggior parte degli esperti ritiene che l'uso della profilassi antibiotica abbia un alto valore clinico^{1,21,22}. Allo stesso modo il valore clinico della profilassi antibiotica può essere alto in rapporto alla specifica condizione del paziente (per esempio: intervento di chirurgia pulita con indice di rischio pari a 2)²⁷.

La presenza di un'infezione della ferita chirurgica è causa di aumento dei tempi di degenza³⁰. Anche il tipo di intervento condiziona il prolungarsi della degenza che potrà essere, per esempio, di circa 3 giorni per una colecistectomia o un'isterectomia, ma di 11-16 giorni per procedure ortopediche maggiori³⁶⁻³⁸.

La profilassi sembra avere la potenzialità di ridurre i tempi di degenza in ospedale, anche se le prove dirette su tale punto sono scarse in quanto pochi trial randomizzati hanno incluso la durata della degenza in ospedale come indicatore di esito. Esistono prove limitate che la prevenzione delle infezioni della ferita si associ a un più rapido ritorno alle normali attività dopo la dimissione dall'ospedale³⁹.

Rischi

Un uso inappropriato della profilassi antibiotica può causare un aumento dell'antibiotico-resistenza.

I tassi di **resistenza** dei microrganismi sono infatti in aumento in tutti gli ospedali^{40,41}. In generale il fenomeno dell'antibiotico-resistenza prevale nelle popolazioni che fanno maggior uso di antibiotici⁴²⁻⁴⁴.

Altra conseguenza della diffusione sempre maggiore dell'uso degli antibiotici è rappresentata dall'**aumento del numero di casi di colite o diarrea associata a *Clostridium difficile***. La prevalenza di infezioni da *Clostridium difficile* è correlata in generale all'uso di qualsiasi tipo di antibiotico e in particolare all'uso di clindamicina e di cefalospo-

rine di III generazione⁴⁵⁻⁴⁷. Studi epidemiologici sulla colite da *Clostridium difficile*, mostrano come la motivazione più comune all'uso di antibiotici sia la profilassi chirurgica¹³. Anche se ogni singola dose di antibiotico assunta aumenta per il paziente il rischio di diventare portatore di *Clostridium difficile*, in uno studio caso-controllo su pazienti che avevano ricevuto la profilassi chirurgica lo stato di portatore è risultato più comune fra coloro che avevano ricevuto la profilassi per più di 24 ore (56% vs 17%)⁴⁸.

Le conseguenze dell'infezione da *Clostridium difficile* comprendono un aumento della morbilità e della mortalità, un prolungamento dei tempi di degenza e un conseguente aumento generale dei costi³⁸.

Uno studio eseguito su pazienti chirurgici ha dimostrato che coloro che avevano ricevuto una profilassi antibiotica per più di quattro giorni presentavano un aumento statisticamente significativo della frequenza di batteriemie originate dalla via venosa rispetto a coloro che avevano ricevuto la profilassi per un giorno o meno⁴⁹.

Uno studio di coorte prospettico eseguito in Israele su 2.641 pazienti sottoposti a bypass aorto-coronarico e/o sostituzione valvolare ha rilevato come la somministrazione di una profilassi antibiotica della durata superiore a 48 ore fosse associata a un aumentato rischio di isolamento di batteri resistenti agli antibiotici⁵⁰.

✓ *La decisione finale riguardo ai benefici della profilassi per un singolo paziente dipenderà da:*

- *il rischio di ISC del paziente;*
- *la potenziale gravità delle conseguenze della ISC;*
- *l'efficacia della profilassi in quello specifico intervento (vedi a pagina 29);*
- *le conseguenze della profilassi per quel paziente (per esempio: aumentato rischio di colite o diarrea associata a Clostridium difficile, eccetera).*

Indicazioni alla profilassi antibiotica

Introduzione

Questa sezione riassume le indicazioni raccomandate per la profilassi antibiotica perioperatoria.

Le raccomandazioni sono basate sulle prove di efficacia clinica e di costo-efficacia esistenti.

Gli interventi elencati sono esclusivamente quelli per i quali esistono revisioni sistematiche o studi clinici randomizzati controllati metodologicamente corretti che confrontano l'efficacia della profilassi col placebo.

Gli interventi per i quali non esistono tali studi (aree grigie) non vengono considerati nella linea guida; fra le aree grigie esistono interventi comuni, quale per esempio la safenectomia, in cui non esistono prove di efficacia definitive e le linee guida esistenti suggeriscono raccomandazioni contrastanti.

In tale caso i clinici potranno decidere una linea di comportamento che tenga conto della loro esperienza oltre che dell'epidemiologia locale. Esiste accordo fra la maggior parte delle linee guida sull'opportunità di eseguire una profilassi antibiotica in caso di utilizzo di materiale protesico anche se non esistono prove per tutti i tipi di protesi.

Le aree grigie dovranno inoltre diventare uno stimolo per i singoli chirurghi e per le società scientifiche a effettuare studi clinici *ad hoc* al fine di contribuire a colmare i buchi di conoscenza nell'ambito della profilassi antibiotica in chirurgia.

Il *grading* delle raccomandazioni utilizzato si basa, oltre che sulla solidità delle prove scientifiche, anche sul valore clinico delle raccomandazioni stesse. Questo schema differenzia chiaramente il livello di prova (da I a VI) dalla forza delle raccomandazioni (da A a E) cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente, pur nell'ambito della massima trasparenza e secondo i criteri espliciti che sono alla base degli schemi di *grading* (vedi a pagina 6).

Riguardo alla profilassi antibiotica perioperatoria vengono formulati i seguenti **cinque gradi di raccomandazione**:

- **fortemente raccomandata**: la profilassi inequivocabilmente riduce la morbilità legata alle complicanze più gravi e i costi ospedalieri ed è probabile che riduca il consumo generale di antibiotici.
- **raccomandata**: la profilassi riduce la morbilità a breve termine, ma non esistono trial randomizzati controllati che provino una riduzione della mortalità o della morbilità a lungo termine. E' comunque molto probabile che la profilassi riduca le complicanze più gravi e i costi ospedalieri. Potrebbe inoltre diminuire il consumo generale di antibiotici.

- **raccomandata, ma i responsabili locali della politica antibiotica devono effettuare una scelta che tenga conto dei tassi di infezione a livello della propria realtà** (in tabella 6 gli interventi contrassegnati con un asterisco): in realtà locali dove la frequenza di ISC associata ad alcuni degli interventi indicati è bassa, la scelta di somministrare la profilassi perioperatoria potrebbe essere causa di un consumo di antibiotici non necessario.

Qualora si decida di non somministrare la profilassi antibiotica o di somministrarla solo a pazienti a rischio, i tassi di ISC dovranno essere attentamente monitorati, in modo da verificare che il rischio di infezione sia inferiore alla soglia fissata ed essere quindi sicuri di non esporre i pazienti a un rischio di infezione evitabile. Vengono compresi in questa categoria anche tutti gli interventi pulito-contaminati o gli interventi che comportano l'inserzione di protesi, per i quali non esistono prove dirette e conclusive; nella maggior parte dei casi sono, infatti, disponibili solo studi di piccole dimensioni⁵¹. Anche in questo caso può essere giustificata la decisione di non somministrare la profilassi, ma bisognerà comunque verificarla, attivando sistemi di sorveglianza continua.

- **non raccomandata, ma in sede di implementazione locale possono essere identificate eccezioni** (in tabella 6 gli interventi contrassegnati con un doppio asterisco): in questo caso la decisione dovrà essere presa considerando la frequenza di ISC in quella specifica realtà. L'unica raccomandazione con tali caratteristiche è la colecistectomia laparoscopica: la raccomandazione di non eseguire la profilassi è basata su studi di piccole dimensioni, tra questi i più recenti sono due studi randomizzati controllati che confermano che la profilassi con antibiotici è sovrapponibile al placebo anche se in uno dei due studi si rileva per entrambi i gruppi un'incidenza alta di complicanze infettive postoperatorie^{52,53}. Alla luce di ciò e in considerazione delle possibili differenze locali nell'incidenza di complicanze infettive postoperatorie il gruppo di lavoro ha ritenuto di lasciare alle singole realtà locali la decisione di eseguire o meno la profilassi.
- **non raccomandata:** è stato provato che la profilassi non è clinicamente efficace. Poiché in questi interventi le conseguenze di un'eventuale infezione sono contenute e hanno uno scarso impatto a breve termine, la scelta di somministrare a tutti i pazienti una profilassi farebbe aumentare il consumo di antibiotici a fronte di un beneficio clinico molto ridotto.

Le raccomandazioni sono presentate in forma di tabella a pagina 32; la tabella riporta anche gli **odds ratio** per il rischio di infezione della ferita e il **numero di pazienti da trattare** per evitare un evento (NNT).

L'odds ratio per il rischio di infezione della ferita nei pazienti che ricevono la profilassi antibiotica rispetto ai pazienti che non la ricevono è un'utile stima di efficacia clinica.

L'odds ratio, insieme con la percentuale di infezione della ferita per un determinato intervento, è usato per calcolare l'NNT usando la seguente formula⁵⁴:

$$\text{NNT} = \frac{1 - [\text{rischio di base atteso}^{\S} \times (1 - \text{odds ratio}^{\S\S})]}{(1 - \text{rischio di base atteso}) \times \text{rischio base atteso} \times (1 - \text{odds ratio})}$$

§ rischio di base atteso = % di ISC nell'ospedale

§§ odds ratio = rapporto tra odds di un evento nel gruppo trattato e odds di un evento nel gruppo di controllo (un odds ratio di 1 indica che non vi è alcuna differenza tra i gruppi a confronto)

Dove possibile gli odds ratio e gli NNT presentati nella tabella 6 sono stati ricavati da metanalisi pubblicate. In alcuni casi, tuttavia, il gruppo che ha sviluppato le linee guida ha combinato dati derivanti da vari trial senza eseguire una metanalisi formale (i dati analitici di tale analisi sono consultabili negli allegati 5 e 6 della linea guida SIGN).

L'NNT rappresenta solo una parte delle prove necessarie per stimare il rapporto costo-efficacia. Sono infatti necessarie informazioni aggiuntive per valutare le conseguenze cliniche dell'esito (nel caso specifico l'infezione della ferita o l'infezione del sito chirurgico) che è stato misurato nel/nei trial utilizzato/i per calcolare l'NNT.

Per esempio, per prevenire un'infezione nell'intervento di artroprotesi d'anca bisogna eseguire la profilassi antibiotica su 30 pazienti, mentre nel caso dell'isterectomia per via transvaginale somministrando la profilassi antibiotica a 4 pazienti si può prevenire un episodio di infezione (vedi tabella 6). Tuttavia bisogna anche considerare che mentre l'infezione dell'artroprotesi è una complicanza grave che richiede quasi certamente una revisione chirurgica⁵⁵, la complicanza febbrile successiva all'isterectomia per via transvaginale spesso non ha conseguenze cliniche rilevanti⁵⁶.

Indicazioni raccomandate per la profilassi antibiotica perioperatoria

La tabella 6 riportata nelle pagine seguenti fa riferimento esclusivamente agli interventi per i quali esistono revisioni sistematiche o trial randomizzati controllati metodologicamente corretti che confrontano l'efficacia della profilassi col placebo, mentre gli interventi per i quali non esistono tali studi non vengono considerati.

In tale caso i clinici potranno decidere una linea di comportamento che tenga conto della loro esperienza oltre che dell'epidemiologia locale.

Tabella 6 Indicazioni raccomandate per la profilassi antibiotica perioperatoria

Intervento	Forza	Profilassi antibiotica	Odds Ratio	NNT	Esito	Livello delle prove
CHIRURGIA CARDIACA E TORACICA						
Inserzione di pacemaker cardiaco	A	Raccomandata	0,26	37	Qualsiasi infezione	I ⁵⁷
Chirurgia a cuore aperto, inclusi: • Bypass aorto-coronarico • Chirurgia protesica delle valvole cardiache	A	Raccomandata	0,20 ⁵⁸	14	Infezione della ferita	I ⁵⁹⁻⁶³
Resezione polmonare	A	Raccomandata	0,26	5	Infezione del sito chirurgico	II ^{64,65}
CHIRURGIA OTORINOLARINGOIATRICA						
Chirurgia della testa e del collo contaminata/pulita-contaminata	A	Raccomandata	0,19	3	Infezione della ferita	I ⁶⁶⁻⁷⁰
Chirurgia dell'orecchio - pulita	D	NON raccomandata	Non ci sono prove di efficacia da RCT			VI ⁷¹
Chirurgia della testa e del collo - pulita	D	NON raccomandata	Non ci sono prova di efficacia da RCT			VI ⁷²
Chirurgia del naso o dei seni nasali e paranasali	D	NON raccomandata	Ci sono prove della non efficacia da RCT			II ⁷³
Tonsillectomia	D	NON raccomandata	Non ci sono prove di efficacia da RCT della profilassi. I trial citati si riferiscono alla terapia (non alla profilassi) per 7 giorni dopo tonsillectomia			VI ^{18,74,75}

Tabella 6 Indicazioni raccomandate per la profilassi antibiotica perioperatoria

Intervento	Forza	Profilassi antibiotica	Odds Ratio	NNT	Esito	Livello delle prove
CHIRURGIA GENERALE						
Chirurgia colo-rettale	A	FORTEMENTE raccomandata	0,37 0,38	5 17	Infezione di ferita Mortalità	I ³⁴ I
Appendicectomia	A	Raccomandata	0,33 ⁷⁶ Fixed effect	14	Infezione della ferita	I ⁷⁶⁻⁸⁰
Chirurgia biliare aperta	A	Raccomandata*	0,30	10	Infezione della ferita	I ⁸¹
Chirurgia della mammella	B	Raccomandata*	Un RCT ha mostrato un effetto del trattamento non significativo. La successiva inclusione nello studio di pazienti originariamente non randomizzati ha aumentato l'effetto del trattamento			VI ⁸²
Procedure pulito-contaminate non menzionate esplicitamente altrove	B	Raccomandata*	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti altre procedure pulito-contaminate			VI ¹⁸
Gastrostomia endoscopica	A	Raccomandata*	0,13 ⁸³	2	Infezione peristomale o altra infezione	II ⁸³⁻⁸⁵
Chirurgia dello stomaco e del duodeno	A	Raccomandata*	0,04	4	Infezione della ferita	II ⁸⁶⁻⁸⁸
Chirurgia esofagea	B	Raccomandata*	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti altre procedure pulito-contaminate			VI ⁸⁹
Chirurgia dell'intestino tenue	B	Raccomandata*	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti altre procedure pulito-contaminate			VI ¹⁸
Riparazione laparoscopica e non laparoscopica di ernia con utilizzo di mat. protesico	A	Raccomandata	Vari RCT hanno mostrato un effetto clinicamente significativo			I ⁹⁰⁻⁹²
Chirurgia dell'ernia senza utilizzare materiale protesico	D	NON raccomandata	L'analisi di un pool di dati da 2 RCT non mostra alcun effetto clinicamente significativo			I ^{91,93}
Colecistectomia laparoscopica	D	NON raccomandata**	Basato su due piccoli RCT			II ^{52,53,94-97}

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

** i responsabili locali della politica antibiotica possono identificare eccezioni

Tabella 6 Indicazioni raccomandate per la profilassi antibiotica perioperatoria

Intervento	Forza	Profilassi antibiotica	Odds Ratio	NNT	Esito	Livello delle prove
NEUROCHIRURGIA						
Craniotomia	A	Raccomandata	0,18	14	Infezione della ferita	I 98
Derivazione del liquido cerebro-spinale	A	Raccomandata	0,52	16	Infezione della ferita e dello shunt	I 99,100
			0,48	16	Infezione dello shunt	I 99,100
OSTETRICIA E GINECOLOGIA						
Parto cesareo elettivo	A	Raccomandata*	0,70 ¹⁰¹	17	Infezione della ferita	I 101-106
Parto cesareo non elettivo (con travaglio in atto e/o rottura di membrane da >6 ore prima dell'intervento)	A	Raccomandata	0,34 ¹⁰¹	17	Infezione della ferita	I 101-103,106
Isterectomia - addominale	A	Raccomandata*	0,37	8	Infezione della ferita	II 107,108
Isterectomia - vaginale	A	Raccomandata*	0,11	4	Patologia infettiva/infezione pelvica	II 109,110
Aborto indotto	A	Raccomandata*	0,58	25	Infezione del tratto genitale superiore	I 111
* i responsabili locali della politica antibiotica debbono effettuare una scelta che tenga conto dei tassi di infezione a livello della propria realtà						
CHIRURGIA ORTOPEDICA						
Artroprotesi d'anca§	A	FORTEMENTE raccomandata	0,24 ¹¹²	30	Infezione dell'anca	I 112,113
Artroprotesi di ginocchio§	A	FORTEMENTE raccomandata	Dedotta da 1 studio osservazionale e da 1 revisione sistematica su artroprotesi d'anca			III 112,114
Fissazione di frattura chiusa	A	Raccomandata	0,41 ¹¹⁵	55	Infezione profonda della ferita	I 115-117
Riparazione di frattura dell'anca	A	Raccomandata	0,41 ¹¹⁵	55	Infezione profonda della ferita	II 118,119
Chirurgia del rachide	A	Raccomandata	0,30	20	Infezione della ferita§§	II 120,121
Inserimento di dispositivo protesico§ quando non è disponibile una prova diretta	A	Raccomandata	Dedotta da una revisione sistematica HTA su artroprotesi d'anca			I 18,112
Chirurgia ortopedica senza protesi (elettiva)	D	NON raccomandata	Non ci sono prove di efficacia da RCT			VI 18
UROLOGIA						
Biopsia prostatica transrettale	A	Raccomandata	0,17	4	Batteriuria	II 122,123
Litotripsia con onde d'urto	A	Raccomandata*	0,45		Infezioni del tratto urinario	I 124
Resezione transuretrale della prostata	A	Raccomandata	0,42 ¹²⁵⁻¹²⁷	7	Infezioni del tratto urinario	I 125-128
Resezione transuretrale di tumori vescicali	D	NON raccomandata	Non esistono RCT sufficientemente grandi in quest'area, quindi non esistono prove in favore della profilassi			VI 129
CHIRURGIA VASCOLARE						
Amputazione di arto inferiore	A	Raccomandata	0,32	5	Infezione della ferita	II 130
Chirurgia vascolare arteriosa in sede addominale e dell'arto inferiore	A	Raccomandata	0,06	11	Infezione della ferita	II 131,132
TEA della carotide	D	NON raccomandata	L'efficacia viene dedotta da prove riguardanti altre procedure pulite			VI 21,22

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

§ indipendentemente dall'uso di cemento addizionato con antibiotico

§§ prove da due trial. I risultati di ciascuno di essi analizzati separatamente non sono statisticamente significativi, ma se combinati risultano significativi

Somministrazione della profilassi antibiotica per via endovenosa

Scelta dell'antibiotico

Una valutazione globale del rischio dovrebbe essere parte del processo di scelta dell'antibiotico appropriato¹³³.

Come elencato nella tabella 7, la scelta deve considerare una serie di elementi.

Questo capitolo si propone come unico obiettivo quello di analizzare, sulla base delle prove disponibili, i fattori che condizionano la scelta dell'antibiotico, senza però raccomandare scelte specifiche.

Una consultazione della sinossi comparativa delle principali linee guida prodotte dalle principali agenzie nazionali o società scientifiche, disponibile presso il sito web del PNLG (www.pnlg.it), potrà facilitare la scelta dello specifico schema di profilassi nei singoli gruppi di lavoro locali.

Tabella 7 Fattori che condizionano la scelta dell'antibiotico a scopo profilattico

- i batteri responsabili delle infezioni del sito chirurgico
- la sede dell'intervento
- le caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico
- la presenza di eventuali allergie ad antibiotici
- la tossicità intrinseca del farmaco e le sue possibili interazioni
- l'efficacia dimostrata in studi clinici controllati randomizzati
- gli effetti sull'ecosistema
- il costo

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

La contaminazione del campo operatorio è un evento frequente nel corso di un intervento chirurgico: nella maggior parte dei casi è la conseguenza inevitabile di una tecnica chirurgica che prevede l'apertura di un organo o tessuto non sterile; altre volte è la conseguenza di una violazione delle tecniche di asepsi.

Tale evento può causare l'annidamento di microrganismi nella sede chirurgica, oppure provocare una batteriemia e il conseguente annidamento dei batteri in organi o tessuti lontani dalla sede dell'intervento.

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

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

zione proveniente dalla cute; *Escherichia coli*, ovvero un altro enterobatterio aerobio o anaerobio, in caso di intervento sul colon).

Si parla di **contaminazione esogena**^{1,21} quando si verifica una contaminazione da parte di microrganismi ambientali o comunque non provenienti dalla flora batterica del paziente; tale contaminazione è la conseguenza del mancato rispetto delle norme di prevenzione.

La contaminazione **endogena** è causata da microrganismi prevedibili per ogni tipo di intervento, in quanto espressione della flora batterica saprofita. Sebbene un grande numero di microrganismi possa teoricamente causare infezioni nei pazienti chirurgici, in realtà le ISC sono generalmente dovute a un numero limitato di patogeni^{134,135} (vedi allegato 4).

Se nel periodo immediatamente precedente l'intervento il paziente non ha soggiornato a lungo in ospedale e/o non è stato sottoposto a terapia antibiotica, il microrganismo contaminante solitamente non presenta antibiotico-resistenza¹³⁶.

È comunque opportuno che in ogni realtà chirurgica locale venga effettuato un periodico monitoraggio della flora batterica responsabile delle complicanze infettive postoperatorie e della sensibilità di questa agli antibiotici utilizzati in profilassi.

La contaminazione **esogena** è causata da microrganismi che vengono in contatto con il paziente in modo accidentale e che pertanto non sono prevedibili a priori. Spesso si tratta di batteri provenienti dall'ambiente della sala operatoria (stafilococchi, aerobi gram negativi e altri) e la loro sensibilità agli antibiotici dipenderà dalle abitudini prescrittive locali^{1,21}.

Il farmaco scelto per la profilassi dovrà avere uno spettro di azione che garantisca l'efficacia nei confronti dei probabili contaminanti. È dimostrato che l'efficacia della profilassi si limita ai contaminanti endogeni; solo questi patogeni possono, infatti, essere ragionevolmente previsti e quindi «coperti» dalla profilassi antibiotica¹³⁴.

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

B L'antibiotico scelto dovrà avere uno spettro di azione che garantisca l'efficacia nei confronti dei probabili contaminanti.

- ✓ *È opportuno che in ogni realtà chirurgica locale venga effettuato un monitoraggio della flora batterica responsabile delle complicanze infettive postoperatorie e della sensibilità di questa agli antibiotici utilizzati in profilassi. Ciò sarà possibile solo se il materiale proveniente da ciascuna ISC sarà inviato al laboratorio di microbiologia per l'esame colturale e l'antibiogramma.*

Sede dell'intervento e caratteristiche farmacocinetiche dell'antibiotico

L'antibiotico scelto dovrà avere le caratteristiche cinetiche che gli consentano di raggiungere la sede dell'intervento in concentrazioni superiori alle concentrazioni minime inibenti (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) per i patogeni bersaglio^{21,22}.

Tale concentrazione efficace dovrà essere mantenuta per l'intera durata dell'intervento¹³⁷.

Presenza di eventuali allergie ai beta-lattamici

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

I sintomi rilevabili dall'anamnesi che più frequentemente si associano a una successiva reazione di ipersensibilità immediata alla penicillina sono, in ordine di frequenza¹³⁸⁻¹⁴⁰:

- anafilassi
- orticaria
- esantema.

Altri sintomi meno specifici non sono o sono solo debolmente associati a una successiva reazione allergica.

Il rilievo nell'anamnesi di una reazione avversa a un antibiotico o a una classe di antibiotici dovrebbe precluderne la possibilità di utilizzo.

B I pazienti con una storia di anafilassi, orticaria o esantema insorti immediatamente dopo una terapia con penicillina sono a maggior rischio di presentare un fenomeno di ipersensibilità immediata e non devono essere sottoposti a profilassi con antibiotici beta-lattamici.

✓ *Quando le linee guida operative di profilassi antibiotica perioperatoria raccomandano in prima linea l'uso di antibiotici beta-lattamici, si dovrebbe sempre prevedere un'alternativa per i pazienti con allergia alle penicilline o alle cefalosporine.*

Tossicità intrinseca del farmaco e sue possibili interazioni

Tra i farmaci efficaci la scelta dovrà cadere su quelli con il miglior rapporto rischio/beneficio; a parità di efficacia dovrà infatti essere scelto il farmaco con la minore probabilità di provocare una patologia d'organo o di interagire con gli altri farmaci somministrati al paziente, in particolare con quelli utilizzati per l'anestesia^{1,19,23}.

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

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

Moltissimi sono gli studi clinici randomizzati controllati che nel corso degli anni sono

stati eseguiti per dimostrare l'efficacia degli antibiotici rispetto al placebo nella prevenzione delle complicanze infettive postoperatorie.

I primi farmaci che hanno dimostrato tale efficacia sono state le **cefalosporine di I e II generazione**, le **penicilline**, i **lincosamidi** e gli **aminoglicosidi** e fra questi ultimi in particolare la **gentamicina**. Più recentemente sono stati pubblicati studi che dimostrano l'efficacia nella profilassi di antibiotici utilizzati abitualmente nella terapia delle infezioni nosocomiali da germi multiresistenti, quali talune **penicilline associate a un inibitore delle beta-lattamasi**, le **cefalosporine di III o IV generazione**, i **glicopeptidi**^{53,70,84,92,141,142}.

Molto meno numerosi sono gli studi che confrontano l'efficacia nella profilassi dei farmaci recenti rispetto a quelli più vecchi. Non esistono comunque studi metodologicamente corretti che dimostrino la superiorità dei farmaci più recenti nella prevenzione delle ISC^{26,143-145}; in particolare, **nessuno studio ha dimostrato la maggiore efficacia delle cefalosporine di III o di IV generazione**.

Molte sono invece le dimostrazioni degli effetti negativi sulla flora batterica (nel singolo paziente e nell'ecosistema) causati dal cospicuo impiego di tali antibiotici^{12,16,40,41,43,146}; per esempio, è dimostrato che la frequenza di stafilococchi meticillino-resistenti è direttamente proporzionale al consumo di cefalosporine di III generazione^{42,147,148}.

✓ *Nel paziente standard le cefalosporine di III e IV generazione, i monobattami, i carbapenemi, talune penicilline associate a un inibitore delle beta-lattamasi non sono raccomandate a scopo profilattico.*

E' preferibile riservare tali antibiotici, efficaci sui patogeni multiresistenti, agli usi terapeutici. A scopo profilattico potranno essere utilizzati quelli di provata efficacia per tale uso, e che vengono impiegati in terapia solo per il trattamento delle infezioni da patogeni che non presentano particolari fenomeni di resistenza.

Se si considerano i farmaci attivi nei confronti di *Staphylococcus aureus* e di *Staphylococcus epidermidis*, la maggior parte degli studi clinici esistenti non dimostra una superiorità dei glicopeptidi rispetto ai farmaci beta-lattamici^{96,143,148-153}.

L'aumento della frequenza di infezioni sostenute da stafilococco aureo resistente alla meticillina e i risultati di uno studio randomizzato controllato del 1992¹³⁶ (eseguito su pazienti sottoposti a interventi di chirurgia cardiaca o vascolare maggiore, lo studio aveva dimostrato una superiorità della vancomicina rispetto a cefazolina e cefamandolo) hanno fatto sì che in alcune linee guida, in occasione di interventi con impianto di materiale protesico ad alto rischio, venisse raccomandata la profilassi con glicopeptidi nella realtà in cui la frequenza di ISC da stafilococco aureo resistente alla meticillina fosse particolarmente alta. La percentuale di meticillino-resistenza da considerare alta è però sta-

bilità in modo diverso nei vari studi o linee guida; a tutt'oggi non esiste un criterio per definire un livello soglia oltre il quale la meticillino-resistenza degli stafilococchi debba considerarsi alta.

Inoltre, recentemente sono stati pubblicati due studi che non hanno mostrato alcuna differenza tra glicopeptidi e cefalosporine, anche in presenza di un'incidenza alta di stafilococco aureo resistente alla meticillina.

Nel primo caso si tratta di un trial randomizzato controllato eseguito su 3.027 pazienti sottoposti a intervento per bypass aorto-coronarico e/o sostituzione o plastica valvolare, che ha messo a confronto cefazolina verso teicoplanina e ha dimostrato come, a un mese dall'intervento, non esistano differenze nell'incidenza di ISC fra i due schemi di profilassi e a 6 mesi la frequenza di ISC addirittura risulti essere inferiore per la cefazolina¹⁴³.

Nel secondo caso si tratta di uno studio condotto in Israele, in una realtà ospedaliera ad alta prevalenza di infezioni da stafilococchi meticillino-resistenti, in cui viene confrontata una profilassi con vancomicina verso cefazolina sulla prevenzione delle ISC in 885 pazienti sottoposti a sternotomia. I risultati di tale studio mostrano un'efficacia sovrapponibile fra i due antibiotici confrontati¹⁴⁵.

Queste recenti acquisizioni sembrano confermare che i farmaci beta-lattamici conservano la loro efficacia nella prevenzione delle ISC stafilococciche anche in presenza di un'alta frequenza di resistenza alla meticillina. È inoltre noto che l'eccessivo uso di glicopeptidi è fra le cause riconosciute dello sviluppo di resistenze degli enterococchi (enterococchi vancomicina-resistenti) e degli stafilococchi (stafilococchi vancomicina-resistenti o con sensibilità intermedia alla vancomicina). Secondo le più recenti raccomandazioni dei Centers for Disease Control and Prevention i glicopeptidi possono essere il farmaco di scelta da usarsi in profilassi esclusivamente in circostanze particolari, come per esempio nel caso in cui venga riscontrato un *cluster* di mediastinite da stafilococco aureo meticillino-resistente o di infezione della ferita chirurgica da stafilococco coagulasi-negativo meticillino-resistente¹.

Quando il loro utilizzo a scopo profilattico è ritenuto indispensabile si raccomanda, tuttavia, di limitarlo a una sola dose¹⁵⁴ (due dosi se l'intervento dura più di 6 ore).

✓ *La maggior parte delle prove di efficacia disponibili non dimostra la superiorità dei glicopeptidi nella prevenzione delle infezioni del sito chirurgico causate dagli stafilococchi. L'uso eccessivo di tali farmaci rischia di vanificarne l'efficacia nella terapia delle infezioni nosocomiali da stafilococco e da enterococco.*

La scelta di utilizzare un glicopeptide in profilassi deve essere limitata esclusivamente a situazioni selezionate e comunque solo in occasione di interventi maggiori con impianto di materiale protesico (cardiochirurgia, chirurgia ortopedica, chirurgia vascolare, neurochirurgia) e solo in presenza di un'incidenza alta di ISC causate da stafilococchi

meticillino-resistenti, verificata attraverso una sorveglianza clinica e microbiologica delle ISC a livello locale. Tale scelta dovrà essere fatta in armonia con le strategie locali di politica antibiotica¹.

Costo

Infine, nella scelta dell'antibiotico da usare per la profilassi si dovrebbe anche considerare l'aspetto economico: a parità di efficacia e di impatto ambientale bisognerebbe privilegiare il farmaco con minor prezzo di acquisto e minori costi di preparazione e somministrazione¹³³.

Scelta della dose

Generalmente viene accettata come buona pratica clinica che la dose di antibiotico utilizzata per la profilassi sia **la stessa che si usa per la terapia**; tale dose deve garantire concentrazioni plasmatiche di antibiotico superiori alle minime inibenti (MIC) per i probabili germi contaminanti^{18,21,22}.

- ✓ *La singola dose di antibiotico utilizzato a scopo profilattico coincide, nella maggior parte dei casi, con una dose terapeutica medio alta (per esempio, nel caso della cefazolina la dose raccomandata per la prima somministrazione è di 2 grammi).*

Via di somministrazione

Livello I

La somministrazione endovenosa dell'antibiotico all'induzione dell'anestesia è il metodo più affidabile per garantire una concentrazione efficace del farmaco nel siero e nei tessuti sede dell'intervento¹⁹.

Al contrario, le concentrazioni seriche successive a una somministrazione orale o intramuscolare sono determinate, oltre che dalla dose somministrata, anche dalla velocità di assorbimento e dalla biodisponibilità del farmaco stesso; tali parametri possono variare da individuo a individuo.

Un ulteriore problema è rappresentato dal fatto che nella pratica è difficile garantire una somministrazione in tempi corretti nel caso che questa venga eseguita al di fuori della sala operatoria.

La somministrazione della profilassi antibiotica per via endovenosa è quindi il solo metodo supportato da un sostanziale insieme di prove di efficacia.

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

I tempi della somministrazione

Alcuni modelli animali¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ hanno dimostrato che esiste un periodo critico entro il quale può venirsi a determinare l'infezione del sito chirurgico e che per ottenere dalla profilassi antibiotica un'efficacia ottimale vi deve essere la presenza nei tessuti di un'adeguata concentrazione di antibiotico a partire dal momento del trauma operatorio e fino alla fine dell'intervento. Tali studi hanno inoltre dimostrato che l'efficacia decresce rapidamente, fino ad annullarsi, ove la profilassi venga iniziata alcune ore dopo l'inizio dell'intervento o nel periodo postoperatorio.

Tali dati sono stati confermati da uno studio randomizzato controllato eseguito sull'uomo¹⁵⁸. Una somministrazione di antibiotico che inizi più di 2 ore prima dell'intervento ha una minore probabilità di essere efficace. Lo stesso vale se la prima somministrazione si verifica più di 3 ore dopo l'inizio dell'intervento. Per sortire la massima efficacia l'antibiotico dovrebbe essere somministrato subito prima o all'inizio dell'intervento. Nella pratica clinica è comunque opportuno inserire la somministrazione dell'antibiotico nelle pratiche da effettuare immediatamente prima di iniziare l'intervento, evitando possibili interazioni con gli altri farmaci prescritti (principalmente quelli anestetici). Ciò garantisce anche una protezione dai rischi infettivi legati alle manovre anestesiolgiche.

A Nella maggior parte dei casi la profilassi antibiotica deve essere iniziata immediatamente prima delle manovre anestesiolgiche.

Possono tuttavia verificarsi situazioni cliniche che rendono opportuno modificare il momento della somministrazione. Per esempio, in occasione del **taglio cesareo** la profilassi può essere ritardata fino al momento del clampaggio del cordone ombelicale, per impedire che il farmaco raggiunga il neonato. Quando si applica un *tourniquet* a pressione, come in chirurgia ortopedica per effettuare interventi chirurgici su arto esangue, la necessaria concentrazione tissutale deve essere raggiunta prima della sua applicazione (poiché il *tourniquet* impedisce che l'antibiotico eventualmente presente nel sangue circolante raggiunga il campo operatorio). Questo probabilmente si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione a bolo di un antibiotico per via endovenosa.

Dosi aggiuntive nel corso dell'intervento

Molti dei farmaci usati in profilassi hanno emivite relativamente brevi (1-2 ore calcolate in studi su volontari sani). In queste situazioni è pertanto logico somministrare un'ulteriore dose di antibiotico se l'intervento dura più di 2-4 ore. Tuttavia, se paragonati ai

volontari sani, i pazienti sottoposti a intervento chirurgico hanno un'eliminazione rallentata dei farmaci^{159,160} e ciò è probabilmente dovuto a una combinazione di diversi fattori. Per esempio, rispetto ai volontari sani i pazienti chirurgici sono, in genere, più anziani (e quindi hanno una diminuita funzione renale) e presentano spesso malattie concomitanti. I pochi dati disponibili mostrano che farmaci come il cefuroxime, che ha una emivita di 1-2 ore nei volontari sani, ha una emivita di 2-4 ore nei pazienti operati e che concentrazioni efficaci di antibiotico sono mantenute per almeno 5 ore dopo l'inizio dell'intervento^{159,160}.

Dalla strategia di ricerca utilizzata nello sviluppo di questa linea guida (vedi a pagina 22) non sono emerse fino a oggi prove definitive a favore o contro la somministrazione di dosi aggiuntive di antibiotici nel corso dell'intervento. I pochi studi disponibili^{141,161,162} sono metodologicamente discutibili in quanto non appositamente disegnati per contribuire alla soluzione di tale problema.

Inoltre una revisione sistematica della letteratura eseguita su pazienti sottoposti a profilassi per la chirurgia coloretale non ha riscontrato una superiorità dei farmaci a lunga emivita rispetto a quelli a emivita breve²⁶; anche in questo caso viene fornita una prova indiretta della scarsa utilità di mantenere concentrazioni plasmatiche di antibiotico alte per tempi prolungati.

In conclusione non sono ancora emerse prove definitive a favore o contro la somministrazione di dosi aggiuntive di antibiotico nel corso dell'intervento. Tuttavia la maggior parte delle linee guida^{1,18,19,21,22}, attenendosi a quanto raccomandato nel 1984 da Stone¹⁶³, suggerisce di somministrare una seconda dose intraoperatoria nel caso in cui l'operazione sia ancora in corso dopo un tempo dall'inizio dell'intervento pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato.

✓ *In caso di interventi di durata superiore alle 3 ore, la maggior parte delle linee guida, pur in assenza di dati inequivocabili, suggerisce di somministrare una dose intraoperatoria se l'operazione è ancora in corso dopo un tempo dall'inizio dell'intervento pari al doppio dell'emivita del farmaco impiegato.*

Livello III, IV

Le concentrazioni seriche di antibiotico vengono ridotte dalla perdita di sangue e dalla reintegrazione di liquidi, specialmente se si verificano nella prima ora di intervento, momento in cui i livelli plasmatici di farmaco sono alti^{164,165}.

Livello IV

Gli effetti precisi della perdita di sangue e della reintegrazione di liquidi sono difficili da predire, in quanto dipendono dal momento e dall'entità della perdita e della reintegrazione¹³⁴. Comunque, negli adulti l'impatto del sanguinamento intraoperatorio e della reintegrazione di liquidi sulle concentrazioni seriche di farmaco è abitualmente trascurabile^{166,167}.

In caso di interventi cardiocirurgici in circolazione extracorporea non esistono prove

sull'efficacia di somministrazioni aggiuntive intraoperatorie di antibiotico; il gruppo di lavoro però suggerisce che la dose di antibiotico somministrata all'inizio delle manovre anestesiolgiche sia alta (per esempio: 2 grammi di cefazolina, 2 grammi di cefuroxime).

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

Durata della profilassi

La somministrazione di dosi aggiuntive dopo la fine dell'intervento non si è in genere dimostrata efficace nel ridurre ulteriormente la frequenza di ISC^{115,134,168-172}.

Singoli studi che suggeriscono la somministrazione di dosi aggiuntive postoperatorie sono metodologicamente criticabili. Per esempio, l'uso di osservatori non ciechi rispetto all'allocatione del trattamento e all'utilizzazione di un tampone della ferita come indicatore di infezione non sono accettabili¹⁷³. Quest'ultimo test è specificamente escluso dalla maggior parte delle definizioni di infezione della ferita poiché non distingue tra colonizzazione e infezione^{174,175}. Inoltre nei pazienti sottoposti a trattamenti antibiotici prolungati è certamente meno probabile l'isolamento di batteri dal tampone della ferita.

Lo studio di Gatell e collaboratori¹⁷⁶ è frequentemente citato a supporto dell'efficacia della somministrazione di dosi aggiuntive di antibiotici nei pazienti con fratture chiuse. Nel caso specifico il regime includeva una dose intraoperatoria (2 ore dopo l'inizio dell'intervento) e una dose postoperatoria e non è chiaro quale sia il beneficio di quest'ultima.

Due recenti studi eseguiti su pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia dimostrano come una maggiore durata della profilassi non modifichi la frequenza di ISC anche sul lungo termine^{50,144}.

Uno studio italiano di medie dimensioni (206 pazienti) che ha confrontato una singola somministrazione di piperacillina verso 3 somministrazioni in pazienti sottoposte a taglio cesareo non ha riscontrato differenze tra i due gruppi¹⁷². Un ampio studio eseguito su 2.651 interventi per artroprotesi d'anca¹⁷⁰ non ha dimostrato alcuna differenza nel tasso di infezione della ferita in seguito alla somministrazione di una o tre dosi di cefuroxime. Un'infezione a livello dell'articolazione si era verificata con minore frequenza nel gruppo con tre dosi (0,45% vs 0,83%), ma la differenza non era statisticamente significativa (OR 0,54; 95% CI 0,20-1,48).

Non ci sono prove che dimostrano che continuare la profilassi antibiotica in presenza di un drenaggio riduca le complicanze infettive postoperatorie.

A La profilassi antibiotica deve essere limitata al periodo perioperatorio e la somministrazione deve avvenire immediatamente prima dell'inizio dell'intervento.

Non esistono prove a supporto di un prolungamento della profilassi: nella maggioranza dei casi è sufficiente la somministrazione di un'unica dose di antibiotico (quella, appunto, somministrata immediatamente prima dell'inizio delle manovre anestesiológicas).

La scelta di continuare la profilassi oltre le prime 24 ore del postoperatorio non è comunque giustificata.

✓ *Non è escluso che l'estensione della profilassi alle prime 24 ore del postoperatorio possa essere giustificata in situazioni cliniche definite quando l'indice di rischio di infezioni postoperatorie è alto.*

Qualsiasi decisione di prolungare la profilassi oltre la durata stabilita dalla linea guida locale dovrebbe essere motivata in cartella clinica.

Implementazione della linea guida

Sviluppo di linee guida locali

Questa linea guida rappresenta il documento di riferimento per lo sviluppo di linee guida locali. I clinici, le direzioni aziendali, i gruppi di lavoro locali dovrebbero adattare il documento nazionale alle singole realtà, per un'utile applicazione clinica.

Le raccomandazioni presenti nella linea guida locale, tenendo conto della realtà epidemiologica e delle scelte di politica antibiotica delle singole aziende sanitarie, potranno arrivare a definire in modo dettagliato per ogni tipo di intervento o gruppo di interventi il tipo di antibiotico, la dose, la modalità di somministrazione e la durata della profilassi. Ciò dovrà avvenire anche per gli interventi o le situazioni in cui la linea guida nazionale non esprime raccomandazioni per mancanza di prove conclusive. In tale caso, la decisione a livello locale potrà essere mutuata da situazioni simili e dalla consultazione delle linee guida esistenti che siano di buona qualità metodologica, dovrà inoltre tenere conto dall'esperienza clinica dei singoli e/o di particolari situazioni epidemiologiche. Un possibile modello per l'implementazione locale può essere ricavato da una serie di linee guida consultabili nel sito del Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (www.CeVEAS.it.) In alcuni degli esempi presentati sul sito (riferiti a implementazioni realizzate in differenti realtà con diverse contingenze locali e in tempi differenti) si potranno anche trovare scelte che esprimono decisioni non supportate da prove forti, ma frutto della discussione avvenuta all'interno dei singoli gruppi di lavoro locale.

Le Commissioni Terapeutiche Locali e i Comitati per le Infezioni Ospedaliere dovrebbero essere coinvolti nella validazione e nell'implementazione della linea guida. La responsabilità per la gestione della linea guida in ciascuna divisione dovrà essere chiaramente assegnata. Il processo di implementazione inoltre dovrà essere supportato da un programma di educazione continua.

Rispetto delle norme di prevenzione suggerite dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

L'applicazione della profilassi antibiotica non può in alcun modo sostituire una **corretta applicazione delle norme di prevenzione** in quanto queste ultime rivestono un ruolo fondamentale nel limitare l'insorgenza di ISC.

È importante ricordare che, nella maggior parte dei casi, i risultati degli studi clinici sulla profilassi sono la conseguenza dell'applicazione delle misure di prevenzione oltre che della vera e propria profilassi farmacologica.

I CDC di Atlanta hanno elaborato una serie di raccomandazioni per la prevenzione basate su prove di efficacia di buon livello: il gruppo di sviluppo della linea guida le ha adottate ed elencate nella tabella 2 riportata a pagina 17.

La loro applicazione richiede uno sforzo di coordinamento fra il personale medico e infermieristico della sala operatoria e quello del reparto di degenza e può essere facilitato dalla stesura di protocolli comportamentali condivisi.

L'esecuzione di *audit* clinici può aiutare a verificare l'applicazione e la diffusione delle norme¹⁷⁷.

L'allegato 5 fornisce una *checklist* per la raccolta delle informazioni necessarie per la realizzazione dell'*audit*.

- ✓ *È fondamentale che il personale del reparto e della sala operatoria segua scrupolosamente le norme di prevenzione delle ISC.*
- ✓ *La direzione sanitaria deve fornire i supporti (in termini di risorse e di organizzazione) necessari all'applicazione corretta delle norme di prevenzione delle ISC.*

Utilizzo di moduli prestampati per l'approvvigionamento e la prescrizione dell'antibiotico

Livello V

È stato dimostrato che l'adozione di moduli speciali prestampati per l'approvvigionamento della profilassi antibiotica perioperatoria riduce le prescrizioni inappropriate dal 64% al 21%¹⁷⁸. Già in precedenza l'utilizzo di moduli specifici per l'approvvigionamento si era dimostrato efficace nel ridurre la prescrizione inappropriata e tale raccomandazione era stata inclusa nella linea guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA) nel 1994^{179,180}. Anche l'uso di sezioni specifiche per la prescrizione della profilassi sul foglio della terapia si associa a una riduzione del numero di dosi addizionali inappropriate¹⁵.

B Un metodo per contenere il protrarsi della profilassi chirurgica oltre i tempi stabiliti nella linea guida può essere quello di introdurre nella pratica corrente sistemi specifici di registrazione della somministrazione dell'antibiotico.

Documentazione dell'avvenuta somministrazione e set minimo di dati

Tutti gli aspetti della profilassi antibiotica dovrebbero essere registrati nella cartella clinica e/o nel foglio di terapia^{178,181}.

Gli accorgimenti raccomandati per facilitare questa procedura comprendono per esempio l'adozione di un adesivo prestampato da applicare nella cartella clinica (questo consentirebbe di registrare in modo agevole le modalità di somministrazione concordate e di eseguire gli opportuni controlli), oppure l'utilizzo di promemoria per il personale infermieristico. In alternativa, questa informazione potrebbe essere riportata a mano nella cartella clinica e/o nel foglio della terapia. Il gruppo di sviluppo della linea guida è consapevole del fatto che la raccolta routinaria di informazioni dettagliate riguardanti le procedure operatorie o le complicanze postoperatorie è ancora oggi difficilmente attuabile nella maggior parte delle realtà. Il minimo set di dati che è comunque necessario registrare quando si somministra una profilassi antibiotica è riassunto alla fine del capitolo.

Nel caso in cui le raccomandazioni della linea guida non vengano rispettate (mancata somministrazione di una profilassi antibiotica suggerita ovvero somministrazione di una profilassi non indicata dalla linea guida) i motivi di tale comportamento dovrebbero essere chiaramente riportati nella cartella clinica.

A Riportare un minimo set di dati nella cartella clinica e nel foglio della terapia facilita l'esecuzione di *audit* per valutare l'appropriatezza della profilassi antibiotica perioperatoria.

Sono stati suggeriti molti tipi di **indicatori di esito**¹⁴⁶. Il più comune è il **tasso di infezione del sito chirurgico**, in particolare i **tassi di infezione della ferita**¹⁴⁶.

La misurazione e il confronto fra questi tassi sono però complicati perché da parte dei vari gruppi vengono adottate differenti definizioni di infezione di ferita. Questo gruppo di lavoro suggerisce di adottare la definizione di infezione del sito chirurgico (ISC) elaborata dai CDC (vedi allegato 1).

Tale definizione prevede un monitoraggio delle infezioni postoperatorie a un mese dall'intervento; in caso di impianto di materiale protesico il monitoraggio deve essere eseguito dopo un mese e dopo un anno dall'intervento.

Inoltre, nelle singole realtà locali spesso manca la possibilità di eseguire un monitoraggio delle complicanze infettive postoperatorie che si verificano durante la degenza e soprattutto dopo la dimissione.

Punti chiave e indicatori essenziali per la valutazione dell'applicazione della linea guida (*audit*)

Indicatori essenziali per l'*audit*^{15,146,177,182,183}

Indicatori di processo

Occorre indicare se:

- la profilassi è stata prescritta secondo le indicazioni contenute nella linea guida locale;
- qualora la scelta di profilassi risulti difforme dalle indicazioni incluse nella linea guida locale, esiste una giustificazione clinica per tale scelta nella cartella clinica e/o negli altri documenti relativi al caso;
- la prima dose di antibiotico è stata somministrata entro 30 minuti dall'inizio dell'intervento;
- la prescrizione è stata scritta nella cartella clinica e/o in moduli dedicati presenti nella cartella;
- è stata somministrata una dose aggiuntiva nel corso dell'intervento;
- la durata della profilassi è stata superiore alle 24 ore (in caso affermativo vanno indicate le motivazioni della scelta).

Indicatori di esito

Occorre indicare:

- la frequenza di ISC (intesa come rapporto tra il numero di infezioni del sito chirurgico insorte nel postoperatorio e il numero totale di procedure chirurgiche eseguite);
- il rapporto tra la frequenza di ISC insorte nel postoperatorio in pazienti che hanno ricevuto una profilassi antibiotica inappropriata (secondo le indicazioni della linea guida) e la frequenza di ISC in pazienti che hanno ricevuto una profilassi antibiotica appropriata;
- il rapporto fra frequenza di infezioni da *Clostridium difficile* insorte nel postoperatorio in pazienti che hanno ricevuto una profilassi antibiotica inappropriata (secondo le indicazioni della linea guida) e la frequenza di infezioni da *Clostridium difficile* in pazienti che hanno ricevuto una profilassi antibiotica appropriata.

Minimo set di dati di cui disporre per eseguire un *audit* sulla profilassi antibiotica perioperatoria

I dati di cui disporre sono i seguenti:

- data dell'intervento;
- tipo di intervento effettuato;
- classificazione dell'intervento in elettivo o urgente;

- classificazione dell'intervento rispetto alla classe (pulito, pulito-contaminato o contaminato);
- codice ASA del paziente al momento dell'intervento;
- in caso di un'eventuale non aderenza alla linea guida (somministrazione della profilassi per un intervento per il quale la linea guida non la prevede), motivazione della scelta;
- precedenti reazioni avverse ad antibiotici;
- tipo di antibiotico somministrato, dose, via di somministrazione;
- ora dell'incisione chirurgica;
- ora e modalità di somministrazione della prima dose;
- eventuale raccomandazione di una seconda dose di antibiotico da parte della linea guida;
- avvenuta registrazione della somministrazione di una seconda dose nella cartella o nel modulo dedicato;
- numero di dosi realmente somministrate;
- durata dell'intervento;
- nome dell'anestesista;
- nome del chirurgo;
- ruolo del chirurgo.

Allegati

1. Criteri per la definizione di infezione del sito chirurgico¹⁸⁴

Infezione superficiale

L'infezione si manifesta entro 30 giorni dall'intervento e coinvolge soltanto la cute e il tessuto sottocutaneo nella sede dell'incisione.

Deve verificarsi inoltre **una delle seguenti condizioni**:

- fuoriuscita di materiale purulento dalla porzione superficiale della ferita chirurgica, con o senza conferma del laboratorio;
- isolamento di microrganismi da colture (ottenute in modo asettico) di liquido o tessuto proveniente dalla sede dell'incisione;
- almeno uno dei seguenti segni o sintomi di infezione:
 - dolore spontaneo o dolore alla pressione
 - tumefazione localizzata
 - arrossamento
 - calore
 - riapertura intenzionale della ferita da parte del chirurgo (in questo caso la coltura deve essere positiva)
 - diagnosi di infezione superficiale della ferita formulata dal chirurgo o dal medico curante.

Le seguenti condizioni **non sono considerate infezioni** superficiali del sito chirurgico:

- microascesso dei punti di sutura (infiammazione minima e suppurazione limitata ai punti di sutura);
- infezione in sede di episiotomia o della sede della circoncisione di un neonato[§];
- infezione di una ferita da ustione[§];
- infezione che si estende alla fascia e ai muscoli vicini (vedi infezione profonda).

[§] vengono utilizzati criteri specifici per identificare un'infezione di episiotomia, di circoncisione nel neonato o di una ferita da ustione.

Infezione profonda

L'infezione si manifesta entro 30 giorni dall'intervento in assenza di impianto protesico oppure entro un anno in presenza di impianto protesico, è correlata all'intervento e coinvolge i tessuti molli profondi (per esempio: fascia e muscoli adiacenti).

Deve inoltre verificarsi **almeno una delle seguenti condizioni**:

- fuoriuscita di materiale purulento dalla porzione profonda della ferita ma non dagli organi/spazi limitrofi all'area chirurgica;
- deiscenza spontanea della sede profonda della ferita oppure riapertura intenzionale del chirurgo in presenza di uno dei seguenti segni o sintomi:
 - febbre (>38°C)

- dolore spontaneo localizzato
- dolore alla pressione, e in questo caso la coltura deve essere positiva
- presenza di un ascesso o altri segni di infezione nel corso di un esame diretto, durante un reintervento, oppure mediante esami istopatologici o radiologici
- diagnosi di infezione profonda della ferite formulata dal chirurgo o dal medico curante.

NB: un'infezione che coinvolge sia la porzione superficiali sia la sezione profonda della ferita viene definita come infezione profonda e un'infezione di organi/spazi (che fanno parte dell'area chirurgica) che drena attraverso l'incisione viene definita come infezione profonda.

Infezione che interessa organi e spazi

L'infezione si verifica entro 30 giorni dall'intervento in assenza di impianto protesico oppure entro un anno in presenza di impianto protesico, è correlata all'intervento e coinvolge, oltre alla sede dell'incisione, un qualsiasi distretto anatomico (organo o spazio) che sia stato aperto o manipolato nel corso dell'intervento.

Deve inoltre verificarsi **almeno una delle seguenti condizioni:**

- fuoriuscita di materiale purulento da un tubo di drenaggio posto all'interno di un organo o spazio;
- isolamento di microrganismi da colture (ottenute in modo asettico) di liquido o tessuto provenienti o appartenenti ad organi o spazi;
- presenza di un ascesso o altri segni di infezione osservate all'esame diretto di organi o spazi, durante un reintervento, oppure mediante un esame istopatologico o radiologico;
- viene fatta diagnosi di infezione di organi o spazi da parte del chirurgo o del medico curante.

2. Classificazione delle infezioni di organo o spazio con riferimento al sito specifico di infezione¹⁸⁴

- infezione di una vena o un'arteria
- ascesso mammario o mastite
- infezione dello spazio intervertebrale (disco)
- infezione dell'orecchio, della mastoide
- endocardite
- endometrite
- infezione dell'occhio, che non sia congiuntivite
- infezione del tratto gastrointestinale
- infezione intraddominale, non altrimenti specificata
- infezione intracranica, ascesso cerebrale o della dura
- infezione dell'articolazione o della borsa
- mediastinite
- meningite o ventricolite
- miocardite o pericardite

- infezione della cavità orale (bocca, lingua o gengive)
- osteomielite
- altre infezioni del tratto respiratorio inferiore (ascesso, empiema)
- infezione del tratto riproduttivo maschile o femminile
- sinusite
- ascesso spinale senza meningite
- infezione del tratto respiratorio superiore
- infezione della cupola vaginale

3. Distribuzione della durata di vari interventi per durata superiore al 75° percentile

Gli interventi sono classificati secondo le categorie della National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) nello schema seguente.

Il tempo indica la durata massima oltre la quale l'intervento viene definito prolungato e il rischio di ISC aumentato. Si confrontano i dati NNIS con i dati di uno studio italiano.

Tipo di intervento	Cut point al 75° percentile (ore)	
	NNIS report 2002 ¹³⁵	Studio ASR Regione Emilia ⁷
chirurgia cardiaca	5	
bypass aorto-coronarico con sternotomia incisione in sede extratoracica	5	
bypass aorto-coronarico con sola sternotomia	4	
chirurgia vascolare	3	3
altri interventi di chirurgia cardiaca o vascolare	2	1h 10'
chirurgia toracica	3	3
altri interventi sull'apparato respiratorio	2	
capo e collo	7	
altri interventi otorinolaringoiatrici	3	
mastectomia	3	1h 40'
laparotomia	2	2
riparazione d'ernia	2	1h 10'
chirurgia del colon	3	3
chirurgia di fegato/pancreas	4	
altri interventi sull'intestino	3	2h 05'
nefrectomia	4	2h 30'
prostatectomia	4	2
altri interventi sull'apparato genito-urinario	2	1h 20'
craniotomia	4	5h 15'
shunt ventricolari	2	
altri interventi sul sistema nervoso centrale	4	40'
taglio cesareo	1	51'
isterectomia addominale	2	2
isterectomia vaginale	2	2
altri interventi ostetrici	1	
amputazione d'arto	1	
riduzione aperta di fratture	2	1h 40'
protesi di ginocchio	2	
protesi d'anca	2	1h 42'
laminectomia	2	1h 40'
impianti di altre protesi	3	
altri interventi sul sistema muscolo scheletrico	3	1h 15'
altri interventi sul sistema emolinfatico	3	1h 30'
impianti di cute	3	
splenectomia	2	
altri interventi sul sistema endocrino	3	2h 27'
altri interventi sui tegumenti	2	1
trapianti d'organo	6	

4. Batteri che provocano più frequentemente infezioni del sito chirurgico

Batteri responsabili di infezioni del sito chirurgico in qualsiasi sede anatomica

- *Staphylococcus aureus*
- stafilococchi coagulasi-negativi
- enterococchi
- *Escherichia coli*

Batteri responsabili di infezioni del sito chirurgico in particolari sedi anatomiche

Chirurgia dell'addome

- *Escherichia coli* e altri enterobatteri (*Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*)
- enterococchi
- anaerobi gram-negativi (*Bacteroides fragilis*)

Chirurgia della testa e del collo

- anaerobi gram-positivi (*Peptostreptococcus* spp.)
- streptococchi viridanti

Chirurgia protesica e vascolare

- stafilococchi coagulasi-negativi
- *Staphylococcus aureus*

5. Valutazione dell'aderenza alle regole di prevenzione delle infezioni del sito chirurgico stabilite dai Centers for Disease Control and Prevention

Di seguito viene riportata una lista di aspetti da indagare per valutare il grado di adesione di una unità operativa chirurgica alle raccomandazioni dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico (ISC).

Nella lista sono incluse anche domande che si riferiscono a raccomandazioni negative dei CDC, cioè misure dimostrate non efficaci per prevenire le infezioni e quindi da non adottare (quali, per esempio, i tappetini adesivi o il campionamento microbiologico di routine). In alcuni casi, le informazioni di interesse possono essere reperite recandosi una sola volta in sala operatoria o presso l'Ufficio tecnico e rilevando le caratteristiche strutturali (sistema di ventilazione) o organizzative (esistenza di protocolli, abitudini a eseguire il campionamento microbiologico ambientale, eccetera). In altri casi, le informazioni dovranno invece essere rilevate pianificando un numero di osservazioni commisurato alla frequenza attesa dell'evento: per esempio, per rilevare comportamenti che non sono comuni a tutti gli interventi (come l'avvenuta contaminazione visibile di pavimen-

to/superfici con liquidi biologici durante l'intervento e i successivi comportamenti adottati oppure le pratiche assistenziali nel caso di pazienti diabetici) bisognerà programmare un numero di visite adeguato, in ragione della frequenza attesa dell'evento di interesse o desumere queste informazioni dalla revisione delle cartelle cliniche. La lista di questi riportati di seguito è, quindi, solamente indicativa degli aspetti da esplorare e non vuole rappresentare uno strumento operativo da adottare come tale.

1. Preparazione del paziente

- È stata eseguita la tricomia? Se sì, quando rispetto all'intervento?
- Nei pazienti diabetici vengono eseguiti controlli della glicemia? Quando? In questi pazienti viene effettuata infusione continua di insulina in sala operatoria?
- I pazienti fumatori, quando hanno fumato l'ultima sigaretta prima dell'intervento?
- I pazienti fanno una doccia prima dell'intervento? Se sì, quando rispetto all'intervento?
- L'area dell'incisione chirurgica è stata lavata prima della disinfezione del campo operatorio?

2. Preparazione dell'équipe chirurgica

- Il personale medico/infermieristico della sala operatoria ha le unghie adeguatamente tagliate?
- Tutto il personale coinvolto nell'intervento ha eseguito il lavaggio chirurgico delle mani in modo adeguato?
- Tutto il personale coinvolto nell'intervento ha indossato guanti e camice sterili?

3. Gestione del personale sanitario eventualmente colonizzato o infetto

- Il personale in sala operatoria ha segnalato eventuali segni/sintomi di malattie trasmissibili?
- Nel reparto esistono protocolli specifici per l'allontanamento o la riammissione dal lavoro in caso di infezione trasmissibili del personale di sala operatoria?
- In un determinato periodo qualcuno del personale della sala operatoria è stato allontanato dal lavoro per lesioni cutanee essudative sospette/certe?
- In un determinato periodo è stato allontanato dal lavoro personale della sala operatoria colonizzato con *Staphylococcus aureus* o streptococco di gruppo A (in assenza di una relazione epidemiologica con casi di infezione)?

4. Sistemi di ventilazione

- Nella sala operatoria esiste un sistema di ventilazione a pressione positiva?
- Il numero di ricambi d'aria è ≥ 15 /ora?
- L'aria della sala operatoria viene tutta filtrata?
- L'aria dell'impianto di ventilazione viene immessa dal soffitto per uscire dal pavimento?
- In sala operatoria si usano raggi ultravioletti allo scopo di prevenire ISC?
- Le porte della sala operatoria sono: prevalentemente aperte, prevalentemente chiuse, sempre aperte, sempre chiuse?

5. Pulizia e disinfezione dell'ambiente

- Durante l'intervento si è verificata una contaminazione visibile del pavimento o di altre superfici con materiale organico?
- Se sì, si è provveduto a pulire prima del successivo intervento con un disinfettante approvato dalla apposita commissione?
- Dopo interventi contaminati o sporchi la sala operatoria viene chiusa o sottoposta a pulizie speciali?
- All'ingresso dell'area operatoria sono presenti tappetini adesivi?

6. Campionamento microbiologico ambientale

- Nella sala operatoria viene effettuato un campionamento di routine dell'aria e delle superfici? Se sì, ogni quanto tempo?

7. Sterilizzazione degli strumenti chirurgici

- Esistono protocolli per la sterilizzazione degli strumenti chirurgici?
- Viene utilizzata la sterilizzazione «flash»? Se sì, solo per gli strumenti da riutilizzare immediatamente?

8. Indumenti e teli chirurgici

- In sala operatoria tutto il personale presente aveva la mascherina e la cuffia/copricapo?
- In sala operatoria tutti gli operatori avevano i soprascarpe?
- In sala operatoria tutti gli operatori hanno indossato guanti sterili?
- Durante l'intervento si sono resi necessari camici o teli con effetto barriera? Se sì, erano disponibili?
- Durante l'intervento l'abbigliamento chirurgico si è sporcato o contaminato con sangue o altro materiale biologico? Se sì, è stato cambiato?

9. Asepsi e tecniche chirurgiche

- Nel corso delle manovre diagnostiche/terapeutiche (posizionamento di catetere vascolare, di cateteri da anestesia spinale o epidurale, eccetera) sono state rispettate le norme di asepsi?
- Durante l'intervento è stata fatta una buona emostasi? I tessuti sono stati manipolati con cura? I tessuti devitalizzati ed i corpi estranei sono stati rimossi?
- In caso di sito chirurgico pesantemente contaminato, la ferita è stata lasciata aperta, per portarla a guarigione «per seconda intenzione»?
- È stato posizionato un drenaggio aperto? Il drenaggio è stato rimosso precocemente?

10. Medicazione della ferita

- Per quante ore il protocollo prevede che la ferita chirurgica sia coperta da una medicazione sterile?
- Il protocollo prevede il lavaggio delle mani prima e dopo la medicazione?

Bibliografia

1. Mangram AJ, Horam TC, Pearson ML et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 250-78. Traduzione italiana: P Colombini e PL Viale (a cura di) Linee guida per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico dei Centers for Disease Control and Prevention, 1999. *Giornale italiano delle Infezioni Ospedaliere* 1999; 6: 157-195.
2. Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. The Second National Prevalence Survey of infection in hospitals – overview of the results. *J Hosp Infect* 1996; 32: 175-90.
3. Greco D, Moro ML, Tozzi AE, De Giacomi GV. Effectiveness of an intervention program in reducing postoperative infections. Italian PRINOS Study Group. *Am J Med* 1991 91(3B): 164S-169S.
4. Moro ML, Sommella L, Gialli M, Tavanti L, Ciolli L, Masetti R, Capaccioli L, Torrioli R, Tresalti E, Masi- ni R. Surgical infections surveillance: results of a six-month incidence study in two Italian hospi- tals. *Eur J Epidemiol* 1991 ;7: 641-48.
5. Barana L, Gastaldo L, Maestri F, Sgarella A, Rescigno G, Prati U, Berti A, Mourad Z, Nazari S, Zonta A. Postoperative infections. A prospective analysis of 1.396 cases. *Minerva Chir* 1992;47: 1177-87.
6. Agenzia regionale della sanità, Regione Friuli Venezia Giulia. Programma di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere. Rete di sorveglianza delle infezioni della ferita chirurgica. Report anno 2000. <http://www.sanit.fvg.it/specializza/progetti/allegati/report%20IFC.doc>
7. Regione Emilia Romagna, Agenzia sanitaria regionale, Centro di documentazione per la salute. Infe- zioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia Romagna. ISSN 1591-223x Dossier 63-2002. <http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss/doss63.pdf>
8. Tornqvist IO, Holm SE, Cars O. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. *Scand J Infect Dis* 1990; 74: 94-101.
9. Lorian V. Some effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on bacteria. *Bull NY Acad Med* 1975; 51: 1046-55.
10. Cars O, Odenholt-Tornqvist I. The post-antibiotic sub-MIC effect in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 159-66.
11. Moss F, McNicol MW, McSwiggan DA, Miller DL. Survey of antibiotic prescribing in a district gene- ral hospital. I. Pattern of use. *Lancet* 1981;2:349-52.
12. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP et al. Strategies to pre- vent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospi- tals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-40.
13. Jobe BA, Grasley A, Deveney KE, Deveney CW, Sheppard BC. *Clostridium difficile* colitis: an increa- sing hospital-acquired illness. *Am J Surg* 1995; 169: 480-83.
14. Gould IM, Jappy B. Trends in hospital antibiotic prescribing after introduction of an antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 895-904.
15. Davey P, Napier A, McMillan J, Ruta D. Audit of antibiotic prophylaxis for surgical patients in three hospital trusts in Tayside. *Health Bulletin* 1999; 57: 118-27.
16. Hospital antibiotic control measures in the UK. Working Party of the British Society for Antimicro- bial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 21-42.
17. Moro ML, Gandin C, Bella A, Siepi G, Petrosillo N. Indagine conoscitiva nazionale sulle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere negli ospedali pubblici italiani. Rapporti ISTI- SAN 01/4, ISSN 1123-3117.
18. Dellinger PE, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 422-27.
19. Martin C. Recommendations pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie Actualisation 1999 *Méd Mal Infect* 1999; 29:435-45. <http://www.star.org/consensusantibio.html> (ultima consultazione marzo 2003).

20. Canadian Infectious Diseases Society: Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Can Med Assoc J* 1994; 151: 925-931.
<http://www.cma.ca7cmaj/vol-15170925e.html> (ultima consultazione marzo 2003)
21. Swedish-Norwegian Consensus Group. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a swedish-norwegian consensus conference 1998 *Scand J Infect Dis* 30: 547-557.
22. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1839-88.
<http://www.ashp.org> (ultima consultazione marzo 2003)
23. Recommandations pour l'utilisation prophylactique des antibiotiques en chirurgie. Recommandations du Conseil Supérieur d'Higiène. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement. Bruxelles.
VERLINDEN@health.fgov.be (consultato nel marzo 2003)
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline, July 2000.
www.sign.uk (ultima consultazione marzo 2003).
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN Guidelines: An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines. Edinburgh: SIGN, 1999 (SIGN publication no.39).
26. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomised controlled trials. *Health Technol Assessment South Hampton NY* 1998; 2: 1-110.
27. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Eykyn SJ, Littler WA, McGowan DA et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91: 152-57.
28. Taylor E, Dev V, Shah D et al. Complicated appendicitis: is there a minimum intravenous antibiotic requirement? A prospective randomized trial. *Am Surg* 2000; 66: 887-90.
29. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. *Orthop Clin North Am* 1984; 15: 517-35.
30. McGowan JE. Cost and benefit in control of nosocomial infection: methods for analysis. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 790-97.
31. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963; 24: 111.
32. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, White JW, Emori TG, Hooton TM. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 206-15.
33. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H, Fagerstrom RM. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 1981;305: 795-99.
34. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H Jr, Fagerstrom RM. A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 1981; 305: 795-99.
35. Lidwell OM. Air, antibiotics and sepsis in replacement joints. *J Hosp Infect* 1988; 11: 18-40.
36. Coello R, Glenister H, Fereres J, Bartlett C, Leigh D, Sedgwick J et al. The cost of infection in surgical patients: a case control study. *J Hosp Infect* 1993; 25: 239-50.
37. Davies TW and Cottingham J. The cost of hospital infection in orthopaedic patients. *J Infect* 1979; 1: 329-38.
38. Lynch W, Malek M, Davey PG, Byrne DJ, Napier A. Costing wound infection in a Scottish hospital. *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 163-70.
39. Davey PG, Duncan ID, Edward D, Scott AC. Cost-benefit analysis of cephradine and mezlocillin prophylaxis for abdominal and vaginal hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1170-77.
40. Gold HS, Moellering RC. Antimicrobial drug resistance. *N Engl J Med* 1996; 335: 1445-53.

41. American Society for Microbiology. Report of the ASM Task Force on antimicrobial resistance. Washington: The Society, 1994.
42. Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM. The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 264: 1629-38.
43. Schwartz B, Bell DM, Hughes JM. Preventing the emergence of antimicrobial resistance. A call for action by clinicians, public health officials, and patients. *JAMA* 1997; 278: 944-45.
44. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273: 214-19.
45. Wilcox MH, Smyth ET. Incidence and impact of *Clostridium difficile* infection in the UK, 1993-1996. *J Hosp Infect* 1998; 39: 181-87.
46. Zadik PM, Moore AP. Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1998; 39: 189-93.
47. Wilcox MH, Cuniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1996; 34: 23-30.
48. Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolin R, de Lalla F. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonisation and disease following single dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 208-10.
49. Namias N, Harvill S, Ball S, McKenney MG, Salomone JP, Civetta JM. Cost and morbidity associated with antibiotic prophylaxis in the ICU. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 225-30.
50. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; 101: 2916-21.
51. Kolben M, Mandoki E, Ulm K, Freitag K. Randomized trial of cefotiam prophylaxis in the prevention of postoperative infectious morbidity after elective cesarean section. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 40-42.
52. Harling R, Moorjani N, Perry C et al. A prospective, randomised trial of prophylactic antibiotics versus bag extraction in the prophylaxis of wound infection in laparoscopic cholecystectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2000; 82: 408-10.
53. Tocchi A, Lepre L, Costa G et al.. The need for antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Arch Surg* 2000; 135: 67-70.
54. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *Brit Med J* 1995; 310: 452-54.
55. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1247-54.
56. Monif RG, Lowenkron JD. Temperature and fever in ob-gyn patients. In: G. Pastorek (ed) *Obstetric and gynecologic infectious disease*. New York: Raven Press, 1994.
57. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 1796-801.
58. Kreter B, Woods M. Antibiotic prophylaxis for cardiothoracic operations. Meta-analysis of thirty years of clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 590-99.
59. Fong IW, Baker CB, McKee DC. The value of prophylactic antibiotics in aorta-coronary bypass operations: a double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 908-13.
60. Austin TW, Coles JC, Burnett R, Goldbach M. Aortacoronary bypass procedures and sternotomy infections: a study of antistaphylococcal prophylaxis. *Can J Surg* 1980; 23: 483-85.
61. Penketh AR, Wansbrough-Jones MH, Wright E, Imrie F, Pepper JR, Parker DJ. Antibiotic prophylaxis for coronary artery bypass graft surgery. *Lancet* 1985; 1: 1500.
62. Amoury RA, Bowman FO Jr, Malm JR. Endocarditis associated with intracardiac prostheses. Diagnosis, management, and prophylaxis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51: 36-48.
63. Stein PD, Harken DE, Dexter L. The nature and prevention of prosthetic valve endocarditis. *Am Heart*

- J 1966; 71: 393-407.
64. Ilves R, Cooper JD, Todd TR, Pearson FG. Prospective, randomised, double-blind study using prophylactic cephalothin for major, elective, general thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 813-17.
 65. Aznar R, Mateu M, Miro JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E et al. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 515-18.
 66. Velanovich V. A meta-analysis of prophylactic antibiotics in head and neck surgery. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 429-34.
 67. Dor P, Klustersky J. Prophylactic antibiotics in oral, pharyngeal and laryngeal surgery for cancer:(a double-blind study). *Laryngoscope* 1973; 83; 1992-98.
 68. Becker GD, Parell GJ. Cefazolin prophylaxis in head and neck cancer surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 183-86.
 69. Johnson JT, Yu VL, Myers EN, Muder RR, Thearle PB, Diven WF. Efficacy of two third-generation cephalosporins in prophylaxis for head and neck surgery. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 224-27.
 70. Zijderveld SA, Smeele LE, Kostense PJ, Tuinzing DB. Preoperative antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study. *J Oral Maxillofacial Surgery* 1999; 57: 1403-06.
 71. Govaerts PJ, Raemaekers J, Verlinden A, Kalai M, Somers T, Offeciers FE. Use of antibiotic prophylaxis in ear surgery. *Laryngoscope* 1998; 108: 107-10.
 72. Johnson JT, Wagner RL. Infection following uncontaminated head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 368-69.
 73. Legent F, Arnould JF. Antibiotic prophylaxis in ORL surgery and oral medicine. [French] *Ann Fr Anaesth Reanim* 1994; 13: 5100-09.
 74. Grandis JR, Johnson JT, Vickers RM, Yu VL, Wagener MM, Wagner RL et al. The efficacy of perioperative antibiotic therapy on recovery following tonsillectomy in adults: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 137-42.
 75. Colreavy MP, Nanan D, Benamer M, Donnelly M, Blaney AW, O'Dwyer TP et al. Antibiotic prophylaxis post-tonsillectomy: is it of benefit? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 50: 15-22.
 76. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001439.
 77. Willis AT, Ferguson IR, Jones PH, Phillips KD, Tearle PV, Berry RB. Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections after appendicectomy. *Brit Med J* 1976; 1: 318-21.
 78. Winslow RE, Dean RE, Harley JW. Acute non perforating appendicitis. Efficacy of brief antibiotic prophylaxis. *Arch Surg* 1983; 118: 651-55.
 79. Donovan IA, Ellis D, Gatehouse D, Little G, Grimley R, Armistead S et al. One-dose antibiotic prophylaxis against wound infection after appendicectomy: a randomised trial of clindamycin, cefazolin sodium and a placebo. *Br J Surg* 1979; 66: 193-96.
 80. Koch A, Zippel R, Marusch F et al. Prospective multicenter study of antibiotic prophylaxis in operative treatment of appendicitis. *Dig Surg* 2000; 17: 370-78.
 81. Meijer WS, Schmitz PI, Jeekel J. Meta-analysis of randomised, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg* 1990; 77: 283-90.
 82. Platt R, Zucker JR, Zaleznik DF, Hopkins CC, Dellinger EP, Karchmer AW et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 43-48.
 83. Preclik G, Grune S, Leser HG, Leberherz J, Heldwein W, Machka K et al. Prospective, randomised, double blind trial of prophylaxis with single dose of co-amoxiclav before percutaneous endoscopic gastrostomy. *Brit Med J* 1999; 319: 881-84.
 84. Dormann AJ, Wigglinghaus B, Risius H et al. Antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) - results from a prospective randomized multicenter trial. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 229-34.

85. Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis of randomized, controlled trials of antibiotic prophylaxis before percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3133-36.
86. Polk HC Jr, Lopez-Mayor JF. Postoperative wound infection: a prospective study of determinant factors and prevention. *Surgery* 1969; 66: 97-103.
87. Evans C, Pollock AV. The reduction of surgical wound infections by prophylactic parenteral cephaloridine. A controlled clinical trial. *Br J Surg* 1973; 60: 434-37.
88. Lewis RT, Allan CM, Goodall RG, Lloyd-Smith WC, Marien B, Wiegand FM. Discriminate use of antibiotic prophylaxis in gastroduodenal surgery. *Am J Surg* 1979; 138: 640-43.
89. Bricard H, Deshayes JP, Sillard B, Lefrancois C, Delassus P, Lochu T et al. Antibiotic prophylaxis in surgery of the esophagus.[French] *Ann Fr Anaesth Reanim* 1994; 13: 161-68.
90. Schwetling R, Barlechner E. Is there an indication for general perioperative antibiotic prophylaxis in laparoscopic plastic hernia repair with implantation of alloplastic tissue? [German] *Zentralbl Chir* 1998; 23: 193-95.
91. Javier-Sanchez-Manuel F, Luis-Seco-Gil J, Lozano-Garcia J. Profilaxis antibiotica y reparacion herniaria. Resultado de una revision sistematica cuantitativa. [Antibiotic prophylaxis and hernia repair. Systematic quantitative review results]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 107-13.
92. Yerdel MA, Akin EB, Dolalan S et al. Effect of single-dose prophylactic ampicillin and sulbactam on wound infection after tension-free inguinal hernia repair with polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. *Ann Surg* 2001; 233: 26-33.
93. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, Dellinger EP, Karchmer AW, Bryan CS et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 1990; 322: 153-60.
94. Frantzides CT, Sykes A. A reevaluation of antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 1994; 4: 375-78.
95. Watkin DS, Wainwright AM, Thompson MH, Leaper DJ. Infection after laparoscopic cholecystectomy: are antibiotics really necessary? *Eur J Surg* 1995; 161: 509-11.
96. den Hoed PT, Boelhouwer RU, Veen HF, Hop WC, Bruining HA. Infections and bacteriological data after laparoscopic and open gallbladder surgery. *J Hosp Infect* 1998; 39: 27-37.
97. Garcia N, Kapur S, McClane J, Davis JM. Surgical infections and prophylactic antibiotics: 341 consecutive cases of gall bladder surgery in the era of laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1997; 7: 157-62.
98. Barker FG 2nd. Efficacy of prophylactic antibiotics for craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurgery* 1994; 35: 484-90.
99. Langley JM, LeBlanc JC, Drake J, Milner R. Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: a meta analysis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 98-103.
100. Haines SJ, Walters BC. Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: a meta-analysis. *Neurosurgery* 1994; 34: 87-92.
101. Smaill F, Hofmeyr GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000933.
102. Enkin M, Enkin E, Chalmers I, Hemminki E. Prophylactic antibiotics in association with caesarean section. In: Chalmers I, Enkin MW, Keirse MJNC (eds). *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989 (1246-69).
103. Burrows RF. Review: antibiotic prophylaxis reduces infectious complications in caesarean delivery. *Evidence-Based Medicine* 1999; 4: 179.
104. Bagratee JS, Moodley J, Kleinschmidt I, Zawilski W. A randomised controlled trial of antibiotic prophylaxis in elective caesarean delivery. *Br J Obst Gyn* 2001; 108: 2-148.
105. Chelmow D, Ruehli MS, Huang E. Prophylactic use of antibiotics for nonlaboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 656-61.
106. Rouzi AA, Khalifa F, Ba'aqeel H et al. The routine use of cefazolin in cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 69: 107-12.

107. Tanos V, Rojansky N. Prophylactic antibiotics in abdominal hysterectomy. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 593-600.
108. Mittendorf R, Aronson MP, Berry RE, Williams MA, Kupelnick B, Klickstein A et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1119-24.
109. Allen JL, Rampone JF, Wheeless CR. Use of a prophylactic antibiotic in elective major gynecologic operations. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 218-24.
110. Ledger WJ, Sweet RL, Headington JT. Prophylactic cephaloridine in the prevention of postoperative pelvic infections in premenopausal women undergoing vaginal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 766-74.
111. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 884-90.
112. Glennly AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: a systematic review. *Health Technol Assess* 1999; 3: 21-47.
113. Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet* 1981; 1: 795-96.
114. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *Brit Med J* 1982; 285: 10-14.
115. Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000244.
116. Gillespie WJ, Walenkamp G. Antibiotic prophylaxis for surgery for proximal femoral and other closed long bone fractures (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2000*. Oxford: Update Software.
117. Boxma H, Broekhuizen T, Patka P, Oosting H. Randomised controlled trial of single dose antibiotic prophylaxis in surgical treatment of closed fractures: the Dutch Trauma Trial. *Lancet* 1996; 347: 1133-37.
118. Burnett JW, Gustilo RB, Williams DN, Kind AC. Prophylactic antibiotics in hip fractures. A double-blind, prospective study. *J Bone Joint Surg* 1980; 62: 457-62.
119. Boyd RJ, Burke JF, Colton T. A double blind clinical trial of prophylactic antibiotics in hip fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55: 1251-58.
120. Rubinstein E, Findler G, Amit P, Shaked I. Perioperative prophylactic cephalosporin in spinal surgery. A double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 99-102.
121. Young RF, Lawner PM. Perioperative antibiotic prophylaxis for prevention of postoperative neurosurgical infections. A randomised clinical trial. *J Neurosurg* 1987; 66: 701-05.
122. Ruebush TK II, McConville JH, Calia FM. A double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in patients having transrectal needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1979; 122: 492-94.
123. Crawford ED, Haynes AL Jr, Story MW, Borden TA. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J Urol* 1982; 127: 449-51.
124. Pearle MS, Roehrborn CG. Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Urology* 1997; 49: 679-86.
125. Taylor EW, Lindsay G. Antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate with reference to the influence of preoperative catheterisation. *J Hosp Infect* 1988; 12: 75-83.
126. Hargreave TB, Botto H, Rikken GH, Hindmarsh JR, McDermott TE, Mjølnerod OK et al. European collaborative study of antibiotic prophylaxis for transurethral resection of the prostate. *Eur Urol* 1993; 23: 437-43.
127. Slavis SA, Miller JB, Golji H, Dunshee CJ. Comparison of single-dose antibiotic prophylaxis in uncomplicated transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1992; 147: 1303-06.
128. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analy-

- sis. *J Urology* 2002; 167: 2-577.
129. Delavierre D, Huiban B, Fournier G, Le Gall G, Tande D, Mangin P. The value of antibiotic prophylaxis in transurethral resection of bladder tumours. Apropos of 61 cases. [French] *Prog Urol* 1993; 3: 577-82.
 130. Sonne-Holm S, Boeckstyns M, Menck H, Sinding A, Leicht P, Dichmann O et al. Prophylactic antibiotics in amputation of the lower extremity for ischemia. A placebo-controlled, randomized trial of cefoxitin. *J Bone Joint Surg* 1985; 67: 800-03.
 131. Kaiser AB, Clayson KR, Mulherin JL Jr, Roach AC, Allen TR, Edwards WH et al. Antibiotic prophylaxis in vascular surgery. *Ann Surg* 1978; 188: 283-89.
 132. Pitt HA, Postier RG, MacGowan AW, Frank LW, Surmak AJ, Sitzman JV et al. Prophylactic antibiotics in vascular surgery. Topical, systemic, or both? *Ann Surg* 1980; 192: 356-64.
 133. McGowan JE. Cost and benefit of perioperative antimicrobial prophylaxis: methods for economic analysis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 879-89.
 134. Draft guideline for the prevention of surgical site infection, 1998 –CDCS. Notice. *Fed Regist* 1998; 63: 33167-92.
 135. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data summary from January 1992 to June 2002. *Am J Infect Control* 2002; 30: 458-75.
 136. Maki DG. Comparative study of cefazolin, cefamandole and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and vascular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1423-34. 184.
 137. Periti P, Mazzei T. Generalità di chemioprolifassi antimicrobica in chirurgia. *Chemioterapia* 1987; 6 (3): 196-201
 138. Adkinson NF Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 567-72.
 139. Anon. Penicillin allergy in childhood. *Lancet* 1989; 25: 420.
 140. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159-88.
 141. Whitby M, Johnson BC, Atkinson RL, Stuart G. The comparative efficacy of intravenous cefotaxime and trimethoprim/sulfamethoxazole in preventing infection after neurosurgery: a prospective, randomized study. *Brisbane Neurosurgical Infection Group Br J Neurosurg* 2000; 14: 13-18.
 142. Zhu XL, Wong WK, Yeung WM et al. A randomized, double-blind comparison of ampicillin/sulbactam and ceftriaxone in the prevention of surgical-site infections after neurosurgery. *Clin Ther* 2001; 23: 1281-91.
 143. Saginur R, Croteau D, Bergeron MG. Comparative efficacy of teicoplanin and cefazolin for cardiac operation prophylaxis in 3.027 patients. The ESPRIT Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 1120-30.
 144. Kriaras I, Michalopoulos A, Turina M, Geroulanos S. Evolution of antimicrobial prophylaxis in cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 440-46.
 145. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, Bar-El Y, Adler Z, kertzman V, Cohen O, Milo S. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thor Cardiovasc Surg* 2002; 123: 326-32.
 146. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, Tablan OC, Duma RJ, Gaynes RP et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234-40.
 147. Ballow CH, Schentag JJ. Trends in antibiotic utilisation and bacterial resistance. Report of the National Nosocomial Resistance Surveillance Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 37S-42S.
 148. Salminen US, Viljanen TU, Valtonen VV, Ikonen TE, Sahlman AE, Harjula AL. Ceftriaxone versus vancomycin prophylaxis in cardiovascular surgery. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 287-90.
 149. Sanderson PJ. Prophylaxis in orthopaedic implant surgery -should we use a glycopeptide? *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 322-25.
 150. Scottish Office Department of Health. Hospital acquired infection – a framework for a national system of surveillance for the NHS in Scotland. Edinburgh:Scottish Office, 1999.

151. Marroni M, Cao P, Fiorio M, Maghini M, Lenti M, Repetto A, Menichetti F. Prospective, randomized, double-blind trial comparing teicoplanin and cefazolin as antibiotic prophylaxis in prosthetic vascular surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 175-78.
152. Periti P, Stringa G, Mini E. Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. Italian Study Group for Antimicrobial Prophylaxis in Orthopedic Surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 113-19.
153. Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H. Comparison of vancomycin and cefuroxime for infection prophylaxis in coronary artery bypass surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 234-39.
154. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) US Department of Health and Human Service, Centers for Disease Control and Prevention, September 1995. <http://www.cdc.gov/drugresistance/technical/clinical.htm>
155. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesions. *Surgery* 1961; 50: 161-68.
156. Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG, Gorbach SL. Experimental intra-abdominal abscesses in rats: development of an experimental model. *Infect Immun* 1974;10: 1250-55.
157. Bagley DH, Herlihy E, McGuire EJ. Infections and antibiotic prophylaxis in the fulgurated rat bladder. *Invest Urol* 1980; 17: 277-283.
158. Classen DC, Evans RS, Pestonik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 281-86.
159. van Dijk-van Dam MS, Moll FL, de Letter JA, Langemeijer JJ, Kuks PF. The myth of the second prophylactic antibiotic dose in aortoiliac reconstructions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 428-30.
160. Vuorisalo S, Pokela R, Syrjala H. Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for coronary artery bypass surgery? An analysis of peri- and postoperative serum cefuroxime and vancomycin levels. *J Hosp Infect* 1997; 37: 237-47.
161. Cuthbertson AM, McLeish AR, Penfold JC, Ross H. A comparison between single and double dose intravenous Timentin for the prophylaxis of wound infection in elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 151-55.
162. Scher KS. Studies on the duration of antibiotic administration for surgical prophylaxis. *Am Surg* 1997; 63: 59-62.
163. Stone H.H. Basic principles in the use of prophylactic antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (B): 33S.
164. Levy M, Egersegi P, Strong A, Tessoro A, Spino M, Bannatyne R et al. Pharmacokinetic analysis of cloxacillin loss in children undergoing major surgery with massive bleeding. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1150-53.
165. Wollinsky KH, Buchele M, Oethinger M, Kluger P, Mehrkens HH, Marre R et al. Influence of hemodilution on cefuroxime levels and bacterial contamination of intra- and postoperative processed wound blood during hip replacement. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1996; 33: 191-95.
166. van Lindert AC, Giltaij AR, Derksen MD, Alsbach GP, Rozenberg-Arska M, Verhoef J. Single-dose prophylaxis with broad-spectrum penicillins (piperacillin and mezlocillin) in gynecologic oncological surgery, with observation on serum and tissue concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 36: 137-45.
167. Sue D, Salazar TA, Turley K, Guglielmo BJ. Effect of surgical blood loss and volume replacement on antibiotic pharmacokinetics. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 857-59.
168. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91: 152-57.
169. McDonald M, Grabsch E, Marshall C, Forbes A. Single-versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust NZ J Surg* 1998; 68: 388-96.
170. Wymenga A, van Horn J, Theeuwes A, Muijtjens H, Slooff T. Cefuroxime for prevention of post-

- perative coxitis. One versus three doses tested in a randomized multicenter study of 2,651 arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1992; 63: 19-24.
171. Zelenitsky SA, Silverman RE, Duckworth H, Harding GK. A prospective, randomized, double-blind study of single high dose versus multiple standard dose gentamicin both in combination with metronidazole for colorectal surgical prophylaxis. *J Hosp Infect* 2000; 46: 135-40
 172. Patacchiola F, Di Paolantonio L, Palermo P, Di Stefano L, Mascaretti G, Moscarini M. Profilassi antibiotica delle complicanze infettive dopo taglio cesareo. Nostra esperienza. [Antibiotic prophylaxis of infective complications after cesarean section. Our experience]. *Minerva Ginecol* 2000; 52: 385-89.
 173. Hall JC, Christiansen KJ, Goodman M, Lawrence-Brown M, Prendergast FJ, Rosenberg P et al. Duration of antimicrobial prophylaxis in vascular surgery. *Am J Surg* 1998; 175: 87-90.
 174. Steering Group of the Second National Prevalence Survey. National prevalence survey of hospital acquired infections: definitions. *J Hosp Infect* 1993; 24: 69-76.
 175. Crowe MJ, Cooke EM. Review of case definitions for nosocomial infection -towards a consensus. Presentation by the Nosocomial Infection Surveillance Unit (NISU) to the Hospital Infection Liaison Group, subcommittee of the Federation of Infection Societies (FIS). *J Hosp Infect* 1998; 39: 3-11.
 176. Gatell JM, Garcia S, Lozano L, Soriano E, Ramon R, SanMiguel JG. Perioperative cefamandole prophylaxis against infections. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 1189-93.
 177. Davey P, Dodd T, Kerr S, Malek M. Audit of IV antibiotic administration. *Pharm J* 1999; 244: 793-96.
 178. Au P, Salama S, Rotstein C. Implementation and evaluation of a preprinted perioperative antimicrobial prophylaxis order form in a teaching hospital. *Can J Infect Dis* 1998; 9: 157-66.
 179. Soumerai SB, Avorn J, Taylor WC, Wessels M, Maher D, Hawley SL. Improving choice of prescribed antibiotics through concurrent reminders in an educational order form. *Med Care* 1993; 31: 552-58.
 180. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1988; 157: 869-76.
 181. Girotti MJ, Fodoruk S, Irvine-Meek J, Rotstein OD. Antibiotic handbook and preprinted perioperative order forms for surgical antibiotic prophylaxis: do they work? *Can J Surg* 1990; 33: 385-88.
 182. Martin C, Pourriat JL. Quality of perioperative antibiotic administration by French anaesthetists. *J Hosp Infect* 1998; 40: 47-53.
 183. Dobranski S, Lawley DI, McDermott I, Selby M, Ausobsky JR. The impact of guidelines on peri-operative antibiotic administration. *J Clin Pharm Therap* 1991; 16: 19-24.
 184. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 606-08.